

# **T H È S E**

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

**Grégoire DETERME**

Le 12 Décembre 2016

---

**Bisphénol A en Odontologie : données actuelles**

Directeur de thèse : Docteur Sabine Joniot

---

## **JURY**

Président :

Professeur Franck DIEMER

Assesseur :

Docteur Véronique GAYRARD

Assesseur :

Docteur Sabine JONIOT

Assesseur :

Docteur Olivier HAMEL

ANNÉE : 2016

2016-TOU3-3085

# **T H È S E**

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

par

**Grégoire DETERME**

Le 12 Décembre 2016

---

**Bisphénol A en Odontologie : données actuelles**

Directeur de thèse : Docteur Sabine Joniot

---

## **JURY**

Président :

Professeur Franck DIEMER

Assesseur :

Professeur Véronique GAYRARD

Assesseur :

Docteur Sabine JONIOT

Assesseur :

Docteur Olivier HAMEL

➔ **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 :***

Professeurs d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Adjoints d'Enseignement :

***Mme BAILLEUL-FORESTIER***

Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme VALERA

Mme DARIES, Mr MARTY

Mr DOMINÉ

**56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE**

***Chef de la sous-section :***

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Assistant Associé :

***Mr BARON***

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

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Mr BOYADZHIEV

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

***Chef de la sous-section :***

Professeurs d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistant :

Adjoints d'Enseignement :

***Mr HAMEL***

Mme NABET, Mr SIXOU

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Mlle BARON

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, Mr ANDUZE-ACHER  
**Adjoints d'Enseignement :** Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER, Mr BARRE

### **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,  
**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,

### **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, Mme PECQUEUR  
**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. EMONET-DENAND, Mr. KNAFO, Mme. SELVA, Mme. ROSCA  
**Adjoints d'Enseignement :** Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GHRENASSIA,  
Mme. LACOSTE-FERRE, Mr. POGEANT, 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. CANCEILL, Mme. GARNIER, Mr. OSTROWSKI  
**Adjoints d'Enseignement :** Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mme MAGNE, 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 17 novembre 2016

## Remerciements

### **À Solenn,**

Merci pour toute l'aide que tu m'as apportée. Merci de m'avoir tant encouragé, merci pour ces heures de relectures et de Photoshop. Cette thèse c'est aussi un peu la tienne.

Merci pour tout ce que tu fais pour moi au quotidien. Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée et tu fais de moi quelqu'un de meilleur. Je ne pourrai pas vivre sans toi. Je t'aime.

### **À mes parents,**

Merci à vous deux pour tout ce que vous avez fait pour moi tout au long de ma vie. Vous avez toujours été présents, prêts à me soutenir et à me combler de votre amour. C'est grâce à la lueur que je vois dans vos yeux quand vous me regardez que j'arrive à avoir confiance en moi. Tout ce que j'ai et ce que je suis aujourd'hui c'est grâce à vous. Vous pouvez être fiers parce que vous êtes les meilleurs parents du monde.

### **À mes frères,**

Je suis très fier des hommes que vous êtes en train de devenir. Vous êtes très différents mais vous êtes tous les deux des personnes fantastiques. Continuez sur cette voie en gardant toujours ce grand cœur qui vous caractérise. Vous pourrez toujours compter sur moi. Je vous aime.

### **À ma famille,**

Je suis heureux d'avoir une famille merveilleuse sur laquelle je sais que je peux compter. On ne choisit pas sa famille, la vie est un grand jeu de hasard, mais moi j'ai tiré le gros lot. Chaque moment passé avec chacun d'entre vous est un moment précieux que je chéris particulièrement. Je suis fier de vous présenter mon travail, et espère vous rendre fiers de moi.

### **À mes amis,**

J'aime à croire qu'on peut évaluer une personne à la qualité de ses amis. Et quand je pense à vous tous, j'en ai les chevilles qui gonflent ! J'ai eu beaucoup de chance dans ma vie de rencontrer des personnes fantastiques. Chacun(e) d'entre vous m'a permis de me construire toujours un peu plus et je veux vous garder à mes côtés tout au long de ma vie.

## ***A notre Président du Jury,***

Monsieur le Professeur Franck DIEMER,

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Responsable de la sous-section d'Odontologie Conservatrice, Endodontie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- D.E.A. de Pédagogie (Education, Formation et Insertion) Toulouse Le Mirail
- Docteur de l'Université Paul Sabatier
- Responsable du Diplôme Inter Universitaire d'Endodontie à Toulouse
- Habilitation à diriger des recherches (H.D.R.)
- Vice-président de la Société Française d'Endodontie
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.*

*Merci pour toutes ces années d'études pendant lesquelles j'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement. Grâce à votre pédagogie, juste milieu entre autorité et bienveillance, vous faites partie des personnes qui nous ont donné goût à cette profession et vous avez su attiser notre envie d'apprendre.*

*Puissez-vous trouver dans cet ouvrage notre sincère gratitude et notre profond respect.*

## ***A notre jury,***

Madame le Professeur Véronique Gayrard,

- Professeur de physiologie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- Docteur d'université
- Habilitation à diriger des recherches
- Ingénieur agronome

*Nous aimerions vous faire part de notre grande reconnaissance pour votre soutien tout au long de ce travail, et jusqu'à notre soutenance : c'est pour nous un honneur que vous ayez accepté de participer à notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions infiniment pour tout le temps que vous nous avez accordé, l'accueil chaleureux à chaque fois que nous avons sollicité votre aide et les conseils précieux que vous nous avez prodigués.*

*Vos nombreuses connaissances et vos travaux sur le Bisphénol A apportent des éléments indispensables à cette thèse.*

*Voyez en cette dernière l'expression de nos remerciements les plus sincères.*

## ***A notre directrice de thèse,***

Madame le Docteur JONJOT Sabine,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie
- Vice-doyen de la Faculté de chirurgie dentaire de Toulouse
- Responsable de la sous-section « Sciences Anatomiques et physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie »
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Docteur d'Etat en Odontologie
- Habilitation à diriger des recherches (HDR)
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

*Nous tenons à vous remercier pour la confiance que vous nous avez accordée en acceptant de diriger cette thèse, pour vos multiples conseils et pour le temps consacré à encadrer cette thèse.*

*Nous souhaitons vous dire à quel point nous avons apprécié votre patience, votre grande disponibilité et vos qualités d'écoute et de compréhension en toute circonstance.*

*Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir donné envie de rédiger une thèse sur ce sujet d'actualité si intéressant.*

*Merci pour tout le temps que vous consacrez à cette faculté et à notre enseignement.*

*Voyez en ce travail l'expression de nos remerciements les plus sincères et de notre profond respect.*



## ***A notre jury,***

### Monsieur le Docteur Olivier Hamel,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie, d'Enseignement et de Recherches Dentaires
- Responsable de la sous-section « Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale »
- Enseignant-chercheur au Laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine Légale de la Faculté de Médecine de l'Université Paris Descartes (EA 4569)
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Spécialiste Qualifié « Médecine Bucco-Dentaire »
- Docteur de l'Université Paris Descartes
- Habilitation à Diriger des Recherches
- Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

*Nous tenons à vous exprimer notre gratitude pour avoir aimablement accepté de siéger dans ce jury.*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissant pour votre bienveillance et votre patience. Cela a été un réel plaisir de travailler en clinique avec vous tout au long de notre sixième année, merci pour l'ambiance de travail très agréable que vous avez su y instaurer.*

*Nous espérons que cette thèse aura suscité votre intérêt, veuillez y trouver l'expression de notre sincère estime.*

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b><u>I.</u> LE BISPHENOL A.....</b>	<b>7</b>
<b>I.1. QU'EST CE QUE LE BISPHENOL A ? .....</b>	<b>7</b>
I.1.1. HISTOIRE.....	7
I.1.2. FICHE TECHNIQUE .....	8
<b>I.2. EXPOSITION.....</b>	<b>9</b>
I.2.1. PRODUCTION ET UTILISATION .....	9
I.2.2. CONTAMINATION .....	11
<b>I.3. REGLEMENTATION.....</b>	<b>13</b>
I.3.1. L'UNION EUROPEENNE.....	13
I.3.2. LA FRANCE .....	14
<b><u>II.</u> RAPPELS.....</b>	<b>16</b>
<b><u>II.1.</u> RAPPELS SUR LES HORMONES.....</b>	<b>16</b>
<b><u>II.2.</u> RAPPELS SUR LES RECEPTEURS NUCLEAIRES .....</b>	<b>17</b>
<b><u>II.3.</u> RAPPELS SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN.....</b>	<b>18</b>
<b><u>II.4.</u> QU'EST CE QU'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN ? .....</b>	<b>20</b>
<b><u>II.5.</u> RAPPELS SUR L'ADN.....</b>	<b>21</b>
<b><u>III.</u> MODE D'ACTION DU BPA.....</b>	<b>23</b>
<b><u>III.1.</u> ETUDES / DIFFICULTES / FAIBLESSES METHODOLOGIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b><u>III.2.</u> PHARMACOCINETIQUE .....</b>	<b>25</b>
III.2.1. PORTES D'ENTREE.....	25
III.2.2. METABOLISME ET ELIMINATION .....	25
III.2.2.1. La théorie Volkel .....	25
III.2.2.2. Les autres théories.....	27
III.2.2.3. Chez le fœtus et pendant la petite enfance .....	28
<b><u>III.3.</u> NOTIONS DE DOSES .....</b>	<b>29</b>

III.3.1.	DOSE REPONSE MONOTONE ET NON-MONOTONE .....	29
III.3.2.	FAIBLES DOSES .....	31
III.3.3.	EFFET COCKTAIL .....	33
<b>III.4.</b>	<b>ACTION SUR LES RECEPTEURS .....</b>	<b>35</b>
III.4.1.	RECEPTEURS AUX GESTROGENES .....	35
III.4.2.	RECEPTEURS NUCLEAIRES.....	36
III.4.3.	VOIE NON GENOMIQUE .....	37
<b>III.5.</b>	<b>ACTION SUR LES HORMONES .....</b>	<b>38</b>
<b>III.6.</b>	<b>MODIFICATIONS EPIGENETIQUES.....</b>	<b>40</b>
<b>IV.</b>	<b>EFFETS.....</b>	<b>41</b>
<b>IV.1.</b>	<b>CANCERIGENE .....</b>	<b>41</b>
<b>IV.2.</b>	<b>SUR LE CERVEAU ET LE COMPORTEMENT .....</b>	<b>41</b>
<b>IV.3.</b>	<b>SUR LA REPRODUCTION .....</b>	<b>42</b>
IV.3.1.	CHEZ LA FEMME.....	42
IV.3.2.	CHEZ L’HOMME .....	43
<b>IV.4.</b>	<b>SUR L’OBESITE.....</b>	<b>43</b>
<b>IV.5.</b>	<b>SUR LE DIABETE .....</b>	<b>44</b>
<b>IV.6.</b>	<b>SUR L’ASTHME .....</b>	<b>45</b>
<b>IV.7.</b>	<b>SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE .....</b>	<b>45</b>
<b>IV.8.</b>	<b>SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE.....</b>	<b>46</b>
<b>IV.9.</b>	<b>SUR L’EMAIL.....</b>	<b>46</b>
<b>IV.10.</b>	<b>SYNTHESE ET EVALUATION DES RISQUES.....</b>	<b>50</b>
<b>V.</b>	<b>LE BPA EN ODONTOLOGIE.....</b>	<b>52</b>
<b>V.1.</b>	<b>RAPPEL SUR LES COMPOSITES.....</b>	<b>52</b>
V.1.1.	LA MATRICE ORGANIQUE .....	52
V.1.1.1.	Les monomères .....	53
•	Le bis-GMA et ses dérivés .....	53
•	Les polyuréthanes .....	55
V.1.1.2.	Les contrôleurs de viscosité.....	57
V.1.1.3.	Les agents de polymérisation.....	57
V.1.1.4.	Les inhibiteurs de prise.....	58
V.1.2.	LES CHARGES .....	58
V.1.2.1.	Rôle.....	58

V.1.2.2. Nature des charges.....	59
• Charges minérales.....	59
• Charges organiques.....	59
• Charges organo-minérales.....	59
V.1.2.3. Dimension des charges.....	59
V.1.3. L'AGENT DE COUPLAGE .....	61
<b><u>V.2.</u> LES ADHESIFS .....</b>	<b>62</b>
V.2.1. CLASSIFICATION (206,209).....	62
V.2.1.1. M&R.....	62
V.2.1.2. SAM .....	63
V.2.2. COMPOSITION .....	63
V.2.2.1. Le primer .....	63
V.2.2.2. La résine adhésive .....	63
V.2.3. FORCE D'ADHESION .....	64
V.2.4. MOYENS POUR AMELIORER L'ADHESION.....	64
<b><u>V.3.</u> LES COLLES .....</b>	<b>65</b>
V.3.1. COLLE SANS POTENTIEL ADHESIF PROPRE .....	65
V.3.2. COLLE AVEC POTENTIEL ADHESIF PROPRE .....	65
V.3.2.1. Colle 4-Meta .....	65
V.3.2.2. Colle MDP .....	65
V.3.3. COLLE AUTO-ADHESIVE .....	66
V.3.4. SCELLEMENT ADHESIF .....	66
<b><u>V.4.</u> LES CVIMAR.....</b>	<b>67</b>
<b><u>V.5.</u> LES RESINES DE DUPLICATION .....</b>	<b>67</b>
<b><u>V.6.</u> TOXICITE.....</b>	<b>68</b>
V.6.1. RELARGAGE/DEGRADATION COMPOSITE .....	68
V.6.1.1. Mécanisme .....	68
V.6.1.2. Etudes .....	70
V.6.2. EFFETS OBSERVES/SUSPECTES.....	71
V.6.3. INFLUENCE DU TYPE DE COMPOSITE.....	72
V.6.4. IMPORTANCE DE L'ADHESION .....	73
V.6.5. IMPORTANCE DE LA POLYMERISATION.....	73
V.6.5.1. La thermopolymérisation en laboratoire .....	75
V.6.5.2. Les facteurs influençant la photopolymérisation.....	75

<b><u>VI. LES ALTERNATIVES.....</u></b>	<b>80</b>
<b><u>VI.1. LES COMPOSITES A BASE DE METHACRYLATE .....</u></b>	<b>80</b>
VI.1.1. UDMA .....	80
VI.1.2. HEMA.....	80
VI.1.3. UEDMA .....	81
<b><u>VI.2. LES SILORANES .....</u></b>	<b>81</b>
VI.2.1. DE QUOI S'AGIT-IL ? .....	81
VI.2.2. PROPRIETES .....	83
<b><u>VI.3. LES ORMOCER®.....</u></b>	<b>84</b>
VI.3.1. DE QUOI S'AGIT-IL ? .....	84
VI.3.2. PROPRIETES .....	88
<b><u>CONSEILS.....</u></b>	<b>90</b>
<b><u>CONCLUSION.....</u></b>	<b>92</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE .....</u></b>	<b>94</b>

## Introduction

Le Bisphénol A, ou BPA, est un composant synthétique utilisé dans la fabrication des plastiques depuis les années 50. Grâce à ses propriétés, il est également utilisé dans une multitude d'autres produits et composants, ainsi que dans de nombreux domaines. Petit à petit il a su se rendre indispensable, et on observe aujourd'hui son omniprésence dans notre environnement, et la quasi-totalité des hommes présenteraient du BPA en plus ou moins grande quantité dans l'organisme. Ce composant est notamment très utilisé dans la pratique dentaire : en effet, le BPA et ses dérivés sont présents dans près de 80% des composites utilisés en odontologie.

Au cours des années 2000, la communauté scientifique a commencé à s'intéresser aux risques que le BPA pourrait représenter pour la santé, notamment à faible dose et chez le fœtus et les jeunes enfants. On considérait jusqu'alors qu'il était complètement neutralisé et éliminé par l'organisme, et n'était donc pas toxique pour l'Homme.

Depuis 2010, certains états et organisations multiplient les recherches et mettent en place, par précaution, des réglementations concernant l'utilisation du BPA, notamment dans le matériel de puériculture, comme par exemple les biberons. Le Bisphénol A est désormais pointé du doigt et mis sur le devant de la scène.

Mais aujourd'hui qu'en est-il du Bisphénol A et de son utilisation ? Les soupçons qui pèsent sur lui sont-ils justifiés ? Est-il effectivement dangereux ou est-ce la machine médiatique qui s'est emballée sans raison ? Les chirurgiens-dentistes sont-ils concernés ? La pratique de l'odontologie doit-elle évoluer en conséquence, et si oui, comment ?

Nous allons tenter de répondre à ces questions en nous intéressant dans un premier temps à l'histoire et aux caractéristiques du Bisphénol A. Après quelques rappels, nous nous intéresserons à son métabolisme et son modèle d'action chez l'homme, pour ensuite relever dans la littérature les effets toxiques qu'il serait susceptible d'avoir.

Dans un second temps nous nous intéresserons plus particulièrement au BPA dans l'odontologie : nous passerons au crible les matériaux concernés, analyserons les études sur le sujet pour obtenir des réponses quant à sa libération et sa toxicité, et listerons les facteurs qui pourraient influencer sur ces derniers éléments.

Pour finir, nous observerons les substituts possibles pour les dentistes et verrons comment le Bisphénol A doit être pris en compte dans la pratique dentaire.

## I. Le Bisphénol A

### I.1. Qu'est ce que le bisphénol A ?

#### I.1.1. Histoire

Le Bisphénol A (BPA) a été synthétisé pour la première fois par Dianin en 1891 et son potentiel oestrogénique fut découvert en 1936 (1). C'est l'un des plus vieux composants synthétiques connu pour son activité endocrine mais il ne fut pas utilisé pour cela. En effet, rapidement, d'autres produits chimiques avec un potentiel oestrogénique bien plus fort ont été découverts. Par la suite, le BPA fut utilisé pour ses propriétés de réticulation dans l'industrie des plastiques polycarbonate et des résines époxy (2,3). Les avantages qu'apporte le plastique en termes de coût de production, de facilité de mise en œuvre, de solidité, de poids, etc., en font un matériau très utilisé dès sa découverte. Il a largement servi à la démocratisation de nombreux produits et a permis la mise en place de la société de consommation telle que nous la connaissons, c'est pourquoi il est tant répandu de nos jours. Or le BPA, grâce à ses propriétés, a su s'imposer comme l'un des éléments principaux de la composition de ces matériaux plastiques et est donc omniprésent dans notre quotidien (2).

Les premiers effets néfastes du BPA ont été observés pour la première fois en 1987 par Anna Soto et Carlos Sonnenschein. Suite à une expérience sur des inhibiteurs de cellules cancéreuses, ils ont mis en lumière le probable rôle d'initiateur que jouait le BPA sur les cellules cancéreuses. Par la suite, David Feldman en 1993 et Patricia Hunt en 1998, se sont rendu compte de la contamination de leurs expériences par du bisphénol A présent dans le matériel de l'étude (4).



Les années 2000 ont vu fleurir un grand nombre d'études mettant en avant la possible toxicité du BPA. Le débat s'est animé jusqu'à devenir une vraie polémique quand le sujet a été médiatisé. Les gouvernements sont intervenus en mettant en place un certain nombre de réglementations et en commandant des analyses d'expert. L'histoire n'est pas terminée et aujourd'hui le BPA est encore surveillé de près.

### I.1.2. Fiche technique

Le BPA est synthétisé par la condensation de phénols avec de l'acétone en présence d'un catalyseur. Il fait partie de la famille des Bisphénols qui font eux-mêmes partie de la famille des diphenylalcanes hydroxylés. Tous les bisphénols ont une structure similaire constituée de deux cycles aromatiques (phényles) liés par un pont carbone. Le pont carbone du BPA est associé à deux groupes méthyles (soit 4,4'-dihydroxy-2,2'-diphénylpropane ou 4,4'-isopropylidenediphenol) (5,6).

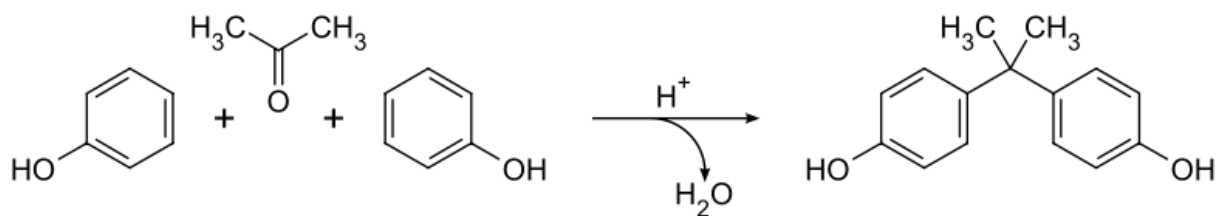


Figure 1 : Réaction de formation du Bisphénol A

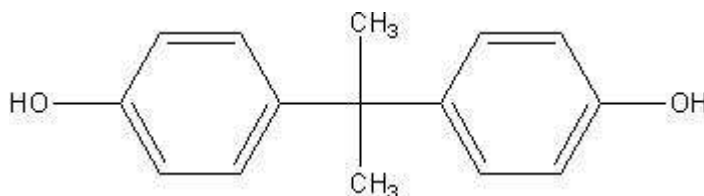


Figure 2 : Formule semi-développée du Bisphénol A

## I.2. Exposition

### I.2.1. Production et utilisation

Le Bisphénol A est largement utilisé comme additif dans de nombreux matériaux pour les propriétés qu'il apporte : dureté, résistance à la température, transparence, légèreté(7).

C'est ainsi qu'il est devenu l'un des matériaux chimiques les plus produits au monde avec un volume estimé à plus de 4500 kilotonnes en 2011 (8).

Il est utilisé principalement comme monomère pour la synthèse de polymères comme les polycarbonates (plus de 70%) et comme réactif dans la synthèse de résines comme les résines époxy (environ 20%). On le retrouve également comme additif dans les polyamides, réactif pour la fabrication de retardateurs de flamme, révélateur pour papiers thermiques, antioxydant dans l'industrie automobile ou dans les polychlorures de vinyle, dans l'industrie des peintures ou encore dans du matériel médical comme les composites et les ciments dentaires (1,5).

C'est du fait de cette grande diversité d'utilisation que le BPA est si largement présent dans notre environnement. On en retrouve dans les bouteilles en plastique, les emballages en plastique souple, les couvercle des pots en verre, les boîtes de conserve (couche de protection à l'intérieur de la boîte de conserve, protégeant le métal de la rouille), dans les vernis des ustensiles de cuisine en céramique, dans les biberons, dans l'électroménager, sur les tickets de caisse, dans les matériaux de construction, dans le matériel électrique et électronique, dans les voitures, et dans bien d'autres domaines (1,5,9).

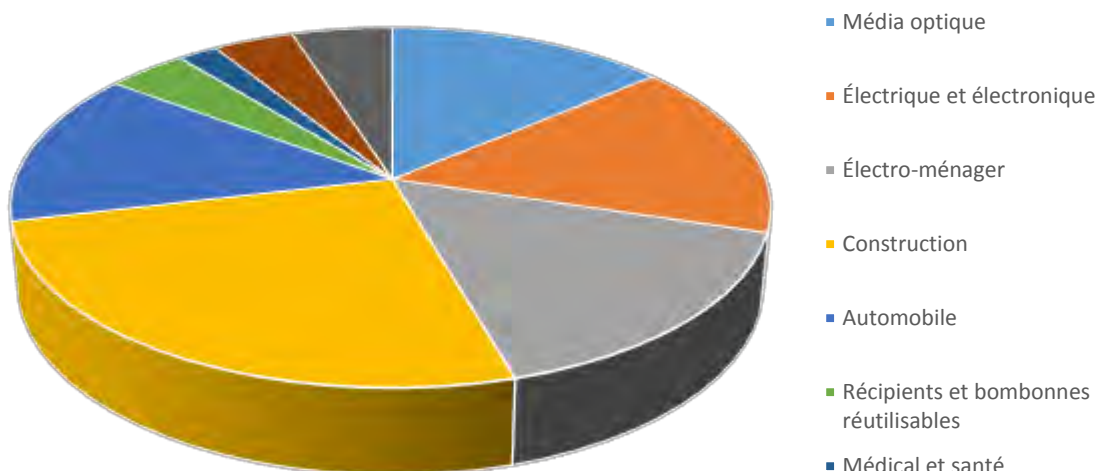


Figure 3 : Domaines d'utilisation des polycarbonates en 2011 (10)

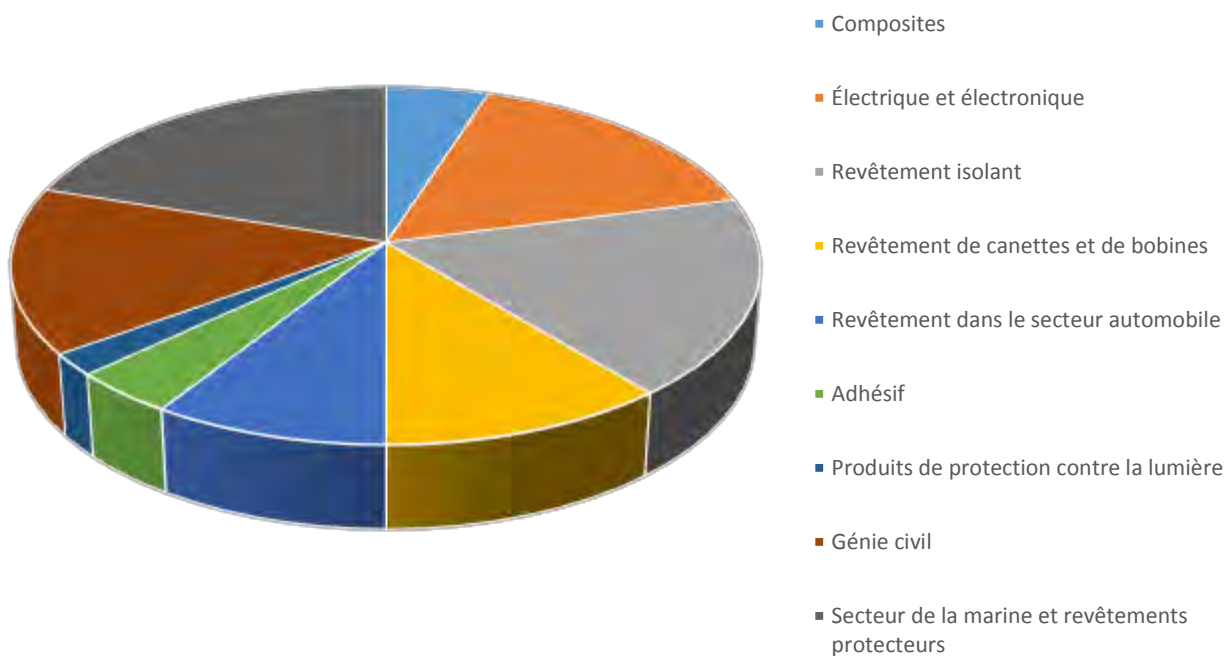


Figure 4 : Domaines d'utilisation des résines époxydes en 2011 (10)

## I.2.2. Contamination

Quand les molécules de BPA sont polymérisées, elles se lient à l'ensemble par des liaisons ester. Ces dernières sont sensibles à l'hydrolyse, et ce phénomène est accéléré par la chaleur et le contact avec des substances acides ou basiques. Ainsi, les matériaux à base de BPA qui sont régulièrement lavés, chauffés, qui subissent des coups ou qui sont au contact d'un contenu acide, comme un soda par exemple, vont relarguer du BPA par hydrolyse de ces liaisons (6,11).

La principale source d'exposition de l'homme au BPA serait alimentaire. Cela est dû à la présence de BPA dans beaucoup de contenants alimentaires comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent. On l'explique également par la pollution de l'environnement, mais dans une proportion moindre puisque le BPA s'élimine rapidement dans l'air, et migre peu dans les sols. Il est en revanche en proportion non négligeable dans l'eau. Où il se retrouve à cause des eaux usées et des eaux polluées déversées par les usines (6,12).

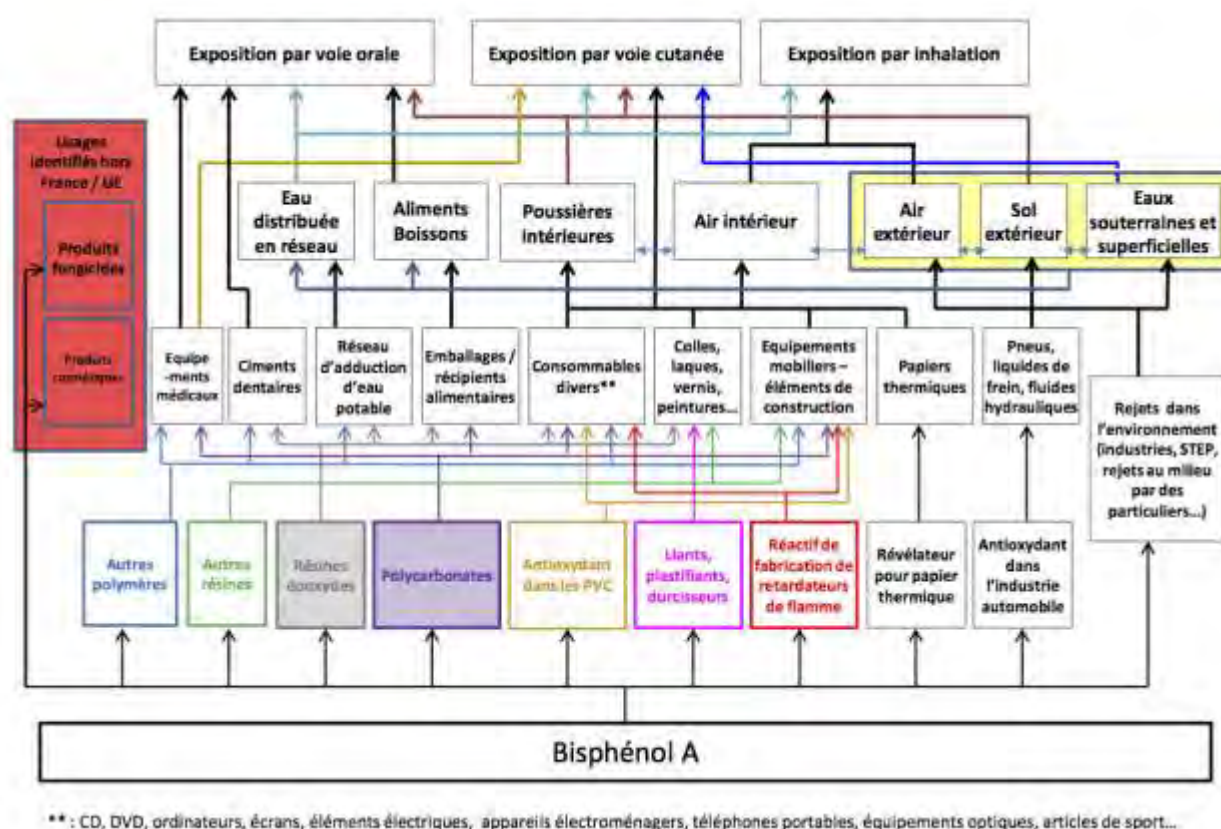


Figure 5 : Différentes sources d'expositions (10)

Pour mettre en évidence l'exposition humaine, plusieurs équipes ont réalisé des études de biosurveillance sur des groupes de patients. Les conclusions de ces études convergent toutes vers un point : la grande majorité de la population (environ 90%) présente des traces de BPA en concentration variable dans l'organisme comme en témoigne les concentrations mesurables de BPA dans les urines (13–16). En revanche, les concentrations moyennes de BPA observées sont variables d'une étude à une autre. Ainsi l'étude sur les populations NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) aux Etats-Unis en 2004, fait état d'une concentration moyenne de 1,33 µg/ L dans des échantillons d'urine (13). Au Canada, une concentration de 0,80 µg/L a été observée (15,16). Au Mexique et en Norvège, elles sont plus élevées avec une moyenne de 2,7 µg/L et 4,5 µg/L, respectivement (17,18). Ces différences peuvent s'expliquer par l'évolution de l'exposition d'un environnement à un autre. En effet la Norvège, pour laquelle les données d'exposition au BPA sont les plus élevées, serait le pays avec la plus grosse concentration de BPA dans l'eau potable et les sédiments marins (18).

Grâce à ces études, les chercheurs ont pu mettre en évidence d'autres points importants :

- Une personne qui mange sainement aura une concentration de BPA plus faible. En effet une concentration plus importante de BPA a été observée chez les personnes mangeant plus de burgers, soda, ou aliments en conserve (17,19–21)
- Les fumeurs ont des concentrations moyennes en BPA plus élevées (15,16,21)
- Plus le niveau social et le niveau d'éducation sont bas, plus les concentrations de BPA augmentent (14–16)
- Les concentrations de BPA sont plus élevées chez des personnes vivant en ville (22)

Ces observations sont appuyées par les résultats obtenus par d'autres équipes de chercheurs : au Japon, Talsness et coll ont noté une diminution significative de la concentration de BPA dans la population depuis que le gouvernement a interdit le BPA dans les conserves et cannettes (19). Carwile et coll ont comparé la concentration urinaire de BPA chez des personnes consommant des soupes en boîte ou fraîches. La concentration était plus faible dans le cas des soupes fraîches (20). De la même façon des bébés nourris au sein seraient moins exposés au BPA que des bébés nourris au biberon (23).

Enfin, Martina et coll ont évalué les concentrations de BPA dans un groupe appartenant au vieil ordre mennonite (une branche de la communauté Amish) aux Etats-Unis. Cette communauté vit à l'écart des villes et sans nouvelle technologie. Ils sont donc beaucoup moins en contact avec des matériaux plastiques et mangent de la nourriture fraîche. Comme on pouvait le prévoir, la concentration urinaire moyenne de BPA est deux fois plus faible chez les membres de cette communauté que dans le reste de la population américaine ( 0,7 µg/L) (24).

D'après Welshons et coll, les résultats obtenus dans les différentes études de biosurveillance font état de concentrations plus importantes que ce que les études sponsorisées par des entreprises chimiques avaient prédit (11). Après avoir analysé plus de 80 études de biomonitoring, Vanderberg et coll, en arrivent quant à eux à la conclusion, que les études qui suggèrent que l'exposition au BPA est négligeable ont toutes des déficiences significatives ou ont été directement contredites par d'autres études (25).

### **I.3. Réglementation**

#### **I.3.1. L'Union Européenne**

Le Bisphénol A possède différents numéros d'identification.

Il y a tout d'abord le numéro CAS, attribué à toute entité chimique par le Chemical Abstracts Service, un service de l'American Chemical Society. Il permet de l'identifier comme telle rapidement et simplement. Le numéro CAS du Bisphénol A est le 80-05-7.

Il existe également le numéro CE, lié à la classification européenne et qui doit figurer sur les emballages des substances dangereuses. Le numéro CE du BPA est le 201-245-8

Enfin, il y a le numéro INDEX qui permet de retrouver les réglementations européennes sur la classification, l'emballage et l'étiquetage relatives à la substance. Il n'est attribué qu'aux substances dangereuses.

Le numéro INDEX du BPA est le 604-030-00-0 (26,27).

Pour le moment, le BPA est classé dans les reprotoxiques de catégorie 2 « reprotoxique suspecté » par l'Union Européenne (28). Mais l'ANSES a déposé en 2012 une proposition de modification de cette classification auprès de l'Agence Européenne des Substances Chimiques (ECHA). En mars 2014, le comité d'évaluation des risques de l'ECHA s'est montré favorable à cette modification. C'est maintenant à la commission européenne de décider si oui ou non elle classe le BPA dans les reprotoxiques de catégorie 1-B « toxique pour la reproduction » (29).

Malgré tout, au sein de l'Union Européenne, le BPA est autorisé dans les matériaux ayant vocation à entrer en contact avec les aliments (30). La migration de BPA dans les denrées alimentaires doit tout de même être inférieure à 0,6 mg/kg (31). En revanche, la directive UE n° 8/2011 interdit, depuis le 1<sup>er</sup> avril 2011, l'utilisation de BPA dans les biberons (32). Et les directives 2009/48/CE et 2014/81/UE prévoient pour les jouets une teneur en BPA inférieure à 3% depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015 ainsi qu'une limite de migration de 0,1 mg/L (33,34).

Enfin l'European Food Safety Authority (EFSA) considère, dans sa réévaluation du 1<sup>er</sup> janvier 2015, que le BPA ne présente pas de risque pour la santé des consommateurs quel que soit leur âge. Elle a pourtant, par précaution, provisoirement revu à la baisse la Dose Journalière Tolérable (DJT), qu'elle considérait jusqu'alors à 50 µg par kg de poids corporel (pc) par jour, qui est passée à 4 µg/kg de pc/jour (35). Une réévaluation de cette DJT sera effectuée à partir de 2017, lorsqu'une étude de 2 ans effectuée par le National Toxicology Program sera terminée (36).

### 1.3.2. La France

Etant donnée la controverse soulevée par le Bisphénol A, la Direction Générale de la Santé (DGS) a saisi l'Anses le 4 juin 2009. Suite au premier rapport que cette dernière a remis, l'Etat a décidé de mettre en place dès 2010 une loi visant à réguler l'utilisation du BPA : la LOI N° 2010/729 (37). Celle-ci a été modifiée par la LOI N°2012/1442 et la décision QPC N° 2015-480 du conseil constitutionnel (38,39). Elle interdit la fabrication et la commercialisation de biberons contenant du BPA.

la LOI N°2012/1442 prévoit également l'interdiction de l'importation de contenants, conditionnements ou ustensiles, amenés à entrer en contact direct avec des denrées alimentaires destinées aux nourrissons et enfants en bas âge dès le 1<sup>er</sup> Janvier 2013. Dès le 1<sup>er</sup> janvier 2015, la loi s'appliquera aussi à tout contenant ou ustensile amené à entrer en contact avec n'importe quelle denrée alimentaire. En attendant, tout conditionnement comportant du Bisphénol A en contact avec des denrées alimentaires doit présenter un avertissement déconseillant son usage aux femmes enceintes, aux femmes allaitantes, aux nourrissons et aux enfants en bas âge (37–39).



## II. Rappels

### II.1. Rappels sur les hormones

Une hormone est une substance sécrétée par des glandes, qui circule jusqu'à sa cible par le sang (40,41). Cette cible peut être la cellule qui l'a produite, on dit alors que l'hormone est autocrine. Elle peut également être une cellule proche, présente dans le même tissu que la cellule qui l'a produite, on parle alors d'hormone paracrine. Enfin, la cible peut être une cellule quelconque, à distance de la zone de production de l'hormone. Il s'agit alors d'une hormone endocrine (40).

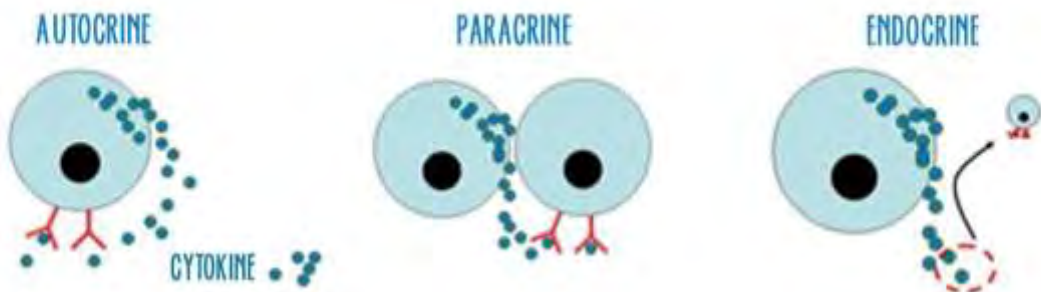


Figure 6 : Schéma hormones autocrine, paracrine et endocrine (40)

Les hormones peuvent avoir différentes actions sur leurs cibles (41) :

- Modification de la perméabilité de la membrane plasmique
- Synthèse de protéines ou d'enzymes dans la cellule
- Activation ou désactivation d'enzymes
- Déclenchement d'une activité sécrétrice
- Stimulation de la mitose

Les hormones réagissent par rétro-inhibition, c'est à dire qu'un stimulus externe ou interne déclenche d'abord la sécrétion de l'hormone, puis l'augmentation de sa concentration inhibe sa propre libération. Le taux sanguin des hormones varie donc très peu. Les hormones sont actives même à très faible dose, leur durée d'action dépend de la rapidité de leur destruction (dans les cellules-cibles) ou de leur élimination par le rein ou le foie (41).

Les hormones peuvent être des composés hydrophiles (protéines, peptides ou amines) ou lipophiles (stéroïdes) (42).

## II.2. Rappels sur les récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires sont des récepteurs intracellulaires formant une large famille composée de plus de 150 protéines différentes. Ils fonctionnent comme des facteurs de transcription activés par la liaison de leurs ligands. Ces derniers comprennent les hormones stéroïdiennes, les hormones thyroïdiennes, l'acide rétinoïque, la vitamine D, les acides gras et les prostaglandines.

Chaque récepteur nucléaire possède 2 domaines complémentaires : un domaine de liaison au ligand et un domaine de liaison à l'ADN permettant la reconnaissance de séquences d'ADN spécifiques dénommées HRE. Les récepteurs activés par la liaison au ligand se lient à l'ADN sous forme de dimères (43).

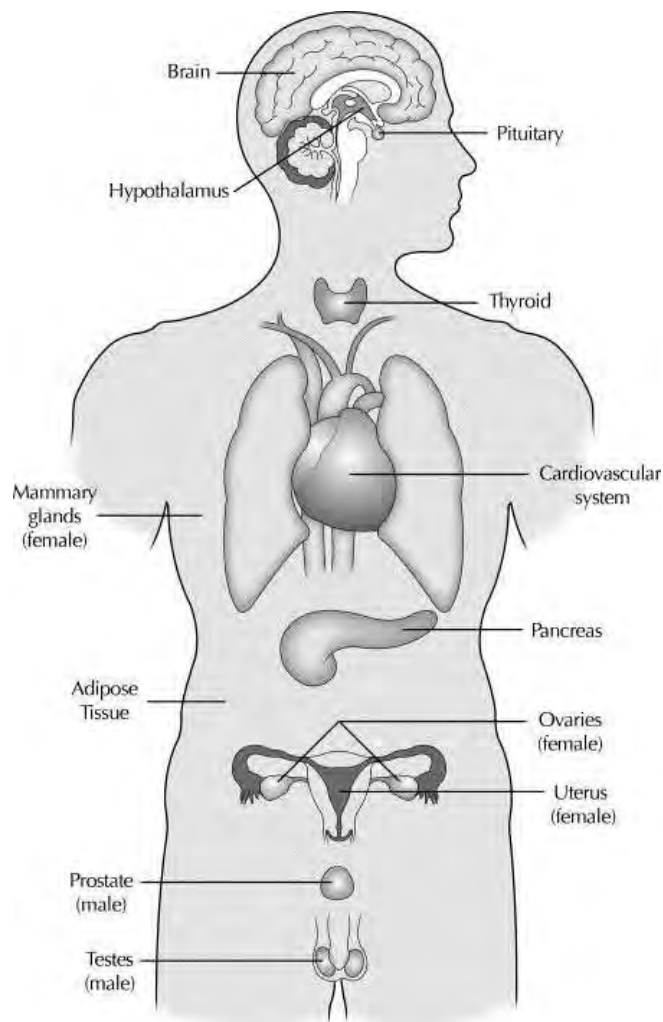
Rappel de quelques récepteurs nucléaires qui vont nous intéresser par la suite :

- Récepteurs aux hormones thyroïdiennes (RT)
- Récepteurs à l'acide rétinoïque (RAR)
- Récepteurs au rétinoïde X (RXR) : ils permettent la liaison de certains récepteurs nucléaires à l'ADN
- Récepteurs aux œstrogènes (RE)
- Récepteurs de la progestérone (RP)
- Récepteurs des glucocorticoïdes (RG)
- Récepteurs des androgènes (RA)

### II.3. Rappels sur le système endocrinien

Le système endocrinien est l'un des deux systèmes de régulation de l'organisme, l'autre étant le système nerveux avec lequel il travaille en synergie.

Il est constitué des glandes endocrines (hypophyse, épiphyse, thyroïde, parathyroïdes, surrénales) et de cellules endocrines présentes dans des organes possédant d'autres fonctions (pancréas, gonades, reins, hypothalamus) (40,41).



*Figure 7 : Le système endocrinien (44)*

Sa principale fonction est le maintien de l'homéostasie et l'adaptation aux situations extérieures imposées (maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, de l'équilibre glucidique, thermogénèse, croissance, reproduction, lactation, hématopoïèse) (40). Il agit sur des cibles précises par l'intermédiaire des hormones qu'il synthétise et sécrète dans la circulation sanguine (40–42).

Voici quelques exemples d'hormones importantes sécrétées par le système endocrinien : l'Hormone de croissance (GH), la Prolactine (PRL), les Gonadotrophines (Follicule Stimulating Hormone (FSH) et Luteinizing hormone (LH)), la Thyrotrophine (TSH), la Corticotrophine (ACTH), l'Ocytocine, l'Hormone antidiurétique (ADH), la Thyroxine (T4), la Triiodothyronine (T3), la Calcitonine, les Glucocorticoïdes, les Minéralocorticoïdes, le Glucagon et l'Insuline (41,42).

Ainsi le système endocrinien a un rôle primordial dans la croissance, et par la suite dans la régulation de l'organisme.

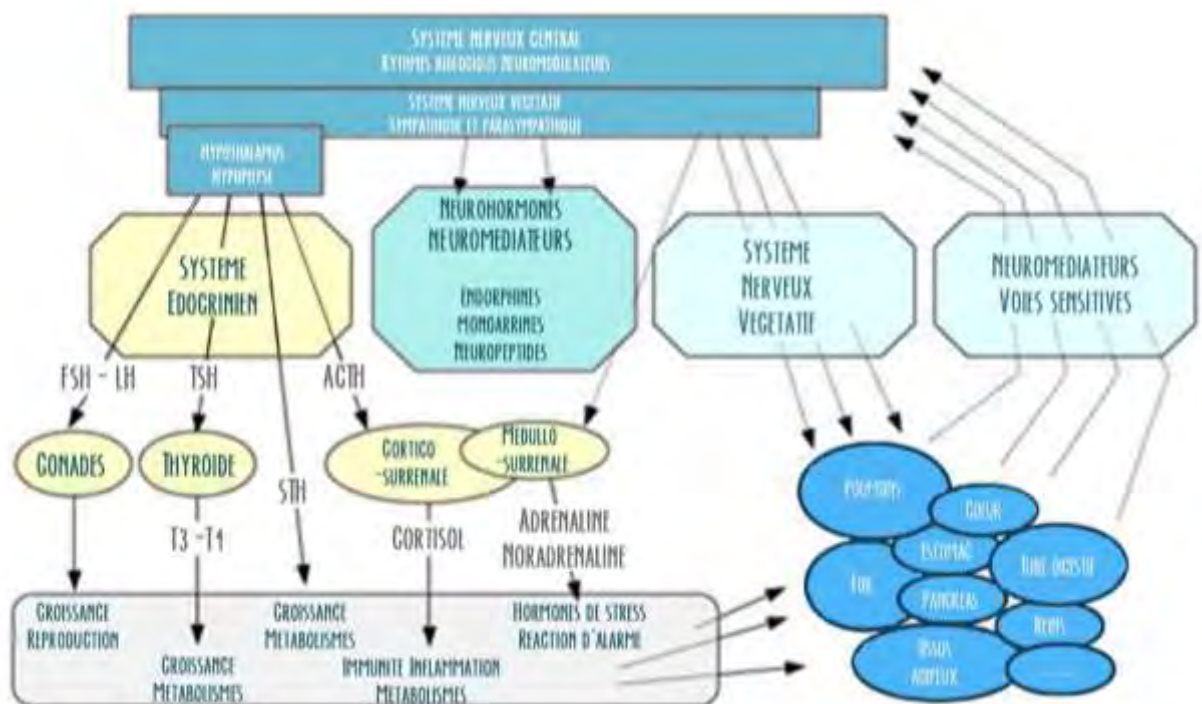


Figure 8 : schéma récapitulatif du fonctionnement du système endocrinien (40)

## II.4. Qu'est ce qu'un perturbateur endocrinien ?

Plusieurs définitions ont été données pour décrire un perturbateur endocrinien (PE) :

- D'après l'agence de protection environnementale (EPA) des Etats-Unis, « **un PE est un agent exogène qui interfère avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles dans le corps, responsable du maintien de l'homéostasie et de la régulation des processus de développement** » (45).
- D'après l'union européenne (UE), « **un PE est une substance exogène qui provoque des effets néfastes pour la santé dans un organisme sain, ou sa progéniture, secondairement à des changements au niveau de la fonction endocrine. Un PE potentiel est une substance qui possède des propriétés susceptibles d'amener à un dérèglement endocrinien dans un organisme sain** » (46).
- D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), « **un PE est une substance exogène ou un mélange qui altère les fonctions du système endocrinien causant des effets néfastes à un organisme sain, ou ses descendants** » (47).
- Contrairement aux définitions de l'OMS et de l'Union Européenne, Zoeller et coll estiment que la définition d'un perturbateur endocrinien ne doit pas prendre en compte la notion de risque pour la santé. En effet, en fonction du produit chimique en question, les effets pour la santé peuvent être visibles seulement à certaines doses, qu'on ne retrouve pas dans l'environnement, ou seulement à certaines périodes. Pour autant, un perturbateur endocrinien reste un perturbateur endocrinien, c'est pourquoi Zoeller et coll sont en accord avec la définition de l'EPA des Etats-Unis, mais ont décidé de la simplifier : « **Un perturbateur endocrinien est un produit chimique exogène, ou un mélange de produits chimiques, qui interfère avec n'importe quel aspect de l'action hormonale** » (48).

## II.5. Rappels sur l'ADN

Le corps humain est composé de cellules. Dans chaque cellule, il y a un noyau qui contient des chromosomes, contenant eux-mêmes l'information génétique. Ces chromosomes sont composés d'acide désoxyribonucléique (ADN) et sont le plan détaillé de notre organisme. Les gènes sont des morceaux d'ADN et correspondent à une information génétique particulière. La transcription d'un gène va permettre la création d'une protéine qui va avoir un rôle particulier à jouer.

Chaque cellule possède l'ensemble du code génétique mais ne l'utilise pas entièrement. Il y a une spécialisation phénotypique des cellules, chaque cellule a une fonction particulière. Et cette fonction est due à la transcription d'un répertoire de gènes donné, propre à un type cellulaire. C'est la régulation de ce pool de gènes qui permet à une cellule de se différencier dans un premier temps, puis de remplir le rôle qui est le sien en répondant à un stimulus hormonal par exemple, ou bien de s'adapter à son environnement à la suite d'un stimulus extérieur (49,50).

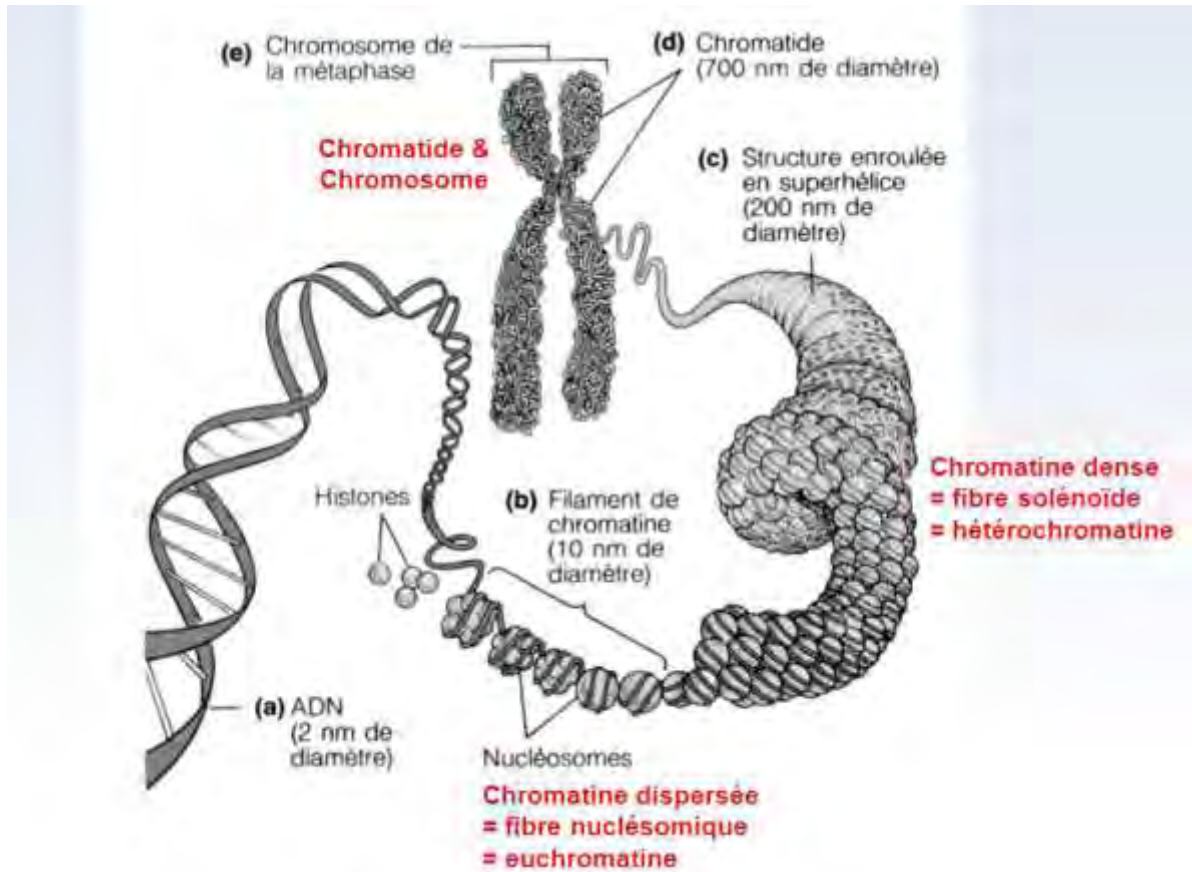


Figure 9 : Organisation de l'ADN (51)

Cette régulation se fait de façon physiologique de plusieurs manières. Tout d'abord, l'ADN au repos est à l'état condensé : on parle d'hétérochromatine. Pour être exprimé, il doit être décondensé en euchromatine. C'est la modification des histones par acétylation (qui amoindrit l'association de l'ADN avec les histones et inversement), phosphorylation (qui induit l'activation), et méthylation (qui diminue la transcription) qui va déterminer la structure de la chromatine (50,52).

Ensuite, il existe des répresseurs (liés à des corépresseurs ou des inducteurs), des activateurs, des inducteurs, etc. La régulation de la synthèse de ces éléments ou la compétition à leur liaison sur les gènes sont autant de moyens de réguler l'expression des gènes en question (50,52,53).

### III. Mode d'action du BPA

#### III.1. Etudes / difficultés / faiblesses méthodologiques

Il est relativement compliqué de mettre en évidence les effets du BPA sur l'homme. En effet l'éthique empêche d'observer directement l'effet du BPA sur un être humain. Ainsi, les études réalisées sur l'homme sont des études épidémiologiques, observant une concentration de BPA dans l'organisme, et la comparant aux pathologies observées ou non chez le patient. Ces études ont donc une approche rétrospective et ne mettent pas clairement en évidence le lien de causalité entre l'exposition au BPA et la présence de la pathologie, elles tirent des conclusions probabilistes. L'être humain est exposé à de nombreux facteurs dans son quotidien qui peuvent être à l'origine de ces affections (54,55). De plus, le BPA étant pratiquement ubiquitaire, il est très compliqué de trouver des patients non exposés afin de comparer les résultats (56).

Puisque ces études ne sont pas suffisantes pour prouver de manière certaine les effets du BPA, on peut se tourner vers les études in vitro qui représentent un moyen d'analyser les mécanismes d'action mais dont les résultats ne peuvent pas être directement extrapolés in vivo car ils ne prennent pas en compte les facteurs de régulation ou de rétrocontrôle qui sont mis en jeu à l'échelle de l'organisme.

Il reste donc les études sur l'animal, seulement la physiopathologie chez l'animal et chez l'homme sont forcément différentes à plusieurs niveaux. Par exemple, la gestation humaine est souvent plus longue, avec des fenêtres de sensibilité plus importantes et qui se chevauchent (4). Toutes les observations faites chez l'animal ne sont pas pertinentes pour l'homme du fait des différences inter-espèces (54). Ainsi, la clairance du BPA (56) et son action (57,58) peuvent être différentes d'une espèce à une autre.



D'autre part, depuis quelques années, on s'est aperçu que le BPA pouvait parfois avoir une action qui suivait un modèle de courbe en U (voir chapitre « III.3. Notion de dose ») avec une action plus importante à des doses plus faibles. Ainsi, les études effectuées à fortes doses, ou avec peu de doses différentes testées, peuvent être faussées (2).

Enfin, une vigilance toute particulière doit être apportée au protocole, notamment sur le mode d'administration du BPA. L'administration de BPA par voie orale sous la forme de bolus (dose administrée d'un coup) serait associée à des concentrations de BPA libre dans le sérum plus faibles que celles observées lorsque le BPA est administré via l'alimentation (59). Cette différence pourrait être expliquée par l'absorption par la muqueuse sublinguale du BPA contenu dans l'aliment, qui évite ainsi l'effet de premier passage hépatique du BPA lorsqu'il est absorbé par voie digestive (60). Il faudrait donc préférer une administration progressive dans l'alimentation qui reproduit les modalités de l'exposition humaine. De plus, il faut bien choisir d'une part le moment de la mesure par rapport à la prise alimentaire, puisque la concentration de BPA dans les urines fluctue au cours de la journée (17,21), et d'autre part le matériel utilisé, ce dernier pouvant relarguer du BPA et donc fausser les résultats (61).

Pour ces raisons, il est nécessaire d'imposer une standardisation des études pour éviter ce genre de biais, et les études seront en outre plus facilement comparables entre elles (54,62).

## III.2. Pharmacocinétique

### III.2.1. Portes d'entrée

Comme on l'a vu précédemment, la principale porte d'entrée du BPA se fait par absorption après ingestion d'aliment contaminé. La pharmacocinétique du BPA est essentiellement basée sur cette voie, comme on va le voir dans le chapitre suivant.

Le BPA peut également entrer dans l'organisme, en quantité moindre, par absorption au niveau de la muqueuse sublinguale (60), par la peau après contact (particulièrement avec les tickets de caisse à encre thermique) (21), ou par les poumons, par absorption d'air et de poussière contaminés (6).

### III.2.2. Métabolisme et élimination

La pharmacocinétique du BPA est un point primordial de la compréhension des effets de ce dernier et les chercheurs sont loin d'être d'accord sur le sujet.

#### *III.2.2.1.* La théorie Volkel

Volkel et coll ont proposé en 2002 un système pharmacocinétique pour le BPA (63). Ce système a été majoritairement accepté et beaucoup d'études se sont basées sur lui pour comprendre le mécanisme d'action du BPA.

D'après ces derniers, après ingestion, le BPA est rapidement et majoritairement métabolisé par le foie en Bisphénol A-glucuronide (BPAg) (64–67). Ce métabolite du BPA n'aurait pas d'activité hormonale (64), ne servirait pas de ligand aux récepteurs aux œstrogènes (68), et serait donc un moyen de détoxification du BPA par l'organisme (69). Cette métabolisation serait largement majoritaire, et seulement une infime portion du BPA libre atteindrait la circulation générale. C'est cette portion de BPA libre qui aurait des effets sur l'organisme, et le BPAg serait ensuite entièrement éliminé par l'urine.

Ce schéma s'est étoffé au fil du temps, ainsi il a été observé que le BPA n'était pas seulement métabolisé en BPAg, mais également en Bisphénol A-Sulfate (BPAs), et en bisphénol A-glucuronide-sulfate (BPAGs) (64,70–72). De plus, cette métabolisation ne se déroulerait pas seulement dans le foie mais également dans l'intestin grêle (57,65,73–75). Les métabolites sont ensuite selon les espèces, soit éliminés dans la bile et subissent un cycle entéro-hépatique associé à une élimination fécale de BPA (rongeurs), soit libérés dans la circulation sanguine pour être éliminés dans les urines (homme, singe) (57,74–76).

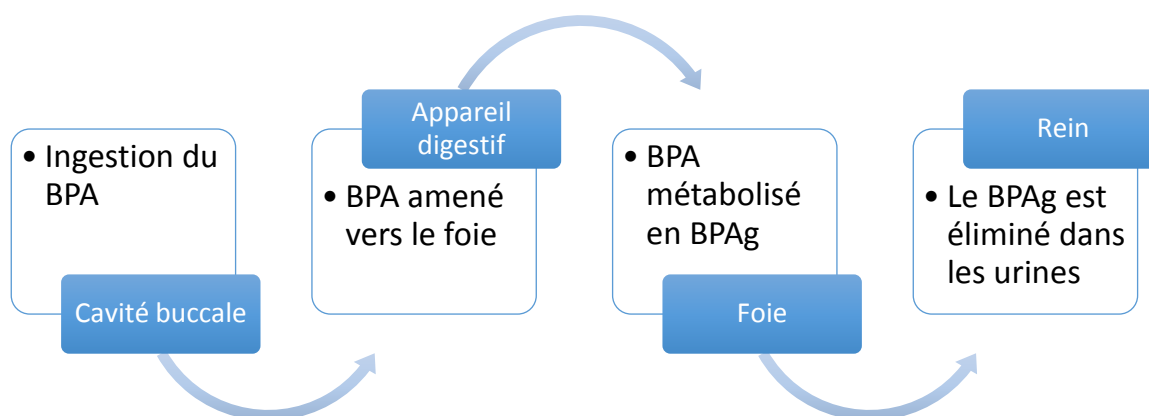


Figure 10 : Schéma récapitulatif du métabolisme du BPA selon Volkel

C'est en se basant sur ce principe que Collet et coll ont estimé la clairance du BPA chez l'homme par allométrie à partir des clairances évaluées expérimentalement in vivo chez différentes espèces animales dont l'intervalle de poids corporel incluait celui de l'homme (cette dernière ne pouvant pas être mesurée directement pour des raisons éthiques). La clairance du BPA chez l'homme serait donc de  $1,54 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  (77).

La clairance élevée du BPA de l'ordre du débit sanguin hépatique explique l'importance de l'effet de premier passage hépatique qui inactive la quasi-totalité du BPA absorbé par voie digestive et explique la très faible biodisponibilité du BPA absorbé par voie digestive. La biodisponibilité du BPA administré par gavage a ainsi été évaluée à 0.2% chez le singe Rhésus (78). Des biodisponibilités plus élevées ont été observées lorsque le BPA est administré via l'aliment et non par gavage. Ainsi, la biodisponibilité du BPA administré avec un morceau de pomme a été estimée à 7.3% chez la même espèce (79).

L'importante différence des résultats peut être expliquée par le comportement de « hoarding » (faire magasin) des singes qui consiste à garder le morceau de fruit dans la bouche, ce qui augmente le temps de résidence du BPA dans la cavité orale. Malgré tout, cela met en évidence l'importance, même si elles sont bien plus faibles, des autres voies du métabolisme du BPA et les limites des études utilisant le bolus.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, l'absorption buccale du BPA permettrait d'éviter l'effet de premier passage hépatique, conduisant ainsi à des concentrations plasmatiques en BPA plus élevées.

C'est la thèse de Volkel qui a longtemps été utilisée pour justifier la non-toxicité du BPA chez l'homme, ce dernier étant rapidement et pratiquement entièrement neutralisé par métabolisation. C'est également d'après ce postulat qu'a été calculée l'exposition humaine au bisphénol A par les agences de santé.

### *III.2.2.2. Les autres théories*

Seulement, depuis quelques années, et notamment depuis la multiplication des études sur les effets à faibles doses du BPA, et la remise en cause de la non-toxicité du BPA aux doses observables dans l'environnement, ce schéma pharmacocinétique est contredit par plusieurs groupes de chercheurs.

En effet, des groupes de recherche s'opposent à la réalité des concentrations plasmatiques en BPA prédites à partir des données pharmacocinétiques obtenues par Volkel et coll (80–82), les résultats obtenus dans leurs études étant en contradiction avec les prédictions. Effectivement, selon leurs résultats, la fraction de BPA libre dans le plasma comparativement au BPA conjugué serait bien supérieure à celle prédite par le modèle de Volkel. La quantité de BPA libre serait sous-estimée (81–85), or il en est la forme active, ce qui expliquerait les effets négatifs du BPA sur l'homme.

Cette proportion de BPA plus importante pourrait s'expliquer de plusieurs façons. Tout d'abord, du fait qu'une partie du BPA ne serait pas éliminée rapidement par les urines mais serait **stockée** dans l'organisme, notamment dans les graisses, avec une libération chronique et progressive qui en découle (6,86,87). Mais tous ne sont pas en accord avec cette théorie, certains la jugeant peu probable (88).

D'autre part, certains chercheurs ont mis en évidence une **déconjugaison** du BPA au sein de l'organisme par la glucuronidase pour le BPAg et par la sulfatase pour le BPAs (60,69,88). Ainsi le BPA serait bien largement métabolisé, mais pourrait être réactivé en partie avant d'être éliminé.

Enfin, il est le plus souvent question de la pharmacocinétique dans le cas d'une contamination par l'alimentation, celle-ci ayant été reconnue comme la source majeure de BPA pour l'homme. Malgré tout, le BPA peut entrer dans l'organisme par d'autres portes. Et dans ces cas-là, la pharmacocinétique serait complètement différente. Aussi, même si la quantité de BPA concernée est très inférieure, ces autres voies ne seraient pas à négliger puisque **la proportion de BPA métabolisé serait bien plus faible dans ces cas-là**, le BPA évitant l'effet de premier passage hépatique. C'est le cas lors d'une contamination par voie cutanée d'après Taylor et coll (82), mais également lors d'une absorption du BPA par la **muqueuse sublinguale** d'après Gayrard et coll (60).

Ainsi, d'après ces chercheurs beaucoup d'études se basant sur le système de Volkel sont faussées et l'exposition évaluée par les agences de santé est largement sous-estimée. Par exemple, Taylor et coll ont eu besoin de doses largement supérieures aux doses réglementaires pour obtenir une dose de BPA dans le sérum similaire à celle observée chez l'homme (82).

### III.2.2.3. Chez le fœtus et pendant la petite enfance

Une grande part des préoccupations liées aux risques de l'exposition humaine au BPA concerne la période critique du développement en raison des effets potentiellement délétères d'une exposition prénatale aux xénoestrogènes.

Plusieurs études ont mis en évidence une présence de BPA chez le fœtus et dans le liquide amniotique. Il y a donc contamination du fœtus au travers de la mère, il existe un **passage placentaire** (6,89).

Ce fait seul est inquiétant étant données la sensibilité du fœtus et l'importance de cette période pour le développement. De plus, le foie étant immature à cette période, il a été montré que **l'absorption et la métabolisation du BPA sont plus faibles que chez l'adulte** (6,75,81,82). En ce sens, Ikezuki et coll ont montré que la concentration de BPA dans le liquide amniotique est cinq fois plus importante lors de la première moitié de la grossesse, par rapport à la deuxième moitié (89).

Ainsi les périodes fœtales, néonatales et la petite enfance sont des périodes particulièrement à risque.

### **III.3. Notions de doses**

#### **III.3.1. Dose réponse monotone et non-monotone**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre « réglementation », les agences réglementaires (l'EFSA, mais également la U.S. Food and Drug Administration (FDA) et la U.S. Environmental Protection Agency (EPA) (11)) considèrent qu'il n'y a pas d'effets néfastes du BPA pour l'homme à une dose de 50 µg/Kg de poids corporel par jour, même si l'EFSA a provisoirement diminué cette dose à 4 µg/Kg de pc/jr par précaution.

Cette dose journalière acceptable pour l'homme a été calculée à partir de la plus faible dose pour laquelle on observait des effets, 50 mg/Kg de pc/jr, appelée LOAEL (Low Observed Adverse Effect Level). Pour calculer la dose journalière pour laquelle il n'y a pas d'effet sur l'homme (aussi appelé NOAEL en anglais (No Observed Adverse Effect Level)), il lui a simplement été appliqué un facteur de sécurité de 1000 choisi arbitrairement. On obtient ainsi la dose de 50 µg/Kg de pc/jr proposée par l'agence de santé américaine et l'EFSA (4,11,64,90,91).

Sans parler du choix arbitraire du facteur 1000, le LOAEL choisi est basé sur des études peu récentes, qui ont été réalisées dans des conditions qui peuvent faire douter des résultats au vu des connaissances actuelles sur le sujet.

En effet, on se basait à l'époque sur les principes de Paracelse, qui se résument très bien par sa maxime « Rien n'est poison, tout est poison : seule la dose fait le poison ». Ce principe propose qu'il y ait une relation entre la dose et l'effet. Ainsi cela conduit à une progression linéaire : l'effet est proportionnel à la dose (4).

Partant de ce postulat, les études sur le BPA étaient au début réalisées avec des doses importantes et concluaient sur l'absence d'effet à faible dose et l'absence d'effet à des doses élevées (11).

Or depuis plusieurs années, un nombre croissant d'études font état, non pas de courbe linéaire reliant la dose aux effets, mais de courbe non-monotone. Ces courbes auraient une forme en U (11,64,92–100).

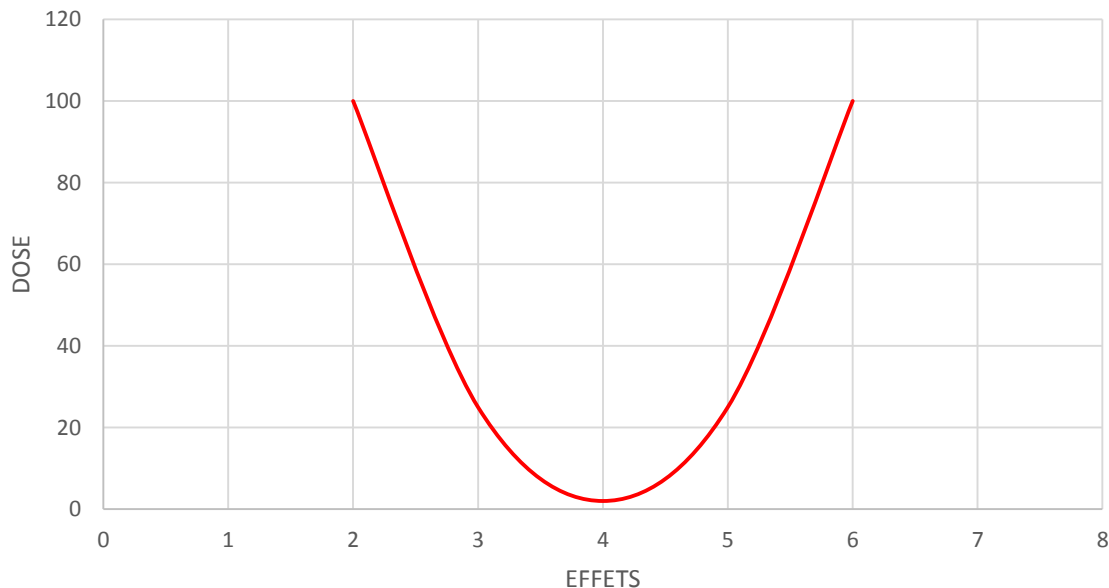


Figure 11 : schéma relation effet dose en courbe en U

Ce qui veut dire que les effets seraient d'abord importants à faibles doses, pour diminuer avec l'augmentation de la quantité de BPA, pour enfin recommencer à augmenter à des doses encore plus importantes.

Cette hypothèse est encore controversée de nos jours mais de plus en plus d'études viennent l'appuyer. Si cette hypothèse était vérifiée, cela compromettrait les études à fortes doses ou les études ne testant qu'une seule dose.

### III.3.2. Faibles doses

La dose est l'élément central de toute la controverse autour du Bisphénol A. Comme nous l'avons vu précédemment, il a été pendant longtemps considéré comme acquis que le BPA n'était pas dangereux pour l'homme aux doses observables dans l'environnement, étant données sa pharmacocinétique dans l'organisme et la relation linéaire entre la dose et les effets.

Seulement, depuis plusieurs années un nombre croissant de scientifiques remettent en cause ces théories et avancent la possibilité d'effet à faibles doses.

Dans un premier temps, il est nécessaire de préciser la notion de faibles doses. Ainsi pour le BPA, une dose faible est **une dose inférieure au LOAEL et au NOAEL**, puisqu'il ne devrait pas y avoir d'effet sur l'organisme à ces doses. Une autre définition d'une dose faible pourrait être une **dose d'exposition environnementale**, puisqu'observer un effet à cette dose aurait un impact direct sur notre quotidien, mettant en évidence notre vulnérabilité (91).

Les organismes de santé réfutent cette possibilité et maintiennent qu'en dessous de 50 µg/kg de pc/jr le BPA n'est pas dangereux pour l'organisme.

Seulement, comme nous l'avons vu précédemment, ils se basent pour cela sur des études à fortes doses, dont l'absorption s'est faite uniquement par voie digestive. Les résultats pourraient donc être faussés si on en croit les études mettant en avant les nouvelles théories pharmacocinétiques et celles montrant des courbes effets-doses en U (voir chapitre pharmacocinétique et dose-réponse monotone/non-monotone).



De plus, les partisans de l'absence de nocivité du BPA se basent sur le faible pouvoir œstrogénique du BPA (101,102). En effet, il faut des doses importantes de BPA in vitro pour activer les récepteurs aux œstrogènes. Pourtant, ce pouvoir oestrogénique serait bien plus important que supposé in vivo. Welshons et coll ont montré que, in vivo, le BPA libre se liait à l'albumine lors de son transport par le sang, augmentant ainsi considérablement son pouvoir oestrogénique, le rendant « oestrogéniquement actif » à des doses inférieures au NOAEL (11).

D'autres chercheurs pensent également que l'activité du BPA libre, sa proportion mais également l'activité de ses métabolites sont sous-estimées (11,19,64).

Se baser uniquement sur le pouvoir oestrogénique faible du BPA pour évaluer son potentiel de perturbateur endocrinien serait d'autant plus une erreur que ce dernier pourrait en fait agir par bien d'autres voies, et non seulement par les récepteurs œstrogéniques, comme nous allons le voir par la suite dans le chapitre sur les récepteurs.

De plus, on considère l'homme en général, mais il s'avère que certaines personnes sont plus sensibles que d'autres. En effet il a été montré dans le chapitre « pharmacocinétique » que les sujets en période de développement sont plus sensibles au BPA (fœtus, nouveau-nés, enfants). D'autant qu'une contamination au BPA, même faible, durant le développement pourrait avoir **des effets importants et différés** sur l'organisme, du fait de son action sur l'ADN, comme nous allons le voir dans le chapitre « modifications épigénétiques ». Cela amène ainsi à considérer la notion de « **fenêtre de vulnérabilité** », que nous connaissons bien avec l'exemple tristement célèbre de la thalidomide. Cette molécule ne présente pas de grand danger pour l'adulte mais provoque de graves malformations congénitales si elle est prise par des femmes enceintes. Ainsi pour le BPA comme pour la thalidomide, il est important de prendre en compte la relation « temps-effet » en plus de la relation « dose-effet » (4).

### III.3.3. Effet cocktail

Une notion importante à prendre en compte dans l'évaluation du risque lié au Bisphénol A est la notion d'effet cocktail ou effet mélange. Effectivement, le BPA est rarement trouvé pur dans l'environnement, l'exposition au BPA est toujours couplée à d'autres produits chimiques. Pourtant l'évaluation du risque lié au BPA se base seulement sur l'analyse des effets isolés du BPA, en partant du postulat que l'addition de substances amène à l'addition des réponses. Ainsi l'effet du mélange serait égal à l'addition des effets de chaque substance pris à part. C'est une éventualité, qui se vérifie dans certains cas. Malheureusement, certaines substances peuvent également avoir une action synergique, et dans ce cas, les substances vont se potentialiser, provoquant un effet bien supérieur à celui auquel on pouvait s'attendre même en additionnant les effets de chaque substance. Mais elles peuvent également être antagonistes. Ainsi la multi-exposition est très difficile à appréhender, chaque mélange pouvant avoir des effets différents en fonction des réactions des composants entre eux et avec l'organisme (4,92).

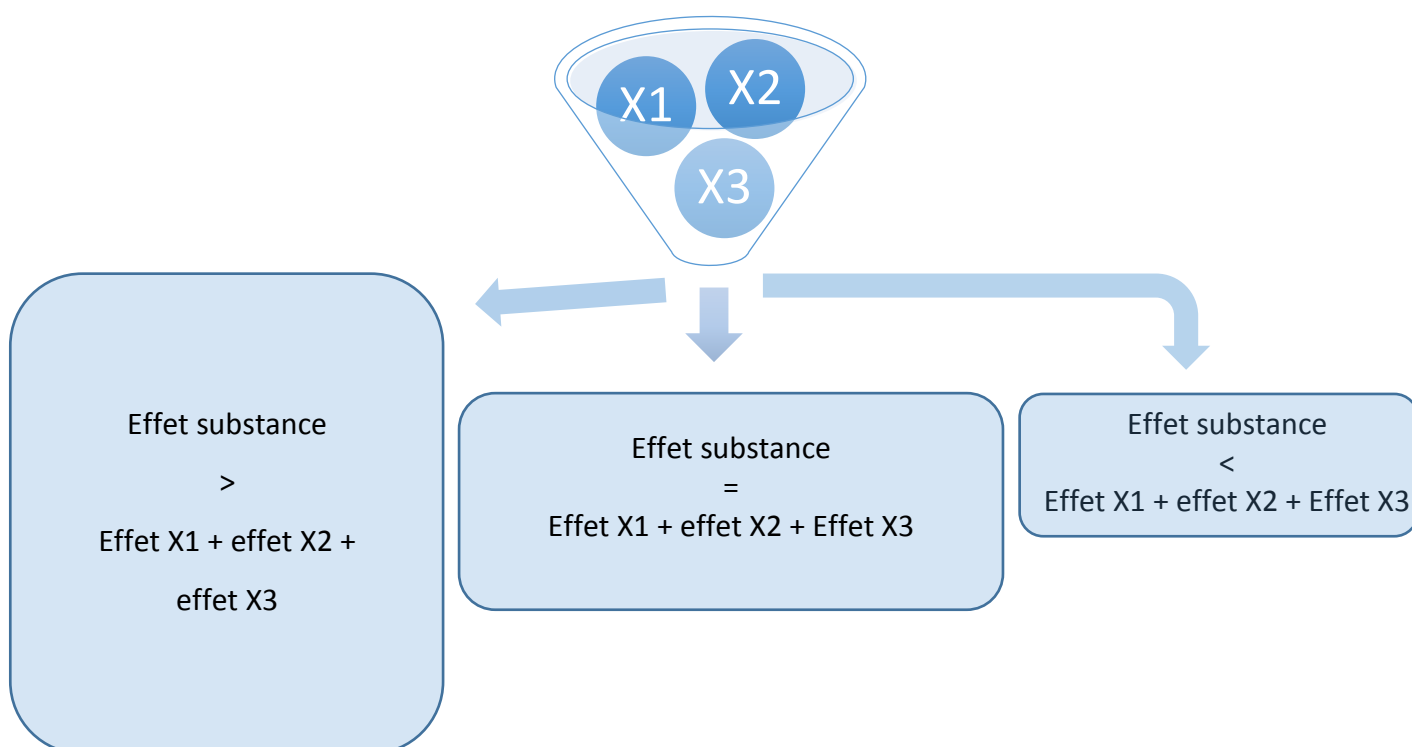


Figure 12 : Schématisation des différents types d'effets cocktail

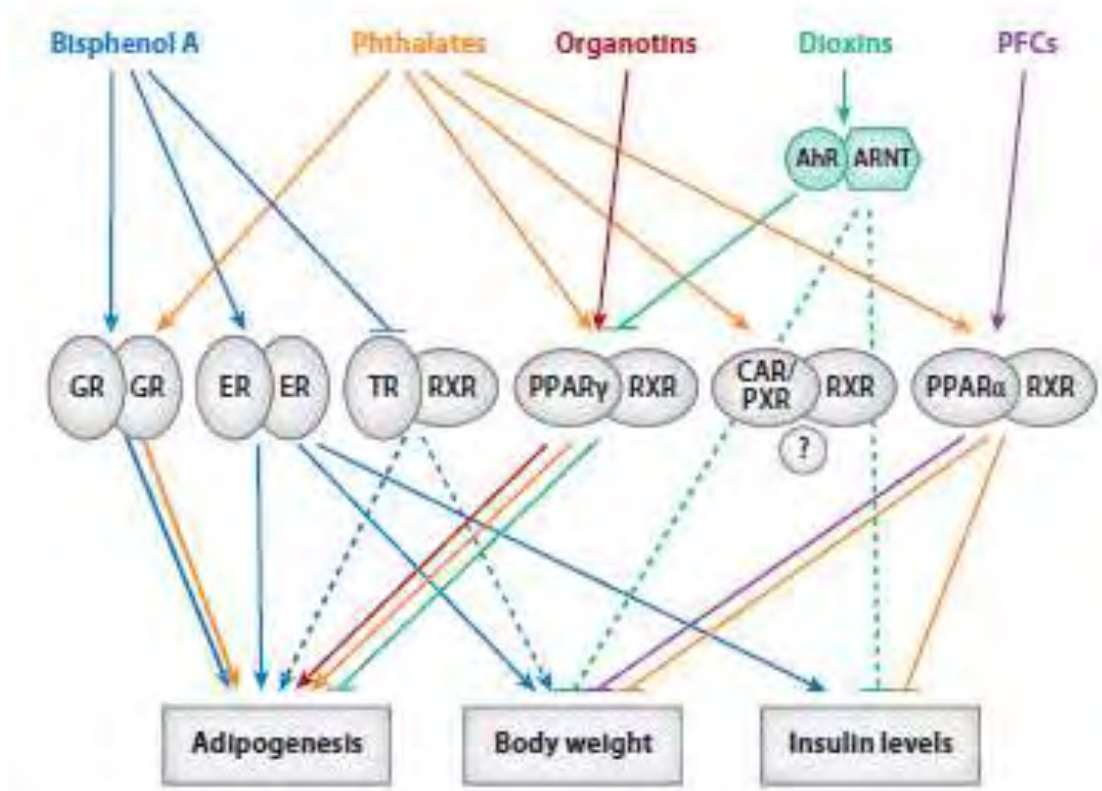


Figure 13 : Exemple d'effet cocktail (4)

C'est ainsi que dans l'expérience menée par Viñas et Watson, les résultats sont complètement différents pour les substances prises individuellement et pour le mélange. Le même mélange a parfois une action antagoniste, parfois synergique, parfois d'addition, en fonction de sa cible (103), ce qui montre bien la complexité du problème. De même, Whyatt et coll ont mis en évidence en 2014 un lien entre asthme, concentration plus élevée de BPA chez l'enfant et concentration plus élevée de phtalate chez la mère pendant la période prénatale. Ils avancent l'hypothèse que les phtalates ont probablement sensibilisé les enfants au BPA (104).

### III.4. Action sur les récepteurs

#### III.4.1. Récepteurs aux œstrogènes

Historiquement, le Bisphénol A est un œstrogène de synthèse. Il paraît donc sensé qu'on ait dans un premier temps pensé que l'action du BPA s'expliquait par son pouvoir œstrogénique. Ainsi, il agit effectivement sur les récepteurs aux œstrogènes ER $\alpha$  et ER $\beta$  (Estrogen Receptor  $\alpha$  et  $\beta$ ) (100,102,105,106) comme agoniste ou antagoniste en fonction de la situation. C'est un SERM (selective Estrogen Receptor Modulator) (8,11).

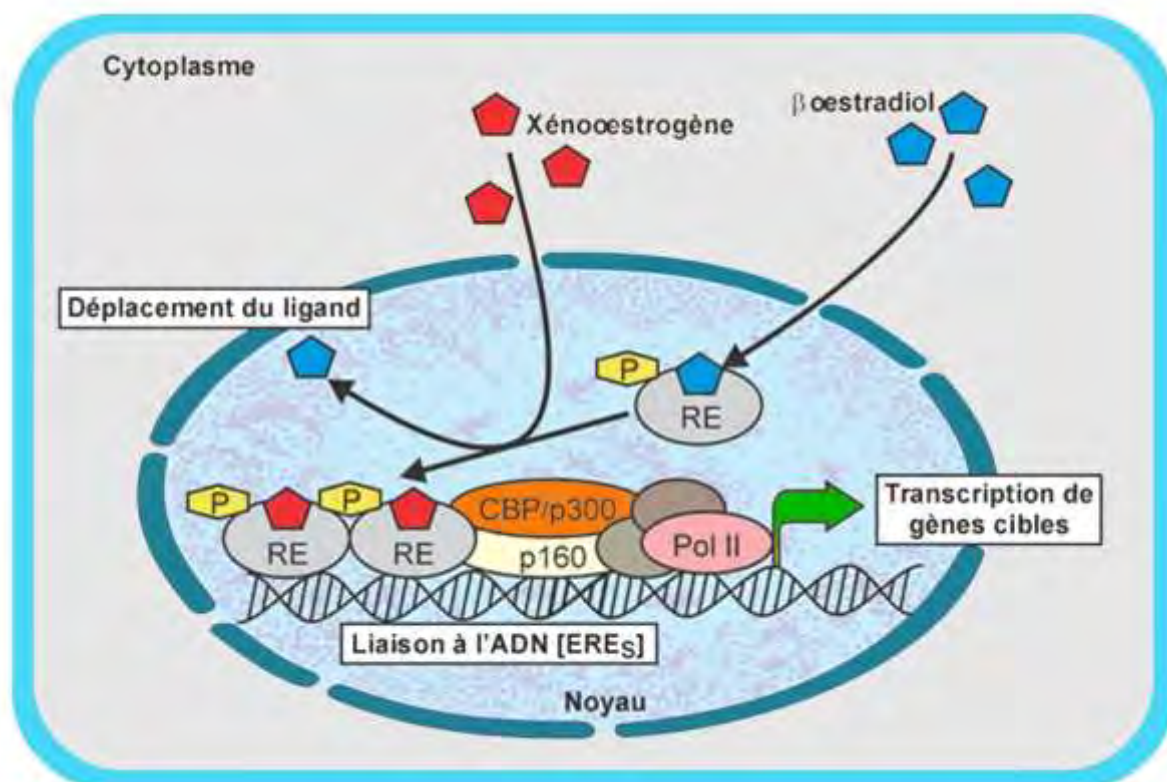


Figure 14 : Exemple de fonctionnement du BPA sur les récepteurs aux œstrogènes  
(107)

Mais si sa liaison aux récepteurs aux œstrogènes a bien été démontrée, on s'est rapidement aperçu que ce pouvoir oestrogénique était faible et que l'affinité de la liaison du BPA à ces derniers était faible (101,102). C'est l'une des raisons qui ont amené à penser que les effets du BPA étaient négligeables.

Avec le temps, on a réalisé que le pouvoir œstrogénique du BPA était peut-être plus important que ce que l'on pensait (11), mais qu'en plus ce dernier utilisait d'autres voies pour agir. En effet, les équipes de LaPensee et de Lee ont toutes deux mis en évidence que l'action observée du BPA dans chaque étude n'est pas annulée par l'utilisation d'antagonistes des récepteurs aux œstrogènes, montrant ainsi que le BPA agit par d'autres systèmes.

#### III.4.2. Récepteurs nucléaires

Ainsi, le BPA n'agit pas seulement par les récepteurs aux œstrogènes mais également par bien d'autres récepteurs nucléaires : c'est la voie génomique.

Il a notamment été démontré que le BPA avait un effet sur les récepteurs aux androgènes (AR) (1,64,106,108,109), à la progestérone (RP) (108), au pregnane X (PXR : pregnane X receptor) (58), PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) (1,110) et au LXR (liver X receptor) (1).

Comme nous l'avons vu précédemment, après s'être lié avec son ligand, le récepteur nucléaire va se lier à une portion d'ADN et agir comme un facteur de transcription.

C'est une voie lente mais qui peut avoir un nombre considérable d'effets : les différents récepteurs cités précédemment sont exprimés dans de nombreux tissus et ont des actions aussi nombreuses que variées.

Les récepteurs aux androgènes, par exemple, jouent un rôle crucial dans les processus physiologiques du développement et de la différenciation de l'embryon mâle, de la spermatogénèse ainsi que dans le fonctionnement du système neuroendocrine ou le développement de la glande mammaire chez la femme. PPAR $\gamma$ , quant à lui, joue un rôle important dans l'activation de l'oxydation des acides gras et donc de la régulation de l'homéostasie.

LXR est aussi impliqué dans ce dernier processus, mais également dans les fonctions du cerveau, dans le développement de la peau, dans l'immunité et dans l'homéostasie du glucose (1,111).

#### III.4.3. Voie non génomique

L'action du BPA sur les récepteurs nucléaires est déjà une bonne raison de le surveiller, mais on s'est en plus aperçu récemment qu'il pourrait agir par une autre voie : la voie non-génomique. C'est cette voie qui pourrait expliquer les faibles doses auxquelles il agit.

Cette voie est bien plus rapide que la voie génomique et fonctionne en parallèle (11,92). Elle permet la transduction du message par les cellules du système de signalisation, grâce à l'activation de récepteurs qui ne sont plus situés dans le noyau de la cellule mais sur sa membrane. L'une des caractéristiques du système de signalisation, en plus de sa rapidité, est un haut niveau d'amplification. Une faible concentration d'un élément l'activant pouvant ainsi induire d'importantes modifications (11,94) par le biais d'une prolifération cellulaire, d'une différenciation cellulaire, de mouvements cellulaires ou encore d'apoptose (92).

Pour cela, il a plusieurs moyens à sa disposition, dont le flux d'ions (ions calcium, potassium, sodium et hydrogène). Il va y avoir un mouvement d'ions permis par des canaux ioniques actifs, ce qui va engendrer d'autres mouvements d'ions, que ce soit par activation d'autres canaux ioniques actifs (activation de canaux potassium, Ca<sup>2+</sup> dépendants, par l'arrivée d'ions calcium par exemple, ce qui engendre le mouvement de potassium) ou par activation de canaux ioniques passifs grâce au respect de l'électro-neutralité ou au gradient de concentration. Il y aura également des mouvements d'eau afin de respecter l'iso-osmolarité. Ce flux d'ions permet d'induire des événements comme notamment l'initiation et la propagation de potentiels d'action (11,92,94,112). Par exemple, Wozniak et coll ont démontré que le BPA pouvait provoquer une sécrétion de prolactine par induction d'un flux de Ca<sup>2+</sup> (112).

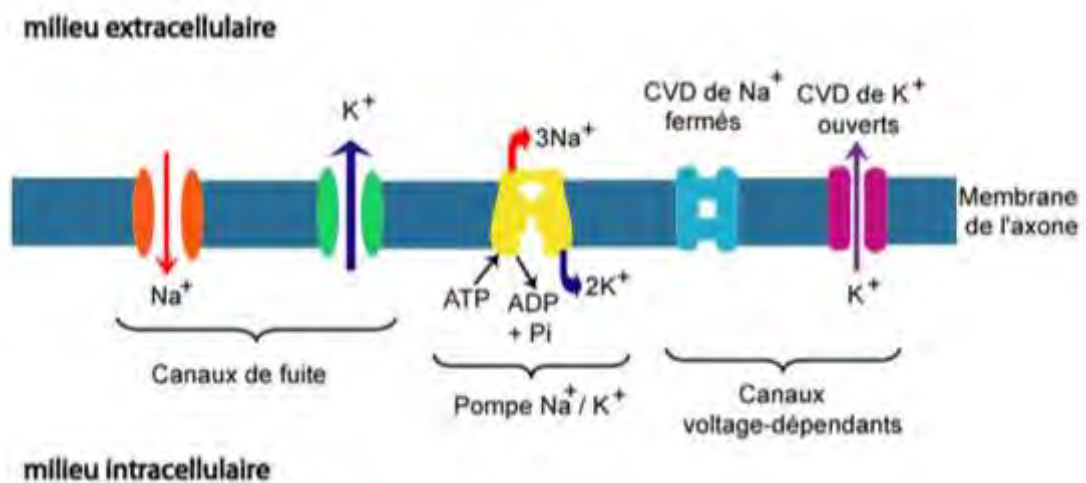


Figure 15 : Les différents types de canaux ioniques (113)

Un autre événement résultant peut être l'activation de kinases qui régulent l'activité des cellules par phosphorylation. Elles sont au cœur d'un réseau d'interaction avec d'autres protéines, et notamment d'autres kinases et agissent souvent en cascade. Une kinase est activée par une kinase, elle-même étant activée par une autre, etc. Le champ des actions possibles est donc très vaste, et par extension l'ampleur des dysfonctionnements éventuels également (11,92,94,110).

### III.5. Action sur les hormones

Les hormones sont les ligands principaux de ces récepteurs nucléaires mais également membranaires. C'est notamment au travers de ces récepteurs qu'elles vont pouvoir remplir leur rôle sur leurs cibles. Le BPA, en agissant sur les récepteurs nucléaires, va dérégler non seulement le fonctionnement des hormones, mais également leur régulation. Certains récepteurs vont avoir un rôle direct dans la synthèse ou l'inhibition d'une hormone. Dans d'autres cas, l'augmentation de la concentration de l'hormone dans le sang par le blocage du récepteur par le BPA, rendant l'hormone incapable de s'y fixer, va activer la rétro-inhibition. Le BPA dérègle donc le système endocrinien, et mérite ainsi son titre de perturbateur endocrinien.

Ce dérèglement est difficile à prévoir tant les possibilités sont multiples. De ce fait les résultats des différentes études sur ce sujet sont très variés :

- Dérèglement de la progestérone (synthèse, inhibition, altération de son activité) (114,115)
- Dérèglement des œstrogènes (synthèse, inhibition, sensibilité à ces derniers, altération de leur activité) (114–117)
- Dérèglement des hormones hypophysaires (synthèse ou inhibition de FSH, LH, TSH, GnRH) (115,116,118–120)
- Dérèglement des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (Inhibition, altération de leur activité) (11,94,121)
- Dérèglement des androgènes (inhibition ou altération de leur activité) (94,102)
- Dérèglement de la testostérone (inhibition) (117)

Etant donné le rôle primordial de ces hormones dans la croissance, le développement, la reproduction, le maintien de l'homéostasie, la régulation cellulaire, et une multitude d'autres fonctions essentielles, on peut imaginer les effets néfastes que peut avoir le BPA sur l'organisme.



### III.6.      **Modifications épigénétiques**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre sur l'ADN, il existe plusieurs mécanismes de régulation de l'expression des gènes. Le Bisphénol A agit sur ces mécanismes de régulation.

La modification la plus observée concerne la méthylation. De nombreuses études ont montré des hyper ou hypo-méthylations de l'ADN (2,64,97,102,122,123). Le BPA agit également sur d'autres facteurs de transcription (124–126), le résultat étant dans tous les cas une modification de l'état de la chromatine (102,124), provoquant ainsi une augmentation ou une diminution de l'expression de certains gènes.

L'action du BPA se ferait soit directement, notamment par régulation de la méthyltransférase (2), enzyme impliquée dans la méthylation de l'ADN, soit indirectement, en régulant des gènes qui codent pour des facteurs de transcription (127).

D'après Mileva et coll, ces altérations, si elle n'impliquent pas de changement dans la séquence d'ADN, peuvent malgré tout être transmissibles aux générations futures par héritage épigénétique transgénérationnel (64). Pour autant, Iqbal et coll n'ont, eux, pas observé de changement persistant dans la descendance (128), pour eux les modifications seraient corrigées par l'organisme par reprogrammation.

## IV. Effets

### IV.1. Cancérigène

L'un des effets les plus surveillés du BPA est son implication dans le développement de cancers. Il n'est pour l'instant pas classé comme cancérigène, mais un fort soupçon pèse sur lui. En effet, de très nombreuses études tendent à mettre en évidence un lien entre BPA et cancer. Ainsi, il augmenterait le risque de développement de cancer de la prostate (2,55,98,106,122,123,129,130), de cancer du sein (2,55,95,106,125,127,131–134), de cancer des ovaires (106), de cancer des testicules (2) et de neuroblastomes(135).

Cela s'expliquerait par la capacité du Bisphénol A à augmenter la prolifération et la migration cellulaire tout en inhibant l'apoptose (106,130,136). Ainsi une contamination au BPA durant la période périnatale augmenterait le risque de cancers, mais également l'agressivité de ces derniers (136).

De plus, le BPA pourrait avoir une action inhibitrice sur les médicaments anti-cancéreux (137,138).

### IV.2. Sur le cerveau et le comportement

Comme nous l'avons vu précédemment, le BPA est d'autant plus dangereux qu'il est présent dans l'organisme à des moments-clés de la vie. Un de ces moments-clés est la période de développement du cerveau. Une exposition au BPA durant cette période de la vie peut provoquer des modifications significatives dans la structure de celui-ci (139–142), le BPA agissant sur le développement neuronal (117,142,143), sur le nombre de synapses ou sur la perméabilité synaptique (19,140,141).

Le cerveau ayant un rôle central dans l'organisation et le contrôle de l'organisme, cette information laisse présager la diversité et la gravité des conséquences de ces modifications. On peut citer par exemple la différenciation sexuelle.

Il faut savoir que le cerveau présente des différences de développement en fonction du sexe, contrôlées par la testostérone et les œstrogènes (117). Le BPA modifiant l'activité de ces derniers par son action sur leurs récepteurs, il tend à perturber les différenciations sexuelles de la structure du cerveau (19,64,90,102,142). Cela a des conséquences sur le comportement, avec une diminution de la différenciation sexuelle dans le comportement (19,102,117,126,139), et une diminution ou une modification des liens socio-sexuels (déféminisation, démasculinisation, diminution des performances sexuelles) (19,90,102).

Il ne s'agit pas du seul effet du BPA sur le comportement : il augmenterait aussi l'agressivité (64,102,117,142,144), l'hyperactivité (64,142,144,145), l'anxiété (64,102,142,146), les risques de dépression (64,142) et la difficulté d'apprentissage (64,102,142,145). Il diminuerait également le lien parental et social (les animaux testés s'occupaient moins de leurs petits, se mélangeaient moins avec leurs congénères, jouaient moins) (19,64,90,102,117,147).

### IV.3. Sur la reproduction

#### IV.3.1. Chez la femme

Beaucoup d'études impliquent le BPA dans la reproduction et notamment son action sur le système reproducteur féminin. Des troubles lors du développement de ce dernier ont été observés en présence de Bisphénol A (19,148,149). Cela serait dû à l'activité de ce dernier sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (GnRH, LH, FSH)(8,150). En effet la GnRH, par son action sur la LH et la FSH, contrôle le développement d'un follicule ovarien, de l'ovulation, du maintien du corps jaune, et a donc un rôle central dans la reproduction. De ce fait, le bisphénol A aurait une implication dans les problèmes de fertilité (22,64,150). Mais tous ne sont pas d'accord sur ce point, Uzumcu et coll et Minguez et coll n'ayant pas trouvé de lien entre la concentration de BPA et les femmes suivant un traitement pour l'infertilité (151,152).

De plus, le Bisphénol A serait responsable de modifications de structure de ce système reproducteur, provoquant des hyperplasies de l'endomètre (153), ou diminuant le nombre de fibroblastes du stroma de ce dernier (154).

Il augmenterait également les risques d'avoir certaines pathologies comme des ovaires polykystiques (2,64).

Enfin, le bisphénol A réduirait les chances des traitements contre l'infertilité. En effet il diminuerait l'efficacité des Fécondations In Vitro (FIV) (155), en perturbant notamment l'implantation (54).

#### IV.3.2. Chez l'homme

De même que pour le système reproducteur féminin, le BPA aurait des effets néfastes sur le système reproducteur mâle. Il perturberait ainsi son développement (19,54,139,156), et pourrait provoquer des dysfonctionnements sexuels (54), une cryptorchidie (2,157), et modifierait sa structure (158). Il serait également toxique pour les testicules (54) et diminuerait la fertilité (2,19,55,64,139,159,160). En effet, il pourrait diminuer la production de spermatozoïdes (19,64,139,156,159), leur qualité (55,64), leur mobilité (160). Cela est dû notamment à son action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, de la même façon que pour la femme (8).

Ces modifications s'expliqueraient par le fait que la gamétogénèse et la stéroïdogénèse sont sensibles aux œstrogènes (156). Le BPA les perturberait donc, et modifierait ainsi le nombre et la qualité des cellules souches germinales et des spermatozoïdes, ainsi que le niveau d'hormones masculines (156,161).

#### IV.4. Sur l'obésité

Il est observé depuis plusieurs dizaines d'années maintenant, une épidémie d'obésité. On a longtemps pensé que cette épidémie était seulement due à une modification de notre hygiène de vie au quotidien : augmentation de la consommation de nourriture, nourriture plus grasse, diminution de l'activité sportive et sédentarisation. Pourtant depuis peu, certains pensent que ce n'est pas suffisant pour expliquer cette épidémie. Une nouvelle hypothèse commence à voir le jour, l'hypothèse obésogène : des facteurs environnementaux rentreraient en ligne de compte. Ils altèreraient l'homéostasie du poids en intervenant à des moments-clés, et favoriseraient ainsi la prise de poids. On soupçonne le Bisphénol A d'en faire partie.

En effet, des études chez l'homme ont mis en évidence un lien entre concentration de BPA dans l'organisme et obésité (162–164). Seulement, on ne peut pas conclure de ce simple constat car on ne peut prouver le lien de causalité entre la prise de poids et le BPA. Ces personnes pourraient présenter des concentrations de BPA plus élevées justement parce qu'elles mangent plus, et ainsi en ingérer de plus grandes quantités.

Malgré tout, une augmentation de masse à cause du BPA a bien été mise en évidence dans des tests sur l'animal (8,99,165–167)

En creusant un peu plus on s'est rendu compte que le BPA pourrait effectivement intervenir dans l'adipogénèse (168), en agissant sur des gènes (169–171), des hormones (leptine, et adiponectine) (8,172), ou encore des enzymes (aromatase et protéine lipase) (8), impliqués dans cette dernière.

De plus, il s'avère que les œstrogènes jouent un rôle dans la régulation du dépôt adipeux (8).

#### **IV.5. Sur le diabète**

Il existerait un lien entre BPA et diabète de type 2. Effectivement, plusieurs études ont montré que le BPA aurait un effet sur l'insuline : il pourrait augmenter sa production (entraînant une résistance à terme) (8), et modifier la sensibilité à cette dernière, souvent dans le sens de la résistance, menant ainsi au diabète (2,8,19,166,168,173).

Il semblerait que le BPA pourrait également perturber l'homéostasie du glucose (2,166).

Ces hypothèses sont appuyées par des observations chez l'homme, liant concentration de BPA et diabète (56,174,175), bien que le lien de causalité ne puisse toujours pas être démontré.

Même si cela est moins documenté, le BPA pourrait également être un facteur de risque dans l'apparition de diabète de type 1. En effet, dans le cas d'une contamination du fœtus par la mère, le BPA pourrait provoquer une inflammation des îlots de Langerhans entraînant leur destruction et empêchant ainsi la production d'insuline (176).

#### IV.6. Sur l'asthme

Des observations sur des populations ont permis de mettre en évidence un lien entre concentration de BPA et présence d'asthme (104,177). Bien que le lien de causalité ne soit pas démontré et que les études concernées ne nous permettent pas de conclure, cela reste une piste intéressante qui nécessite d'être approfondie.

Des tests chez l'animal sont toutefois arrivés à la conclusion qu'une exposition au BPA durant la période fœtale n'augmente pas les risques d'asthme allergique plus tard (178).

#### IV.7. Sur le système cardio-vasculaire

Beaucoup d'études chez l'homme semblent faire ressortir un lien entre la concentration de Bisphénol A et le risque de pathologies cardiaques.

En effet, dans différents groupes de patients, une augmentation de la concentration de Bisphénol A a ainsi pu être reliée à des hypertensions (179,180), à des diminutions de la variabilité de la fréquence cardiaque (179), à des problèmes artériels périphériques (181), à des modifications de la transcription de gènes impliqués dans la physiopathologie du cœur (182) et à des pathologies cardio-vasculaires (183,184).

Bien que ces études ne soient que des observations et ne permettent pas de prouver de façon certaine qu'il y a un lien de causalité entre bisphénol A et problèmes cardiaques, elles laissent poser un nouveau soupçon sur le BPA.

Ce soupçon est appuyé par des études in vitro, montrant l'effet du BPA sur la conduction électrique du cœur (185). Et des études chez l'animal ont montré l'implication du BPA dans l'arythmie (186), dans la modification de la conduction électrique du cœur (187) ou encore dans l'athérosclérose (188).

#### IV.8. Sur le système immunitaire

Le bisphénol A aurait une activité pro-inflammatoire, augmentant certains médiateurs de l'inflammation comme TNF  $\alpha$ , IL-8, IL-13 (189,190).

Il pourrait également perturber l'immunité en réduisant le nombre de macrophages (176,191). Enfin, il pourrait augmenter les risques de pathologies auto-immunes (192). Le BPA semble manifestement pouvoir agir sur les cellules de l'immunité. Il serait intéressant d'approfondir cette piste de recherche.

L'EFSA a annoncé en octobre 2016 avoir de nouvelles données confirmant leur conclusion précédente selon laquelle le BPA pourrait affecter le système immunitaire des animaux, mais les preuves sont insuffisantes pour en tirer des conclusions quant à la santé humaine (193).

#### IV.9. Sur l'émail

Pour finir, une équipe de chercheurs de Paris a découvert que le Bisphénol A pouvait agir sur l'amélogénèse et ainsi être impliqué dans certaines pathologies comme l'hypominéralisation molaire incisive. Cette pathologie, plus connue sous son pseudonyme anglo-saxon Molar Incisor Hypomineralisation (MIH), est une « hypominéralisation, d'origine systémique, d'au moins une première molaire permanente associée ou non, selon la gravité de l'atteinte, à un défaut de minéralisation des incisives » (194–196).



*Figure 16 : Molaire atteinte de MIH*

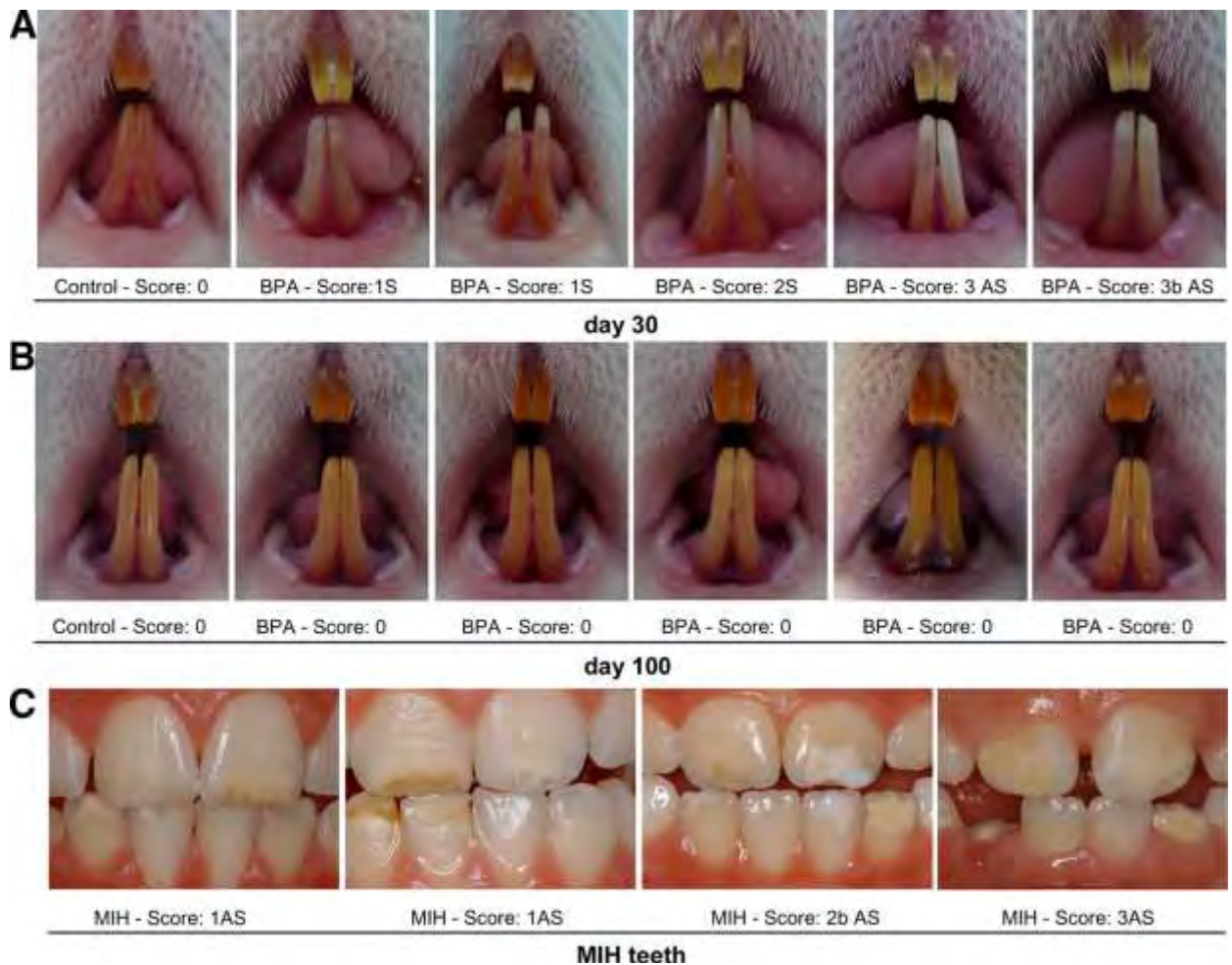


*Figure 17 : Incisives atteintes de MIH*

Sa définition et son nom ont été fixés en 2003 par l'European Academy of Pediatrics Dentistry (EAPD). Elle est variable en gravité en fonction des individus, mais également selon les dents d'un même patient, les atteintes pouvant ne pas être symétriques. Cette pathologie est donc difficile à diagnostiquer. D'autant plus que l'étiologie n'est pas clairement définie (194) et serait multifactorielle (195). Cela pourrait être dû à une hypocalcémie, à une exposition au dioxine (composé aromatique tricyclique chloré présent dans les fumées émises notamment par les incinérateurs d'ordures ménagères et au cours de différents processus de combustion), à des antibiotiques (amoxicilline, macrolide), ou à une hypoxie, durant les périodes pré/péri et post-natales (194,197).

Les découvertes et/ou suspicions sont toujours plus nombreuses à propos des perturbateurs endocriniens comme le Bisphénol A, et leur fenêtre d'efficacité est située durant les périodes pré/péri et post-natale, correspondant à la période d'amélogénèse. Toutes ces raisons ont poussé l'équipe parisienne de Jedeon et coll à émettre l'hypothèse que le Bisphénol A pouvait être impliqué dans le MIH. C'est ainsi qu'ils ont publié leur premier article en 2013 pour appuyer cette thèse. Ainsi ils ont découvert que les rats qu'ils ont exposés au Bisphénol A présentaient des hypominéralisations similaires au MIH (contre aucune hypominéralisation pour le groupe témoin non exposé au BPA). Ils ont également observé que dans les deux cas, la structure prismatique sous jacente était recouverte par un film similaire éliminable par un traitement à l'hypochlorite (198).





**A** : Les incisives des rats contrôles n'ont aucune altération. Les incisives mandibulaires des rats traités avec du BPA présentent des altérations.

**B** : Les incisives mandibulaires des rats traités jusqu'au jours 100 sont normale et sont similaires aux contrôles, indiquant que l'amélogénèse chez le rat présente une fenêtre de vulnérabilité.

**C** : Incisives humaines atteintes de MIH et classée selon le même score que celui utilisé pour les rats testés.

*Figure 18 : Résultats des tests menés par Jedeon et coll (198)*

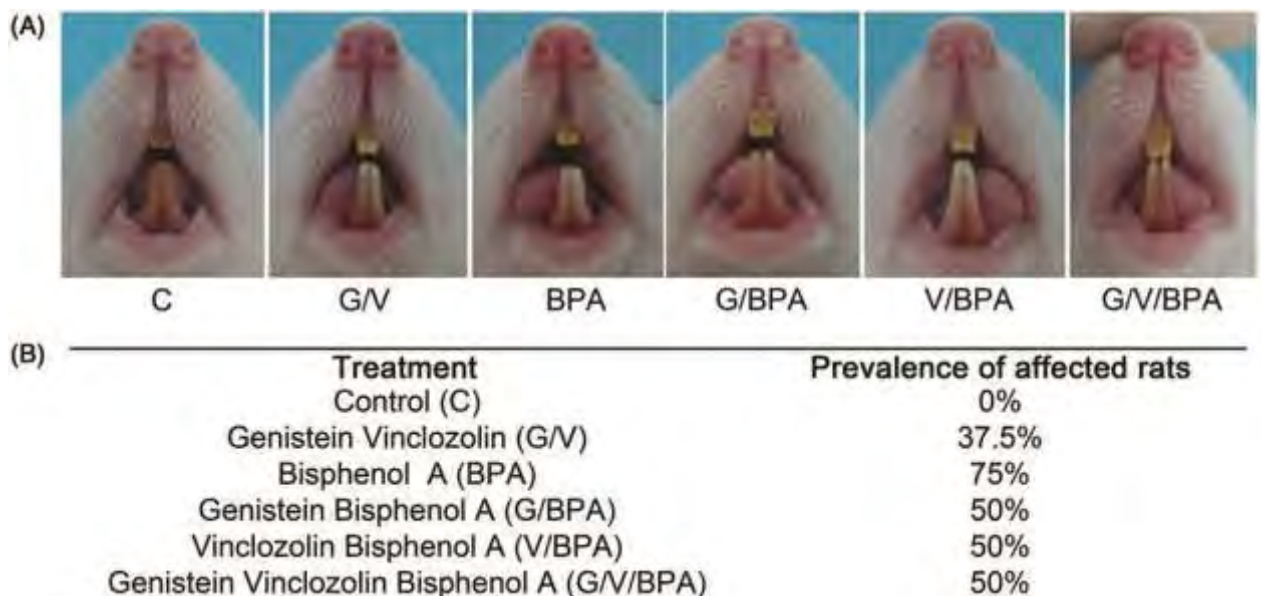
D'après eux, « les anomalies structurelles et biochimiques des incisives de rats traités au Bisphénol A sont très similaires à celles des dents humaines atteintes de MIH » (199)

Ce rapprochement fait, ils se sont intéressés à ce qui se passait au niveau de l'émail de ces rats. Ils ont ainsi découvert que l'exposition au BPA avait provoqué une modification de la composition élémentaire de l'émail. En effet, les ratios CA/C et CA/P étaient plus faibles, mettant en évidence une augmentation des matériaux organiques, relatifs à la phase minérale, et une déficience en calcium.

Ils ont également observé une augmentation d'Albumine et d'Enaméline, une augmentation d'ARN messagers de l'Enaméline, ainsi qu'une diminution des ARN messagers de Kallikrein 4 (KLK4), une protéase qui dégrade les protéines de l'émail lors de la phase finale de l'amélogénèse, la phase de maturation (198).

Aucun de ces éléments n'a été observé chez les rats exposés à un âge plus avancé, ce qui montre l'existence d'une **fenêtre d'action**, qui correspondrait à l'amélogénèse. Ainsi, **chez l'homme cette fenêtre critique se situerait entre la naissance et 5 mois** car cela correspond à la période de minéralisation des dents impliquées dans le MIH (incisives et premières molaires). Ceci est appuyé par le fait que, durant cette période, le nouveau-né est particulièrement sensible au BPA du fait de son foie immature, comme nous l'avons vu précédemment (198).

Ce même groupe de chercheurs a voulu approfondir sa découverte et a ainsi publié trois nouveaux articles entre 2014 et 2016. Dans leurs études, ils ont non seulement confirmé ce qu'ils avaient précédemment découvert, mais ils ont également mis en évidence que le BPA avait plus d'effets seul que mélangé à d'autres perturbateurs endocriniens (Génistéine et vinclozoline) (200).



A : Observation des incisives mandibulaires des rats traités avec des perturbateurs endocriniens

B : Pourcentage de rats atteints en fonction de la substance utilisée

Figure 19 : Comparaison des résultats obtenus sur les rats contaminés au BPA ou à d'autres perturbateurs endocriniens (200)

Ils ont de plus complété leurs études in vivo par des études in vitro, et ont montré que les améloblastes expriment ER $\alpha$  et non ER $\beta$ . Puis, grâce à un inhibiteur des récepteurs aux œstrogènes, ils ont prouvé que l'action du BPA sur l'amélogénèse se faisait par le biais d'ER $\alpha$ , mais pas uniquement. En effet, l'inhibiteur en question diminuait seulement partiellement l'effet d'hypo-minéralisation. Ces observations se sont portées essentiellement chez les mâles (75% des mâles atteints contre seulement 30% des femelles), ce qui pourrait s'expliquer par les différences hormonales entre les sexes (199).

Enfin, dans leur dernier article, ils ont lié BPA et fluor, MIH et fluorose. Ils ont ainsi mis en évidence que ces derniers se potentialisaient et, réunis, provoquaient des lésions de MIH et de fluorose plus importantes, notamment par leur action de modulation sur plusieurs gènes impliqués dans l'amélogénèse.

Leur hypothèse est que le BPA affaiblit l'émail, ce qui rend ce dernier plus sensible et plus susceptible de développer une MIH ou une fluorose (201).

#### **IV.10. Synthèse et évaluation des risques**

Malgré la conclusion hâtive des médias à propos du BPA, le problème n'est pas si simple, et on ne peut actuellement pas affirmer avec certitude qu'il représente un danger pour l'homme. Le débat reste entier et il est nécessaire de continuer les recherches avant d'intervenir de façon inconsidérée étant donnée l'activité que représente cette substance. Ces études ont besoin d'être standardisées et il faut tester plusieurs concentrations, même très faibles du fait de la suspicion d'effet suivant une courbe en U, et sans bolus du fait de l'absorption sublinguale qui permet au BPA d'éviter le premier passage hépatique.

Bien qu'il persiste des doutes quant à la dangerosité du BPA à des doses présentes dans l'environnement, des soupçons subsistent, et la précaution est de mise. De très nombreuses études font état d'effets toxiques possibles du BPA, et il est suspecté d'être cancérigène, obésogène, d'influer sur le développement du cerveau, la reproduction, le diabète, l'asthme, le système cardio-vasculaire, le système immunitaire, et il pourrait même être un facteur intervenant dans le MIH.

Ainsi deux études, une en Europe et une aux Etats-Unis, ont calculé le coût probable que pourrait représenter le BPA pour l'état en terme de santé publique. Pour cela, l'étude américaine s'est basée sur les effets supposés du BPA sur l'obésité et le cœur, et l'étude européenne seulement sur son effet obésogène. Les résultats obtenus dépassent le milliard pour chacune des études (202,203).

Ces études sont très approximatives, mais elles pointent du doigt un sujet intéressant. Le BPA pourrait représenter un coût colossal pour la santé publique si les craintes vis à vis de ses effets sur l'organisme s'avéraient fondées. C'est un élément à prendre en compte puisque le poids économique que représente le BPA ne facilite pas le débat.

Ce dont on est sûr, c'est que si le BPA a bien des effets néfastes, c'est durant la période de développement qu'il est le plus dangereux. En effet ses actions sur l'ADN et sur les hormones impliquées dans le développement, associées à la moins bonne métabolisation du BPA par le foie immature du fœtus et du jeune enfant, font de la période fœtale et la petite enfance des périodes à risque. Ce sont des fenêtres de vulnérabilité auxquelles nous devons être particulièrement attentifs. Une contamination au BPA durant ces périodes pourrait avoir des effets majeurs en comparaison à la dose et longtemps après la contamination

Dans le cadre du BPA, le principe de précaution s'impose donc pour les enfants, ainsi que pour les femmes enceintes et allaitantes.

## V. Le BPA en odontologie

### V.1.Rappel sur les composites

Les résines composites sont composées de trois éléments principaux. La matrice organique, les charges, et un élément qui fait le lien entre les deux, le silane.

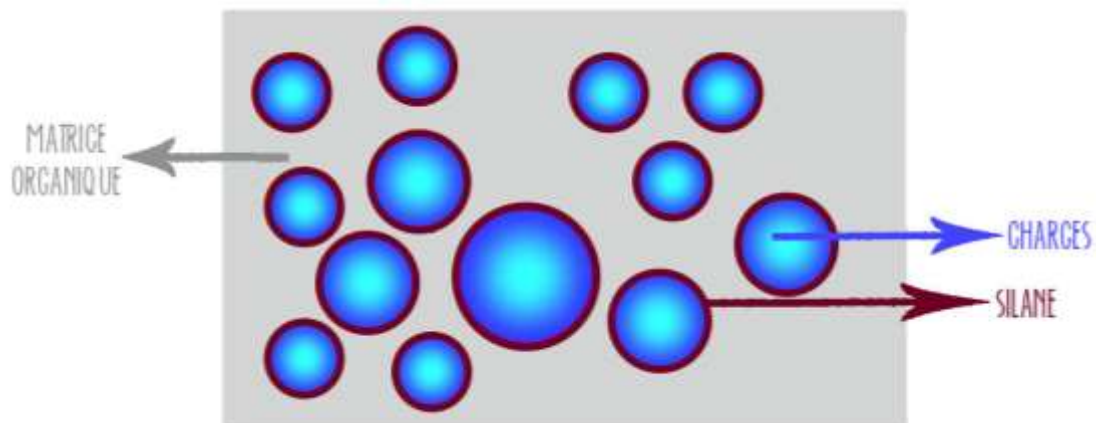


Figure 20 : Représentation schématique d'une résine composite (204)

#### V.1.1. La matrice organique

La matrice organique est le composant chimiquement actif du composite. Elle permet d'avoir un matériau plastique manipulable avant polymérisation, et rigide et solide après polymérisation.

En plus de rendre possible la restauration en méthode directe grâce à ce changement d'état, la matrice a pour rôle d'assurer la cohésion entre les différents éléments composant le composite, de protéger la structure contre l'abrasion et les agressions chimiques ou mécaniques, et de répartir et transmettre les contraintes vers les charges (205).

Malheureusement, elle représente également le maillon faible du composite. En effet, elle présente une faible résistance mécanique, un coefficient d'expansion thermique élevé, une rétraction de prise importante (206,207), ainsi qu'une capacité d'absorption hydrique et une solubilité importantes (207).

#### V.1.1.1. Les monomères

La matrice est essentiellement composée de monomères, qui sont à l'origine de ce passage de l'état plastique à solide. La polymérisation permet de transformer des monomères fluides en polymères rigides organisés en réseau tridimensionnel dans lequel sont enchâssées les charges (208).

- *Le bis-GMA et ses dérivés*

Le bis-GMA est le premier liant résineux utilisé dans les composites. Il a été découvert par Bowen en 1962, c'est pourquoi il est parfois appelé matrice de Bowen (208,209).

Bis-GMA est l'abréviation de bisphénol A glycidyl méthacrylate. Il est aussi appelé 2,2-bis-(4-(2-hydroxy-3-méthacryloxypropoxy)phényl)propane) (207).

Il est composé de deux cycles aromatiques (qui rigidifient la molécule), un cycle phénol (qui diminue la rétraction de prise, mais accroît également la viscosité), deux radicaux hydroxyles (possibilités de liaisons), et deux groupement méthacrylates (qui permettent le développement de la structure polymère) (207).

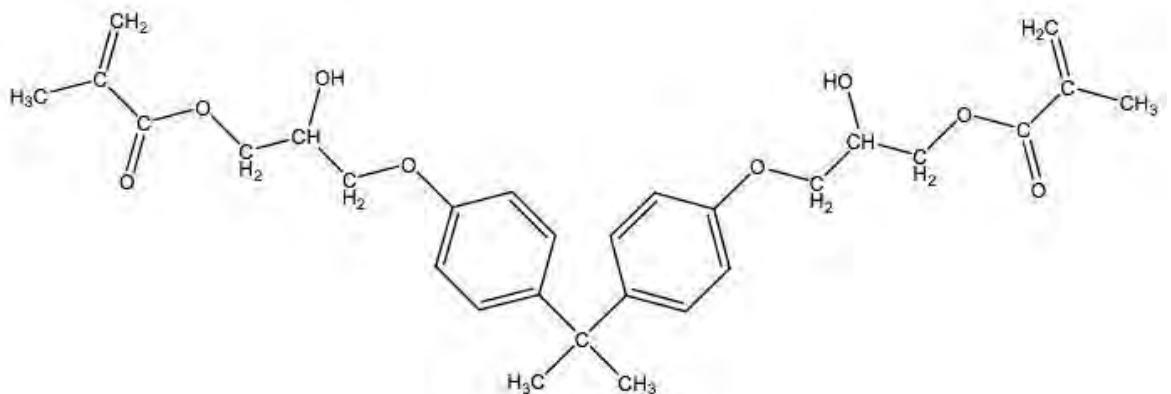


Figure 21 : Formule semi-développée du Bis-GMA (205)

Sa synthèse s'effectue en deux temps : tout d'abord une réaction d'estérification de l'acide méthacrylique et de l'alcool glycidique, ce qui donne naissance au méthacrylate de glycidyle.

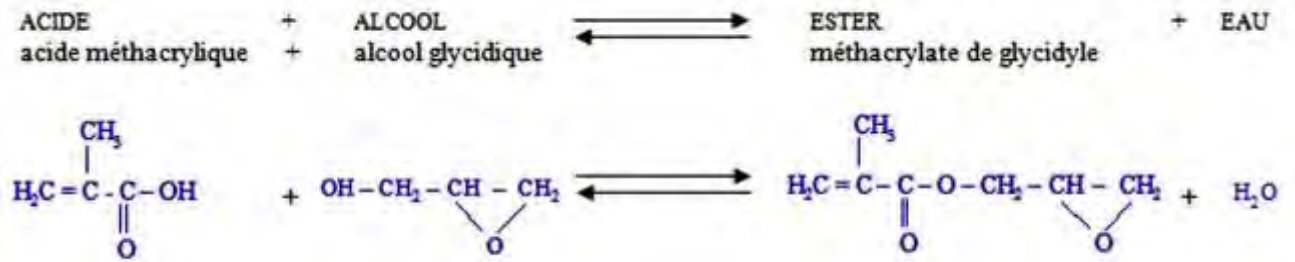


Figure 22 : Réaction d'estérification de l'acide méthacrylique et de l'alcool glycidique (204)

Dans un second temps a lieu une réaction d'addition entre le méthacrylate de glycidyle et le Bisphénol A, qui aboutit au bis-GMA (204).

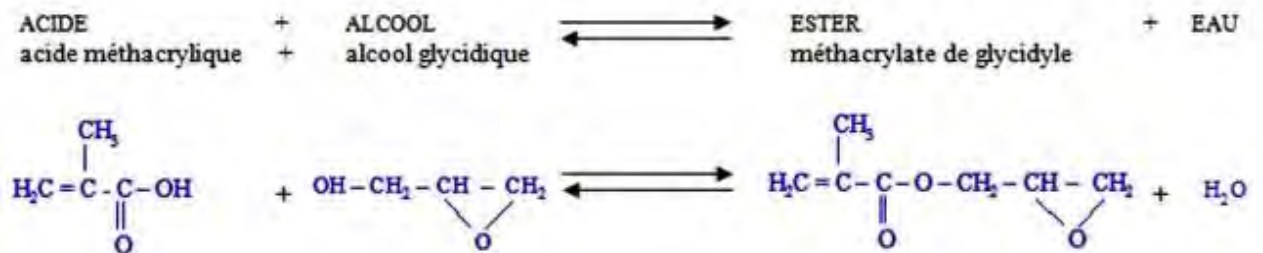


Figure 23 : Réaction d'addition entre le méthacrylate de glycidyle et le Bisphénol A (204)

Des fabricants et des chercheurs ont modifié ce monomère afin de l'améliorer, notamment en le rendant plus hydrophobe pour diminuer l'absorption d'eau et sa sensibilité à l'humidité, et ont obtenu des monomères dérivés du bis-GMA, qui sont entre-autre appelés « résines de Bowen modifiées ». On retrouve :

- Le bis-EMA (2,2-bis-(4-(2méthacryloxyethoxy)phényl)propane)
- Le Bis-MA (2,2-bis-(4-(méthacryloxy)phényl)propane)
- Le Bis-PMA (2,2-bis-(4-(3-méthacryloxypropoxy)phényl)propane) (207)

Les composites à base de bis-GMA restent aujourd'hui encore les plus répandus (204,205,207). Ainsi sur les 130 composites qu'ont analysés Dursun et coll en 2016, près de 75% contiennent du Bis-GMA et seulement 13,8% ne contiennent pas de dérivés du BPA (210).

Le Bis-GMA et les autres dérivés des méthacrylates sont les plus utilisés car ils représentent pour le moment le meilleur compromis entre bonnes propriétés mécaniques, viscosité et retrait de polymérisation acceptable (211).

- *Les polyuréthanes*

Le monomère polyuréthane le plus courant est le diméthacrylate d'uréthane ou UDMA (207), découvert en 1974 par Foster et Walker. Utilisé comme monomère dans le premier composite dentaire photopolymérisable commercialisé (205), c'est également le monomère le plus courant dans les composites après le bis-GMA. Il est souvent présent en association avec du bis-GMA ou d'autres monomères, mais parfois comme monomère principal (210).

C'est un composé chimique organique obtenu par la réaction entre un Isocyanate et un alcool.



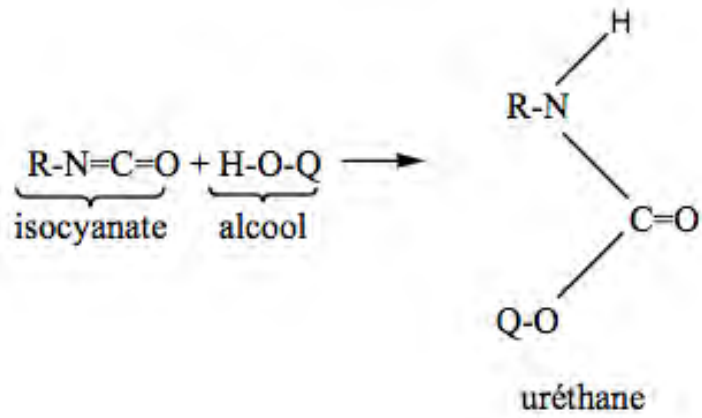


Figure 24 : Formation des Uréthanes

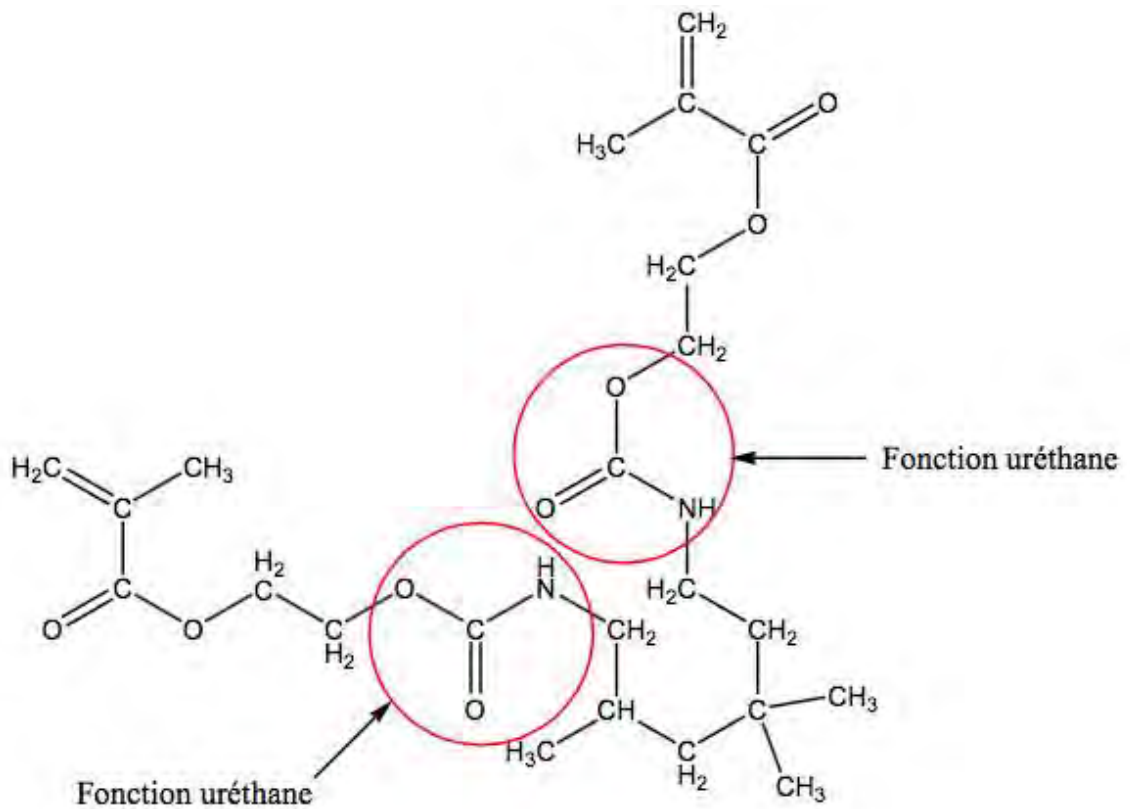


Figure 25 : monomère d'UDMA

Le monomère d'UDMA présente les avantages d'avoir de bonnes propriétés mécaniques (205), une plus faible viscosité que le bis-GMA (204,205,208,209,212) (ce qui permet d'incorporer plus de charge au composite sans ajouter de diluants de faibles poids moléculaires (208)), et d'avoir un risque plus faible d'hydrolyse de la matrice (204).

En revanche, il possède une plus forte rétraction de prise (204,208,209).

#### *V.1.1.2. Les contrôleurs de viscosité*

Les monomères utilisés dans les résines composites sont des liquides très visqueux. Après adjonction de charges à ces monomères, on obtient un matériau de viscosité trop élevée pour permettre l'utilisation clinique. Ainsi, on rajoute des monomères de faible poids moléculaire afin de diminuer la viscosité (MMA, EGDMA, DEGMA, TEGDMA (le plus utilisé)) (204,205,207,208).

Bien que cela soit nécessaire pour rendre le composite manipulable, cela augmente en même temps la rétraction de prise (204,207,208) et la solubilité (207), et diminue la biocompatibilité (208) et la résistance à l'abrasion (204,207,208).

#### *V.1.1.3. Les agents de polymérisation*

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, la polymérisation fonctionne grâce à des activateurs qui vont réagir avec des amorceurs, afin d'initier la réaction en chaîne qui va aboutir à la formation d'un polymère.

Dans le cas de la photopolymérisation, la plus utilisée de nos jours, les activateurs sont les photons (lumière) d'une certaine longueur d'onde. Ils vont être absorbés par un photo-sensibilisateur (le plus utilisé est la comphoroquinone), qui va ensuite réagir avec l'amorceur. Cet amorceur est une amine tertiaire, la plus utilisée étant le DiMéthylAminoEthylMéthAcrylate (DMAEMA) (204,205,207).

La chémpolymérisation ou la polymérisation duale sont encore utilisées pour les composites de collage. Dans ce cas, l'amorceur et l'activateur sont dans un premier temps séparés, et ils réagissent quand ils entrent en contact (mélange de deux pâtes par exemple) (204,205,209).

#### V.1.1.4. *Les inhibiteurs de prise*

La polymérisation des composites repose sur la décomposition d'un « amorceur » en radicaux libres par un activateur. Les radicaux libres agissent ensuite sur les monomères et initient la réaction en chaîne menant à la formation de polymères (204,205,208).

A température ambiante, l'amorceur se dégrade lentement et spontanément pour fournir des radicaux libres. Si on élève la température jusqu'à un certain niveau, la réaction de polymérisation est initiée sans activateur : c'est le principe des fours en laboratoire (204).

Pour éviter la polymérisation spontanée, on ajoute des inhibiteurs de prise à la matrice organique. Ces inhibiteurs vont réagir avec les radicaux libres avant qu'ils ne réagissent avec les monomères, empêchant la polymérisation. Cette dernière ne sera possible que quand il n'y aura plus d'inhibiteurs (204,207,208). C'est pourquoi il est préférable de stocker les composites au réfrigérateur et à l'abri de la lumière pour les conserver plus longtemps.

Les inhibiteurs les plus fréquemment utilisés sont des dérivés du phénol : le butylhydroxytoluène (BHT) et l'hydroquinone monométhylque d'éther (MEHQ) (204,207,208).

### V.1.2. Les charges

#### V.1.2.1. *Rôle*

Les charges améliorent les propriétés du matériau de façon directe de par leurs propriétés, mais également indirectement, en réduisant la portion de matrice résineuse qui est le point faible du composite.

Ainsi, directement ou indirectement elles permettent d'améliorer la dureté (205,208), la stabilité dimensionnelle (205,208), la résistance à la fracture (208), la résistance à l'usure (207,208), la résistance à la traction, à la flexion, à la compression (204,207), et elles diminuent le retrait de polymérisation (204,207,208), l'absorption hydrique (207,208), la solubilité hydrique (207) et le coefficient de dilatation thermique (204,205,207,208).

#### V.1.2.2. *Nature des charges*

Il existe différentes familles de charges, mais elles sont toutes composées en partie de Silice sous différentes formes :

- *Charges minérales*

Ce sont les plus répandues. Elles sont composées de silice cristalline (le quartz entre autres) ou non cristalline (le verre) associées à des verres de métaux lourds qui confèrent une plus grande opacité (204,207).

- *Charges organiques*

C'est le cas des Ormocer® qui sont à base de céramique organiquement modifiée (204,207).

- *Charges organo-minérales*

Elles possèdent un noyau minéral (silice) enrobé de matrice résineuse polymérisée, c'est le cas des micro-charges (204).

#### V.1.2.3. *Dimension des charges*

Les charges se distinguent également par leur taille : il existe des composites macro-chargés, micro-chargés ou hybrides.

La diminution de la taille des charges permet d'augmenter le taux de charge et donc de diminuer la portion de matrice, augmentant ainsi les propriétés du matériau (204).

L'utilisation de charges de même diamètre ne permet pas une occupation maximale des espaces. En variant les dimensions, le vide laissé par les particules les plus grosses peut être comblé par les particules les plus petites (208).

« Il y a tout intérêt à augmenter les charges et à diminuer leur dimension mais ces deux points augmentent la viscosité du composite » (204).

De ce fait, les composites hybrides sont les plus performants et constituent l'essentiel de l'offre actuelle (208,211).

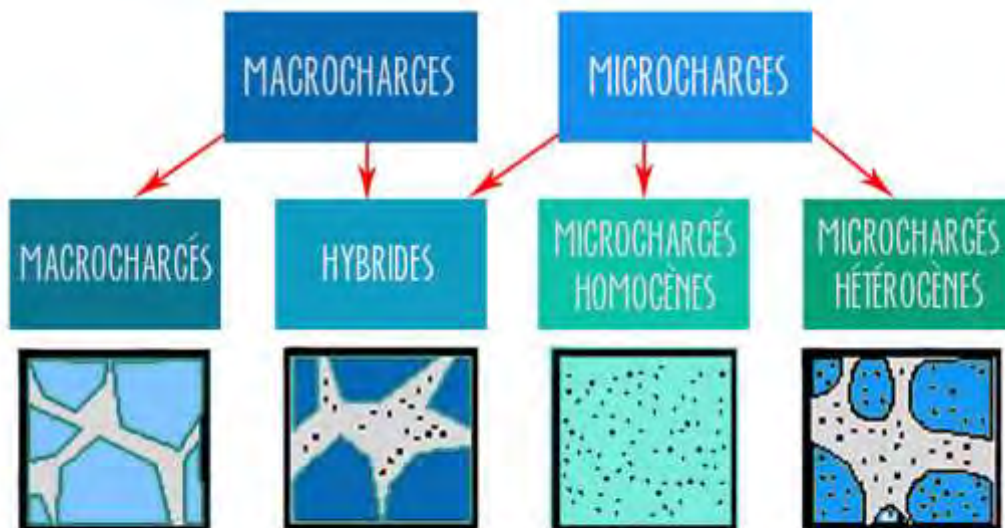


Figure 26 : classification des résines composites en fonction de la taille des particules de charges (204)

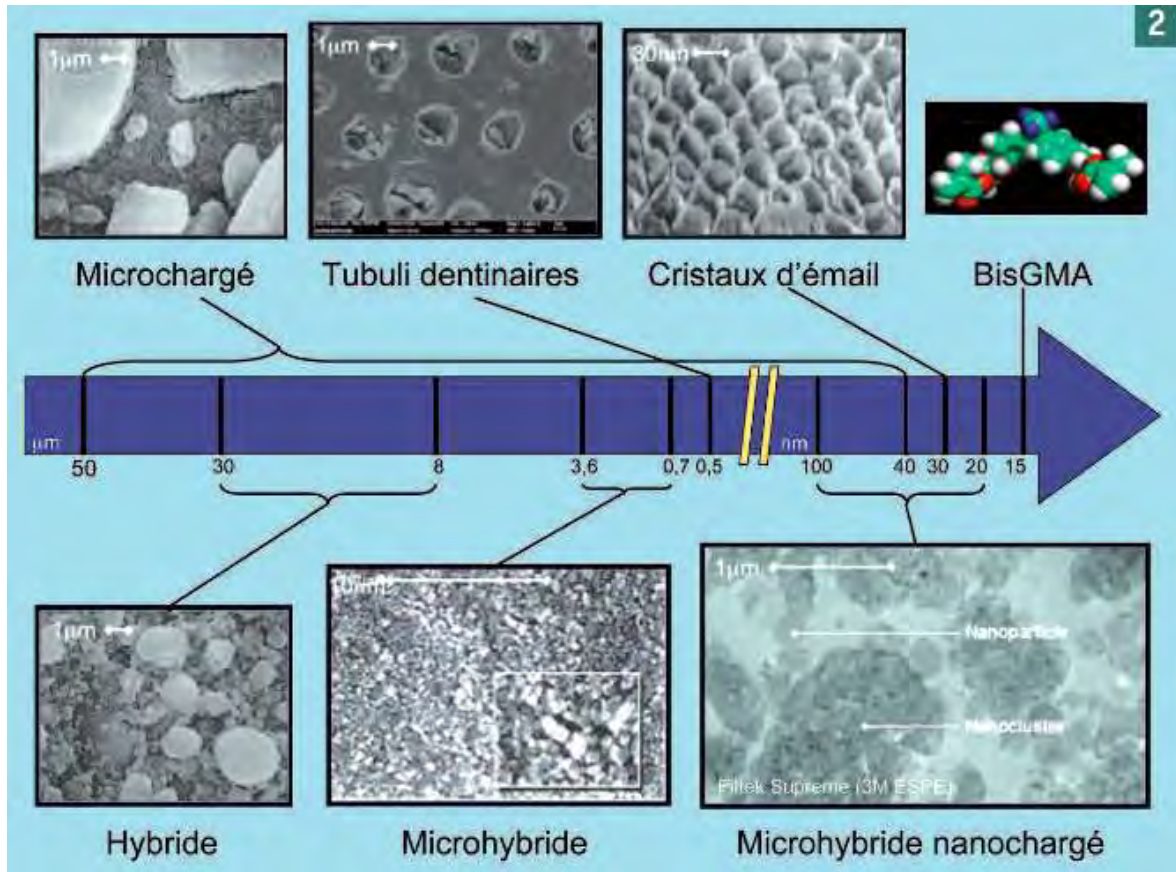


Figure 27 : Évolution de la taille des charges (211)

### V.1.3. L'agent de couplage

L'agent de couplage est le lien entre la matrice organique et les charges. Plus ce lien sera fort, meilleurs seront les transferts de contraintes au sein du matériau, améliorant ainsi ses propriétés (204,205,208).

Une bonne cohésion permet de diminuer la solubilité du matériau et donc d'empêcher la perte de particules à la surface du matériau (208,211). « L'hydrolyse des liaisons établies entre les charges et la matrice entraîne la décohésion des phases organique et minérale, entraînant le vieillissement prématuré et rapide de la résine composite. » (204)

Cet agent de couplage a donc pour mission de se lier en même temps à la matrice et aux charges. On utilise en général un silane, une molécule bi-fonctionnelle qui possède un pôle organophile, qui peut former une liaison covalente avec la résine du composite après polymérisation, et un pôle minéralophile, qui peut développer trois liaisons avec les charges (204,207–209).

## V.2. Les adhésifs

### V.2.1. Classification (206,209)

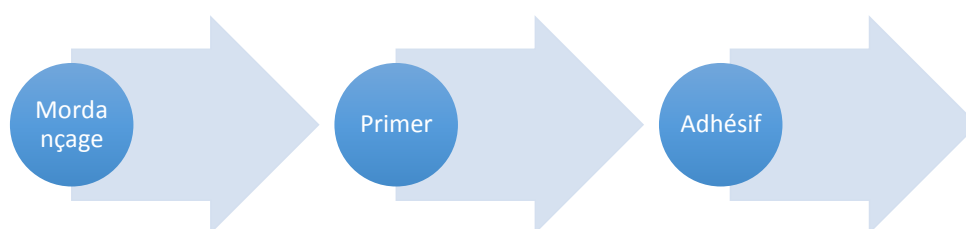
Il existe deux catégories d'adhésifs : les systèmes auto-mordançants (SAM) et les systèmes avec mordantage puis rinçage (M&R). Tous deux fonctionnent sur le même principe, basé sur le mordantage pour préparer les surfaces dentaires, et le primer pour potentialiser l'adhésion et l'adhésif. En revanche leurs protocoles ne sont pas les mêmes.

#### *V.2.1.1. M&R*

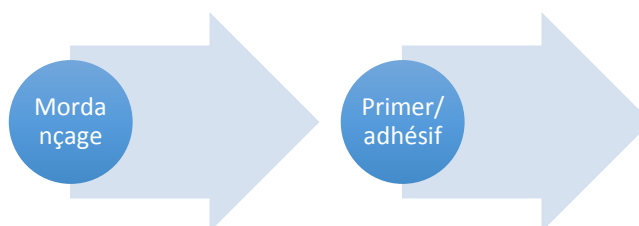
Ces systèmes vont nécessiter un mordantage préalable à l'acide orthophosphorique de la surface de la dent afin d'éliminer la boue dentinaire, d'ouvrir les orifices tubulaires et de déminéraliser la dent en surface afin de créer des microporosités pour améliorer la rétention mécanique.

Après un rinçage important, on met en place le primer puis la résine adhésive. Il s'agit d'un protocole en trois temps, d'où leur nom M&R 3.

Le primer et la résine adhésive peuvent être réunis en un seul conditionnement : on parle alors de M&R 2.



*Figure 28 : Système M&R 3*



*Figure 29 : Système M&R 2*

#### V.2.1.2. SAM

Comme le dit leur nom, les systèmes auto-mordançants (SAM) n'ont pas besoin d'un mordantage préalable, le mordantage est réalisé par des monomères acides présents dans l'adhésif. Ici la boue dentinaire n'est pas complètement éliminée mais est en partie infiltrée.

Il existe deux types de SAM en fonction du nombre de séquences dans leur protocole. On trouve des SAM 1, c'est à dire ayant un protocole composé d'une seule étape. On les appelle aussi les « all-in-one », ce sont les plus simples d'utilisation.

Il existe également des SAM 2, qui s'appliquent en deux temps. D'abord a lieu l'application d'un premier liquide qui a le rôle de mordantage et de primer, ensuite l'application de la résine adhésive classique.

#### V.2.2. Composition

##### V.2.2.1. *Le primer*

C'est une solution de polymères hydrophiles et hydrophobes. Les polymères hydrophiles, dont le plus courant est l'hydroxy-Ethyl-Méthacrylate (HEMA), permettent l'adhésion à la dentine (206,213). Les polymères hydrophobes ont quant à eux une affinité pour la résine adhésive (206). Le primer permet donc de transformer une surface hydrophile en surface hydrophobe (206,209) et est de ce fait essentiel pour l'adhésion sur la dentine (209).

##### V.2.2.2. *La résine adhésive*

Les principaux constituants de l'adhésif sont des monomères semblables aux résines composites comme le bis-GMA ou l'UDMA.

Les adhésifs peuvent donc être une source supplémentaire de contamination au Bisphénol A.



### V.2.3. Force d'adhésion

L'ensemble des valeurs d'adhésion donne des valeurs acceptables à court terme mais des différences significatives apparaissent à long terme (206).

Ainsi les systèmes M&R ont en général de meilleures valeurs d'adhésion pour l'émail (206,214) et les systèmes M&R 3 et SAM 2 pour la dentine.

Les M&R 2 et SAM 1 sont hydrophiles et agissent comme des barrières semi-perméables, attirant l'eau, vecteur de l'hydrolyse. Il faut préférer les adhésifs plutôt hydrophobes.

C'est ainsi que les M&R 3 sont les meilleurs adhésifs, et seuls les SAM 2 apportent une simplification de la méthode pour des valeurs d'adhésion proches de celles des M&R 3 (206).

Cela s'explique par la plus ou moins grande résistance des différents systèmes aux facteurs de dégradation auxquels ils sont soumis dans le milieu buccal : eau, température et contraintes occlusales (206).

En revanche les M&R 3 sont plus complexes. Or Il est important de souligner que les résultats sont toujours praticien-dépendants dans le cas du collage.

### V.2.4. Moyens pour améliorer l'adhésion

Comme nous l'avons vu, l'adhésion est primordiale pour la bonne intégration de la restauration, pour sa pérennité et pour réduire les risques de contamination au Bisphénol A.

Il est possible de la potentialiser en utilisant de la Chlorhexidine ou de la riboflavine après le mordantage afin d'inhiber les métalloprotéases qui dégradent la partie collagénique de la couche hybride par lyse enzymatique.

La Chlorhexidine présente l'inconvénient d'être hydrosoluble, ce qui compromet sa présence à long terme dans la couche hybride (206).

La riboflavine crée des liaisons covalentes entre les fibres de collagène après polymérisation. Elle « augmente l'adhésion immédiate à la dentine, stabilise l'interface, inhibe les métalloprotéases dentinaires et donc augmente la durabilité de l'adhésion dentine-résine » (206).

## V.3. Les colles

### V.3.1. Colle sans potentiel adhésif propre

Les colles sans potentiel adhésif propre sont les composites de collage. Leur composition est similaire aux composites de restauration mais avec une portion moins importante de charge pour diminuer la viscosité. Qui dit portion moins importante de charge, dit portion plus importante de matrice organique, et donc plus de monomères.

Ce sont en général des composites microchargés ou microhybrides (209,214).

### V.3.2. Colle avec potentiel adhésif propre

Les colles avec potentiel adhésif propre sont des colles qui sont en général non chargées. Elles contiennent des monomères avec un fort potentiel d'adhésion.

#### *V.3.2.1. Colle 4-Meta*

Les monomères 4-Meta ou 4-méthacryloyloxyéthyl trimellitate anhydride ont été découverts en 1978 par Nakabayashi et Takeyama. Ils se sont rapidement imposés comme la colle de choix pour les alliages métalliques précieux ou non précieux (209,213,214).

On en retrouve notamment dans le Superbond® (209,214).

#### *V.3.2.2. Colle MDP*

Les monomères 10-méthacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate ou MDP, ont été découverts en 1981 par les laboratoires Kuraray (209). La colle MDP est commercialisée sous le nom Panavia®.

Cette colle améliore l'adhésion à l'émail et à la dentine. elle donne de très bons résultats sur le métal (209,213) mais également sur les céramiques polycristallines (214).

La prise du matériau est anaérobie et ne commence donc qu'à la mise en place d'un gel de glycérine pour protéger de l'oxygène, ce qui laisse un temps de travail important (209,213,214).

Ces deux colles ne contiennent donc pas de Bisphénol A et ont fait leurs preuves.

### V.3.3. Colle auto-adhésive

Les colles auto-adhésives appartiennent à la famille des colles mais ressemblent beaucoup aux ciments. Elles ont une manipulation aisée, similaire à celle des ciments, mais leurs performances mécaniques sont proches de celles des colles. L'adhésion aux tissus dentaires comme aux matériaux de restauration couramment employés est spontanée et forte (209).

Ce sont des colles avec une viscosité et un taux de charges élevés. Leur matrice contient des monomères de méthacrylates d'acide phosphorique ou carboxylique multifonctionnels (209,214) en plus de monomères conventionnels comme le Bis-GMA, l'UDMA, et le TEGDMA (215). Elles peuvent donc contenir du BPA.

Elles sont faciles à utiliser et présentent de bons résultats. Elles tendent pour ces raisons à détrôner les ciments verres ionomères modifiés par adjonction de résine (CVIMAR) et les colles qui nécessitent un système adhésif (209).

### V.3.4. Scellement adhésif

Les Ciments Verre Ionomères (CVI) possèdent un véritable potentiel d'adhésion chimique grâce à l'échange d'ions (209,214). Ils adhèrent ainsi aux surfaces dentaires, aux alliages non précieux et aux céramiques sans besoin de traitement de surface (bien que le conditionnement de ces surfaces à l'aide d'un acide faible comme l'acide polyacrylique ou l'acide citrique permette de potentialiser l'adhésion) (209).

Le défaut du CVI est sa résistance mécanique, c'est pourquoi on le renforce mécaniquement par l'adjonction de résine (CVIMAR). Il possède donc une double réaction de prise : une réaction acide-base et une polymérisation (209,214).

Ces CVIMAR contiennent des monomères résineux comme l'HEMA ou des dérivés du bis-GMA (209) : ils peuvent donc contenir du Bisphénol A.

#### V.4. Les CVImar

Les CIMAR sont utilisés comme colle mais également comme matériau de restauration. Comme nous venons de le voir ils peuvent contenir du Bisphénol A.

#### V.5. Les résines de duplication

Les laboratoires de prothèse ont quotidiennement besoin de réaliser des duplicatas pour la réalisation des différents travaux prothétiques. Ils utilisent pour cela du plâtre ou des résines de duplication en fonction du travail qu'ils ont à réaliser. Les plâtres sont moins chers et plus faciles à mettre en œuvre mais présentent des insuffisances au niveau de la résistance à la fracture et à l'abrasion. C'est pourquoi les résines de duplication sont une bonne alternative dans le cas de préparations de bords fins et de préparations étroites.

Ces résines sont soit à base de résine polyuréthane, soit à base de résine époxyde. Ce sont ces dernières qui nous intéressent car elles sont composées en partie de monomères. Ces monomères sont synthétisés à partir de Bisphénol A ou Bisphénol F (216).

Suite aux divers scandales liés au BPA ces dernières années, et aux modifications des législations qui en ont découlé, les industriels se sont intéressés aux matériaux pouvant remplacer le BPA. Ils ont besoin d'un matériau possédant des propriétés les plus proches possible de celles du bisphénol A, afin de le remplacer dans la majorité des cas. Naturellement, ils se sont en premier lieu intéressés aux composants ressemblant au BPA. La structure similaire des différents bisphénols laisse effectivement penser que leurs propriétés le seront également. Malheureusement, c'est probablement également le cas de leurs effets néfastes, c'est pourquoi plusieurs scientifiques se sont intéressés aux autres bisphénols en voyant qu'ils étaient utilisés dans des produits « bisphénol A-free ».

Ainsi le bisphénol F (BPF) agirait sur la testostérone (217,218), la progestérone (218), le cytochrome P450 (218), aurait un effet androgénique (218,219), anti-androgénique (219), œstrogénique (9,219), et anti-œstrogénique (219). Il diminuerait la viabilité des cellules (220), induirait un stress oxydatif (218,220), serait cancérigène (218). Son action sur les œstrogènes serait au moins équivalente au BPA (9), voire supérieure (219).

## V.6.Toxicité

### V.6.1. Relargage/dégradation composite

#### *V.6.1.1. Mécanisme*

**L'oxygène** est un puissant inhibiteur de prise, de la même façon que les phénols présents dans les composites. Ainsi la dernière couche de résine n'est jamais polymérisée. C'est une particularité très intéressante qui permet l'apposition successive de plusieurs couches de composites, la couche superficielle étant composée de monomères libres bénéficiant de doubles liaisons disponibles pour continuer la polymérisation à l'apposition suivante (204,207,208).

Malheureusement, cela présente également l'inconvénient de créer une couche de monomères libres, non polymérisés, et non fixés dans la structure tridimensionnelle des polymères sur la dernière couche de la restauration. C'est ainsi que les composites et les adhésifs peuvent relarguer des monomères, dont le bis-GMA.

Une solution est de recouvrir de **glycérine** la dernière couche de composite que l'on met en place, ou le joint dans le cas d'adhésifs ou de colles, avant de la photopolymériser. La couche de glycérine permet de protéger la résine de l'oxygène pendant la polymérisation (221).

Un autre point important dans le cadre de la dégradation des composites est **l'eau**. Le composite est mis en place dans un milieu aqueux, il est exposé à la salive et aux boissons au quotidien.

Or le composite va **absorber** une partie de cette eau (205), ce qui va avoir plusieurs conséquences sur le matériau :

- Cela peut rompre les liaisons entre la matrice, les charges, et l'agent de couplage (205,211)
- Il peut y avoir introduction de molécules entre les chaînes du polymère provoquant une diminution des interactions : on appelle cela la **plastication** (205)
- Il peut y avoir des phénomènes **d'hydrolyse** et de **dégradation enzymatique** (205,211,222)

Après polymérisation, il reste toujours des éléments résiduels dissouts dans le réseau qui peuvent ensuite diffuser dans la cavité buccale. Ainsi, dans un milieu aqueux les composites « **absorbent l'eau et relarguent des monomères non polymérisés** » (211)

D'autres éléments peuvent influencer l'usure du matériau, comme les variations de **température** ou de **pH** dues à l'alimentation (222).

Tous les composites ne sont pas égaux face à ces phénomènes. En effet plus la proportion de **matrice** est importante (et donc plus la proportion de charge est faible), plus la **solubilité** du matériau augmente.

C'est le cas également lorsqu'on augmente la quantité de **contrôleurs de viscosité** (207,208,211).

**L'agent de couplage** va également avoir son rôle à jouer : un agent de couplage efficace permet de diminuer la perte de composant due au passage d'eau entre la matrice et les charges (207,208).

C'est ainsi que de nombreuses études font état de résultats très variables en fonction du composite analysé, du fait de leurs différences de composition (223–228).

#### V.6.1.2. Etudes

Comme le souligne Van Landuyt et coll il y a un besoin de standardisation des études en ce qui concerne le relargage de composants par les composites (229). Les méthodologies sont très différentes d'une étude à l'autre ce qui empêche la comparaison et rend impossible de tirer une conclusion. D'autant que, comme le soulignent Rothmund et coll, certaines méthodes peuvent complètement modifier le résultat. Ainsi ils ont démontré que le relargage est plus important avec de la salive artificielle qu'avec de la salive naturelle (230).

Pour autant, de nombreuses études s'accordent pour dire qu'il y a relargage de BPA, de Bis-GMA et d'autres composants des composites dentaires (222,231–236).

Les valeurs varient mais beaucoup d'études concluent sur le principe d'une **augmentation rapide et importante de la concentration de BPA ou Bis-GMA peu de temps après la pose** (quelques heures) suivie d'une élimination tout aussi rapide (retour à un état normal dans les jours qui suivent) (237–241). Cela pourrait expliquer le fait que Yin et coll n'aient pas trouvé de lien entre le nombre de composites présents dans la cavité buccale et la concentration de BPA dans les urines chez 14000 américains observés en 2003-2004 et 2011-2012 (242).

De plus, cette exposition **augmente avec le nombre ou la surface de composites** (222,229,240,243,244).

L'importance de cette exposition est très controversée. Pour certains elle est bien inférieure à celle d'origine alimentaire (245) et ne serait donc pas significative. Pour d'autres, les composites représentent une source significative de BPA chez un patient ayant beaucoup de restaurations (222).

### V.6.2. Effets observés/suspectés

Salehi et coll ont étudié la toxicité de plusieurs composites. Ils ont remarqué que cette cytotoxicité devenait très faible si le composite, avant d'être mis en contact de cellule, était incubé pendant 7 jours. Ils ont démontré que la toxicité des composites s'explique par le relargage de composants, et plus particulièrement de monomères résiduels (246).

Maserejian et ses équipes ont à plusieurs reprises testé les composites en 2012 et 2014 et en sont venus à la conclusion que ces derniers n'influençaient pas de façon significative le développement physique et neuropsychologique et l'immunité (247–250). Ils en sont arrivés à la même conclusion pour les fonctions psychosociales en 2014 (247), mais ils ont observé des scores légèrement moins bons aux tests pour les enfants ayant des composites en 2012 (251).

Kramer et coll ont quant à eux observé des effets très négatifs du bis-GMA chez le poisson zèbre : en effet pour 1  $\mu\text{mol}$  et 10  $\mu\text{mol}$  de bis-GMA, le taux de mortalité augmentait fortement par rapport aux contrôles. Ils ont également observé des malformations cranio-faciales, des œdèmes ou des modifications du rythme cardiaque (252).

Il faut savoir que la dose journalière conseillée de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de pc/jr correspond à 220 nmol/kg de pc/jr (222) (soit pour une personne de 50 kg :  $220 \times 50 = 11000$  nmol/jr = 11  $\mu\text{mol}/\text{jr}$ ). Ainsi les effets très néfastes observés sur le poisson zèbre dans cette étude, le sont à des doses inférieures à celles considérées comme saines par les organismes de santé.

Une autre étude, menée par Gupta et coll, a montré que le bis-GMA induirait une inflammation ou une nécrose de la pulpe. Mais ce serait à des doses beaucoup plus importantes que celles retrouvées lors de relargage de composites. D'après eux, le bis-GMA serait également néfaste pour la reproduction à fortes doses (222).

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



### V.6.3. Influence du type de composite

Il existe plusieurs types de composites, afin de s'adapter aux différentes situations cliniques que l'on peut rencontrer :

- Les composites de viscosité moyenne, les plus courants, qui fonctionnent dans la majorité des cas
- Des composites compactables, comparables à l'amalgame dans sa mise en œuvre, afin de permettre de réaliser des points de contact plus forts
- Et enfin des composites fluides, avec une viscosité plus faible, ce qui facilite leur insertion et leur étalement. C'est également le cas des composites de collage qui doivent se répartir uniformément lors du collage de la pièce prothétique, sans gêner l'insertion

Cette différence de viscosité est obtenue par une modification de la composition du composite : soit en augmentant la proportion de résine par rapport aux charges, soit en augmentant la quantité de contrôleurs de viscosité, soit les deux. Dans tout les cas, cela diminue les propriétés mécaniques du matériau et cela augmente sa solubilité (207). Ainsi les composites fluides sont utiles et nécessaires dans certaines situations cliniques mais ils sont plus enclins à relâcher des monomères ou autres composants. Les résultats de Gupta et son équipe montrent ainsi que les composites fluides sont plus toxiques que les composites de viscosité moyenne (222)

C'est également le cas des composites micro-chargés, quelle que soit leur viscosité. En effet ces derniers ont un pourcentage de charge en poids et en volume plus faible que les micro-hybrides (les plus performants et les plus courants) (204,207).

Les composites compactables en revanche ont une proportion de charge plus importante permettant d'augmenter leur viscosité, afin de réaliser des points de contact plus serrés. Si leur résistance à la flexion en est meilleure, les propriétés mécaniques sont très variables en fonction des fabricants (205).

Famille	Viscosité	Nb	Taille des particules de charges		% charges (poids)	% charges (volume)	Module d'élasticité (GPa)	Résistance à la flexion (MPa)	Dureté Vickers	Rétraction de prise
Macrochargé	Moyenne	1	1 à 40 µm		78,0	67,0	12,3	109,7	62,3	1,8 - 2,4
Microchargés et Microchargés renforcés	Moyenne	9	Particules prépolymérisées de 10 à 50 µm. Microcharges de 0,04 µm		57,1 (46,0 - 77,0)	42,7	5,2 (2,3 - 9,2)	66,3 (48,4 - 90,0)	30,8 (15,4 - 54,7)	3,08
	Fluide	2			52,0 (45,0 - 59,0)	38,1	4,4	96,0	30,0	Non disponible
	Moyenne	2			72,8 (69,0 - 76,5)	58,5	6,8 (6,0 - 7,7)	90,4 (78,0 - 102,8)	35,0	3,15
	Compactable	1			77,0	46,0	6,5	125,0	31,5	2,7
Hybrides	Moyenne	45	1 à 1,5 µm	Micronanocharges 0,05 à 1 µm	78,0 (72,0 - 86,0)	60,0	9,3 (3,6 - 17,7)	109,8 (58,0 - 204,0)	57,0 (25,8 - )	3,04
	Fluides	20	10 à 15 µm et microcharges de 0,04 µm	Nanocharges < 0,1 µm.	64,5 (45,0 - 76,0)	45,9	4,5 (1,9 - 5,9)	88,0 (42,8 - 114,3)	20,6 (8,5 - 30,0)	4,68
	Compactable	15		Nanocharges	79,1 (66,0 - 86,0)	66,1	9,5 (2,9 - 14,6)	112,1 (51,2 - 150,0)	50,2 (24,2 - 74,0)	3,58
Ormocers	Moyenne	5	< 1 à 1,5 µm + Nanoparticules		76,7 (76,0 - 77,0)	59,4	6,9	100,4 (90,8 - 110,0)	49,1 (32,3 - 65,0)	2,05
	Fluide	1			63,0	Non disponible	4,4	86,7	20,6	2,92

Figure 30 : tableau récapitulatif des différentes propriétés des résines composites selon leur famille et leur viscosité (204)

#### V.6.4. Importance de l'adhésion

Il est important de bien respecter les protocoles de collage et de bien choisir le système adhésif approprié. En effet, un collage mal exécuté peut amener à une perte d'adhésion du matériau de reconstitution, ou à une perte d'étanchéité pouvant être à l'origine de caries secondaires, ou d'hydrolyse de la matrice et de l'agent de couplage, amenant à la perte de particule comme les monomères de bis-GMA. Les caries secondaires et le décollement du matériau, en plus d'être à risque pour l'intégrité de la dent, obligent à ré-intervenir, et cela représente donc un risque supplémentaire d'ingestion de bis-GMA.

#### V.6.5. Importance de la polymérisation

La polymérisation est le phénomène qui permet de passer d'un matériau liquide à un matériau solide par création d'un polymère. Un activateur (la lumière, la chaleur ou un élément chimique) va déclencher la décomposition de l'amorceur en radicaux libres qui vont pouvoir réagir avec les monomères afin de les agencer en polymère (204).

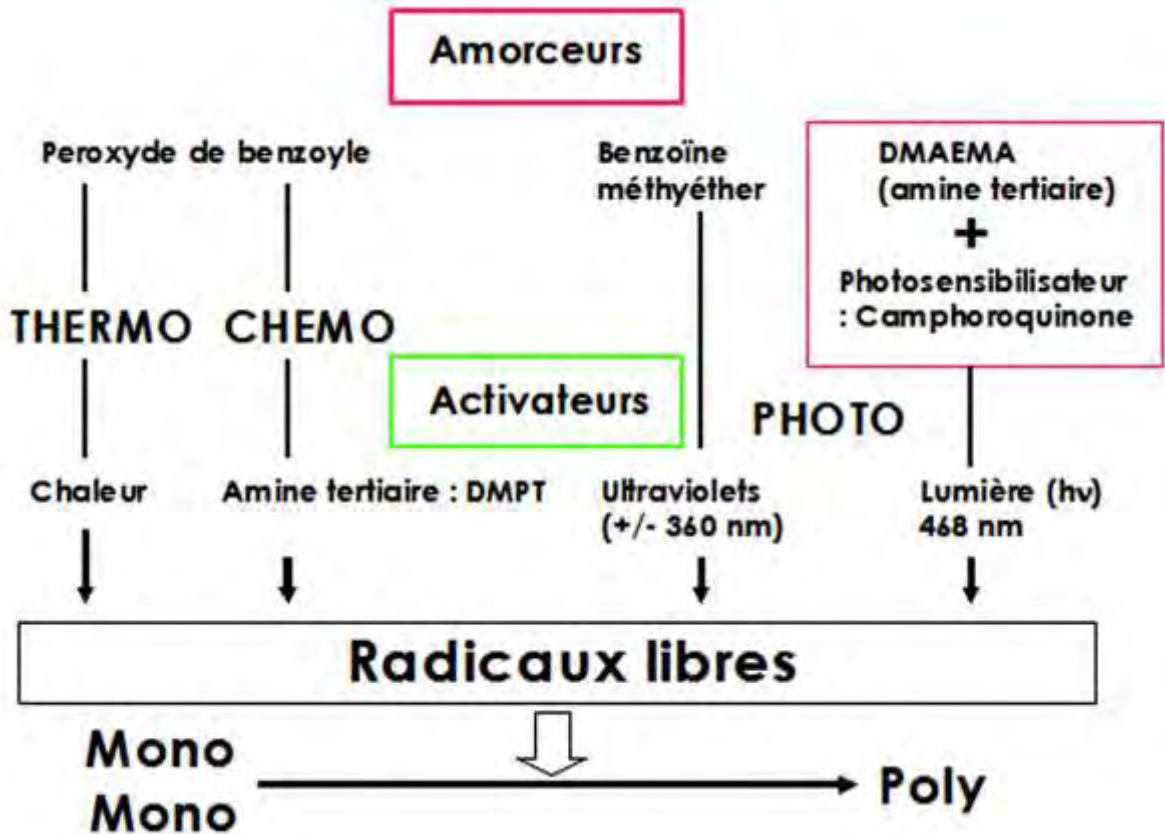


Figure 31 : Principaux modes de polymérisation des composites dentaires (204)

Si la polymérisation n'est pas complète, le réseau sera moins réticulé et des monomères résiduels vont subsister au sein de la matrice, ce qui a plusieurs conséquences négatives :

- Tout d'abord les monomères résiduels ne sont pas fixés à l'ensemble, ainsi ils peuvent se propager dans le milieu buccal (exactement ce que l'on veut éviter avec le Bis-GMA) (205,206)
- De plus ces monomères vont avoir un effet plastifiant, et donc diminuer les propriétés mécaniques du matériau (205)
- Ensuite, un réseau moins bien réticulé va absorber plus d'eau (206), et va être plus sensible aux phénomènes d'hydrolyse et de dégradation enzymatique (les groupes ester sont plus facilement attaqués dans des réseaux peu réticulés) (205), ce qui va augmenter la solubilité et l'usure du matériau

#### *V.6.5.1. La thermopolymérisation en laboratoire*

Pour évaluer une polymérisation on se sert du degré de conversion. Le degré de conversion correspond au pourcentage de doubles liaisons (C=C) des monomères qui se sont transformées en simples liaisons (C-C) afin de libérer des électrons de valence pour permettre une liaison covalente avec des éléments d'autres monomères et ainsi créer des chaînes.

Ce degré de conversion n'est jamais de 100% et il ne dépasse pas les 50 à 60% pour la photopolymérisation, et il est encore plus faible dans le cas de la chémozopolymérisation (204). La chémozopolymérisation ou la polymérisation duale peuvent être intéressantes dans le cadre du collage, la pièce prothétique ou l'attache orthodontique à coller pouvant gêner la polymérisation. En effet, l'équipe de Purushothaman a observé un meilleur degré de conversion du composite chémozopolymérisable par rapport aux autres composites dans le cadre de collage de braquets orthodontiques (253).

En revanche, la thermopolymérisation permet de maximiser le taux de conversion du matériau (204,206). Ainsi, les inlays en composite réalisés en laboratoire sont moins enclins à relarguer des composants, ont de meilleures propriétés mécaniques et résistent mieux à l'usure.

#### *V.6.5.2. Les facteurs influençant la photopolymérisation*

- Qualité de la source lumineuse

Les lampes se détériorent avec le temps, il est donc important de vérifier la puissance à la sortie de la lampe régulièrement (206,208).

- Intensité de la source lumineuse et temps d'irradiation

L'exposition énergétique, produit de l'intensité et du temps d'irradiation, correspond à l'énergie totale délivrée sur une surface de composite durant l'irradiation complète (206). Une intensité trop faible ne peut pas être compensée par un temps d'exposition plus long. D'après les équipes de Rueggeberg et Bayne, l'intensité minimale d'une lampe doit être de 300 mW/cm<sup>2</sup> (254,255).

Il ne faut pas non plus une photopolymérisation trop puissante et trop courte, mais au contraire privilégier une polymérisation plus douce et progressive : c'est moins agressif pour le tissu dentaire et cela permet d'améliorer l'interface dent-restauration en diminuant la rétraction de prise (208).

Il n'y a pas de consensus dans la littérature sur le temps et l'intensité d'irradiation nécessaire, comme l'a constaté Métais. Les différents auteurs préconisent des temps et intensités très variables (206) :

- De Jong et coll., en 2007, préconisent une irradiation de 10 secondes pour une intensité  $\geq$  à 800 mW/cm<sup>2</sup>, soit une exposition énergétique  $\geq$  à 8 J.cm<sup>-2</sup>; ou une irradiation de 60 secondes pour une intensité de 400 mW/cm<sup>2</sup>, soit 24 J.cm<sup>-2</sup> (206)
- D'après Vreven et son équipe en 2008, l'exposition énergétique doit être d'au moins 16 J, soit par exemple 400 mW/cm<sup>2</sup> pendant 40 secondes (208)
- Mahn en 2011, préconise une irradiation de 20 secondes pour une intensité de 1000 mW/cm<sup>2</sup>, soit une exposition énergétique de 20 J.cm<sup>-2</sup> (206)

Polydorou et coll ont remarqué que la quantité de monomères relâchés après polymérisation était plus faible pour les composites qui ont été polymérisés pendant plus de temps. Et Gupta et coll ont observé une toxicité plus importante des composites ayant été polymérisés pendant un temps plus court ou avec une intensité plus faible (222).

- Distance entre la source lumineuse et le matériau

Elle doit être la plus faible possible sans toucher le matériau (204,206,208). On a ainsi observé un relargage plus important de BPA lorsqu'on augmentait la distance composite- source lumineuse (253,256) et une toxicité plus importante dans ce cas (222).

Kwon et coll ont en revanche observé une plus grande quantité de BPA relargué quand on diminuait la distance entre le composite et la source lumineuse et vice versa, ce qui est contraire aux autres études. Ils expliquent cela par le fait qu'une polymérisation trop intense, trop proche et trop longue entrainerait un phénomène de décomposition du Bis-GMA en BPA (233).

- Type de lampe

Il existe 4 types de lampes : Lasers argon, Arcs plasma ou lampes xénon, Lampes halogènes ou quartz-tungstène-halogène (QTH) et Lampes à diodes électroluminescentes (LED).

Nous parlerons ici seulement des plus utilisées actuellement : les lampes QTH et LED.

- Les lampes halogènes ont l'avantage d'avoir un spectre large et un faible coût (206,208). En revanche, elles ont un rendement faible, beaucoup de l'énergie étant transformée en chaleur (206,208). Ainsi, la puissance électrique de l'ampoule doit être importante pour permettre la polymérisation; il est nécessaire d'intégrer un ventilateur pour refroidir la lampe, ce qui diminue grandement l'ergonomie (206,208); la durée de vie de l'ampoule est donc faible (40 à 100 heures, soit 6 mois de pratique clinique environ) (206) et la lampe a tendance à se détériorer plus rapidement. Il faut donc tester régulièrement l'intensité lumineuse de la lampe (206,208)
- Il existe plusieurs générations de lampe LED. La deuxième génération, apparue dans les années 2000, possède des diodes à haute puissance ce qui permet de diminuer le temps clinique de photopolymérisation par rapport aux lampes QTH. Elles sont plus compactes, plus ergonomiques (à batterie), ont un meilleur rendement et chauffent donc moins. Ce qui est de ce fait moins traumatique pour les tissus dentaires (206,208). Elles ont une pérennité meilleure également, sans baisse significative de l'intensité lumineuse (257). La durée de vie estimée des diodes est de 1000 à 2000 heures, soit 5 ans d'utilisation clinique (258).

Leur inconvénient est qu'elles ont un spectre d'émission assez étroit centré sur la Camphroquinone (CQ). Les composites contenant de nouveaux photo-initiateurs au spectre d'absorption décalé sont donc mal polymérisés par les lampes LED de deuxième génération (206,208).

Pour remédier à cela, une troisième génération de LED a vu le jour, combinant différents types de LED avec des spectres d'émission différents, ce qui leur permet d'avoir un spectre d'émission plus large (206,208).

Il est donc important de bien choisir sa lampe et son composite, avec des spectres d'émission et d'absorption qui conviennent, afin d'avoir une bonne polymérisation. Cela est confirmé par l'étude de Denis et coll dont les résultats montrent des degrés de conversion parfois meilleurs pour la lampe LED, parfois pour la lampe halogène, en fonction du composite étudié (234).

- Type de composite

La nature et la composition du composite peuvent influencer la polymérisation. En effet les particules de petite dimension diffractent plus la lumière et sont donc plus difficiles à polymériser (204,208).

La teinte va également influencer la polymérisation : plus la teinte est foncée, plus la transmission de la lumière sera difficile. Plusieurs fabricants indiquent des temps différents sur les composites en fonction de leurs teintes (204,208).

Enfin la température est également un élément à prendre en compte : plus le composite sera froid, plus la polymérisation sera difficile. Il est conseillé de sortir ses composites du réfrigérateur une heure avant leur utilisation (208).

- Type de photo-initiateur

Les photo-initiateurs sont les éléments qui vont permettre de lancer la décomposition de l'activateur qui va initier la polymérisation par création de radicaux libres. Pour cela, ils vont absorber de l'énergie lumineuse à une longueur d'ondes donnée, ce qui les fera réagir avec l'activateur (une amine tertiaire).

La Camphroquinone (CQ) est le photo-initiateur le plus répandu de nos jours. Elle absorbe de l'énergie entre 400 et 550 nm avec un pic d'absorption à 470 nm, ce qui est parfait pour les lampes LED de deuxième génération (204,206,208).

D'autres photo-initiateurs sont apparus plus récemment :

- La Phénylpropanedione (PPD), sensible aux longueurs d'ondes comprises entre 300 et 480 nm, avec un pic d'absorption à 393 nm
- Le Monoacylphosphineoxide (MAPO), sensible aux longueurs d'ondes comprises entre 300 et 430 nm, avec un pic à 381 nm
- Le Bisacylphosphine oxyde (BAPO), sensible aux longueurs d'ondes comprises entre 300 et 440 nm, avec un pic à 370 nm

Ils sont apparus car la CQ a l'inconvénient d'être très jaune, teintant ainsi le composite. Cependant, le spectre d'absorption de ces nouveaux photo-initiateurs est décalé vers de plus petites longueurs d'ondes. Il est donc important d'adapter la lampe au type de composite.

- Efficacité des photo-initiateurs

Pour évaluer leur efficacité, on utilise le coefficient d'absorption molaire et le rendement quantique de conversion. Le premier correspond à la probabilité d'absorber la lumière au pic de longueur d'ondes et le deuxième correspond au nombre de photons nécessaires à l'activation.

Non seulement, les nouveaux photo-initiateurs ont un coefficient d'absorption molaire plus élevé (ils ont plus de chance d'absorber de la lumière à leur pic d'absorption) mais leur rendement est également meilleur. Ce dernier est de 0,07 pour la CQ (14 photons nécessaires pour la conversion d'une molécule de CQ), de 0,35 pour le MAPO (3 photons nécessaires) et de 0,1 pour le BAPO (9 photons nécessaires).

De plus, chaque molécule de CQ convertie génère un radical libre contre 2 pour le MAPO et 4 pour le BAPO, ces derniers sont beaucoup plus efficaces (206).

- Concentration de photo-initiateurs.

Cette concentration doit être optimale : suffisante pour permettre une bonne polymérisation mais pas non plus trop importante, car au-delà d'un certain seuil on observe une diminution du degré de conversion (206).



## VI. Les alternatives

### VI.1. Les composites à base de méthacrylate

#### VI.1.1. UDMA

Comme nous l'avons vu précédemment, l'UDMA, qu'il soit utilisé seul ou en association avec d'autres monomères, est l'un des monomères les plus couramment utilisés dans les composites. Il présente effectivement de bonnes propriétés mécaniques et une viscosité plus faible que le Bis-GMA, mais a une rétraction de prise un peu plus importante que lui.

De plus, les monomères d'UDMA seraient plus biocompatibles que les monomères de Bis-GMA (205,259).

Malgré tout, il a été observé que les composites à base d'UDMA relarguent des monomères d'UDMA et d'autres substances, de la même façon que les composites à base de Bis-GMA (260). Et les monomères d'UDMA présenteraient également une certaine toxicité (261–263).

Bien que l'UDMA ne soit donc pas la solution idéale, il peut être dans l'immédiat une bonne alternative, et simple, puisque plusieurs composites à base d'UDMA sont déjà présents sur le marché.

#### VI.1.2. HEMA

L'hydroxyéthylméthacrylate, ou HEMA, est déjà très utilisé dans la pratique dentaire notamment dans certains primers, certains CVI-MAR, et certains composites (206).

D'après une étude réalisée par Izabela Barszczewska-Rybarek, l'HEMA associé à un isocyanate (IPDI) serait le plus prometteur des monomères dérivés des diméthacrylates d'uréthane comme alternative au Bis-GMA. Il aurait un meilleur degré de conversion, une viscosité plus faible, et une plus grande dureté (264) que le Bis-GMA.

Malgré tout, il pose lui aussi des problèmes quant au relargage de monomères (260) et à sa toxicité (265–267).

### VI.1.3. UEDMA

L'UEDMA est un diméthacrylate d'uréthane aliphatique (268). Il aurait un plus haut degré de conversion et relarguerait ainsi moins de monomères (267,269,270) que les composites conventionnels.

Associé au PCDMA, il est utilisé dans la composition d'un composite « Bis-GMA free » qu'a testé l'équipe de Iliadi. Ce composite présente de bonnes propriétés, et malgré une dureté plus faible, Iliadi et coll en sont venus à la conclusion que l'association PCDMA/UEDMA était une bonne alternative au Bis-GMA (270).

## VI.2.     **Les siloranes**

### VI.2.1. De quoi s'agit-il ?

Les siloranes tirent leur nom de leur composition : ce sont des monomères nés de la combinaison des oxiranes et des siloxanes (205,271,272). Ils ont une forme particulière en anneaux, contrairement aux monomères classiques qui se présentent sous forme de chaînes (271).

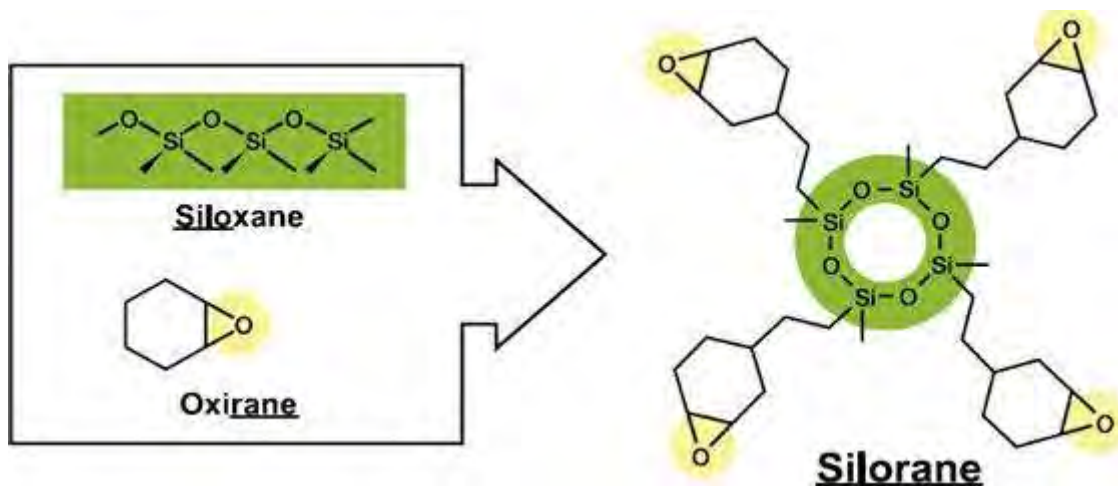


Figure 32 : Formation du Silorane (273)

Les siloxanes sont hydrophobes et diminuent ainsi l'absorption d'eau, ce qui augmente la stabilité du composite dans la cavité buccale (271).

Les oxiranes permettent quant à eux la polymérisation grâce à leurs portions cycloaliphatiques. Cette polymérisation est originale car elle est cationique (et non pas par radicaux libres) (205,271) et se fait par ouverture de cycle (205). La camphoroquinone est excitée par la lumière et réagit avec un donneur d'électrons, qui va réduire le sel d'iodonium en un cation acide, qui initie le processus de polymérisation par ouverture de cycle (205,271). C'est cette polymérisation particulière qui permet d'obtenir le faible retrait de polymérisation du Silorane.

Le Silorane est encore récent et très peu de composites à base de Silorane ont vu le jour. Jusqu'à récemment, le seul sur le marché était le Filtek Silorane de 3M, et la plupart des études sur le Silorane se basent donc sur ce dernier ou ses prédécesseurs.

Il a été récemment arrêté par 3M et il n'existe donc pour l'instant plus aucun composite à base de Silorane sur le marché.

### VI.2.2. Propriétés

L'une des propriétés les plus célèbres du Silorane est son **faible retrait de polymérisation** (205,211,271,274–277). Cette particularité est très recherchée, car elle fait défaut aux composites à base de bis-GMA et de méthacrylate, et pourrait être responsable d'un manque d'adaptation marginale pouvant amener à des infiltrations.

Le Silorane serait, par rapport aux composites à base de Bis-GMA et méthacrylates, **moins soluble** (211,271,278), **plus résistant à la flexion** (276,279) (bien que tous les résultats n'aillent pas dans ce sens (280)), **plus résistant à la fracture** (276,279) et aurait une **bonne résistance à l'abrasion et à l'usure** (211,279). En revanche, sa **résistance à la compression serait plus faible** (276,281) et il serait **moins solide** (276,278).

Finalement, plusieurs s'accordent pour dire que les propriétés du Silorane seraient similaires aux propriétés des composites déjà présents sur le marché, et que ce serait un **bon substitut** (272,282–286). Seulement, pour obtenir des bons résultats d'adhésion et ainsi une bonne pérennité dans le temps, il faudrait dans le cas du Filtek Silorane, utiliser l'adhésif conçu pour lui (le Filtek LS System Adhesive de 3M). Les autres adhésifs fonctionnent également, mais avec de moins bons résultats en général (271,272,277,287).

Mais le Silorane est jeune et on a donc peu de recul clinique, ainsi tout le monde n'est pas d'accord sur ses propriétés. Certains lui attribuent de bonnes capacités de polymérisation, avec un taux de conversion élevé et une polymérisation profonde (205,274), quand d'autres obtiennent de moins bons résultats que des composites à base de Bis-GMA ou de méthacrylates (275,278,288).

De la même façon, certains le décrivent comme un composant bien biocompatible, peu toxique, ou, du moins, moins toxique que les composites à base de Bis-GMA (205,211,224,289–291), quand d'autres sont plus réservés. Aussi, certains ont noté peu de différences de réactions tissulaires au contact de composite à base de Silorane ou à base de Bis-GMA (292,293). Ilie et Hickel soulignent la cytotoxicité et mutagénicité des oxiranes, composants des Siloranes. Le Silorane serait lui moins toxique, mais des vérifications sont nécessaires (268).

De plus, l'adhésif propre au Filtek Silorane contenait des monomères Bis-GMA, HEMA et TEGDMA (272,287).

En conclusion, bien que des études soient encore nécessaires pour le confirmer, le Silorane semble être une bonne piste comme substitut au Bis-GMA.

### VI.3. Les Ormocer®

#### VI.3.1. De quoi s'agit-il ?

Le nom Ormocer® vient de **Organically modified ceramics**. C'est un composant créé à partir d'une collaboration entre l'institut Fraunhofer et l'école de polytechnique médicale de Hanovre en Allemagne (294). Il a été commercialisé en tant que composite dentaire pour la première fois en 1998 (205,295).

Alors que les composites conventionnels sont formés d'une matrice purement organique, les Ormocer® sont constitués d'une matrice organo-inorganique. Ils sont constitués d'un squelette inorganique à base de dioxyde de silicium sur lequel viennent se fixer des motifs organiques polymérisables.

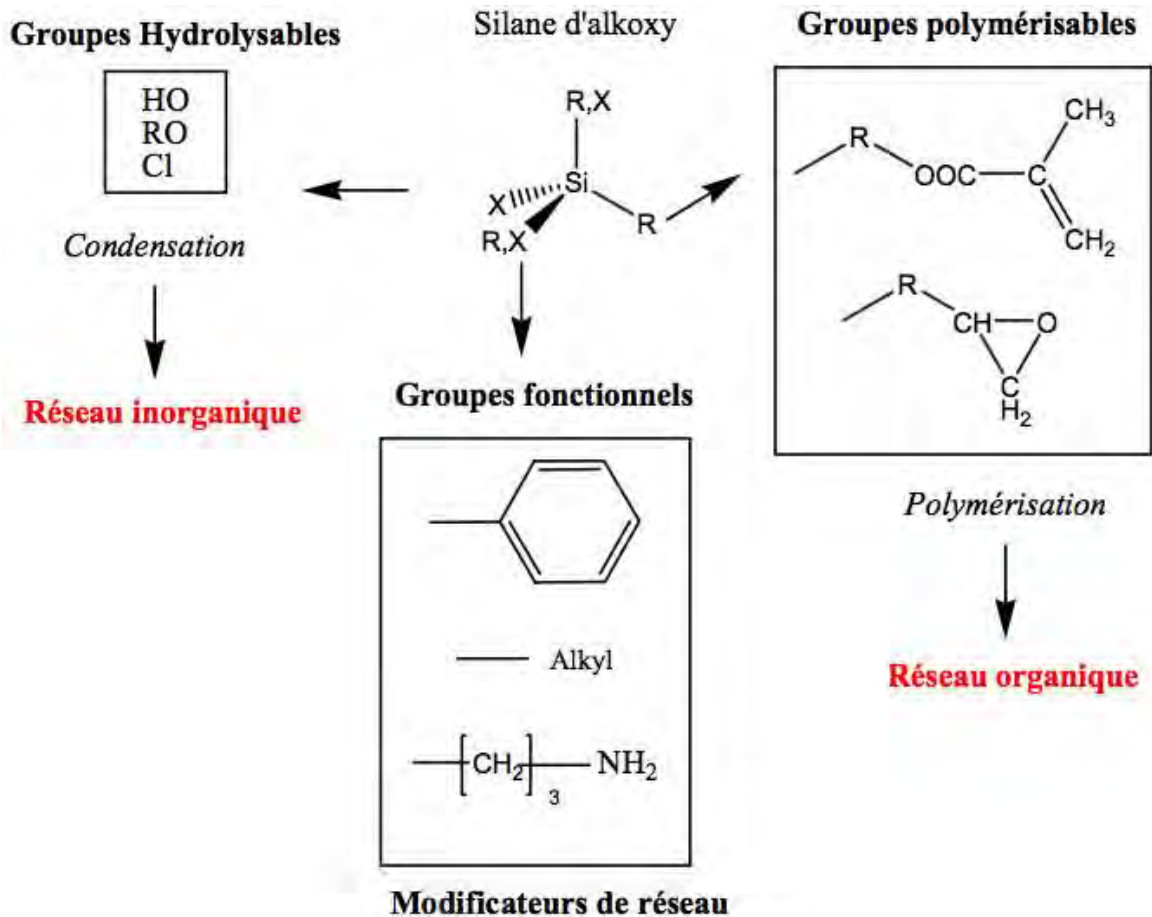


Figure 33 : Structure des Ormocer® (205)

Ce composant se crée en deux temps :

- Il y a d'abord formation d'un réseau par réaction solution-gélification (Sol-gel) (295) : un silane d'alkoxy est fonctionnalisé par hydrolyse, condensation et adjonction de groupes polymérisable, ce qui donne une structure inorganique de type Si-O-Si (205,296). On a donc pour l'instant un réseau inorganique.

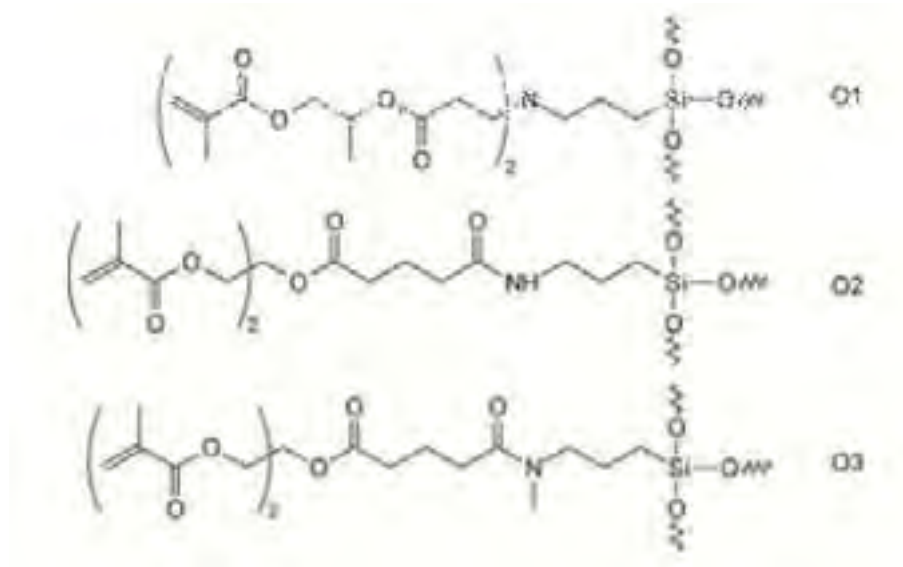


Figure 34 : Structure inorganique de l'Ormocer®

- Dans un second temps, le réseau organique se crée en bouche, après photopolymérisation. Cela va faire réagir les groupes fonctionnels méthacrylates qui vont former entre eux un réseau tridimensionnel organique. C'est la combinaison de ces deux réseaux organique et inorganique qui forment un copolymère (205,271,295).

Il existe pour le moment seulement deux composites à base d'Ormocer® sur le marché : Le Ceram X de Denstply et l'Admira de Voco. Seul ce dernier est composé exclusivement d'Ormocer®, sans adjonction d'autres monomères.



Figure 35 : Composite Admira de Voco



Figure 36 : Composite Ceram X de Dentsply



### VI.3.2. Propriétés

Comme le Silorane, l'Ormocer® a été conçu au départ dans l'objectif de réduire le retrait de polymérisation qui fait tant défaut aux composites conventionnels. Ainsi les Ormocer® ont un faible retrait de polymérisation (205,271,295,297,298). De plus, la polymérisation serait meilleure que les composites conventionnels (295,299,300).

Les Ormocer® auraient également une bonne résistance à l'abrasion (205,295,300) et à l'usure (205,268,301).

Les résultats des études cliniques menées sur les Ormocer® n'ont pas mis en avant de différences significatives par rapport aux composites conventionnels (271,297,302,303).

Kalra et Coll ont comparé en 2012 les propriétés d'un composite hybride standard et celles d'un composite Admira à base d'Ormocer®. Les résultats montrent que plusieurs propriétés des composites à base d'Ormocer® sont meilleures que le composite conventionnel (voir tableau ci dessous).

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

*Figure 37 : Tableau comparatifs des propriétés des composites hybrides et des composites à base d'Ormocer® (304)*

Les Ormocer® seraient plus **biocompatibles** que leurs homologues à base de Bis-GMA ou de méthacrylates (289,295,299), et l'Admira de Voco, étant 100% Ormocer, il ne relargue pas de BPA (224).

Les composites à base d'Ormocer® sont pour le moment **très prometteurs**, mais ils sont très **jeunes**, avec encore peu de retour clinique. Il est donc nécessaire de les suivre de près, et de continuer à les étudier.

## Conseils

Les données actuelles de la science ne sont pas encore assez concluantes pour pouvoir justifier le retrait d'un composant à la base de 80% de nos composites. Le Bis-GMA n'est pas encore à proscrire mais une certaine prudence est de mise, et il faut donc limiter au maximum la moindre libération de Bis-GMA ou de BPA.

La première solution pour éviter cela est un composite bien réalisé et bien collé afin de limiter au maximum les échecs de collage, les infiltrations, et la libération de monomères.

Pour cela, il est nécessaire de mettre la dent à l'abri de la cavité buccale à l'aide d'une digue afin de protéger le composite de la salive.

Il est également important de bien polymériser son composite, pour éviter au maximum qu'il persiste des monomères résiduels non polymérisés. Il faut donc respecter le temps de polymérisation conseillé par le fabricant et bien vérifier que la lampe que l'on utilise est adaptée au composite que l'on souhaite mettre en place.

Quel que soit le temps de polymérisation, la surface du composite en contact avec l'air sera toujours constituée de monomères non polymérisés puisqu'ils sont inhibés par l'oxygène. Il est donc conseillé de recouvrir le composite de glycérine avant la dernière polymérisation afin de le protéger de ce dernier (221). Il est également recommandé de polir et nettoyer la surface du composite pour éliminer cette dernière couche non polymérisée (305) tout en aspirant les fluides et débris (306).

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

De la même façon, il pourrait être judicieux de poser la digue pour enlever un composite chez une femme enceinte ou allaitante.

Pour cette partie de la population, il faut en tout cas au minimum porter une attention toute particulière aux autres points précisés.

Pour ceux qui préfèrent se tourner vers des composites « Bisphenol A free » par précaution en attendant d'en savoir plus, il existe plusieurs solutions ayant chacune des avantages et des inconvénients.

Les composites à base d'UDMA, même s'ils sont plus biocompatibles que ceux à base de Bis-GMA, seraient également légèrement toxiques. Ils ont en revanche de bonnes propriétés et ont l'avantage d'exister depuis un certain temps, et on en a un bon retour clinique.

Les composites à base de Silorane et d'Ormocer® sont eux plus récents et souffrent d'un faible recul clinique. Mais pour l'instant, ils semblent être d'une meilleure biocompatibilité et avoir des bonnes propriétés, équivalentes, si ce n'est meilleures, que les composites conventionnels.

Pour les Ormocers, seul l'Admira de Voco est 100% Ormocer® pour le moment. A propos des Silorane, il n'existe aujourd'hui plus aucun composite en contenant depuis que 3M ESPE a arrêté le Filtek Silorane.

## Conclusion

Le BPA est aujourd'hui ubiquitaire dans notre environnement et nous avons pratiquement tous du BPA dans notre organisme. Il ne posait pas de problème jusqu'à récemment, mais l'apparition des théories sur les faibles doses et la possibilité d'une relation dose-effet en courbe en U ont lancé le débat. Ce débat est loin d'être terminé et il n'y a pas de consensus quant à sa possible dangerosité.

Malgré tout, on sait d'ores et déjà que la période fœtale et la petite enfance sont des périodes à risque, le foie étant encore immature et métabolisant beaucoup moins le BPA. Or, la non-toxicité du BPA se base sur le fait que ce dernier fait un premier passage hépatique, où il est en très grande partie neutralisé, avant d'être éliminé. Le BPA n'est donc pas ou peu neutralisé chez le fœtus, le nouveau-né et l'enfant, et la question de son effet est donc légitime. Même si aucun n'a été validé de façon certaine chez l'homme, plusieurs effets négatifs sont supposés et le principe de précaution s'impose pour les populations concernées.

Il est nécessaire de réaliser de nouvelles études pour affirmer ou réfuter les soupçons et supprimer les doutes. Ces études nécessitent une standardisation, elles doivent analyser plusieurs concentrations, et notamment les faibles doses, ne doivent pas utiliser le bolus, et s'assurer que les matériaux utilisés ne sont pas déjà contaminés par le BPA.

Ces questions concernent directement la pratique dentaire car près de 80% des composites dentaires actuels sont composés de dérivés du BPA, et on en retrouve également dans les compomères, les adhésifs et les colles. Or, il a été démontré que les composites libèrent du BPA et de ses dérivés de façon significative dans les heures et jours qui suivent la pose.

Avec les données actuelles, c'est présentement peu inquiétant chez un adulte mais le risque prend tout son sens couplé au principe de fenêtre de vulnérabilité vu plus haut.

Bien que nous ne puissions pas encore répondre avec certitude aux questions soulevées par le BPA et qu'il n'y ait pas aujourd'hui d'éléments suffisamment forts pour justifier l'interdiction du BPA dans les matériaux dentaires, nous devons dès à présent, au moins provisoirement envisager de changer la pratique de l'odontologie. Il est nécessaire d'apporter une attention toute particulière aux femmes enceintes, aux femmes allaitantes, aux nouveau-nés et aux enfants, et éviter au maximum toute contamination au BPA de notre fait chez cette partie de la population étant données les inquiétudes la concernant.

Cette précaution passe par un suivi rigoureux des protocoles, une connaissance du matériel, et un choix raisonné de celui-ci.

La question de la toxicité des composites se posait déjà, et les préoccupations et questionnements soulevés par le BPA, fondés ou non, ont l'avantage de faire avancer la recherche à son sujet ainsi qu'à propos des possibles substituts. Beaucoup de matériaux sont à l'étude, voire déjà commercialisés, et nous risquons de voir la pratique de la chirurgie-dentaire modifiée dans les prochaines années.

Dir. le directeur  
de Trée  
Dr S. JONIST



Vu le président du jury.  
Dr. F. DIETOR



## Bibliographie

1. Rouiller-Fabre V, Guerquin MJ, Tumba-Byn T, Muczynski V, Moison D, Tourpin S, et al. Nuclear Receptors and Endocrine Disruptors in Fetal and Neonatal Testes: A Gapped Landscape. *Front Endocrinol* [Internet]. 7 mai 2015;6. Disponible sur: [http://www.frontiersin.org/Cellular\\_Endocrinology/10.3389/fendo.2015.00058/abstract](http://www.frontiersin.org/Cellular_Endocrinology/10.3389/fendo.2015.00058/abstract)
2. Fenichel P, Chevalier N, Bucker-Davis F. Bisphenol A: An endocrine and metabolic disruptor. *Ann Endocrinol*. juill 2013;74(3):211-20.
3. Kataria A, Trasande L, Trachtman H. The effects of environmental chemicals on renal function. *Nat Rev Nephrol*. 23 juin 2015;11(10):610-25.
4. Barbier G, Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques. (O.P.E.C.S.T.). Assemblée Nationale. Les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution. Paris: Sénat; 2011 juill p. 131p.
5. Rousselle C, Rivière G, Pernelet\_Joly V. Bisphénols d'intérêt environnemental et alimentaire. Elsevier Masson SAS; 2015.
6. Corrales J, Kristofco LA, Steele WB, Yates BS, Breed CS, Williams ES, et al. Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and Analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. *Dose-Response* [Internet]. 5 août 2015 [cité 18 janv 2016];13(3). Disponible sur: <http://dos.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1559325815598308>
7. González-Parra E, Herrero JA, Elewa U, Bosch RJ, Arduán AO, Egido J. Bisphenol A in Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol*. 2013;2013:1-9.
8. vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. mai 2012;354(1-2):74-84.
9. Seltenrich N. A Hard Nut to Crack: Reducing Chemical Migration in Food-Contact Materials. *Environ Health Perspect*. 1 juill 2015;123(7):A174-9.
10. de l'Anses A. Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. 2013 [cité 25 janv 2016]; Disponible sur: <http://cnsf.asso.fr/doc/5B9BCB00-5056-9C00->

11. Welshons WV, Nagel SC, vom Saal FS. Large Effects from Small Exposures. III. Endocrine Mechanisms Mediating Effects of Bisphenol A at Levels of Human Exposure. *Endocrinology*. juin 2006;147(6):s56-69.
12. =Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. (I.N.S.E.R.M.). Paris. FRA. *Reproduction et environnement. Synthèse*. Paris: INSERM; 2011 p. 43p.
13. Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. Urinary Concentrations of Bisphenol A and 4-Nonylphenol in a Human Reference Population. *Environ Health Perspect*. 20 déc 2004;113(4):391-5.
14. Calafat AM, Ye X, Wong L-Y, Reidy JA, Needham LL. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004. *Environ Health Perspect*. 24 oct 2007;116(1):39-44.
15. Arbuckle TE, Marro L, Davis K, Fisher M, Ayotte P, Bélanger P, et al. Exposure to Free and Conjugated Forms of Bisphenol A and Triclosan among Pregnant Women in the MIREC Cohort. *Environ Health Perspect* [Internet]. 21 nov 2014 [cité 14 janv 2016]; Disponible sur: <http://ehp.niehs.nih.gov/1408187>
16. Arbuckle TE, Davis K, Marro L, Fisher M, Legrand M, LeBlanc A, et al. Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada — Results from the MIREC study. *Environ Int*. juill 2014;68:55-65.
17. Quirós-Alcalá L, Eskenazi B, Bradman A, Ye X, Calafat AM, Harley K. Determinants of urinary bisphenol A concentrations in Mexican/Mexican–American pregnant women. *Environ Int*. sept 2013;59:152-60.
18. Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe VWV, Tiemeier H, et al. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health*. sept 2009;212(5):481-91.
19. Talsness CE, Andrade AJM, Kuriyama SN, Taylor JA, vom Saal FS. Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 27 juill 2009;364(1526):2079-96.
20. Carwile JL, Ye X, Zhou X, Calafat AM, Michels KB. Canned Soup Consumption and Urinary Bisphenol A: A Randomized Crossover Trial. *JAMA*. 23 nov 2011;306(20):2218.
21. Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, et al.



- Variability and Predictors of Urinary Bisphenol A Concentrations during Pregnancy. *Environ Health Perspect.* 8 oct 2010;119(1):131-7.
22. Rocca C, Tait S, Guerranti C, Busani L, Ciardo F, Bergamasco B, et al. Exposure to Endocrine Disruptors and Nuclear Receptor Gene Expression in Infertile and Fertile Women from Different Italian Areas. *Int J Environ Res Public Health.* 29 sept 2014;11(10):10146-64.
  23. Rhie Y-J, Nam H-K, Oh YJ, Kim H-S, Lee K-H. Influence of Bottle-Feeding on Serum Bisphenol A Levels in Infants. *J Korean Med Sci.* 2014;29(2):261.
  24. Martina CA, Weiss B, Swan SH. Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *NeuroToxicology.* déc 2012;33(6):1427-33.
  25. Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, Padmanabhan V, Paumgartten FJR, Schoenfelder G. Urinary, Circulating, and Tissue Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 1 août 2010;118(8):1055-70.
  26. INRS. Fiche toxicologique. 2012.
  27. Bisphénol A (FT 279) - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 24 avr 2016]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_279](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_279)
  28. Conseil Européen. Règlement (CE) N° 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008. 1272/2008 déc 16, 2008.
  29. Vers une nouvelle classification pour le bisphénol A. | Substitution BPA [Internet]. [cité 24 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.ineris.fr/substitution-bpa/fr/actualites/vers-nouvelle-classification-bisphenol>
  30. Commission Européenne. Règlement (UE) N°10/2011 de la commission du 14 janvier 2011. 10/2011 janv 14, 2011.
  31. Commission Européenne. Directive 2004/19/CE de la Commission du 1er mars 2004. 2004/19/CE mars 1, 2004.
  32. Commission Européenne. Règlement d'exécution (UE) N° 321/2011 de la commission du 1er avril 2011. 321/2011 avr 1, 2011.
  33. Directive 2009/48/CE du Parlement Européen et du Conseil du 18 juin 2009. juin 18, 2009.
  34. Conseil européen. Directive 2014/81/UE de la Commission du 23 juin 2014. 2014/81/UE juin 23, 2014.

35. Bisphenol A | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. [cité 20 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/bisphenol>
36. Bisphénol A | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. [cité 4 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/bisphenol>
37. Assemblée nationale, Sénat. LOI n° 2010-729 du 30 juin 2010 [Internet]. 2010-729 juin 30, 2010. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022414734>
38. LOI n° 2012-1442 du 24 décembre 2012. 2012-1442 déc 24, 2012.
39. Nexint. Conseil Constitutionnel [Internet]. 2015 [cité 21 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.conseil-constitutionnel.fr/conseil-constitutionnel/francais/les-decisions/acces-par-date/decisions-depuis-1959/2015/2015-480-qpc/decision-n-2015-480-qpc-du-17-septembre-2015.144363.html>
40. Bourel Emilie. Généralités sur le système endocrinien. 2014.
41. Endocrinologie, cours infirmiers [Internet]. Disponible sur: <http://www.infirmiers.com/pdf/cours-en-vrac/endocrinien.pdf>
42. Kohler Chantal. Les glandes endocrines. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes, et cytogénéticiens.; 2011.
43. Module 6 Biologie cellulaire [Internet]. [cité 21 avr 2016]. Disponible sur: [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_1/PCEM2/mod-integres/MI6\\_regulation\\_hormonale\\_chronobiologie/Ressources\\_locale/bio-cell/biocell\\_cours2-1.htm](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/bio-cell/biocell_cours2-1.htm)
44. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* juin 2009;30(4):293-342.
45. Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, Fenner-Crisp P, Gray LE, Kaattari S, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the US EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect.* 1996;104(Suppl 4):715.
46. Commission Européenne. European workshop on the impact of endocrine disruptors on human health and wildlife. 1996;
47. Damstra T. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors: an assessment prepared by an expert group on behalf of the World Health Organization, the International Labour Organisation, and the United Nations Environment Programme. World Health Organization; 2002.

48. Zoeller RT, Brown TR, Doan LL, Gore AC, Skakkebaek NE, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Public Health Protection: A Statement of Principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. sept 2012;153(9):4097-110.
49. Les notions-clés de la génétique médicale [Internet]. Génétique médicale : ADN, hérédité, tests - Agence biomédecine. [cité 10 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-l-essentiel/les-notions-cles-de-la-genetique/article/les-notions-cles-de-la-genetique-medicale>
50. Aix Marseille Université, faculté des sciences. Régulation de l'expression génétique [Internet]. Disponible sur: [http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p100/BME2010\\_ppt1.pdf](http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p100/BME2010_ppt1.pdf)
51. Morgane Gorria. Biologie cellulaire. IUT du Havre; 2007.
52. Lunardi J, Université Joseph Fourier de Grenoble. Régulation de l'expression du message génétique.
53. Les facteurs de transcription [Internet]. Université d'Angers. [cité 10 juin 2016]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/9FacteursTranscription/1FacteursTranscription.htm>
54. Peretz J, Vrooman L, Rieke WA, Hunt PA, Ehrlich S, Hauser R, et al. Bisphenol A and Reproductive Health: Update of Experimental and Human Evidence, 2007–2013. *Environ Health Perspect* [Internet]. 4 juin 2014 [cité 18 janv 2016]; Disponible sur: <http://ehp.niehs.nih.gov/1307728>
55. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. (I.N.S.E.R.M.). Paris. FRA. *Reproduction et environnement*. Paris: INSERM; 2011. (Expertise collective.).
56. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *Jama*. 2008;300(11):1303–1310.
57. Mazur CS, Marchitti SA, Dimova M, Kenneke JF, Lumen A, Fisher J. Human and Rat ABC Transporter Efflux of Bisphenol A and Bisphenol A Glucuronide: Interspecies Comparison and Implications for Pharmacokinetic Assessment. *Toxicol Sci*. 1 août 2012;128(2):317-25.
58. Sui Y, Ai N, Park S-H, Rios-Pilier J, Perkins JT, Welsh WJ, et al. Bisphenol A and Its Analogues Activate Human Pregnane X Receptor. *Environ Health Perspect*. 3 janv 2012;120(3):399-405.
59. Sieli PT, Jašarevic' E, Warzak DA, Mao J, Ellersieck MR, Liao C, et al. Comparison of Serum Bisphenol A Concentrations in Mice Exposed to Bisphenol A through the Diet

- versus Oral Bolus Exposure. *Environ Health Perspect.* 6 juin 2011;119(9):1260-5.
60. Gayrard V, Lacroix MZ, Collet SH, Vigié C, Bousquet-Melou A, Toutain P-L, et al. High Bioavailability of Bisphenol A from Sublingual Exposure. *Environ Health Perspect.* août 2013;121(8):951-6.
61. Vandentorren S, Bidondo ML, Sarter H, Oleko A, Zeman F. Dosages du bisphénol A et des phtalates chez les femmes enceintes : résultats de l'étude pilote Elfe, 2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 28 juin 2011;(25):285-8.
62. Anderson OS, Peterson KE, Sanchez BN, Zhang Z, Mancuso P, Dolinoy DC. Perinatal bisphenol A exposure promotes hyperactivity, lean body composition, and hormonal responses across the murine life course. *FASEB J.* 1 avr 2013;27(4):1784-92.
63. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol.* oct 2002;15(10):1281-7.
64. Mileva G, Baker S, Konkle A, Bielajew C. Bisphenol-A: Epigenetic Reprogramming and Effects on Reproduction and Behavior. *Int J Environ Res Public Health.* 22 juill 2014;11(7):7537-61.
65. Inoue H, Yuki G, Yokota H, Kato S. Bisphenol A glucuronidation and absorption in rat intestine. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(1):140-144.
66. Inoue H, Yokota H, Makino T, Yuasa A, Kato S. Bisphenol A glucuronide, a major metabolite in rat bile after liver perfusion. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(8):1084-1087.
67. Nakagawa Y, Tayama S. Metabolism and cytotoxicity of bisphenol A and other bisphenols in isolated rat hepatocytes. *Arch Toxicol.* avr 2000;74(2):99-105.
68. Matthews JB, Twomey K, Zacharewski TR. In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors alpha and beta. *Chem Res Toxicol.* févr 2001;14(2):149-57.
69. Pritchett J, Kuester R, Sipes I. metabolism of bisphenol A in primary cultured hepatocytes from mice, rats and humans. *Drug Metab Dispos.* 2002;30(11):1180-5.
70. Corbel T, Gayrard V, Vigié C, Puel S, Lacroix MZ, Toutain P-L, et al. Bisphenol A Disposition in the Sheep Maternal-Placental-Fetal Unit: Mechanisms Determining Fetal Internal Exposure. *Biol Reprod.* 18 juill 2013;89(1):11-11.
71. Draganov DI, Markham DA, Beyer D, Waechter JM, Dimond SS, Budinsky RA, et al. Extensive metabolism and route-dependent pharmacokinetics of bisphenol A (BPA) in neonatal mice following oral or subcutaneous administration. *Toxicology.* 3 juill

2015;333:168-78.

72. Fini J-B, Dolo L, Cravedi J-P, Demeneix B, Zalko D. Metabolism of the endocrine disruptor BPA by *Xenopus laevis* tadpoles. *Ann N Y Acad Sci.* avr 2009;1163:394-7.

73. Yokota H, Miyashita N, Yuasa A. High glucuronidation activity of environmental estrogens in the carp (*Cyprinus carpio*) intestine. *Life Sci.* 12 juill 2002;71(8):887-98.

74. Fisher JW, Twaddle NC, Vanlandingham M, Doerge DR. Pharmacokinetic modeling: prediction and evaluation of route dependent dosimetry of bisphenol A in monkeys with extrapolation to humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 nov 2011;257(1):122-36.

75. Leslie EM, Deeley RG, Cole SPC. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 mai 2005;204(3):216-37.

76. Glavinas H, Krajcsi P, Cserepes J, Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity. *Curr Drug Deliv.* 2004;1(1):27-42.

77. Collet SH, Picard-Hagen N, Lacroix MZ, Puel S, Viguié C, Bousquet-Melou A, et al. Allometric scaling for predicting human clearance of bisphenol A. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 mai 2015;284(3):323-9.

78. Doerge DR, Twaddle NC, Woodling KA, Fisher JW. Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 oct 2010;248(1):1-11.

79. vom Saal FS, VandeVoort CA, Taylor JA, Welshons WV, Toutain P-L, Hunt PA. Bisphenol A (BPA) pharmacokinetics with daily oral bolus or continuous exposure via silastic capsules in pregnant rhesus monkeys: Relevance for human exposures. *Reprod Toxicol.* juin 2014;45:105-16.

80. Vandenberg LN, Chahoud I, Padmanabhan V, Paumgarten FJR, Schoenfelder G. Biomonitoring Studies Should Be Used by Regulatory Agencies to Assess Human Exposure Levels and Safety of Bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 1 août 2010;118(8):1051-4.

81. Gies A, Heinzow B, Dieter HH, Heindel J. Bisphenol A Workshop of the German Federal Environment Agency – March 30–31, 2009: Work Group Report: Public Health Issues of Bisphenol A. *Int J Hyg Environ Health.* nov 2009;212(6):693-6.

82. Taylor JA, vom Saal FS, Welshons WV, Drury B, Rottinghaus G, Hunt PA, et al. Similarity of Bisphenol A Pharmacokinetics in Rhesus Monkeys and Mice: Relevance for Human Exposure. *Environ Health Perspect.* 20 sept 2010;119(4):422-30.

83. Nahar MS, Liao C, Kannan K, Dolinoy DC. Fetal Liver Bisphenol A Concentrations and Biotransformation Gene Expression Reveal Variable Exposure and Altered Capacity for Metabolism in Humans. *J Biochem Mol Toxicol*. févr 2013;27(2):116-23.
84. Liao C, Kannan K. Determination of free and conjugated forms of bisphenol A in human urine and serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Environ Sci Technol*. 1 mai 2012;46(9):5003-9.
85. Koch HM, Kolossa-Gehring M, Schröter-Kermani C, Angerer J, Brüning T. Bisphenol A in 24 h urine and plasma samples of the German Environmental Specimen Bank from 1995 to 2009: a retrospective exposure evaluation. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. nov 2012;22(6):610-6.
86. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalón A, Ballesteros O, Pulgar R, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reprod Toxicol Elmsford N*. sept 2007;24(2):259-64.
87. 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*. mai 2009;117(5):784-9.
88. Yang X, Fisher JW. Unraveling bisphenol A pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Front Pharmacol [Internet]*. 9 janv 2015 [cité 19 janv 2016];5. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2014.00292/abstract>
89. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod*. 2002;17(11):2839-2841.
90. Weiss B. Endocrine disruptors as a threat to neurological function. *J Neurol Sci*. juin 2011;305(1-2):11-21.
91. Vandenberg LN, Ehrlich S, Belcher SM, Ben-Jonathan N, Dolinoy DC, Hugo ER, et al. Low dose effects of bisphenol A: An integrated review of in vitro, laboratory animal, and epidemiology studies. *Endocr Disruptors*. oct 2013;1(1):e26490.
92. Viñas R, Jeng Y-J, Watson CS. Non-Genomic Effects of Xenoestrogen Mixtures. *Int J Environ Res Public Health*. 31 juill 2012;9(12):2694-714.
93. Belcher SM, Chen Y, Yan S, Wang H-S. Rapid Estrogen Receptor-Mediated Mechanisms Determine the Sexually Dimorphic Sensitivity of Ventricular Myocytes to 17 $\beta$ -Estradiol and the Environmental Endocrine Disruptor Bisphenol A. *Endocrinology*. févr

2012;153(2):712-20.

94. vom Saal FS, Hughes C. An Extensive New Literature Concerning Low-Dose Effects of Bisphenol A Shows the Need for a New Risk Assessment. *Environ Health Perspect.* 13 avr 2005;113(8):926-33.
95. Jenkins S, Wang J, Eltoum I, Desmond R, Lamartiniere CA. Chronic oral exposure to bisphenol A results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in MMTV-erbB2 mice. *Environ Health Perspect.* 2011;119(11):1604.
96. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee D-H, et al. Regulatory decisions on endocrine disrupting chemicals should be based on the principles of endocrinology. *Reprod Toxicol.* juill 2013;38:1-15.
97. Kim JH, Sartor MA, Rozek LS, Faulk C, Anderson OS, Jones TR, et al. Perinatal bisphenol A exposure promotes dose-dependent alterations of the mouse methylome. *BMC Genomics.* 2014;15(1):30.
98. Tarapore P, Ying J, Ouyang B, Burke B, Bracken B, Ho S-M. Exposure to Bisphenol A Correlates with Early-Onset Prostate Cancer and Promotes Centrosome Amplification and Anchorage-Independent Growth In Vitro. *Kyprianou N, éditeur. PLoS ONE.* 3 mars 2014;9(3):e90332.
99. Angle BM, Do RP, Ponzi D, Stahlhut RW, Drury BE, Nagel SC, et al. Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): Evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reprod Toxicol.* déc 2013;42:256-68.
100. Chevalier N, Paul-Bellon R, Bouskine A, Fenichel P. Comment peut-on expliquer les courbes dose-réponse non monotoniques en U inversé induites par le bisphénol A ? Le modèle de la prolifération des cellules germinales séminomateuses. *Ann Endocrinol.* sept 2013;74(4):266.
101. Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL, et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. *Toxicol Sci.* 2000;54(1):138-153.
102. Kundakovic M, Champagne FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behav Immun.* août 2011;25(6):1084-93.
103. Viñas R, Watson CS. Mixtures of xenoestrogens disrupt estradiol-induced non-genomic signaling and downstream functions in pituitary cells. *Environ Health.* 2013;12(1):26.

104. Whyatt RM, Rundle AG, Perzanowski MS, Just AC, Donohue KM, Calafat AM, et al. Prenatal phthalate and early childhood bisphenol A exposures increase asthma risk in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2014;134(5):1195-1197.e2.
105. Li Y, Burns KA, Arao Y, Luh CJ, Korach KS. Differential Estrogenic Actions of Endocrine-Disrupting Chemicals Bisphenol A, Bisphenol AF, and Zearalenone through Estrogen Receptor  $\alpha$  and  $\beta$  in Vitro. *Environ Health Perspect*. 11 avr 2012;120(7):1029-35.
106. Gao H, Yang B-J, Li N, Feng L-M, Shi X-Y, Zhao W-H, et al. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: Current Progress and Perspectives. *Medicine (Baltimore)*. janv 2015;94(1):e211.
107. effets des xénobiotiques sur la reproduction [Internet]. [cité 12 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre\\_15.html](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_15.html)
108. Rehan M, Ahmad E, Sheikh IA, Abuzenadah AM, Damanhour GA, Bajouh OS, et al. Androgen and Progesterone Receptors Are Targets for Bisphenol A (BPA), 4-Methyl-2,4-bis-(P-Hydroxyphenyl)Pent-1-Ene—A Potent Metabolite of BPA, and 4-Tert-Octylphenol: A Computational Insight. Saleem M, éditeur. *PLOS ONE*. 17 sept 2015;10(9):e0138438.
109. Krüger T, Long M, Bonefeld-Jørgensen EC. Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicology*. 18 avr 2008;246(2-3):112-23.
110. Wong RLY, Walker CL. Molecular Pathways: Environmental Estrogens Activate Nongenomic Signaling to Developmentally Reprogram the Epigenome. *Clin Cancer Res*. 15 juill 2013;19(14):3732-7.
111. Grimaldi M, Boulahtouf A, Delfosse V, Thouennon E, Bourguet W, Balaguer P. Reporter Cell Lines for the Characterization of the Interactions between Human Nuclear Receptors and Endocrine Disruptors. *Front Endocrinol* [Internet]. 11 mai 2015 [cité 18 janv 2016];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fendo.2015.00062/abstract>
112. Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS. Xenoestrogens at Picomolar to Nanomolar Concentrations Trigger Membrane Estrogen Receptor- $\alpha$ -Mediated  $Ca^{2+}$  Fluxes and Prolactin Release in GH3/B6 Pituitary Tumor Cells. *Environ Health Perspect*. 14 janv 2005;113(4):431-9.
113. Ridha GHDIRI. Réflexe myotatique [Internet]. SVT GHDIRI. [cité 12 nov 2016]. Disponible sur: <http://svt.ghediri.com/print-article->



19.html?iframe=true&width=600&height=400&

114. Aldad TS, Rahmani N, Leranath C, Taylor HS. Bisphenol-A exposure alters endometrial progesterone receptor expression in the nonhuman primate. *Fertil Steril*. juill 2011;96(1):175-9.
115. Miao M, Yuan W, Yang F, Liang H, Zhou Z, Li R, et al. Associations between Bisphenol A Exposure and Reproductive Hormones among Female Workers. *Int J Environ Res Public Health*. 22 oct 2015;12(10):13240-50.
116. Kwintkiewicz J, Nishi Y, Yanase T, Giudice LC. Peroxisome Proliferator Activated Receptor- $\gamma$  Mediates Bisphenol A Inhibition of FSH-Stimulated IGF-1, Aromatase, and Estradiol in Human Granulosa Cells. *Environ Health Perspect*. 22 oct 2009;118(3):400-6.
117. Rosenfeld CS. Bisphenol A and phthalate endocrine disruption of parental and social behaviors. *Front Neurosci* [Internet]. 3 mars 2015 [cité 19 janv 2016];9. Disponible sur: [http://www.frontiersin.org/Neuroendocrine\\_Science/10.3389/fnins.2015.00057/abstract](http://www.frontiersin.org/Neuroendocrine_Science/10.3389/fnins.2015.00057/abstract)
118. Mahoney MM, Padmanabhan V. Developmental programming: Impact of fetal exposure to endocrine-disrupting chemicals on gonadotropin-releasing hormone and estrogen receptor mRNA in sheep hypothalamus. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 sept 2010;247(2):98-104.
119. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary Bisphenol A Concentrations in Relation to Serum Thyroid and Reproductive Hormone Levels in Men from an Infertility Clinic. *Environ Sci Technol*. 15 févr 2010;44(4):1458-63.
120. Maternal Urinary Bisphenol A during Pregnancy and Maternal and Neonatal Thyroid Function in the CHAMACOS Study. *Environ Health Perspect*. 4 oct 2012;121(1):138-44.
121. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2002;87(11):5185-90.
122. Tang W, Morey LM, Cheung YY, Birch L, Prins GS, Ho S. Neonatal Exposure to Estradiol/Bisphenol A Alters Promoter Methylation and Expression of *Nsbp1* and *Hpcal1* Genes and Transcriptional Programs of *Dnmt3a/b* and *Mbd2/4* in the Rat Prostate Gland Throughout Life. *Endocrinology*. janv 2012;153(1):42-55.
123. Hu W-Y, Shi G-B, Hu D-P, Nelles JL, Prins GS. Actions of estrogens and endocrine disrupting chemicals on human prostate stem/progenitor cells and prostate cancer risk. *Mol Cell Endocrinol*. mai 2012;354(1-2):63-73.
124. Bontempo P, Mita L, Doto A, Miceli M, Nebbioso A, Lepore I, et al. Molecular

analysis of the apoptotic effects of BPA in acute myeloid leucemia cells. *J Transl Med.* 2009;7(1):48.

125. Dhimolea E, Wadia PR, Murray TJ, Settles ML, Treitman JD, Sonnenschein C, et al. Prenatal Exposure to BPA Alters the Epigenome of the Rat Mammary Gland and Increases the Propensity to Neoplastic Development. Nadal A, éditeur. *PLoS ONE.* 2 juill 2014;9(7):e99800.

126. Nahar MS, Kim JH, Sartor MA, Dolinoy DC. Bisphenol A-associated alterations in the expression and epigenetic regulation of genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes in human fetal liver: BPA and Xenobiotic Metabolism in Fetal Liver. *Environ Mol Mutagen.* avr 2014;55(3):184-95.

127. Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SAM, Perrotti LI, Mandal SS. Bisphenol-A and diethylstilbestrol exposure induces the expression of breast cancer associated long noncoding RNA HOTAIR in vitro and in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol.* mai 2014;141:160-70.

128. Iqbal K, Tran DA, Li AX, Warden C, Bai AY, Singh P, et al. Deleterious effects of endocrine disruptors are corrected in the mammalian germline by epigenome reprogramming. *Genome Biol* [Internet]. déc 2015 [cité 19 janv 2016];16(1). Disponible sur: <http://genomebiology.com/2015/16/1/59>

129. Ho S-M, Lee M-T, Lam H-M, Leung Y-K. Estrogens and Prostate Cancer: Etiology, Mediators, Prevention, and Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* sept 2011;40(3):591-614.

130. PIJAUDIER-CABOT F, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. (I.N.S.E.R.M.). Paris. FRA. Cancer de la prostate. Le BPA donne la « bougeotte » aux cellules. *Sci SANTE.* 06 2013;(14):6.

131. Betancourt AM, Wang J, Jenkins S, Mobley J, Russo J, Lamartiniere CA. Altered Carcinogenesis and Proteome in Mammary Glands of Rats after Prepubertal Exposures to the Hormonally Active Chemicals Bisphenol A and Genistein. *J Nutr.* 1 juill 2012;142(7):1382S-1388S.

132. Wadia PR, Cabaton NJ, Borrero MD, Rubin BS, Sonnenschein C, Shioda T, et al. Low-Dose BPA Exposure Alters the Mesenchymal and Epithelial Transcriptomes of the Mouse Fetal Mammary Gland. Gibert Y, éditeur. *PLoS ONE.* 21 mai 2013;8(5):e63902.

133. Fernandez SV, Russo J. Estrogen and Xenoestrogens in Breast Cancer. *Toxicol Pathol.* 1 janv 2010;38(1):110-22.

134. Wang D, Gao H, Bandyopadhyay A, Wu A, Yeh I-T, Chen Y, et al. Pubertal Bisphenol A Exposure Alters Murine Mammary Stem Cell Function Leading to Early Neoplasia in Regenerated Glands. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 1 avr 2014;7(4):445-55.
135. Xiao. Environmental endocrine disruptors promote invasion and metastasis of SK-N-SH human neuroblastoma cells. *Oncol Rep* [Internet]. 23 nov 2009 [cité 18 janv 2016];23(1). Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/or/23/1/129>
136. Lamartiniere CA, Jenkins S, Betancourt AM, Wang J, Russo J. Exposure to the endocrine disruptor bisphenol A alters susceptibility for mammary cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. 1 janv 2011 [cité 19 janv 2016];5(2). Disponible sur: <http://www.degruyter.com/view/j/hmbci.2011.5.issue-2/hmbci.2010.075/hmbci.2010.075.xml>
137. LaPensee EW, LaPensee CR, Fox S, Schwemberger S, Afton S, Ben-Jonathan N. Bisphenol A and estradiol are equipotent in antagonizing cisplatin-induced cytotoxicity in breast cancer cells. *Cancer Lett*. avr 2010;290(2):167-73.
138. LaPensee EW, Tuttle TR, Fox SR, Ben-Jonathan N. Bisphenol A at Low Nanomolar Doses Confers Chemoresistance in Estrogen Receptor- $\alpha$ -Positive and -Negative Breast Cancer Cells. *Environ Health Perspect*. févr 2009;117(2):175-80.
139. Richter C, Bimbaum L, Farabollini F, Newbold R, Rubin B, Talsness C, et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol*. 2007;24(2):199-223.
140. Elsworth JD, Jentsch JD, VandeVoort CA, Roth RH, Jr DER, Leranath C. Prenatal exposure to bisphenol A impacts midbrain dopamine neurons and hippocampal spine synapses in non-human primates. *NeuroToxicology*. mars 2013;35:113-20.
141. Kelly EA, Opanashuk LA, Majewska AK. The effects of postnatal exposure to low-dose bisphenol-A on activity-dependent plasticity in the mouse sensory cortex. *Front Neuroanat* [Internet]. 22 oct 2014 [cité 18 janv 2016];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnana.2014.00117/abstract>
142. Inadera H. Neurological Effects of Bisphenol A and its Analogues. *Int J Med Sci*. 2015;12(12):926-36.
143. Sadowski RN, Wise LM, Park PY, Schantz SL, Juraska JM. Early exposure to bisphenol A alters neuron and glia number in the rat prefrontal cortex of adult males, but not females. *Neuroscience*. oct 2014;279:122-31.
144. 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. 1 nov 2011;128(5):873-82.

145. Saili KS, Corvi MM, Weber DN, Patel AU, Das SR, Przybyla J, et al. Neurodevelopmental low-dose bisphenol A exposure leads to early life-stage hyperactivity and learning deficits in adult zebrafish. *Toxicology*. janv 2012;291(1-3):83-92.

146. Jašarević E, Williams SA, Vandas GM, Ellersieck MR, Liao C, Kannan K, et al. Sex and dose-dependent effects of developmental exposure to bisphenol A on anxiety and spatial learning in deer mice (*Peromyscus maniculatus bairdii*) offspring. *Horm Behav*. janv 2013;63(1):180-9.

147. Weber DN, Hoffmann RG, Hoke ES, Tanguay RL. Bisphenol A Exposure During Early Development Induces Sex-Specific Changes in Adult Zebrafish Social Interactions. *J Toxicol Environ Health A*. 2 janv 2015;78(1):50-66.

148. Smith CC, Taylor HS. Xenoestrogen exposure imprints expression of genes (*Hoxa10*) required for normal uterine development. *FASEB J*. 29 nov 2006;21(1):239-46.

149. Markey CM. Long-Term Effects of Fetal Exposure to Low Doses of the Xenoestrogen Bisphenol-A in the Female Mouse Genital Tract. *Biol Reprod*. 1 juin 2005;72(6):1344-51.

150. Veiga-Lopez A, Beckett EM, Abi Salloum B, Ye W, Padmanabhan V. Developmental programming: Prenatal BPA treatment disrupts timing of LH surge and ovarian follicular wave dynamics in adult sheep. *Toxicol Appl Pharmacol*. sept 2014;279(2):119-28.

151. Uzumcu M, Zama A, Oruc E. Epigenetic Mechanisms in the Actions of Endocrine-disrupting Chemicals: Gonadal Effects and Role in Female Reproduction: Endocrine Disruptors, the Ovary and Female Fertility. *Reprod Domest Anim*. août 2012;47:338-47.

152. Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Chiu Y-H, Williams PL, Ehrlich S, Chavarro JE, et al. Urinary bisphenol A concentrations and association with *in vitro* fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Hum Reprod*. sept 2015;30(9):2120-8.

153. Zama AM, Uzumcu M. Epigenetic effects of endocrine-disrupting chemicals on female reproduction: An ovarian perspective. *Front Neuroendocrinol*. oct 2010;31(4):420-39.

154. Aghajanova L, Giudice LC. Effect of bisphenol A on human endometrial stromal fibroblasts in vitro. *Reprod Biomed Online*. mars 2011;22(3):249-56.

155. Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, et al. The

association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol.* déc 2013;42:224-31.

156. Williams C, Bondesson M, Kremontsov DN, Teuscher C. Gestational bisphenol A exposure and testis development. *Endocr Disruptors.* janv 2014;2(1):e29088.

157. Komarowska MD, Hermanowicz A, Czyzewska U, Milewski R, Matuszczak E, Milyk W, et al. Serum Bisphenol A Level in Boys with Cryptorchidism: A Step to Male Infertility? *Int J Endocrinol.* 2015;2015:1-8.

158. Kovanez I, Gelfand R, Masouminia M, Gharib S, Segura D, Vernet D, et al. Chronic High Dose Intraperitoneal Bisphenol A (BPA) Induces Substantial Histological and Gene Expression Alterations in Rat Penile Tissue Without Impairing Erectile Function. *J Sex Med.* déc 2013;10(12):2952-66.

159. Urriola-Muñoz P, Lagos-Cabré R, Moreno RD. A Mechanism of Male Germ Cell Apoptosis Induced by Bisphenol-A and Nonylphenol Involving ADAM17 and p38 MAPK Activation. Jiang Y, éditeur. *PLoS ONE.* 4 déc 2014;9(12):e113793.

160. Rahman MS, Kwon W-S, Lee J-S, Yoon S-J, Ryu B-Y, Pang M-G. Bisphenol-A Affects Male Fertility via Fertility-related Proteins in Spermatozoa. *Sci Rep.* 16 mars 2015;5:9169.

161. Vrooman LA, Oatley JM, Griswold JE, Hassold TJ, Hunt PA. Estrogenic Exposure Alters the Spermatogonial Stem Cells in the Developing Testis, Permanently Reducing Crossover Levels in the Adult. Hawley RS, éditeur. *PLOS Genet.* 23 janv 2015;11(1):e1004949.

162. Harley KG, Aguilar Schall R, Chevrier J, Tyler K, Aguirre H, Bradman A, et al. Prenatal and Postnatal Bisphenol A Exposure and Body Mass Index in Childhood in the CHAMACOS Cohort. *Environ Health Perspect [Internet].* 15 févr 2013 [cité 14 janv 2016]; Disponible sur: <http://ehp.niehs.nih.gov/2013/02/1205548/>

163. BHANDARI R, JIE XIAO, SHANKAR A, =Department of Epidemiology. School of Public Health. West Virginia University. Morgantown. WV. USA. Urinary Bisphenol A and Obesity in US Children. *Am J Epidemiol.* 2013;177(11):1263-70.

164. Trasande L, Attina TM, Blustein J. Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *Jama.* 2012;308(11):1113-1121.

165. Ivry-Del Moral L, Le Corre L, Gaire K, Hélics C, Poirier H, Niot I, et al. P019: Effet

obésogène des bisphénols A et S chez la souris C57BI/6. *Nutr Clin Métabolisme*. déc 2014;28(S1):78.

166. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Env Health Perspect*. 2012;120(6):779–789.

167. Adewale HB, Todd KL, Mickens JA, Patisaul HB. The impact of neonatal bisphenol-A exposure on sexually dimorphic hypothalamic nuclei in the female rat. *NeuroToxicology*. janv 2011;32(1):38-49.

168. Atlas E, Pope L, Wade MG, Kawata A, Boudreau A, Boucher JG. Bisphenol A increases aP2 expression in 3T3L1 by enhancing the transcriptional activity of nuclear receptors at the promoter. *Adipocyte*. 11 juill 2014;3(3):170-9.

169. Marmugi A, Ducheix M-S, Lasserre M-F, Plizzi MA, 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. *Ann Endocrinol*. sept 2012;73(4):420.

170. Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, et al. Perinatal Exposure to Bisphenol A Alters Early Adipogenesis in the Rat. *Environ Health Perspect*. oct 2009;117(10):1549-55.

171. Boucher JG, Husain M, Rowan-Carroll A, Williams A, Yauk CL, Atlas E. Identification of mechanisms of action of bisphenol a-induced human preadipocyte differentiation by transcriptional profiling: Mechanisms of Differentiation by BPA. *Obesity*. nov 2014;22(11):2333-43.

172. Volberg V, Harley K, Calafat AM, Davé V, McFadden J, Eskenazi B, et al. Maternal bisphenol a exposure during pregnancy and its association with adipokines in Mexican-American children: BPA Exposure and Child Adipokines. *Environ Mol Mutagen*. oct 2013;54(8):621-8.

173. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I, et al. Bisphenol A Exposure during Pregnancy Disrupts Glucose Homeostasis in Mothers and Adult Male Offspring. *Environ Health Perspect*. 19 mai 2010;118(9):1243-50.

174. Shankar A, Teppala S. Relationship between Urinary Bisphenol A Levels and Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2011;96(12):3822-6.

175. Ahmadkhaniha R, Mansouri M, Yunesian M, Omidfar K, Jeddi MZ, Larijani B, et al. Association of urinary bisphenol a concentration with type-2 diabetes mellitus. *J Environ Health Sci Eng [Internet]*. 2014 [cité 18 janv 2016];12(1). Disponible sur:

<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/2052-336X-12-64.pdf>

176. Bodin J, Bolling AK, Becher R, Kuper F, Lovik M, Nygaard UC. Transmaternal Bisphenol A Exposure Accelerates Diabetes Type 1 Development in NOD Mice. *Toxicol Sci.* 1 févr 2014;137(2):311-23.
177. Donohue KM, Miller RL, Perzanowski MS, Just AC, Hoepner LA, Arunajadai S, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and asthma development among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2013;131(3):736-742.e6.
178. Bauer SM, Roy A, Emo J, Chapman TJ, Georas SN, Lawrence BP. The Effects of Maternal Exposure to Bisphenol A on Allergic Lung Inflammation into Adulthood. *Toxicol Sci.* 1 nov 2012;130(1):82-93.
179. Bae S, Kim JH, Lim Y-H, Park HY, Hong Y-C. Associations of Bisphenol A Exposure With Heart Rate Variability and Blood Pressure. *Hypertension.* 1 sept 2012;60(3):786-93.
180. Shankar A, Teppala S. Urinary Bisphenol A and Hypertension in a Multiethnic Sample of US Adults. *J Environ Public Health.* 2012;2012:1-5.
181. Shankar A, Teppala S, Sabanayagam C. Bisphenol A and Peripheral Arterial Disease: Results from the NHANES. *Environ Health Perspect.* 29 mai 2012;120(9):1297-300.
182. Chapalamadugu KC, VandeVoort CA, Settles ML, Robison BD, Murdoch GK. Maternal Bisphenol A Exposure Impacts the Fetal Heart Transcriptome. *Yenugu S, éditeur. PLoS ONE.* 25 févr 2014;9(2):e89096.
183. Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE, Galloway TS. Association of Urinary Bisphenol A Concentration with Heart Disease: Evidence from NHANES 2003/06. *Zhang B, éditeur. PLoS ONE.* 13 janv 2010;5(1):e8673.
184. Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, et al. Urinary Bisphenol A Concentration and Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women. *Circulation.* 27 mars 2012;125(12):1482-90.
185. Posnack NG. The Adverse Cardiac Effects of Di(2-ethylhexyl)phthalate and Bisphenol A. *Cardiovasc Toxicol.* déc 2014;14(4):339-57.
186. Yan S, Chen Y, Dong M, Song W, Belcher SM, Wang H-S. Bisphenol A and 17 $\beta$ -Estradiol Promote Arrhythmia in the Female Heart via Alteration of Calcium Handling. *Rota M, éditeur. PLoS ONE.* 27 sept 2011;6(9):e25455.
187. Posnack NG, Jaimes III R, Asfour H, Swift LM, Wengrowski AM, Sarvazyan N, et al. Bisphenol A Exposure and Cardiac Electrical Conduction in Excised Rat Hearts. *Environ*

Health Perspect [Internet]. 31 janv 2014 [cité 18 janv 2016]; Disponible sur: <http://ehp.niehs.nih.gov/1206157/>

188. Sui Y, Park S-H, Helsley RN, Sunkara M, Gonzalez FJ, Morris AJ, et al. Bisphenol A Increases Atherosclerosis in Pregnane X Receptor-Humanized ApoE Deficient Mice. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000492.

189. Couleau N, Falla J, Beillerot A, Battaglia E, D’Innocenzo M, Plançon S, et al. Effects of Endocrine Disruptor Compounds, Alone or in Combination, on Human Macrophage-Like THP-1 Cell Response. Rosenfeld CS, éditeur. *PLOS ONE.* 2 juill 2015;10(7):e0131428.

190. O’Brien E, Dolinoy DC, Mancuso P. Perinatal bisphenol A exposures increase production of pro-inflammatory mediators in bone marrow-derived mast cells of adult mice. *J Immunotoxicol.* juill 2014;11(3):205-12.

191. Clayton EMR, 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.* 29 nov 2010;119(3):390-6.

192. Kharrazian D. The Potential Roles of Bisphenol A (BPA) Pathogenesis in Autoimmunity. *Autoimmune Dis.* 2014;2014:1-12.

193. Effets du bisphénol A sur le système immunitaire : de nouveaux éléments de preuve utiles mais limités | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. 2016 [cité 4 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/161013>

194. d’Arbonne F, Foray H. Hypominéralisation molaires incisives. Elsevier Masson SAS; 2010.

195. Courson F, Vital S, Muller-Bolla M. Restaurations coronaires sur les molaires permanentes immatures. Elsevier Masson SAS; 2013.

196. Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.* sept 2003;4(3):114-20.

197. Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.* avr 2010;11(2):53-8.

198. 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):108–118.

199. Jedeon K, Loiodice S, Marciano C, Vinel A, Canivenc Lavier M-C, Berdal A, et al. Estrogen and Bisphenol A Affect Male Rat Enamel Formation and Promote Ameloblast Proliferation. *Endocrinology.* sept 2014;155(9):3365-75.



200. Jedeon K, Marciano C, Loiodice S, Boudalia S, Canivenc Lavier M-C, Berdal A, et al. Enamel hypomineralization due to endocrine disruptors. *Connect Tissue Res.* août 2014;55(sup1):43-7.
201. Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Tran Thu T, Le Normand M, Berdal A, et al. Chronic Exposure to Bisphenol A Exacerbates Dental Fluorosis in Growing Rats. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 3 juin 2016;
202. Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, et al. Obesity, Diabetes, and Associated Costs of Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2015;100(4):1278-88.
203. Trasande L. Further limiting bisphenol a in food uses could provide health and economic benefits. *Health Aff Proj Hope.* févr 2014;33(2):316-23.
204. Raskin A. Les résines composites. *Soc Francoph Biomateriaux Dent [Internet].* 2009 [cité 12 juill 2016]; Disponible sur: <http://umvf.univ-nantes.fr/odontologie/enseignement/chap10/site/html/cours.pdf>
205. NGUYEN P. Les Polymères utilisés dans les composites dentaires: concept, développement et prospectives. Université de chirurgie dentaire de Nantes; 2006.
206. Métais L. Adhésion et photopolymérisation : données actuelles et évaluation des pratiques dans un échantillon de praticiens du Finistère. U.F.R. d'odontologie de Brest; 2013.
207. Jager S. Les résines composites fluides: données actuelles. Faculté d'odontologie de Nancy; 2011.
208. Vreven J, Raskin A, Sabbagh J, Vermmeersch G, Leloup G. Résines composites. 2008.
209. Greset V. Le collage en orthodontie: données actuelles. Université de Lorraine, Faculté d'Odontologie; 2013.
210. Dursun E, Fron-Chabouis H, Attal J-P, Raskin A. Bisphenol A Release: Survey of the Composition of Dental Composite Resins. *Open Dent J.* 31 août 2016;10(1):446-53.
211. Berthault GN, Durand AL, Lasfargues JJ, Decup F. Les nouveaux composites: évaluation et intérêts cliniques pour les restaurations en technique directe. 2008.
212. Moszner N, Fischer UK, Angermann J, Rheinberger V. A partially aromatic urethane dimethacrylate as a new substitute for Bis-GMA in restorative composites. *Dent Mater.* mai 2008;24(5):694-9.
213. Guastalla O, Viennot S, Allard Y. Collages en odontologie. Médecine buccale EMC;

2008.

214. Oudin Gendrel A, Allard Y, Lehmann N, Sangare A. Collage en odontologie. Médecine buccale EMC; 2015.

215. Agier Baptiste. Les colles auto-adhésives: analyse de la littérature. Ficulité de chirurgie dentaire de Nantes; 2012.

216. Jordana F, Colat-Parros J. Résines de duplication. 2014.

217. Eladak S, Grisin T, Moison D, Guerquin M-J, N'Tumba-Byn T, Pozzi-Gaudin S, et al. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertil Steril*. janv 2015;103(1):11-21.

218. Rosenmai AK, Dybdahl M, Pedersen M, Alice van Vugt-Lussenburg BM, Wedeby EB, Taxvig C, et al. Are Structural Analogues to Bisphenol A Safe Alternatives? *Toxicol Sci*. 1 mai 2014;139(1):35-47.

219. Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ Health Perspect* [Internet]. 16 mars 2015 [cité 18 janv 2016]; Disponible sur: <http://ehp.niehs.nih.gov/1408989>

220. Michałowicz J, Mokra K, Bąk A. Bisphenol A and its analogs induce morphological and biochemical alterations in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). *Toxicol In Vitro*. oct 2015;29(7):1464-72.

221. Bergmann P, Noack MJ, Roulet JF. Marginal adaptation with glass-ceramic inlays adhesively luted with glycerine gel. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. sept 1991;22(9):739-44.

222. Gupta SK, Saxena P, Pant VA, Pant AB. Release and toxicity of dental resin composite. *Toxicol Int*. 2012;19(3):225-34.

223. Darmani H, Al-Hiyasat AS, Milhem MM. Cytotoxicity of dental composites and their leached components. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. oct 2007;38(9):789-95.

224. Tsitrou E, Kelogrigoris S, Koulaouzidou E, Antoniadis-Halvatjoglou M, Koliniotou-Koumpia E, van Noort R. Effect of Extraction Media and Storage Time on the Elution of Monomers from Four Contemporary Resin Composite Materials. *Toxicol Int*. 2014;21(1):89-95.

225. Martin MD. Exposure to Bisphenol A (BPA) from dental sealants is detectable in saliva and urine, and varies significantly between sealant formulations. *J Evid-Based Dent Pract*. juin 2007;7(2):79-80.

226. Joskow R, Barr DB, Barr JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure to

bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants. *J Am Dent Assoc.* mars 2006;137(3):353-62.

227. Polydorou O, Huberty C, Wolkewitz M, Bolek R, Hellwig E, Kümmerer K. The effect of storage medium on the elution of monomers from composite materials. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* janv 2012;100B(1):68-74.

228. Gusmão GM de AS, De Queiroz TVV, Pompeu GF, Menezes Filho PF, da Silva CHV. The influence of storage time and pH variation on water sorption by different composite resins. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* févr 2013;24(1):60-5.

229. Van Landuyt KL, Nawrot T, Geebelen B, De Munck J, Snauwaert J, Yoshihara K, et al. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* août 2011;27(8):723-47.

230. Rothmund L, Shehata M, Van Landuyt KL, Schweikl H, Carell T, Geurtsen W, et al. Release and protein binding of components from resin based composites in native saliva and other extraction media. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* mai 2015;31(5):496-504.

231. Malkiewicz K, Turło J, Marciniuk-Kluska A, Grzech-Leśniak K, Gąsior M, Kluska M. Release of bisphenol A and its derivatives from orthodontic adhesive systems available on the European market as a potential health risk factor. *Ann Agric Environ Med.* 24 févr 2015;22(1):172-7.

232. Han D-H, Kim M-J, Jun E-J, Kim J-B. Salivary Bisphenol-A Levels due to Dental Sealant/Resin: A Case-Control Study in Korean Children. *J Korean Med Sci.* 2012;27(9):1098.

233. Kwon H-J, Oh Y-J, Jang J-H, Park J-E, Hwang K-S, Park Y-D. The effect of polymerization conditions on the amounts of unreacted monomer and bisphenol A in dental composite resins. *Dent Mater J.* 2015;34(3):327-35.

234. Denis AB, Diagone CA, Plepis AMG, Viana RB. The effect of the polymerization initiator and light source on the elution of residual Bis-GMA and TEGDMA monomers: A study using liquid chromatography with UV detection. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* déc 2015;151:908-15.

235. Sevkusic M, Schuster L, Rothmund L, Dettinger K, Maier M, Hickel R, et al. The elution and breakdown behavior of constituents from various light-cured composites. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* juin 2014;30(6):619-31.

236. Bationo R, Jordana F, Boileau M-J, Colat-Parros J. Release of monomers from orthodontic adhesives. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const*

Soc Am Board Orthod. sept 2016;150(3):491-8.

237. Kotyk MW, Wiltshire WA. An investigation into bisphenol-A leaching from orthodontic materials. *Angle Orthod.* mai 2014;84(3):516-20.

238. Kingman A, Hyman J, Masten SA, Jayaram B, Smith C, Eichmiller F, et al. Bisphenol A and other compounds in human saliva and urine associated with the placement of composite restorations. *J Am Dent Assoc* 1939. déc 2012;143(12):1292-302.

239. Kloukos D, Sifakakis I, Voutsas D, Doulis I, Eliades G, Katsaros C, et al. BPA qualitative and quantitative assessment associated with orthodontic bonding in vivo. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* août 2015;31(8):887-94.

240. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Wheaton OB, Calafat AM, Ranganathan G, Kim H-Y, et al. Changes in urinary bisphenol A concentrations associated with placement of dental composite restorations in children and adolescents. *J Am Dent Assoc* 1939. 13 avr 2016;

241. Pongprueksa P, De Munck J, Duca RC, Poels K, Covaci A, Hoet P, et al. Monomer elution in relation to degree of conversion for different types of composite. *J Dent.* déc 2015;43(12):1448-55.

242. Yin L, Yu K, Lin S, Song X, Yu X. Associations of blood mercury, inorganic mercury, methyl mercury and bisphenol A with dental surface restorations in the U.S. population, NHANES 2003-2004 and 2010-2012. *Ecotoxicol Environ Saf.* déc 2016;134P1:213-25.

243. Chung S-Y, Kwon H, Choi Y-H, Karmaus W, Merchant AT, Song K-B, et al. Dental composite fillings and bisphenol A among children: a survey in South Korea. *Int Dent J.* avr 2012;62(2):65-9.

244. Christy McKinney, Rue T, Sathyanarayana S, Martin M, Seminario AL, DeRouen T. Dental sealants and restorations and urinary bisphenol A concentrations in children in the 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Dent Assoc.* juill 2014;145(7):745-50.

245. Geens T, Aerts D, Berthot C, Bourguignon J-P, Goeyens L, Lecomte P, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* oct 2012;50(10):3725-40.

246. Salehi S, Gwinner F, Mitchell JC, Pfeifer C, Ferracane JL. Cytotoxicity of resin composites containing bioactive glass fillers. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* févr 2015;31(2):195-203.

247. Maserejian NN, Shrader P, Trachtenberg FL, Hauser R, Bellinger DC, Tavares M. Dental Sealants and Flowable Composite Restorations and Psychosocial, Neuropsychological, and Physical Development in Children. 2014.
248. Maserejian NN, Shrader P, Brown OA, Trachtenberg FL, Soncini J, Hauser R, et al. Dental sealants and composite restorations and longitudinal changes in immune function markers in children. *Int J Paediatr Dent*. mai 2014;24(3):215-25.
249. Maserejian NN, Hauser R, Tavares M, Trachtenberg FL, Shrader P, McKinlay S. Dental Composites and Amalgam and Physical Development in Children. *J Dent Res*. 1 nov 2012;91(11):1019-25.
250. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Bellinger DC. Dental composite restorations and neuropsychological development in children: Treatment level analysis from a randomized clinical trial. *NeuroToxicology*. oct 2012;33(5):1291-7.
251. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Tavares M, et al. Dental composite restorations and psychosocial function in children. *Pediatrics*. 2012;peds-2011.
252. Kramer AG, Vuthiganon J, Lassiter CS. Bis-GMA affects craniofacial development in zebrafish embryos (*Danio rerio*). *Environ Toxicol Pharmacol*. avr 2016;43:159-65.
253. Purushothaman D, Kailasam V, Chitharanjan AB. Bisphenol A release from orthodontic adhesives and its correlation with the degree of conversion. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. janv 2015;147(1):29-36.
254. Rueggeberg FA, Caughman WF, Curtis JW. Effect of light intensity and exposure duration on cure of resin composite. *Oper Dent*. févr 1994;19(1):26-32.
255. Bayne S, Taylor D. the art and science of operative dentistry. Clifford M. Sturdevant, Theodore M. Roberson, Harold O. Heymann, John R. Sturdevant.; 1995. p 207-87.
256. Sunitha C, Kailasam V, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. Bisphenol A release from an orthodontic adhesive and its correlation with the degree of conversion on varying light-curing tip distances. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. août 2011;140(2):239-44.
257. Alnazzawi A, Watts DC. Simultaneous determination of polymerization shrinkage, exotherm and thermal expansion coefficient for dental resin-composites. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater*. déc 2012;28(12):1240-9.
258. Mahn E. Light Polymerization - Inside Dentistry - dentalAEGIS.com [Internet].

archive.li. 2011 [cité 23 sept 2016]. Disponible sur: <http://archive.li/DSCaN>

259. Urcan E, Scherthan H, Styllou M, Haertel U, Hickel R, Reichl F-X. Induction of DNA double-strand breaks in primary gingival fibroblasts by exposure to dental resin composites. *Biomaterials*. mars 2010;31(8):2010-4.
260. Michelsen VB, Kopperud HBM, Lygre GB, Björkman L, Jensen E, Kleven IS, et al. Detection and quantification of monomers in unstimulated whole saliva after treatment with resin-based composite fillings in vivo. *Eur J Oral Sci*. févr 2012;120(1):89-95.
261. Chang H-H, Chang M-C, Wang H-H, Huang G-F, Lee Y-L, Wang Y-L, et al. Urethane dimethacrylate induces cytotoxicity and regulates cyclooxygenase-2, hemeoxygenase and carboxylesterase expression in human dental pulp cells. *Acta Biomater*. févr 2014;10(2):722-31.
262. Arossi GA, Lehmann M, Dihl RR, Reguly ML, de Andrade HHR. Induced DNA damage by dental resin monomers in somatic cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. févr 2010;106(2):124-9.
263. Poplawski T, Loba K, Pawlowska E, Szczepanska J, Blasiak J. Genotoxicity of urethane dimethacrylate, a tooth restoration component. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA*. avr 2010;24(3):854-62.
264. Barszczewska-Rybarek IM. Characterization of urethane-dimethacrylate derivatives as alternative monomers for the restorative composite matrix. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater*. déc 2014;30(12):1336-44.
265. Szczepanska J, Poplawski T, Synowiec E, Pawlowska E, Chojnacki CJ, Chojnacki J, et al. 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA), a tooth restoration component, exerts its genotoxic effects in human gingival fibroblasts through methacrylic acid, an immediate product of its degradation. *Mol Biol Rep*. févr 2012;39(2):1561-74.
266. Gallorini M, Cataldi A, di Giacomo V. HEMA-induced cytotoxicity: oxidative stress, genotoxicity and apoptosis. *Int Endod J*. sept 2014;47(9):813-8.
267. Mousavinasab SM. Biocompatibility of composite resins. *Dent Res J*. déc 2011;8(Suppl1):S21-9.
268. Ilie N, Hickel R. Resin composite restorative materials. *Aust Dent J*. 1 juin 2011;56:59-66.
269. Zhang M, Puska MA, Botelho MG, Säilynoja ES, Matinlinna JP. Degree of conversion and leached monomers of urethane dimethacrylate-hydroxypropyl methacrylate-based dental resin systems. *J Oral Sci*. 2016;58(1):15-22.

270. Iliadi A, Eliades T, Silikas N, Eliades G. Development and testing of novel bisphenol A-free adhesives for lingual fixed retainer bonding. *Eur J Orthod*. 11 déc 2015;
271. Lussi A. Composite materials: Composition, properties and clinical applications. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2010;120(11):972–979.
272. Système adhésif du silorane : une étude de cas | jcda [Internet]. J Canadian Dental Association. 2014 [cité 20 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.jcda.ca/fr/article/e4>
273. Restorative Materials—Composites and Polymers [Internet]. Pocket dentistry. 2015 [cité 13 nov 2016]. Disponible sur: <http://pocketdentistry.com/9-restorative-materials-composites-and-polymers/>
274. Ferracane JL. Resin composite--state of the art. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater*. janv 2011;27(1):29-38.
275. Maia RR, Reis RS, Moro AFV, Perez CR, Pessôa BM, Dias KRHC. Properties evaluation of silorane, low-shrinkage, non-flowable and flowable resin-based composites in dentistry. *PeerJ*. 9 juin 2015;3:e864.
276. Lien W, Vandewalle KS. Physical properties of a new silorane-based restorative system. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater*. avr 2010;26(4):337-44.
277. Soldo M, Simeon P, Matijević J, Glavina D, Illeš D, Krmek SJ. Marginal leakage of class V cavities restored with silorane-based and methacrylate-based resin systems. *Dent Mater J*. 2013;32(5):853-8.
278. Porto ICC de M, de Aguiar FHB, Brandt WC, Liporoni PCS. Mechanical and physical properties of silorane and methacrylate-based composites. *J Dent*. août 2013;41(8):732-9.
279. Nuttall CS, Vandewalle KS, Casey JA, Sabey KA. Bond strength of silorane-and methacrylate-based composites to resin-modified glass ionomers. *mouth*. 2012;2:9.
280. Doozandeh M, Alavi AA, Karimizadeh Z. Flexural Strength Comparison of Silorane-and Methacrylate-Based Composites with Pre-impregnated Glass Fiber. *J Dent Shiraz Iran*. juin 2016;17(2):105-11.
281. de Castro DT, Lepri CP, Valente ML da C, dos Reis AC. Mechanical properties of silorane-based and methacrylate-based composite resins after artificial aging. *Gen Dent*. avr 2016;64(2):56-9.
282. Weinmann W, Thalacker C, Guggenberger R. Siloranes in dental composites. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater*. janv 2005;21(1):68-74.
283. Magno MB, Nascimento GCR, Rocha YSP da, Ribeiro B d'Paula G, Loretto SC,

- Maia LC. Silorane-based Composite Resin Restorations Are Not Better than Conventional Composites - A Meta-Analysis of Clinical Studies. *J Adhes Dent.* 30 sept 2016;
284. Öztürk-Bozkurt F, Toz T, Kara-Tuncer A, Gözükara-Bağ H, Özcan M. Clinical Evaluation of Silorane and Nano-hybrid Resin Composite Restorations in Class II Cavities up to 3 Years. *Oper Dent.* 2 sept 2016;
285. Mustaza TA, Braden M, P. Patel M. Comparison of Various Properties of a Silorane Based Dental Composite with Two Methacrylate Based Dental Composites. *GSTF J Adv Med Res.* 1 mai 2014;1(1):78-83.
286. Schmidt M, Dige I, Kirkevang L-L, Vaeth M, Hørsted-Bindslev P. Five-year evaluation of a low-shrinkage Silorane resin composite material: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* mars 2015;19(2):245-51.
287. Samimi P, Alizadeh V, Fathpour K, Mazaheri H, Mortazavi V. In-vitro comparison of the effect of different bonding strategies on the micro-shear bond strength of a silorane-based composite resin to dentin. *Dent Res J.* 2016;13(2):124-31.
288. Guiraldo RD, Consani S, Consani RLX, Berger SB, Mendes WB, Sinhoreti MAC, et al. Comparison of silorane and methacrylate-based composite resins on the curing light transmission. *Braz Dent J.* 2010;21(6):538-42.
289. Susila AV, Balasubramanian V. Correlation of elution and sensitivity of cell lines to dental composites. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* mars 2016;32(3):e63-72.
290. Madhyastha PS, Naik DG, Kotian R, Padma D, Srikant N, Bhat KMR. Evaluation of Cytotoxicity of Silorane and Methacrylate based Dental Composites using Human Gingival Fibroblasts. *J Clin Diagn Res JCDR.* janv 2015;9(1):ZC05-08.
291. Krifka S, Seidenader C, Hiller K-A, Schmalz G, Schweikl H. Oxidative stress and cytotoxicity generated by dental composites in human pulp cells. *Clin Oral Investig.* févr 2012;16(1):215-24.
292. Tabatabaei M, Roudsari HS, Bassir S, Saeed TA, Hasani H. Effects of leached components from silorane and methacrylate-based dental composites on the male mice reproductive system. *Aust Dent J.* 1 juin 2013;58(2):176-82.
293. Castañeda ERD, Silva LAB, Gatón-Hernández P, Consolaro A, Rodríguez EG, Silva RAB, et al. Filtek™ Silorane and Filtek™ Supreme XT resins: tissue reaction after subcutaneous implantation in isogenic mice. *Braz Dent J.* 2011;22(2):105-10.
294. Restauration directe par composite nanohybride [Internet]. *Dentalespace.* [cité 26 oct 2016]. Disponible sur:



<http://www.dentalespace.com/praticien/formationcontinue/restauration-directe-composite-nanohybride-cas-clinique-molaire-mandibulaire/>

295. Sivakumar A, Valiathan A. Dental ceramics and ormocer technology-navigating the future! *Trends Biomater Artif Organs*. 2006;20(1):40–43.
296. Ajlouni R, Bishara SE, Soliman MM, Oonsombat C, Laffoon JF, Warren J. The use of Ormocer as an alternative material for bonding orthodontic brackets. *Angle Orthod*. janv 2005;75(1):106-8.
297. Kalra S, Singh A, Gupta M, Chadha V. Ormocer: An aesthetic direct restorative material; An in vitro study comparing the marginal sealing ability of organically modified ceramics and a hybrid composite using an ormocer-based bonding agent and a conventional fifth-generation bonding agent. *Contemp Clin Dent*. 2012;3(1):48-53.
298. Bacchi A, Feitosa VP, da Silva Fonseca ASQ, Cavalcante LMA, Silikas N, Schneider LFJ. Shrinkage, stress, and modulus of dimethacrylate, ormocer, and silorane composites. *J Conserv Dent JCD*. oct 2015;18(5):384-8.
299. Sharma S, Padda BK, Choudhary V. Comparative evaluation of residual monomer content and polymerization shrinkage of a packable composite and an ormocer. *J Conserv Dent JCD*. 2012;15(2):161-5.
300. Jafarzadeh T-S, Erfan M, Behroozibakhsh M, Fatemi M, Masaeli R, Rezaei Y, et al. Evaluation of Polymerization Efficacy in Composite Resins via FT-IR Spectroscopy and Vickers Microhardness Test. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2015;9(4):226-32.
301. Cengiz E, Kurtulmus-Yilmaz S, Ulusoy N, Deniz ST, Yuksel-Devrim E. The effect of home bleaching agents on the surface roughness of five different composite resins: A SEM evaluation. *Scanning*. mai 2016;38(3):277-83.
302. Mahmoud SH, El-Embaby AE, AbdAllah AM. Clinical performance of ormocer, nanofilled, and nanoceramic resin composites in Class I and Class II restorations: a three-year evaluation. *Oper Dent*. févr 2014;39(1):32-42.
303. Al-Ahdal K, Silikas N, Watts DC. Development of viscoelastic stability of resin-composites incorporating novel matrices. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater*. déc 2015;31(12):1561-6.
304. Anaïs Bureau. Polémique sur le Bisphénol A: les composites dentaires sont-ils concernés? [Lyon]: Université Claude Bernard Lyon 1; UFR odontologie; 2014.
305. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and Related Compounds in Dental Materials. *Pediatrics*. 1 oct 2010;126(4):760-8.

306. Azarpazhooh A, Main PA. Is there a risk of harm or toxicity in the placement of pit and fissure sealant materials? A systematic review. J Can Dent Assoc. mars 2008;74(2):179-83.

## Bisphénol A en odontologie : données actuelles

---

**RÉSUMÉ** : Le Bisphénol A, ou BPA, est utilisé dans beaucoup de procédés de fabrication, dans des domaines très variés : il est omniprésent dans notre environnement et est pratiquement ubiquitaire. L'homme y est confronté tous les jours et la quasi-totalité de l'humanité en présente des traces dans son organisme. Or, le BPA a fait récemment polémique pour sa possible implication dans de multiples pathologies.

Les composites dentaires à base de BPA (qui représentent plus de trois quarts des composites) libèrent du BPA ou certains de ses dérivés. Au vu des données actuelles, ce n'est pas suffisant pour arrêter de les utiliser, mais cela nous impose en revanche, par précaution, une attention particulière pour les populations vulnérables au BPA, comme les femmes enceintes ou allaitantes, les nouveau-nés et les enfants.

---

**TITLE** : Bisphenol A in dentistry : actual data

**SUMMARY** : Bisphenol A, or BPA, is used in many manufacturing processes in a variety of fields: it is omnipresent in our environment and is nearly ubiquitous. Men are confronted with it every day and almost every human shows traces of it in his organism. However, the BPA has recently made controversy for its possible involvement in multiple pathologies.

BPA-based dental composites (which represent more than three quarters of the composites) release BPA or some of its derivatives. On the basis of current data, this is not enough to stop using them, but on the other hand it requires us, as a precaution, to pay special attention to populations vulnerable to BPA, such as pregnant or nursing mothers, newborns and children.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : Chirurgie Dentaire

---

**MOTS-CLÉS** : Bisphénol A – BPA – Perturbateur endocrinien – Courbe non monotone – Courbe en U – Composite – Relargage – Exposition humaine – Toxicité – Substitut – Précaution – Période à risque

---

**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 Sabine JONJOT