

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2021

N° THESE 3048

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

par

MATHONAT Estelle

le lundi 13 septembre 2021

MIH et Bisphénol A :

Revue systématique de la littérature

Directeur de thèse : Dr. Emmanuelle Noirrit-Esclassan et Dr Thibault
Canceill

JURY

Présidente :	Professeur Frédéric Vaysse
1er assesseur :	Docteur Emmanuelle Noirrit-Esclassan
2 ^{ème} assesseur :	Docteur Thibault Canceill
3 ^{ème} assesseur :	Docteur Julien Delrieu



→ **DIRECTION**

DOYEN

M. Philippe POMAR

ASSESSEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONIOT

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

→ **HONORARIAT**

DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +

M. Jean-Philippe LODTER +

M. Gérard PALOUDIER

M. Michel SIXOU

M. Henri SOULET

CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)

M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)

M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)

M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)

M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

→ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université :

Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE

Maîtres de Conférences :

Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M.

Mathieu MARTY

Assistants :

Mme Marion GUY-VERGER, Mme Alice BROUTIN

(associée) Adjoints d'Enseignement :

M. Sébastien DOMINE, M. Robin

BENETAH, M. Mathieu TESTE,

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences :

M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime

ROTENBERG

Assistants :

Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université :

M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël

VERGNES

Assistant:

M. Julien ROSENZWEIG

Adjoints d'Enseignement :

M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme Géromine

FOURNIER, M. Fabien BERLIOZ, M. Jean-Philippe GATIGNOL, Mme Carole KANJ

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL
Assistants : Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE, Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Assistants : Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS- DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE, Mme. Manon SAUCOURT M. Ludovic PELLETIER, M. Nicolas ALAUX
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT, M. Antoine GALIBOURG,
Assistants : M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LEGAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONIOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT, M. Thibault CANCEILL
Assistants : M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 01septembre 2021

Remerciements généraux

A tous les enseignants de la faculté qui m'ont soutenue dans ce travail, mais aussi pendant toutes ces années d'études.

A mes parents, mon frère, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui, à tout ce soutien indéniable que vous m'avez apporté, en particulier pendant mes premières années de concours. Je vous aime.

A mes grands-parents, vous avez toujours cru en moi, merci pour ce soutien apporté tout au long de ma vie.

A tout le reste de ma famille, cousins, cousines, parrain, marraine... vous m'avez toujours encouragée.

A max, merci pour toutes ces heures passées à m'écouter parler de dents, bon malheureusement je crois que cela n'est pas fini... ;)

A mes amis dentistes, merci pour ces belles années passées à vos côtés, je vous souhaite tout le meilleur pour la suite. Et je nous souhaite encore plein de jolis moments à partager !

A mes petits collègues de Colomiers, merci pour votre gentillesse mais aussi votre soutien pendant cette première année de vie professionnelle. Thibaut, Jean-Baptiste, vous m'avez accueillie jeune étudiante, vous m'avez formée, écoutée, épaulée et fait confiance. J'apprends beaucoup à vos côtés, merci pour tout.

A mes amis, d'enfance, de lycée, de PACES, mes colocs... mais aussi tous ceux dont j'ai croisé le chemin, et qui ont rendu ces années uniques.

A notre Président du jury,

Monsieur le Professeur Frédéric Vaysse,

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Chef adjoint du pôle CVR
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

Merci pour votre gentillesse, votre dynamisme, mais aussi pour la qualité de votre enseignement, c'est un exemple pour tous.

J'ai beaucoup apprécié échanger avec vous sur l'odontologie pédiatrique cette année pendant l'optionnel. Je vous remercie pour toute la bienveillance et le soutien que j'ai pu recevoir pendant mes études et je ne peux que souhaiter la même chose à mes successeurs.

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Emmanuelle Noirrit-Esclassan,

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

Merci pour votre disponibilité et votre enthousiasme auprès des étudiants de cette faculté.

On ne peut qu'apprécier votre amour de l'odontologie pédiatrique et ce fut un plaisir pour moi de mener à bien ce travail avec vous. J'admire votre calme, votre sérénité, vous êtes un véritable exemple vers lequel j'aspire à tendre plus tard.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur Thibault Canceill,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Master 1 Santé Publique : biostatistique, modélisation et méthodologie des essais cliniques
- Master 2 de Physiopathologie : du moléculaire au médical
- CES Biomatériaux en Odontologie
- D.U.de Conception Fabrication Assistée par Ordinateur en Odontologie (CFAO)
- D.U. de Recherche Clinique en Odontologie
- Attestation de formation aux gestes et soins d'urgence Niveau 2

Merci pour votre bonne humeur et votre accessibilité, autant pendant mes études que durant la rédaction de cette thèse.

Vous êtes toujours disponible et entièrement à l'écoute de vos étudiants, c'est donc tout naturellement, que je me suis tournée vers vous pour ce projet. Vous m'avez accompagnée, encouragée et tout cela n'aurait pu aboutir sans vos multiples corrections, arrangements, conseils...merci pour tout !

A notre jury de thèse,

Monsieur le Docteur Julien Delrieu,

- Assistant Hospitalier-Universitaire
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- CES de Prothèse Fixée
- Master 1 de Santé Publique
- Master 2 Anthropobiologie Intégrative

Merci pour votre totale implication dans cette faculté.

Vous êtes à l'écoute des étudiants, de leur bien-être, et cela m'a toujours permis de progresser et d'être soutenue pendant ces années d'études.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Table des matières

Introduction générale	12
I. La MIH	14
Définition	14
Prévalence.....	15
Conséquences.....	15
Étiologies.....	15
II. Les Perturbateurs Endocriniens	17
Définition	17
Mécanismes d'actions	17
Les effets et les particularités des PE	17
Le Bisphénol A (BPA)	19
Les effets du BPA	19
III. Matériels et Méthodes	21
Protocole.....	21
Critères d'éligibilité	21
Sources d'information	21
Stratégie de recherche.....	21
Collection des données et informations relevées	23
Synthèse des résultats	23
IV. Résultats	24
Sélection des études.....	24
Caractéristiques principales des études sélectionnées	25
Identification des biais dans les études.....	25
Résultats détaillés étude par étude.....	25
V. Discussion.....	45
Les Bisphénols S et F (BPS et BPF)	45
Le Bisphénol B (BPB).....	46
Une réglementation incomplète	46
Un cercle vicieux pour le MIH	46
Un point commun aux différentes étiologies : les récepteurs stéroïdiens.....	47
Le bisphénol A en Odontologie	48

VI. Conclusion	49
Bibliographie	51
Table des Figures	55
Table des Tableaux	55

Introduction générale

L'hypominéralisation des incisives et molaires, plus communément appelée « MIH » pour **Molar Incisor Hypomineralization** est une atteinte amélaire, caractérisée par l'hypominéralisation d'au moins une des quatre premières molaires permanentes associée ou non à une atteinte des incisives permanentes. C'est aujourd'hui une pathologie diagnostiquée presque quotidiennement par les chirurgiens-dentistes (1). On estime que plus d'un enfant sur dix serait atteint de MIH, selon une étude sur la prévalence combinée dans le monde, parue en 2018 (2).

Caractérisée par des lésions de l'émail asymétriques, de couleur blanche à brune, cette anomalie qualitative, qui entraîne parfois des pertes de structures dans les formes sévères, est acquise pendant la période de minéralisation coronaire des incisives et molaires permanentes. Cette période s'étend du 3^{ème} trimestre de la vie fœtale à 4/5 ans après la naissance. Difficile à soigner, cette pathologie provoque parfois de fortes sensibilités chez l'enfant. Pour les dents les plus atteintes, la solution de l'extraction peut s'envisager.

Face à ces constats, se poser la question de l'étiologie devient primordiale. Aucune ne fait véritablement consensus aujourd'hui. Mais étant donné que la minéralisation des dents permanentes n'a lieu que pendant une fenêtre bien spécifique, cela restreint la période d'action de l'agent causal. Nous allons nous concentrer sur les facteurs environnementaux et particulièrement **le Bisphénol A (BPA)**, perturbateur endocrinien aujourd'hui reconnu pour ses effets néfastes sur la santé. Le BPA est largement utilisé dans l'industrie pour la fabrication du plastique, des résines époxy, et se trouve également sous forme dérivée dans certains matériaux dentaires (3),(4). L'exposition quotidienne d'un individu est donc particulièrement importante, et cela concerne tout autant les adultes que les enfants et les femmes enceintes. Or, la sensibilité au BPA se révèle fortement élevée pendant la période périnatale.

L'objectif de ces travaux est d'évaluer au travers d'une revue de la littérature le lien potentiel qui pourrait exister entre l'exposition au Bisphénol A et le développement d'une MIH.

Nous tenterons de répondre aux questions suivantes : Le Bisphénol A est-il capable d'affecter la minéralisation de l'émail ? Si oui, comment ? Dans un premier temps nous définirons le MIH, puis les perturbateurs endocriniens.

I. MIH

Définition

L'acronyme MIH « Molar Incisor Hypomineralization » a été officiellement adopté en 2001. Mais c'est lors d'un congrès de l'Académie Européenne de Dentisterie Pédiatrique en 2003 qu'une définition plus précise a été formulée : « La MIH est un défaut qualitatif de la minéralisation de l'émail, d'origine systémique, d'au moins une première molaire permanente (PMP), associé ou non, selon la gravité de l'atteinte, à une hypominéralisation des incisives permanentes »(5). Il faut par conséquent au moins une molaire atteinte pour parler de MIH. Des cas de la littérature ont également rapporté des atteintes des pointes des canines permanentes (6).

Les défauts de l'émail sont caractérisés par des tâches opaques bien délimitées, de couleur blanche à brune, et un émail de surface poreux. Le degré de sévérité est variable, on parlera d'atteinte légère, modérée à sévère de l'émail lorsqu'une perte de structure est également observée. Le diagnostic différentiel sera à faire avec les fluoroses, les amélogénèses imparfaites ou encore les hypoplasies amélares.



Figure 1: Cas de MIH avec différentes atteintes de l'émail sur Incisives et Molaires. Photos du Dr Noirrit Esclassan.

Initialement décrites sur dents permanentes, des lésions similaires ont également été retrouvées sur les secondes molaires temporaires. On nomme aujourd'hui cette atteinte **HSPM** ou « Hypomineralized Second Primary Molars ». Plusieurs études ont montré que les enfants atteints d'HSPM seraient plus susceptibles de développer une MIH par la suite, notamment pour les formes sévères d'HSPM (7), (8).

Prévalence

Malgré des données disparates à travers le monde et les régions, une étude parue en 2018 a compilé les données issues de 70 études pour déterminer une prévalence du MIH dans le monde (les données sont notamment issues de bases de données anglaises et chinoises). L'étude regroupe toutes tranches d'âges confondues, mais deux sous-groupes ont été réalisés : les sujets de plus de 10 ans et ceux moins de 10 ans. Selon cette étude, la prévalence combinée du MIH est de **14,2 %** (2). C'est dans des sous-groupes tels que l'Amérique du Sud (18%) ou encore l'Espagne (21%) que la prévalence s'avère la plus élevée. L'étude n'a pas montré de différences significatives entre garçons et filles mais a montré une prévalence particulièrement élevée chez **les enfants de moins de 10 ans**.

Conséquences

La première des conséquences est l'hypersensibilité dentaire. L'émail poreux et fragile, qui peut s'écailler rapidement lorsque les dents arrivent en occlusion, rend la pulpe plus sensible aux différents stimuli thermiques. Les enfants ont tendance à moins se brosser les dents. Par conséquent, un contrôle de plaque déficient, associé à cette hypominéralisation, entraîne une forte susceptibilité carieuse. De par l'inflammation pulpaire chronique, les dents affectées sont souvent réfractaires à l'anesthésie locale. Tout cela, associé aux nombreuses séances nécessaires au suivi régulier de ces patients, peut entraîner une anxiété majorée chez l'enfant.

Étiologies

A ce jour le MIH est qualifié de pathologie multifactorielle. Il serait lié à une association de facteurs systémiques, médicaux, génétiques et environnementaux. Une susceptibilité héréditaire individuelle n'est cependant pas à exclure comme le montre une étude sur le polymorphisme d'un gène amélaire, l'énaméline (9).

Ainsi la littérature recense de multiples étiologies potentielles que nous traiterons plus longuement dans la discussion (10) :

- La prématurité infantile
- L'allaitement maternel prolongé
- Les maladies de l'enfance telles que des infections respiratoires, les pathologies ORL, ou encore l'asthme, en lien ou non avec la prise de médicament

- Les déficits en Vitamine D/A
- Les dioxines et le BPA

La difficulté réside en partie dans l'isolement de ces agents causaux, ce qui rend les données épidémiologiques peu concluantes. De plus, beaucoup d'études étiologiques sont rétrospectives, introduisant alors possiblement un biais de mémorisation.

Il convient de rappeler que l'amélogénèse se déroule selon une séquence bien définie (sécrétion, maturation et dégénérescence) avec un modèle spécifique d'expression génique. Lors de l'éruption dentaire, les améloblastes et les cellules de l'épithélium de l'émail externe dégénèrent ce qui rend toute atteinte de l'émail irréversible. Ainsi tout « stress environnemental » perturbant la formation est marqué de manière irréversible sur l'émail. La minéralisation et maturation coronaire des dents atteintes par le MIH se déroulant entre 0 et 4 ans, c'est donc pendant cette période spécifique que les agents causaux du MIH interviendraient.

II. Les Perturbateurs Endocriniens

Définition

1 482, c'est le nombre de perturbateurs endocriniens (PE) potentiels recensés par l'institut de recherche TEDX (The Endocrine Disruption Exchange) en 2018.

Notre corps est régulé par le système endocrinien. Ce système est composé de glandes endocrines comme les ovaires, les testicules, la glande thyroïde ou encore le pancréas. Ces glandes sécrètent des hormones, qui coordonnent et régulent un grand nombre de fonctions essentielles à notre organisme, telles que la croissance, la reproduction, le métabolisme, le comportement ou encore notre système nerveux.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) on nomme PE, « toute substance chimique d'origine naturelle ou synthétique, étrangère à l'organisme, susceptible d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien ». Ces substances altèrent donc le fonctionnement normal de notre système endocrinien.

Ces PE sont omniprésents dans notre quotidien (aliments, pesticides, plastiques, pharmacie...).

Mécanismes d'actions

L'interaction des PE peut se faire de plusieurs façons, ils sont capables :

- D'imiter l'action d'une hormone naturelle, on parle d'effet agoniste.
- D'empêcher une hormone de se fixer à son récepteur, on parle d'effet antagoniste.
- De perturber le transport d'une hormone dans l'organisme
- De perturber la production/dégradation/régulation d'une hormone ou son récepteur.

Les effets et les particularités des PE

Ces PE peuvent provoquer des **effets délétères** aujourd'hui reconnus. Ces dernières années, une hausse significative du nombre de cas de cancers hormono-dépendants (seins, testicules, prostate), de l'obésité, du diabète de type II et des troubles du comportement a été observée (11). Des répercussions sont également possibles sur la fertilité, les malformations génitales et les pubertés précoces (12).

Il est difficile d'établir un lien direct entre l'émergence mondiale de ces pathologies chroniques et les perturbateurs endocriniens. Mais en 2006, l'OMS a montré par une étude de la littérature que les facteurs environnementaux jouaient un rôle dans plus de 80% des maladies recensées par l'OMS (13).

Les **voies d'expositions sont multiples**, elles peuvent être par ingestion, inhalation ou encore par contact cutané. Une grande étude de bio-surveillance menée par Santé Publique France en 2019 révèle que ces polluants sont présents dans l'organisme de l'ensemble des adultes et des enfants français (14).

L'Homme présenterait une sensibilité accrue pendant la période foeto-embryonnaire et l'enfance, période pendant laquelle les organes sont encore immatures et l'élimination plus difficile (15).

Les PE présentent quelques spécificités toxicologiques, certaines substances sont capables d'effets nocifs à très faible dose et d'effets moins délétères à fortes doses (16). Cela remet en cause les concepts de toxicologie classique et la célèbre formule de l'alchimiste Paracelse « Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison ». Nous sommes alors face à une **relation dose-effet non monotone (Figure 2)**.

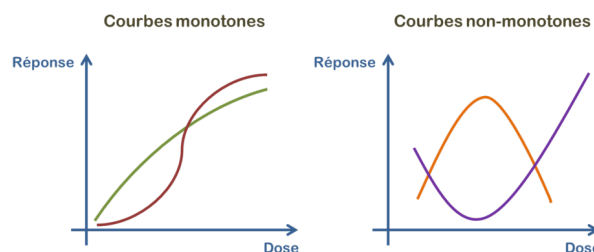


Figure 2 : Courbes illustrant la relation dose/effet :

- Courbes monotones : relation linéaire, plus la dose augmente plus l'effet est important
- Courbes non monotones : effets plus importants à faible dose qu'à fortes doses, voir inversés

Il convient également de prendre en compte l'exposition quotidienne à de multiples mélanges de PE, on parle « **d'effet cocktails** ». Pour comprendre et évaluer les effets sur l'homme et l'environnement il apparaît donc nécessaire de prendre en compte les effets synergiques potentiels de ces PE.

Les PE sont pour la plupart issus de l'industrie agro-chimique (pesticides, plastiques, pharmacie...) mais peuvent aussi être issus d'hormones naturelles ou de synthèse (contraception, hormonothérapie...). Les produits chimiques et industriels regroupent plus d'un millier de PE, on retrouve de nombreuses substances chimiques telles que : les bisphénols, les phtalates, les parabènes, les composés bromés, perfluorés, les dioxines, les furanes...

Parmi ces PE, nous allons concentrer nos travaux sur un des plus connus, le Bisphénol A, composé chimique très étudié en raison d'une forte exposition de la population.

Le Bisphénol A (BPA)

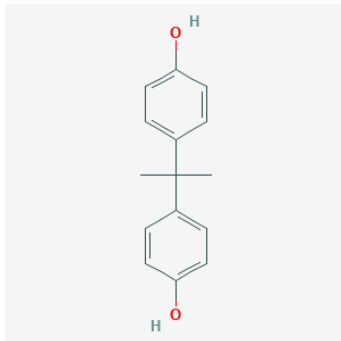


Figure 3: Structure chimique du BPA. Pubchem.

Le BPA est une substance chimique de synthèse qui appartient à la famille des Bisphénols (A, S, M, B, AP, AF, F, BADGE).

Il possède des propriétés oestrogéniques similaires aux œstrogènes, hormones synthétisées par les ovaires, régulant le cycle menstruel, la croissance et le développement pubertaire.

Le BPA a longtemps été utilisé pour la fabrication du plastique et des résines époxydes. L'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) a réalisé une étude en 2011 qui a permis d'identifier plus de 60 secteurs industriels utilisant du BPA. Une liste non exhaustive de produits contenant du BPA a pu être établie : « câbles, mastics, adhésifs, récipients à usage alimentaire ou non, optiques de phares, articles de sports, fluides de freinage, fluides caloporteurs, matériel d'installation électrique, appareils électroménagers, dispositifs et appareils médicaux, encres d'imprimerie... »(17).

En 2011, l'ANSES met en évidence le fait que plus de 80% de l'exposition au BPA de la population passe par l'alimentation (produits en conserve responsables à 50% de l'exposition au BPA non conjugué). Depuis janvier 2015 le BPA est alors interdit dans les biberons et les emballages alimentaires (18).

Les effets du BPA

Le BPA entraîne une altération de la fonction reproductrice féminine, du développement des glandes mammaires, de la fonction cognitive, du métabolisme, via la perturbation des voies

oestrogéniques (19). Il est classé en 2017 comme **substance extrêmement préoccupante** (substance of very high concern ou SVHC) au titre du règlement REACH (réglementation Européenne sur les produits chimiques) (20).

L'exposition interne au BPA est mesurée par les concentrations plasmatiques et urinaires en BPA. Le BPA est métabolisé chez l'Homme dans le foie en BPA glucuronide (BPAG) ou BPA conjugué pour être éliminé. L'enzyme majoritairement responsable de la glucuronoconjugaison a été identifiée, il s'agit de l'UGT2B15 (21),(22). Lors d'une absorption intestinale, la majorité du BPA atteint la circulation sanguine sous forme conjuguée, cette forme serait inactive et sans propriété oestrogénique.

Chez le fœtus les capacités de glucuronoconjugaison sont limitées, l'expression de l'UGT2B15 a été mesurée chez le fœtus humain en fin de grossesse à un niveau correspondant à environ 18% de celui de l'adulte (23),(24). De plus des études réalisées *ex vivo* sur placentas humains ont démontré que le BPA traverse la barrière placentaire de façon très efficace, essentiellement sous forme active, non conjugué.

La BPA est donc capable de passer la barrière placentaire et d'affecter le fœtus.

III. Matériels et Méthodes

Pour rappel, l'objectif de ce travail est d'étudier au travers d'une revue systématique de la littérature, le lien potentiel qui peut exister entre l'exposition au BPA et le développement d'une MIH.

Le détail du protocole est ici présenté selon la grille PRISMA (25).

Protocole

La méthodologie choisie pour mener cette étude est celle d'une revue systématique de la littérature.

Critères d'éligibilité

Ont été inclus tous les articles détaillant une étude destinée à évaluer en laboratoire, chez l'animal, ou chez l'Homme, les relations qui existent entre le Bisphénol A et la MIH. Les publications traitant d'hypominéralisations autres que les opacités délimitées de l'émail, ou n'ayant pas fait l'objet d'une étude sur le lien entre le MIH et le BPA, n'ont pas été incluses. Suite à la première étape d'inclusion, les articles n'étant pas en langue Anglaise ou Française ont été exclus.

Sources d'information

La recherche itérative des publications éligibles a été menée le 1^{er} mars 2021 sur deux bases de données selon les recommandations de Gasparyan et *al* en 2011(26) : PubMed et Science Direct. Aucune limite temporelle n'a été fixée pour l'obtention de résultats.

Stratégie de recherche

La requête éditée sur PubMed est présentée dans le Tableau 1. Le moteur de recherche de Science Direct ne permettant pas de détailler autant les mots clés de la requête, la procédure soumise a été la suivante : ((MIH) OR (molar incisor) OR (molar-incisor)) AND ((endocrine disrupt) OR (BPA) OR (BPS) OR (bisphenol)).

Tableau 1: Requête PubMed réalisée le 1er mars 2021

Termes de la requête	Nombre de résultats
#1: ((((((((((((((((((((((((((((((((((MIH[Title/Abstract])) OR (molar incisor[Title/Abstract])) OR (molar-incisor[Title/Abstract])) OR (molar incisor hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (molar incisor hypomineralization[Title/Abstract])) OR (molar-incisor hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (molar incisor-hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (molar-incisor-hypomineralization[Title/Abstract])) OR (molar incisor-hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (molar-incisor-hypomineralization[Title/Abstract])) OR (tooth hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (tooth hypomineralization[Title/Abstract])) OR (teeth hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (teeth hypomineralization[Title/Abstract])) OR (hypomineralisation defect*[Title/Abstract])) OR (hypomineralization defect*[Title/Abstract])) OR (tooth enamel hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (teeth enamel hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (tooth enamel hypomineralization[Title/Abstract])) OR (teeth enamel hypomineralization[Title/Abstract])) OR (molar enamel hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (incisor enamel hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (molar incisor enamel hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (molar-incisor enamel hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (molar enamel hypomineralization[Title/Abstract])) OR (molar incisor enamel hypomineralization[Title/Abstract])) OR (molar incisor-enamel hypomineralization[Title/Abstract])) OR (incisor enamel hypomineralization[Title/Abstract])) OR (hspm[Title/Abstract])) OR (second primary molar hypomineralisation[Title/Abstract])) OR (second primary molar hypomineralization[Title/Abstract]))	1087
#2: (((((((((endocrine disrupt*[Title/Abstract]) OR (endocrine disrupting chemical*[Title/Abstract])) OR (EDC*[Title/Abstract])) OR (phenol*[Title/Abstract])) OR (bisphenol a[Title/Abstract])) OR (BPA[Title/Abstract])) OR (bisphenol-a[Title/Abstract])) OR (bisphenol s[Title/Abstract])) OR (BPS[Title/Abstract])) OR (bisphenol-s[Title/Abstract]))	134569
#3: (((review[Title]) OR review[Publication Type]) OR (meta-analysis[Publication Type]))	3016400
#4: #1 AND #2	20
#5: #4 NOT #3	18
#6: ((((((Chinese[Language]) OR Polish[Language]) OR Japanese[Language]) OR German[Language]) OR Portuguese[Language]) OR Russian[Language]))	2625287
#7: #5 NOT #6	18

Les titres et les résumés des publications obtenues à l'issue de la procédure de recherche sur les deux bases de données ont été passés en revue par deux opérateurs de façon à déterminer si elles répondaient ou non aux critères d'éligibilité précédemment cités. En cas de doute, le texte intégral était analysé pour déterminer la possibilité d'inclure l'article ou non.

Collection des données et informations relevées

Les textes intégraux des publications éligibles à l'inclusion dans la revue ont permis de relever et de regrouper dans un tableur Excel (Microsoft Excel 2010®) les informations suivantes : le nom du premier auteur, son origine géographique, l'année de publication, le journal, son impact factor, le lieu de réalisation des recherches, leur durée, le type d'étude, l'objectif principal, le critère de jugement principal, le protocole mis en œuvre pour l'évaluer, le nombre d'échantillons ou d'individus inclus et les principaux résultats obtenus.

Synthèse des résultats

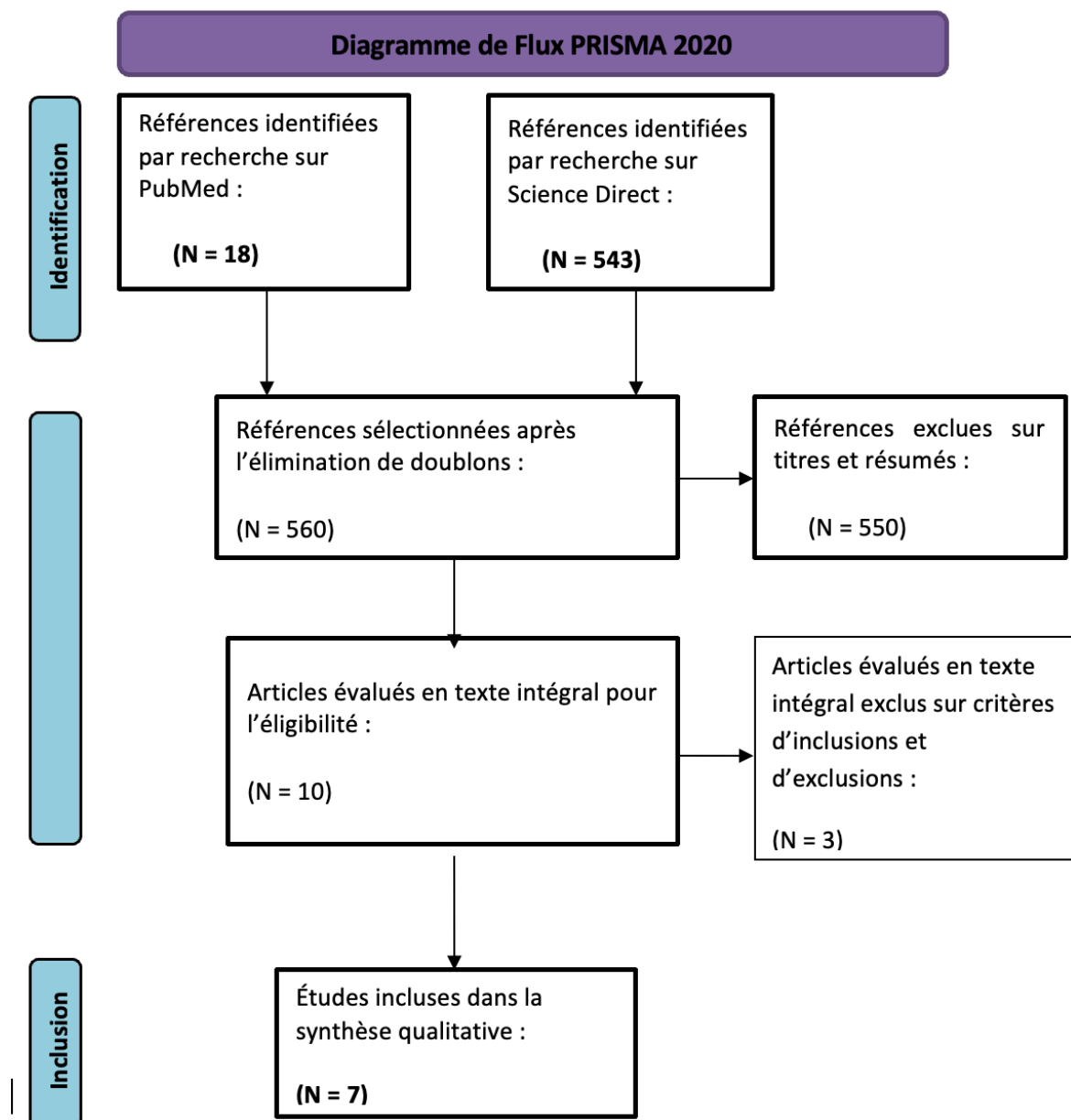
La présente revue n'a pas pour vocation de dresser une méta-analyse des résultats déjà publiés dans la littérature mais de dresser un tableau récapitulatif des données qui existent concernant la possible relation entre l'exposition au bisphénol A et la survenue d'une MIH.

IV. Résultats

Sélection des études

La recherche à partir de la base de données de PubMed a révélé 18 articles dont 7 répondaient aux critères d'inclusions. Celle sur la base de données de Science Direct a révélé 543 articles mais 1 seul correspondait aux critères d'inclusions. Cet article ayant également été révélé par la recherche sur PubMed, aucune publication supplémentaire n'a été ajoutée après requête sur Science Direct (Figure 4).

Figure 4: Diagramme de flux PRISMA de la revue



Caractéristiques principales des études sélectionnées

Tous les articles inclus dans la revue sont des études expérimentales, réalisées par la même équipe de chercheurs de l'INSERM en France (Laboratoire de physiologie moléculaire orale). Les premiers auteurs de ces publications sont Karine Jedeon pour 6 des 7 articles et Sophia Hasnaoui pour la septième. Toutes ont Sylvie Babajko comme dernière auteure. Les articles sélectionnés ont été publiés de 2013 à 2017. Toutes les études ont rapporté ne présenter aucun conflit d'intérêt ou source de financement. L'impact factor moyen des journaux dans lesquels les études ont été publiées est de $4,24 \pm 1,5$ ($n=6$, un des articles ayant été publié dans un journal sans impact factor).

Parmi les articles sélectionnés, les 7 utilisent un modèle murin (le rat) (soit 100% des études) et 5 établissent un lien entre le MIH et BPA, soit 71,4% des articles. Le nombre de rats inclus varie de 3 à 16 dans chaque groupe selon les études, soit en moyenne $10,14 \pm 4,78$ animaux par groupes en cumulant les études.

Identification des biais dans les études

Les études sélectionnées s'intéressant à la survenue d'une pathologie selon l'exposition à un perturbateur endocrinien, les auteurs ont systématiquement différencié les animaux mâles et femelles. Ce choix est pertinent connaissant les différences de système hormonaux et endocriniens selon le sexe, et permet d'éviter de générer des erreurs dans l'interprétation des résultats.

Résultats détaillés étude par étude

Les sept articles inclus dans la revue sont détaillés ci-dessous. Un résumé des principales données issues de ces articles est proposé dans le Tableau 2.

Article N°1 « Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A »(27)

Article de K. Jedeon et coll., publié en 2013 dans la revue « American Journal of Pathology » (Impact Factor 4,602).

Objectif : L'objectif de cette étude est d'analyser l'impact du BPA sur l'amélogénèse afin d'établir un lien ou non entre MIH et BPA.

Pour rappel l'Amélogénèse se déroule en trois étapes :

- 1- **Sécrétion** : Étape de sécrétion par les améloblastes de la matrice de l'émail composée principalement d'amélogénine, d'améloblastine, d'énaméline et d'amélotine. Cette étape détermine l'épaisseur de l'émail.
- 2- **Élongation des cristaux d'hydroxy apatite et maturation** : Des enzymes protéolytiques comme la **kallikréine 4 (KLK4)** (présente aussi durant la sécrétion) et la métalloprotéase **MMP20** dégradent les protéines de la matrice de l'émail pour laisser l'espace nécessaire à la croissance et permettre la maturation des cristaux d'apatite.
- 3- **Dégénérescence** : Lors de l'éruption, les améloblastes et les cellules de l'épithélium adamantin externe dégènèrent.
→ Tout stress environnemental qui perturbe sa formation est enregistré de manière **irréversible**.

Matériels et méthodes :

- Protocole : exposition quotidienne de rats à de faibles doses de BPA *in utero* et après la naissance jusqu'à J+30 et J+100.

A chaque stade, utilisation de 16 rats mâles témoins et 16 rats mâles exposés au BPA.

A l'issue du protocole : extraction des incisives de rats, analyse de l'émail et de l'ARN. Les cellules épithéliales issues de l'étape de sécrétion et de l'étape de maturation sont disséquées séparément.

- Analyse de dents humaines atteintes de MIH : extraction d'ARN, analyse de l'émail et comparaison avec l'émail de rat traité.

Résultats :

Les incisives de rats traités par BPA présentait des **taches blanches asymétriques** au niveau de l'émail avec un **phénotype similaire au MIH humain**. Au jour 30, les incisives inférieures de 12 des 16 rats (**75%**) ont été affectées après l'administration de BPA, tandis que 100% des rats témoins n'ont pas été affectés. Les incisives de rats traités par BPA du jour 30 jusqu'au jour 100 n'étaient pas affectées et non dissociables des témoins (Figure 5).

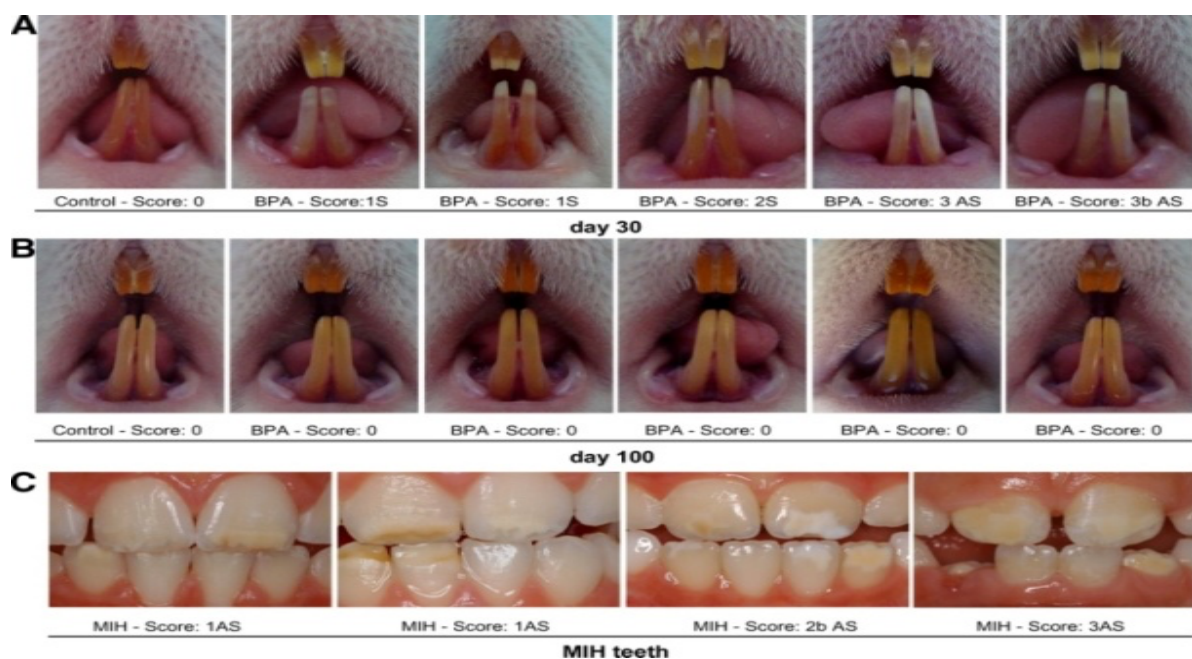


Figure 5: Comparaison phénotypique entre Incisives de rats traités au BPA après 30 jours (A) , 100 jours (B) et dents humaines atteintes de MIH (C). Jeedon et al 2013.

La microscopie électronique à balayage et l'analyse élémentaire ont montré une augmentation du contenu organique de l'émail traité par BPA. L'émail affecté par le BPA présentait une accumulation anormale d'albumine exogène au stade de la maturation.

Sur les dents des rats traités par BPA, les taux d'expression des ARNm après analyse PCR, l'analyse Western Blot et le dosage de la Luciférase montraient :

- Une **augmentation significative de l'expression d'Enaméline** pendant la période de sécrétion (Figure 6).

- Une **diminution significative des taux de Kallikréine (KLK4)** pendant la période de maturation (Figure 6).

Au jour 100, ces modulations n'ont pas été retrouvées sur les rats exposés au BPA.

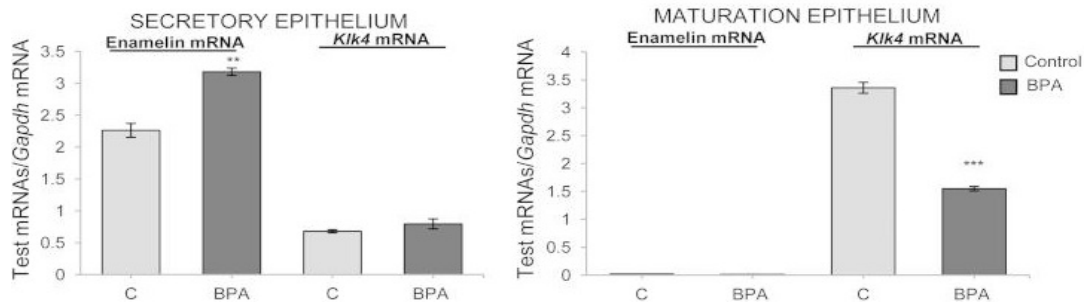


Figure 6: Comparaison des taux d'ARNm d'Enaméline et de KLK4 des dents de souris contrôles et avec administration de BPA durant les phases de sécrétions et de maturations. Jedeon et al 2013

- L'expression d'amélogénine, améloblastine, amélotine et de métalloprotéase MMP20 n'est pas affectée par le BPA.

Discussion :

Les données suggèrent que le BPA exerce ses effets sur l'amélogénèse en perturbant l'élimination normale des protéines de la matrice d'émail. L'hypothèse avancée serait que la persistance d'albumine et de protéines de la matrice de l'émail au stade précoce de la maturation pourrait **inhiber la croissance des cristaux de l'émail**, conduisant ainsi à une hypominéralisation.

Les rats exposés à partir du 30^{ème} jour et observés au 100^{ème} jour ne sont pas affectés par l'hypominéralisation. Cela montre qu'il existerait une fenêtre spécifique de sensibilité. Du fait de la croissance continue des incisives de rats, la partie de l'émail susceptible d'être atteinte n'est plus visible. L'émail sécrété après cette période de sensibilité est sain.

Ces découvertes concordent bien avec l'hypothèse selon laquelle l'exposition au BPA au cours des premiers mois de la vie affecte le développement des dents qui se développent pendant cette période, conduisant au MIH.

Conclusion : ce modèle expérimental montre le BPA comme un agent causal potentiel du MIH.

Article de K. Jedeon et coll publié en 2014 dans la revue « Connective Tissue Research » dont le facteur d'impact est de 1,607.

Objectif : Évaluer l'effet de l'association de plusieurs PE que sont la Génistéine (G), la Vinclozoline (V) et le BPA sur l'émail dentaire à de faibles doses afin de reproduire cet « effet cocktail », lié à la diversité des PE auxquels nous sommes exposés.

Bisphénol A (BPA) : effets mimant ceux des œstrogènes avec une affinité pour le récepteur aux estrogènes 2000 à 10000 fois plus faible (Chin 2018) et effets anti-androgéniques indirectes (augmente la transformation des androgènes en estrogènes par up-régulation de l'aromatase).

Génistéine (G) : phytoestrogène présent dans les légumineuses qui possède des effets similaires aux œstrogènes, et des effets anti-androgéniques

Vinclozoline (V) : fongicide aux effets anti-androgéniques, qui peut se lier aux récepteurs aux androgènes et aux œstrogènes (avec une plus faible affinité)

Méthode :

Il s'agit d'une étude expérimentale avec une analyse « in vivo » et « in vitro ».

- Protocole : les rats ont été exposés quotidiennement durant la période d'amélogenèse (*in utero* et après la naissance (période d'allaitement)) à une faible dose de mélanges de PE.

Dès le 1^{er} jour de gestation les femelles ont été divisées au hasard en 6 groupes de 8 rats en fonction des traitements quotidiens reçus par voie orale : G/V, BPA, G/BPA,

V/BPA, G/V/BPA et de l'huile de maïs seule pour le groupe témoin. Après le sevrage, l'exposition à ces différents mélanges s'est poursuivie jusqu'au jour 30.

- Analyse cellulaire : Des cultures de cellules HAT-7 améloblastes-like de rat ont été traitées avec les trois PE afin d'observer leurs effets individuels et en association. Les modulations de l'expression génique au niveau de l'émail ont été étudiées.

Résultats :

Les rats exposés aux PE (BPA ou G/V) ont développé des taches blanches d'hypominéralisation. Soixante-quinze pour cent des rats exposés au BPA ont été affectés contre 37,5 % des rats exposés à G ou V. L'association G/BPA, V/BPA ou G/V/BPA abaissait la prévalence de rats affectés à 50%.

In vivo les différentes combinaisons testées ont eu moins d'impact sur l'émail que le BPA seul. De plus l'association de G et/ou V avec le BPA a réduit les effets du BPA sur l'hypominéralisation de l'émail.

Les niveaux d'ARNm codant pour les principales protéines de l'émail variaient avec le BPA seul. Les groupes combinés eux ne variaient pas de manière significative par rapport aux témoins. Contrairement au BPA, G n'a pas modifié l'expression d'énaméline et de KLK4. V a entraîné un effet opposé au BPA sur l'énaméline et aucun effet sur la KLK4.

Conclusion :

Ces résultats sont inattendus, les études ayant tendance à montrer que la combinaison de certains perturbateurs endocriniens potentialisait leurs effets. Une explication envisageable serait que les 3 PE se lieraient à des récepteurs différents et utiliseraient des voies de signalisations distinctes au sein des améloblastes. Les effets pourraient dépendre aussi du type de cellules et des tissus considérés. L'effet opposé de V en comparaison au BPA sur l'énaméline pourrait expliquer la faible prévalence de rats affectés dans les groupes combinés par rapport au BPA seul.

Article N°3 « Estrogen and bisphenol A affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation »(30)

Article de K. Jedeon et coll. publié en 2014 dans la revue « Endocrinology » et dont le facteur d'impact est de 4,503.

Objectif : Évaluer les effets du BPA sur les améloblastes et l'implication potentielle de la voie de signalisation des œstrogènes.

Matériels et méthodes :

- Protocole : Exposition quotidienne de rats de la conception au stade adulte (30^{ème} jour) à de faibles doses de BPA. Utilisation de 16 rats témoins et de 16 rats traités. Les incisives sont ensuite extraites, analysées et utilisées pour l'extraction d'ARN.
- Analyse cellulaire : La lignée cellulaire d'épithélium dentaire de rat HAT-7 et les cellules MCF-7 sensibles aux œstrogènes comme témoins, ont été traitées avec du BPA ou des œstrogènes. L'implication des récepteurs aux œstrogènes (RE) dans les effets du BPA sur les améloblastes a été évaluée en inactivant ces voies de signalisation des RE.

Résultats :

Le BPA impactait préférentiellement l'émail **des rats mâles** : 75% des Incisives de rats mâles étaient atteints contre 31% chez les rats femelles.

Le **stade de sécrétion** des améloblastes était plus long chez les rats mâles exposés au BPA que chez les témoins. En revanche pas de variation significative de la longueur du stade de sécrétion chez les rats femelles exposées comparées aux témoins.

Le BPA induisait la prolifération des améloblastes *in vivo* et *in vitro* : l'activité proliférative des améloblastes traités au BPA était 2.3 fois supérieure aux témoins et le niveau d'ARNm significativement plus élevé chez les rats traités.

Les épithéliums dentaires de rats exprimaient des récepteurs aux œstrogènes (ER) ER α mais pas ER β .

Les **effets du BPA** sur la prolifération des améloblastes sont **partiellement** induits par le **récepteur aux œstrogènes ER α** .

Les œstrogènes induisent également la prolifération des améloblastes via la voie des ER α . L'utilisation spécifique d'un antagoniste des ER α a totalement aboli les effets des œstrogènes dans la lignée cellulaire HAT-7, mais n'a inhibé que partiellement les effets du BPA. Cela suggère que le BPA affecte la prolifération des améloblastes par d'autres voies de signalisation qu'ER α .

L'association de BPA et des œstrogènes augmente considérablement la prolifération des améloblastes.

Conclusion :

L'étude montre que le BPA comme les œstrogènes stimule la prolifération des améloblastes. Le mécanisme d'action du BPA n'étant pas entièrement exercé par le ER α , cela suggère qu'il agirait sur d'autres voies de signalisations qui sont à explorer.

L'étude démontre également via les œstrogènes que l'amélogénèse est soumise à une influence hormonale.

Normalement, le stade de maturation est le stade le plus long de l'amélogénèse. Or en présence de BPA, c'est la durée de l'étape de sécrétion qui est augmentée laissant par conséquent moins de temps à l'étape de maturation pour terminer la minéralisation de l'émail. Ce facteur pourrait laisser supposer que le développement dentaire soit légèrement accéléré sur les dents atteintes de MIH.

Arctile N°4 « Impact of three endocrine disruptors, Bisphenol A, Genistein and Vinclozolin on female rat enamel »(31)

Article de K. Jedeon et coll. publié en 2016 dans la revue « Bulletin du Groupement International pour la recherche scientifique en stomatologie et odontologie ».

Objectif : Évaluer l'effet de 3 PE sur l'émail des rats femelles et les différences de sensibilité par rapport aux rats mâles.

Matériels et méthodes :

- Protocole : les rats ont été exposés quotidiennement à une faible dose de mélanges de PE pendant la période fœtale et la période d'allaitement (période d'amélogénèse).

Dès le 1^{er} jour de gestation les femelles ont été divisés au hasard en 6 groupes en fonction des traitements quotidiens reçus par voie orale : G/V, BPA, G/BPA, V/BPA, G/V/BPA et de l'huile de maïs seule pour le groupe témoin. Après le sevrage les rats ont été exposés aux mêmes mélanges jusqu'au jour 30.

- Analyse cellulaire : Des cellules HAT-7 améloblastiques de rat ont été traitées avec les trois PE afin d'observer leurs associations et leurs effets individuels. Les modulations de l'expression génique de l'émail ont été étudiées

Résultats :

La prévalence de rats femelles affectées par l'hypominéralisation fut seulement de 31% (contre 75% pour les rats mâles).

La prévalence fut plus élevée pour les rats (mâles comme femelles) exposés au BPA seul.

L'exposition chronique à la G, V et au BPA n'affecte pas l'expression génique de gènes clés de l'émail chez les femelles. L'expression a en revanche montré des modulations d'expression sur les gènes d'Enaméline et KLK4 chez les mâles.

Conclusions :

Ces résultats nous montrent que les rats femelles sont moins affectés que les mâles par les trois PE choisis dans cette étude. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'établir ou non un rapprochement avec le MIH. Pour l'heure, aucune étude ne montre une incidence du MIH plus élevée chez l'homme que chez la femme.

Article N° 5 « Expression of Steroid Receptors in Ameloblasts during Amelogenesis in Rat Incisors »(32)

Article de S. Houari et coll. publié en 2016 dans la revue « Frontiers in Physiology » (Impact Factor 4,134).

Objectif : Explorer les voies moléculaires stimulées par le BPA au cours de l'amélogenèse et les différents récepteurs connus pour réguler directement ou indirectement les effets du BPA.

Il a été démontré chez l'homme que le BPA se liait aux récepteurs aux œstrogènes (**ER α** et **ER β**), à la G-Protéine Coupled Rec 30 (**GPR30**) et à l'Estrogen related receptor γ (**ERR γ**).

Il interfère également directement ou indirectement avec l'activité du récepteur des androgènes (**AR**), du récepteur de la progestérone (**PGR**), du récepteur des glucocorticoïdes (**GR**) et enfin du PPAR γ .

Au niveau dentaire, le mécanisme d'action du BPA est en revanche méconnu, les récepteurs putatifs sont mal définis et peu étudiés, à l'exception comme vu précédemment du récepteur aux œstrogènes **ER α** qui a montré son lien avec le BPA.

Pour rappel, les hormones stéroïdes regroupent les : œstrogènes, les androgènes, les glucocorticoïdes ainsi que les minéralocorticoïdes.

Matériels et méthodes :

- Protocole : Constitution de 6 groupes de rats âgés de 30 jours (3 groupes femelles et 3 groupes mâles), chaque groupe contenait 3 rats. Leurs incisives ont été extraites. Les cellules épithéliales dentaires de l'étape de sécrétion et de l'étape de maturation ont été disséquées séparément.
- Analyse cellulaire : extraction d'ARN et profilage d'expression génique, analyse par RT-PCR.
- Les modèles d'expression génique des récepteurs BPA de haute affinité (ER, ERR γ , GPR30), des récepteurs stéroïdes (AR, PGR, GR, MR), du récepteur rétinoïde de la Vitamine A (**RXR α**), de la Vitamine D (**VDR**) et PPAR γ ont été établis en utilisant l'analyse RT-PCR des ARN extraits de l'émail de rats adultes.

Résultats :

Tous les récepteurs testés ont été exprimés dans l'émail de rat, à l'exception du récepteur $ER\beta$. Des niveaux similaires d'expressions des récepteurs ont été observés dans les deux groupes, mâles et femelles (Figure 7).

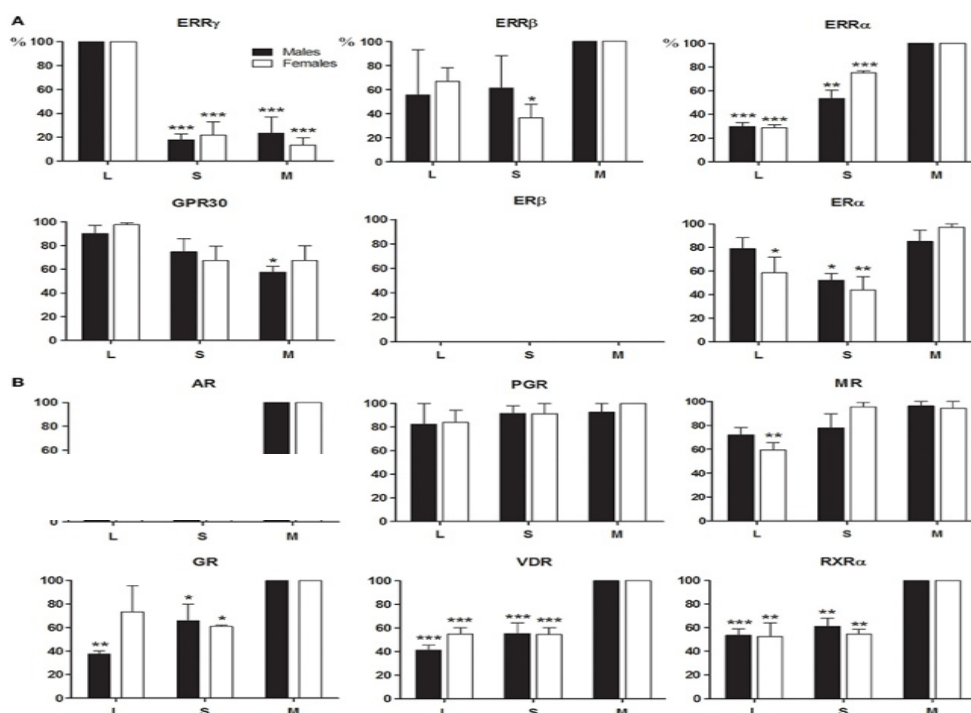


Figure 7: Profil d'expression des récepteurs stéroïdiens selon la partie de l'incisive et son stade d'amélogenèse: boucle cervicale (L), sécrétion (S), maturation (M). Jedeon et al. 2016

Les récepteurs du BPA, $ERR\gamma$, et dans une moindre mesure $GPR30$ et $ER\alpha$, étaient principalement exprimés pendant la **phase sécrétoire**.

ERR , $ERR\alpha$ et $ERR\beta$ ont été exprimés tout au long de l'amélogenèse. $ER\alpha$ a présenté un profil variable en fonction de l'animal.

Les autres récepteurs capables de moduler les effets du BPA ont également été exprimés dans l'organe de l'émail du rat, en particulier pendant la phase de maturation. C'est le cas du récepteur aux androgènes AR , mais aussi plus faiblement de GR , MR et PGR .

Le récepteur de la vitamine D (VDR) et la vitamine A ($RXR\alpha$), deux récepteurs clés de l'amélogenèse, ont également été principalement exprimés au cours de la phase de maturation (Figure 8). Cela souligne l'importance de la vitamine A et D dans le développement dentaire.

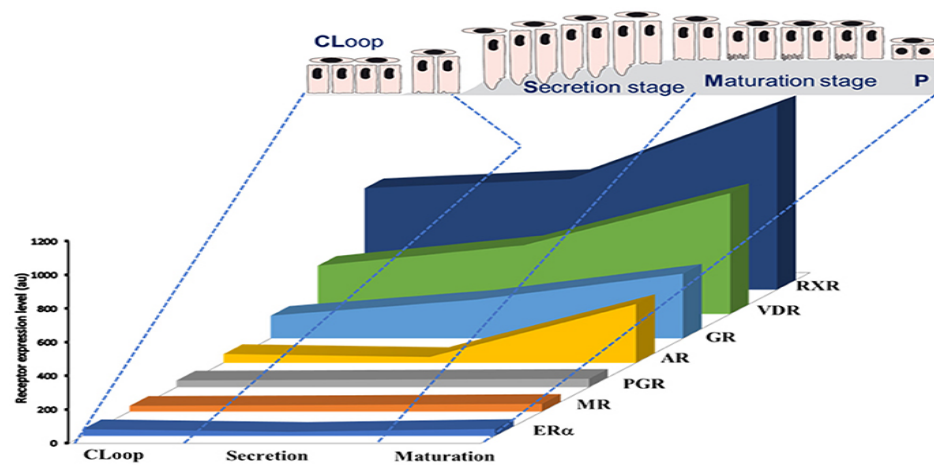


Figure 8: Modulation des récepteurs stéroïdes en fonction des stades de l'amélogénèse. Jedeon et al 2016 Récepteur de la vitamine D (VDR) et de la vitamine A (RXR) majoritairement exprimés pendant la maturation

Discussion :

De nombreux récepteurs stéroïdiens sont exprimés par les améloblastes. Ces taux d'expression varient en fonction de la prolifération et de la différenciation cellulaire. L'expression la plus élevée de récepteurs stéroïdes a lieu au stade de la maturation. Cela suggère que la minéralisation finale de l'émail est sous contrôle des récepteurs stéroïdiens impactant en ce sens plutôt la qualité que la quantité amélaire (définie pendant la phase sécrétoire). Nous pouvons ici faire le parallèle avec le MIH, pathologie impliquant surtout la qualité amélaire et donc les étapes finales de la synthèse de l'émail.

Cette étude ne retrouve pas de différence d'expression des récepteurs hormonaux chez les mâles et femelles, pourtant le BPA a montré un impact préférentiel chez l'homme. Le BPA pourrait exercer un effet anti-androgénique important. L'expression du récepteur AR montre que les améloblastes sont sensibles à la testostérone.

Article N°6 « Androgen Receptor Involvement in Rat Amelogenesis: An Additional Way for Endocrine-Disrupting Chemicals to Affect Enamel Synthesis »(33)

Article de K. Jedeon et coll. publié en 2016 dans la revue « Endocrinology » (Impact Factor 4,286).

Objectif : Explorer les différents récepteurs stéroïdiens connus pour réguler directement ou indirectement les effets du BPA, et plus précisément les récepteurs aux androgènes en raison de l'impact amélaire préférentiel du BPA sur les rats mâles.

Matériels et méthodes :

- Protocole : constitution de 8 groupes de rats mâles, extraction des Incisives et analyse histologique et biochimique.
- Analyse cellulaire, test d'immunofluorescence, extraction d'ARN et profilage d'expression génique par séquence PCR.

Résultats :

Parmi les récepteurs aux stéroïdes sexuels (œstrogènes, progestérone (PR) et androgène), le récepteur aux Androgènes (AR) était le plus fortement exprimé au sein de l'épithélium dentaire en particulier pendant la phase de maturation. Les expressions des PR et ER étaient inférieures à celles du AR, quel que soit le stade de différenciation.

L'activité fonctionnelle des RA a été mesurée par l'activité d'un promoteur (MMTV), dont l'action est dose-dépendante de la testostérone.

Pour rappel l'expression de tous les récepteurs testés s'est révélée similaire chez le mâle et la femelle.

Le traitement à la testostérone dans les améloblastes au stade de maturation a augmenté l'expression des RA ; un antagoniste de la testostérone a lui provoqué une baisse de l'expression des RA.

Le traitement à la testostérone a également régulé à la hausse l'expression de la KLK4, gène central permettant la régulation de la phase de maturation amélaire. Il a en revanche entraîné une baisse de l'expression du gène de l'amélotine. Aucune modification n'a été observée quant à l'expression des gènes de l'amélogénine et l'énaméline.

Les deux PE que sont la Vinclozoline (V) et le BPA ont exercé **un effet anti-androgénique** au sein des améloblastes. Ils ont empêché la translocation nucléaire des RA normalement induite par la testostérone. L'activité de la testostérone a été réduite, diminuant ainsi l'activité du promoteur MMTV. L'expression de la KLK4 a elle aussi été diminuée par le BPA et la V.

Discussion :

Les RA sont donc potentiellement impliqués dans le mécanisme d'action d'autres PE, telle que la Vinclozoline, déjà connue pour son rôle dans les hypominéralisations de l'émail(31).

En conclusion, les androgènes semblent influencer de préférence la qualité amélaire. Les niveaux d'expressions des RA étant similaire chez le mâle et la femelle, la différence sexuelle pourrait résulter du niveau de testostérone. Chez l'homme, à la naissance, l'activité testiculaire entraîne une augmentation des concentrations de testostérone, période concomitante avec l'amélogénèse.

Article N°7 « Chronic Exposure to Bisphenol A Exacerbates Dental Fluorosis in Growing Rats »(34)

Article de K. Jedeon et coll. publié en 2016 dans la revue « Journal of Bone and Mineral Research » (Impact Factor 6,284).

Objectif : Étudier les différentes atteintes de l'émail, notamment la fluorose et l'hypominéralisation, ainsi que caractériser les gènes et les mécanismes impliqués dans la perturbation de l'amélogénèse.

La fluorose : La fluorose dentaire est liée à un apport excessif de fluor pendant la période de minéralisation des dents permanentes. Cet excès de fluor peut provoquer un développement incomplet des cristaux de l'émail, aboutissant à la formation d'un émail plus ou moins poreux.

Matériels et Méthodes :

- Protocole : Les femelles en gestation ont d'abord été divisées en 2 groupes l'un exposé au BPA, l'autre à des solvants (témoin). Après le sevrage au 21^{ème} jour, les rats ont été distribués aléatoirement dans l'un des quatre groupes : exposés au BPA seul, au NaF (Fluorure de sodium) seul, à l'association des deux à la même dose et témoins. Analyse histologique, tomодensitométrie et en microscopie électronique à balayage. Sur un groupe de rat, les incisives ont été extraites, les cellules épithéliales aux stades de sécrétion et de maturation ont été étudiées séparément.
- Analyse cellulaire : extraction d'ARN, réalisation de profil d'expression génique et test d'immunofluorescence.

Résultats :

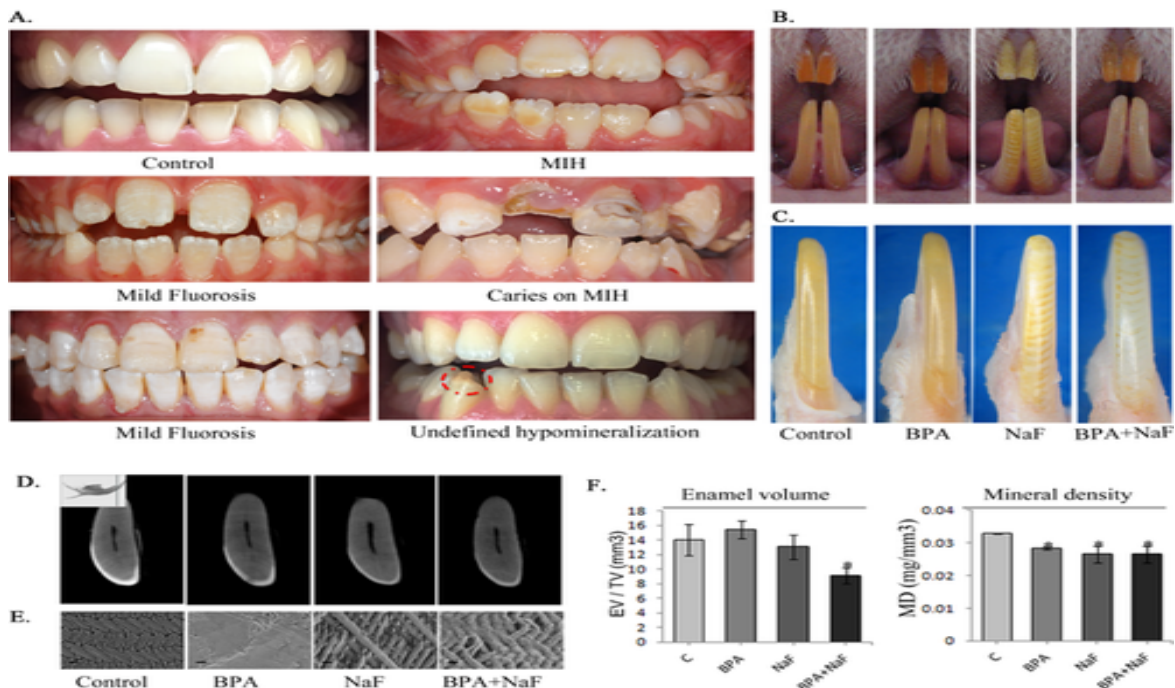


Figure 9: Analyse structurale chez l'homme des hypominéralisations et fluoroses (A) Analyse structurale chez le rat (B) Analyse microscopique de l'émail de rat (D, E) Quantification du volume d'émail et de la densité minérale par rapport au volume total

12,5% des rats exposés au BPA ont développé une atteinte amélaire (selon le groupe, un rat exposé pendant la gestation peut ne plus être exposé après et inversement)

Les rats exposés aux NaF ont développé des lésions très similaires à la fluorose avec une alternance de bandes blanche et orange. Les rats exposés au BPA et au NaF simultanément ont développé des phénotypes plus sévères que les rats exposés au NaF seul (décoloration plus prononcée). Un phénotype similaire a été observé avec de plus fortes doses de NaF (Figure 9).

La comparaison de coupes anatomiques transversales a mis en évidence :

- Une densité minérale d'émail significativement plus faible chez les rats exposés au BPA seul ou en association avec le NaF comparés aux rats témoins.
- Un volume amélaire significativement plus faible pour les rats exposés aux deux agents.

Étude de l'expression génique :

L'association de BPA et de NaF a d'avantage affecté l'expression génique des améloblastes que le BPA et le NaF seuls respectivement. L'expression de trois groupes de gènes jouant des rôles majeurs dans l'amélogenèse a été affectée : les gènes impliqués dans la matrice de l'émail (Enam et Amelx), ceux codants pour des protéases (MMP12 et KLK4) et un groupe de gènes impliqués dans l'homéostasie ionique SLC (apport de Calcium et de Phosphate).

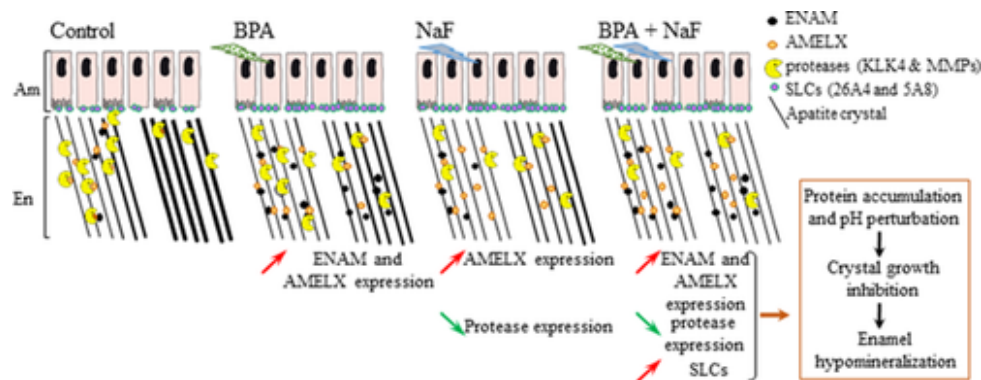


Figure 10: Effets combinés du BPA et du NaF sur la minéralisation de l'émail. Jeeon et al.

L'exposition simultanée au BPA et au NaF (Figure 10)

- a plus fortement diminué l'expression de KLK4 et MMP12 que le NaF seul.
- a augmenté l'expression de l'Enam et Amelx.
- a augmenté l'expression de SLC entraînant une perturbation de l'homéostasie des ions et du pH.

Les protéases ont un rôle essentiel dans la dégradation des protéines de l'émail, permettant de laisser l'espace à la croissance des cristaux d'hydroxyapatite et à la minéralisation complète de l'émail. Le BPA et le NaF en diminuant l'expression des protéases entraînent une accumulation des protéines de l'émail mais aussi une perturbation du pH. Cela inhibe la croissance des cristaux d'hydroxy apatite et provoque donc une hypominéralisation.

Conclusion :

Cette étude montre que le BPA augmente la sensibilité des améloblastes aux ions fluorures. Le BPA et le NaF viennent moduler un petit groupe de gènes impliqués dans l'amélogénèse. Chacune de ces perturbations géniques peut contribuer aux défauts amélaire et entraîner une hypominéralisation.

Tableau 2: résumé des informations relevées dans les articles inclus dans l'étude.

Année	1 ^{er} auteur (+ réf biblio)	Objectif	Animaux mâles (oui/non)	Animaux femelles (oui/non)	Nombre d'animaux	Analyses cellulaires (oui/non)	Conclusion
2013	K. Jedeon and al « <i>Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A</i> »(27)	Analyser l'impact du BPA sur l'amélogenèse afin d'établir un lien ou non entre MIH et BPA.	Oui	Non	16 rats traités et 16 rats témoins	Oui	Les incisives de rats traitées par BPA présentent dans 75% des cas des taches blanches asymétriques au niveau de l'émail avec un phénotype similaire au MIH humain . Le BPA perturbe l'élimination normale des protéines de la matrice d'émail. Le BPA perturbe l'élimination normale des protéines de la matrice d'émail. Il existe une fenêtre spécifique de sensibilité
2014	K. Jedeon and al « <i>Enamel hypomineralization due to endocrine disruptors</i> »(28)	Évaluer l'effet de l'association de plusieurs PE (Génistéine (G), Vinclozoline (V) et BPA) sur l'émail dentaire.	Oui	Non	6 groupes de 8 rats	Oui	In vivo les différentes combinaisons testées ont eu moins d'impact sur l'émail que le BPA seul. De plus l'association de G et/ou V avec le BPA réduit les effets du BPA sur l'hypominéralisation de l'émail.
2014	K. Jedeon and al « <i>Estrogen and bisphenol A affect male rat enamel</i>	Évaluer les effets du BPA sur les améloblastes et l'implication	Oui	Oui	Groupes mâles et femelles contenant	Oui	Le BPA comme les œstrogènes stimulent la prolifération des

	<i>formation and promote ameloblast proliferation »(30)</i>	potentielle de la voie de signalisation des œstrogènes			chacun 16 rats témoins et 16 rat traités		améloblastes notamment via le récepteur Erα.
2016	K. Jedeon and al « <i>Impact of three endocrine disruptors, Bisphenol A, Genistein and Vinclozolin on female rat enamel</i> »(31)	Évaluer les différences d'hypominéralisations entre rats femelles et rats mâles suite à l'exposition à 3 PE (V, G et BPA)	Non	Oui	6 groupes de 8 rats	Oui	Les rats femelles sont moins affectées que les mâles par les trois ED choisis dans cette étude. Cela suggère que le MIH pourrait différer chez l'homme et la femme.
2016	S. Houari and al « <i>Expression of Steroid Receptors in Ameloblasts during Amelogenesis in Rat Incisors</i> »(32)	Explorer les voies moléculaires stimulées par le BPA au cours de l'amélogénèse et les différents récepteurs connus pour réguler les effets du BPA.	Oui	Oui	6 groupes de 3 rats.	Oui	De nombreux récepteurs stéroïdiens sont exprimés par les améloblastes en particulier au stade de la maturation impactant en ce sens plutôt la qualité amélaire Nous pouvons faire le parallèle avec le MIH, pathologie impliquant surtout la qualité amélaire et donc les étapes finales de la synthèse de l'émail.
2016	K. Jedeon and al « <i>Androgen Receptor Involvement in Rat Amelogenesis: An Additional Way for Endocrine-Disrupting</i>	Exploration des récepteurs androgènes en raison de l'impact amélaire préférentiel du BPA sur les rats mâles.	Oui	Non	8 groupes de 8 rats	Oui	La voie de signalisation des androgènes est impliquée dans le processus de minéralisation de l'émail. Le BPA et la V exercent un effet anti-androgénique, préférentiellement chez le

	<i>Chemicals to Affect Enamel Synthesis »(35)</i>						rat mâle pouvant affecter spécifiquement l'émail
2016	K. Jedeon and al « <i>Chronic Exposure to Bisphenol A Exacerbates Dental Fluorosis in Growing Rats</i> »(34)	Étudier l'impact de l'exposition au BPA et au NaF sur la fluorose et l'hypominéralisation.	Oui	Oui	4 groupes de 12 rats	Oui	Le BPA et le NaF diminuent l'expression des protéases et perturbe le Ph provoquant inhibition de la croissance des cristaux et donc une hypominéralisation de l'émail.

V. Discussion

Les études incluses dans cette revue soulignent l'implication du BPA mais aussi potentiellement d'autres PE dans le MIH. La découverte de l'expression de nombreux récepteurs stéroïdiens par les améloblastes a permis de montrer que le BPA affectait l'émail, notamment par la voie de ces récepteurs en mimant le rôle d'hormone comme les œstrogènes ou les androgènes. Tout cela repose donc sur des voies de signalisations complexes que beaucoup de facteurs peuvent venir perturber.

Devant ce constat de lien potentiel entre l'exposition au BPA et la survenue d'hypominéralisation de l'émail, mais également toutes les autres répercussions sur l'Homme aujourd'hui démontrées (baisse de la fertilité, cancer hormono-dépendant, trouble du comportement, diabète, obésité...), il paraît normal que le BPA ait été classé comme « substance extrêmement préoccupante » par l'agence Européenne des substances chimiques (ECHA).

Il est malheureusement substitué aujourd'hui par plusieurs substances de la famille des Bisphénols.

Les Bisphénols S et F (BPS et BPF)

Essentiellement retrouvés dans les résines époxy et la production de polycarbonates (emballages alimentaires, papiers thermiques, peinture, vernis...), ils sont utilisés comme substituts au BPA. Ces bisphénols n'ont aujourd'hui quasiment aucune réglementation, en Europe le BPS est autorisé dans les matières plastiques et articles en contact avec les aliments, ce n'est en revanche pas le cas du BPF.

Des études réalisées chez le chien ont récemment montré le passage sublingual du BPA (36). La clairance du BPA reste néanmoins importante chez l'homme, on estime que moins de 0,5% de la quantité ingérée accède à la circulation sanguine sous forme active. Ce pourcentage atteint en revanche environ 60% pour le BPS, de par une absorption intestinale plus importante comme le montre une étude réalisée chez le porc (37).

Le programme national de Biosurveillance Esteban 2014-2016 a permis de mesurer pour la première fois dans la population française les niveaux d'imprégnation en Bisphénol A, S et F.

La mesure des concentrations urinaires en Bisphénols a été réalisée sur un échantillon de 500 enfants et 900 adultes. Les bisphénols A, S et F ont été détectés dans la quasi-totalité des échantillons urinaires testés. L'imprégnation par le bisphénol était plus forte chez les enfants que chez l'adulte (38).

Le Bisphénol B (BPB)

Aujourd'hui reconnu comme PE, l'ANSES a récemment publié un avis relatif à l'identification en tant que substance extrêmement préoccupante (SVHC) du Bisphénol B (BPB) pour son caractère de PE. Le BPB présente une action oestrogénique similaire au BPA et agirait ainsi notamment sur le métabolisme et la reproduction. Il est aujourd'hui utilisé dans certains pays hors de l'Union Européenne (États-Unis et la Chine) comme substitut au BPA (39).

Une réglementation incomplète

La réglementation Européenne (REACH) qui concerne l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, pointe ces substances (BPB ET BPS) en les classant parmi les substances extrêmement préoccupantes (SVHC) comme c'est le cas pour le BPA. L'objectif étant une réduction de leur utilisation et un remplacement par des produits plus sûrs. Cependant, la réglementation a toujours un train de retard par rapport au rythme de la commercialisation des produits chimiques et leur diversité. Ainsi, parmi les milliers de substances chimiques susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens, seule une centaine est visée par le REACH.

Un cercle vicieux pour le MIH

La substitution du BPA est donc préoccupante. Même si son interdiction semble positive, les substituts utilisés ne semblent pas pour autant dénués d'effets néfastes sur l'homme. On peut donc supposer une interaction similaire au BPA et donc potentiellement une atteinte de l'émail tel que le MIH.

Pour comparer la prévalence et les données étiologiques dans le monde entier, une normalisation des études semble indispensable. Il n'est aujourd'hui pas possible de conclure sur l'augmentation ou non des cas de MIH ces dernières années. Des études épidémiologiques prospectives avec des échantillons représentatifs et la standardisation des protocoles de recherche sont donc nécessaires.

Un point commun aux différentes étiologies : les récepteurs stéroïdiens

Pour rappel, plusieurs études de cette revue ont montré que le BPA était capable d'affecter l'émail par la voie des récepteurs stéroïdiens. Selon l'étude publiée en 2017 par l'équipe de Karine Jedeon et coll, l'implication de l'axe des stéroïdes dans l'amélogénèse pourrait permettre d'expliquer l'ensemble des étiologies aujourd'hui avancées pour le MIH (40).

La quasi-totalité des facteurs étiologiques de MIH seraient donc liés directement ou indirectement aux PE :

- La prématurité et l'allaitement maternel prolongé : les enfants prématurés seraient contaminés par le BPA et les phtalates contenus dans les dispositifs médicaux. Le lait peut également accumuler des polluants tels que le PCB ou la dioxine. Ces PE agissent via la voie de signalisation des récepteurs aux œstrogènes et aux androgènes qui modulent des gènes clés de l'émail tel que la KLK4.
- Infections ORL, asthme : Pathologies souvent traitées par antibiotiques et corticoïdes, ces molécules agissent via les récepteurs aux glucocorticoïdes. L'exposition aux corticoïdes a été associée à des hypominéralisations chez le rat dans une étude publiée en 1992 (41).
- Carence en Vitamine A et D : La vitamine A agit via la voie des récepteurs rétinoïdes. Les rétinoïdes sont aussi impliqués dans la régulation de l'amélogénèse. Des études ont montré que des souris exposées à un excès d'acides rétinoïdes pendant la période fœtale, ont développé des hypominéralisations (42).

Le récepteur à la vitamine D est un des récepteurs stéroïdiens les plus largement exprimés par les améloblastes pendant la phase de maturation de l'émail. Des études ont montré que des rats carencés en Vit D ont développé des anomalies de l'émail (43).

Les récepteurs stéroïdiens apparaissent comme des éléments capables, en cas de perturbation, de modifier l'expression de gènes clés de l'émail et donc de provoquer des défauts amélaire tels que l'hypominéralisation.

Des études cliniques réalisées chez l'homme sont nécessaires pour venir appuyer le lien potentiel entre BPA et MIH. Mais dans un respect éthique, seules des études rétrospectives seraient possibles. Ces études seraient donc soumises à un biais de mémorisation important (de par la distance entre le dépistage et la période de vulnérabilité) associé à des difficultés

pour isoler l'agent causal, l'homme étant exposé en permanence à de multiples PE. Tous ces facteurs rendraient surement les conclusions difficiles, ce qui explique peut-être le peu d'études sur le sujet aujourd'hui.

Le bisphénol A en Odontologie

Même si la grande majorité de la contamination au BPA passe par l'alimentation, la contamination potentielle au niveau buccal liée notamment aux composites dentaires est également à prendre en compte. Le BPA n'est pas retrouvé à l'état pur mais sous forme dérivé dans les composites, on parle alors de monomère de Bis-GMA, Bis-EMA ou encore de Bis-DMA (44). Beaucoup d'études ont été réalisées sur le sujet, très controversé, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer le réel impact de ces matériaux dentaires sur la santé (45). Il est aujourd'hui recommandé de limiter la libération de Bis-GMA ou BPA via par exemple les respects des protocoles de collages, le respect des temps de polymérisation, l'utilisation de glycérine...

Par mesure de précaution et dans l'attente de résultats concluants, il est recommandé de limiter l'usage des composites chez l'enfant et la femme enceinte.

VI. Conclusion

Les dents de rats exposés au BPA présentent des caractéristiques structurales et biochimiques similaires au MIH observé chez l'homme. Lors d'une exposition au BPA, les gènes exprimés lors de l'amélogenèse ont conduit à une augmentation de la synthèse d'énaméline par les améloblastes, le niveau d'expression étant déterminant pour la structure et la qualité de l'émail futur. Une diminution de la synthèse de KLK4, protéase impliquée dans la dégradation des protéines de l'émail, a également été observée. Ces deux variations protéiniques, indispensables au bon développement, pourraient donc engendrer des hypominéralisations.

Si ces études montrent un lien entre MIH et BPA, il a paru indispensable d'étudier l'association avec d'autres PE. L'homme est confronté en permanence à cet « effet cocktail » de PE rendant toute prévision difficile, voire impossible, tant le nombre de facteurs rentrant en jeu est important. Ainsi les études ont montré que de faibles doses de BPA associées à de faibles doses de Genistéine et Vinclozoline n'ont pas conduit à une augmentation des hypominéralisations. En revanche, l'association de fluorure et de BPA a, elle, exacerbé les défauts amélaire.

Nous avons montré au travers des résultats présentés dans cette revue l'interaction du BPA avec les récepteurs stéroïdiens. Le BPA se lie notamment sur les récepteurs aux œstrogènes des améloblastes. Impliqués dans la phase sécrétoire, leur perturbation peut conduire à des défauts plutôt morphogénétiques et impacter la quantité amélaire comme c'est le cas dans certaines formes sévères du MIH. Le BPA intervient aussi sur les récepteurs aux androgènes, ces récepteurs sont majoritairement présents pendant la phase de maturation et interviennent sur la minéralisation terminale de l'émail provoquant des défauts qualitatifs observés avec le MIH.

Le BPA, pourrait donc affecter spécifiquement l'émail en fonction des récepteurs activés donnant lieu à différents phénotypes et un profil variable du MIH selon les individus. L'hypominéralisation serait due à la perturbation d'un petit nombre de gènes, perturbation pouvant être étendue à de nombreux perturbateurs endocriniens autres que le BPA. Ce dérèglement des récepteurs stéroïdiens pourrait permettre d'expliquer les nombreuses

autres étiologies avancées aujourd'hui pour le MIH, tels que les carences en Vitamines D, les infections ORL ou encore l'allaitement prolongé.

Le MIH serait donc un marqueur précoce d'exposition aux perturbateurs endocriniens tels que le BPA mais compte tenu du peu d'études le démontrant, il est nécessaire de poursuivre les recherches sur le sujet. Il apparaît pertinent de former les dentistes au dépistage précoce du MIH chez l'enfant, non seulement dans une logique de soins, mais surtout de prévention vis-à-vis des effets délétères à long terme connus des PE.

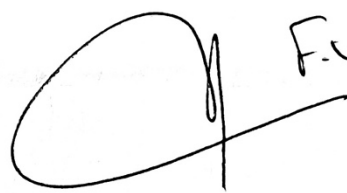
Vu les directeurs de Thèse

Vu le Président du jury


T. CANCEIN



E. NOIRRI T-ESCLASSAN

 F. Jayne

Bibliographie

1. Arheiam A, Abbas S, Ballo L, Borowis E, Rashwan S, El Tantawi M. Prevalence, distribution, characteristics and associated factors of molar-incisor hypo-mineralisation among Libyan schoolchildren: a cross-sectional survey. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. 3 janv 2021;
2. Zhao D, Dong B, Yu D, Ren Q, Sun Y. The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *Int J Paediatr Dent*. mars 2018;28(2):170-9.
3. Maserejian NN, Trachtenberg FL, Hauser R, McKinlay S, Shrader P, Tavares M, et al. Dental Composite Restorations and Psychosocial Function in Children. *Pediatrics*. 1 août 2012;130(2):e328-38.
4. Olea N, Pulgar R, Pérez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, et al. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. *Environ Health Perspect*. mars 1996;104(3):298-305.
5. Weerheijm KL, Mej re I. Molar incisor hypomineralization: a questionnaire inventory of its occurrence in member countries of the European Academy of Paediatric Dentistry (EAPD). *Int J Paediatr Dent*. nov 2003;13(6):411-6.
6. Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dent Update*. fevr 2004;31(1):9-12.
7. Garot E, Denis A, Delbos Y, Manton D, Silva M, Rouas P. Are hypomineralised lesions on second primary molars (HSPM) a predictive sign of molar incisor hypomineralisation (MIH)? A systematic review and a meta-analysis. *J Dent*. mai 2018;72:8-13.
8. da Silva Figueiredo S  MJ, Ribeiro APD, Dos Santos-Pinto LAM, de Cassia Loiola Cordeiro R, Cabral RN, Leal SC. Are Hypomineralized Primary Molars and Canines Associated with Molar-Incisor Hypomineralization? *Pediatr Dent*. 1 nov 2017;39(7):445-9.
9. Jeremias F, Koruyucu M, K chler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol*. 1 oct 2013;58(10):1434-42.
10. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. ao t 2016;44(4):342-53.
11. Region LP. Les principaux effets sur la santé [Internet]. L'Institut Paris Region. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ors-idf.org/perturbateurs-endocriniens/suivi-des-pathologies/les-principaux-effets-sur-la-sante/>
12. Les perturbateurs endocriniens | Rapport de l'Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>

13. Prévenir la maladie grâce à un environnement sain | Rapport de l'OMS/ WHO. World Health Organization; [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/list/9241594209/fr/>
14. Polluants du quotidien : données inédites chez les enfants et les adultes - Rapport de Santé Publique France. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: [/presse/2019/polluants-du-quotidien-donnees-inedites-chez-les-enfants-et-les-adultes](#)
15. Edginton AN, Ritter L. Predicting plasma concentrations of bisphenol A in children younger than 2 years of age after typical feeding schedules, using a physiologically based toxicokinetic model. *Environ Health Perspect.* avr 2009;117(4):645-52.
16. Que sait-on des effets des perturbateurs endocriniens sur la santé ? Rapport de Santé Publique France. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/perturbateurs-endocriniens/que-sait-on-des-effets-des-perturbateurs-endocriniens-sur-la-sante>
17. Bisphénol A | Rapport de l'Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 16 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol>
18. Bisphénol A | Rapport de l'Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/bisph%C3%A9nol>
19. Rapport "Effets sanitaires du bisphénol A (BPA)" et "Connaissances relatives aux usages du bisphénol A". [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/rapport-effets-sanitaires-du-bisph%C3%A9nol-bpa-et-connaissances-relatives-aux-usages-du-bpa>
20. Bisphénol A - Rapport de l'ECHA. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/hot-topics/bisphenol-a>
21. Trdan Lušin T, Roškar R, Mrhar A. Evaluation of bisphenol A glucuronidation according to UGT1A1*28 polymorphism by a new LC-MS/MS assay. *Toxicology.* 6 févr 2012;292(1):33-41.
22. Hanioka N, Naito T, Narimatsu S. Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in bisphenol A glucuronidation. *Chemosphere.* déc 2008;74(1):33-6.
23. Ekström L, Johansson M, Rane A. Tissue distribution and relative gene expression of UDP-glucuronosyltransferases (2B7, 2B15, 2B17) in the human fetus. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* févr 2013;41(2):291-5.
24. Divakaran K, Hines RN, McCarver DG. Human hepatic UGT2B15 developmental expression. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* sept 2014;141(1):292-9.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 21 juill 2009;6(7):e1000097.
26. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Blackmore H, Kitas GD. Writing a narrative biomedical review: considerations for authors, peer reviewers, and editors. *Rheumatol Int.* 29 juill 2011;31(11):1409.

27. Jedeon K, De la Dure-Molla M, Brookes SJ, Loiodice S, Marciano C, Kirkham J, et al. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. *Am J Pathol.* juill 2013;183(1):108-18.
28. 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 Suppl 1:43-7.
29. Chin K-Y, Pang K-L, Mark-Lee WF. A Review on the Effects of Bisphenol A and Its Derivatives on Skeletal Health. *Int J Med Sci.* 2018;15(10):1043-50.
30. 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.
31. Jedeon K, Berdal A, Babajko A. Impact of three endocrine disruptors, Bisphenol A, Genistein and Vinclozolin on female rat enamel. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 28 juin 2016;53(1):e28.
32. Houari S, Loiodice S, Jedeon K, Berdal A, Babajko S. Expression of Steroid Receptors in Ameloblasts during Amelogenesis in Rat Incisors. *Front Physiol.* 2016;7:503.
33. Jedeon K, Loiodice S, Salhi K, Le Normand M, Houari S, Chaloyard J, et al. Androgen Receptor Involvement in Rat Amelogenesis: An Additional Way for Endocrine-Disrupting Chemicals to Affect Enamel Synthesis. *Endocrinology.* 1 nov 2016;157(11):4287-96.
34. Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Thuy TT, Normand ML, Berdal A, et al. Chronic Exposure to Bisphenol A Exacerbates Dental Fluorosis in Growing Rats. *J Bone Miner Res.* 2016;31(11):1955-66.
35. Jedeon K, Loiodice S, Salhi K, Le Normand M, Houari S, Chaloyard J, et al. Androgen Receptor Involvement in Rat Amelogenesis: An Additional Way for Endocrine-Disrupting Chemicals to Affect Enamel Synthesis. *Endocrinology.* 1 nov 2016;157(11):4287-96.
36. Gayrard V, Lacroix MZ, Collet SH, Viguié 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.
37. Gayrard V, Lacroix MZ, Grandin FC, Collet SH, Mila H, Viguié C, et al. Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs. *Environ Health Perspect.* juill 2019;127(7):77005.
38. SPF. Imprégnation de la population française par les bisphénols A, S et F : Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016 [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: /import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-bisphenols-a-s-et-f-programme-national-de-biosurveillance-esteban-2014-2016
39. Le bisphénol B, un perturbateur endocrinien pour l'Homme et l'environnement | Rapport de l'Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-bisph%C3%A9nol-b-un-perturbateur-endocrinien-pour-l%E2%80%99homme-et-l%E2%80%99environnement>

40. Babajko S, Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Berdal A. Disruption of Steroid Axis, a New Paradigm for Molar Incisor Hypomineralization (MIH). *Front Physiol* [Internet]. 2017 [cité 2 mars 2021];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00343/full>
41. Pawlicki R, Knychalska-Karwin Z, Stankiewicz D, Jakób-Dolezal K, Karwan T. Disturbances of mineral metabolism in teeth of rats receiving corticosteroids for 3 generations. *Folia Histochem Cytobiol*. 1992;30(2):75-8.
42. Morkmued S, Laugel-Haushalter V, Mathieu E, Schuhbaur B, Hemmerlé J, Dollé P, et al. Retinoic Acid Excess Impairs Amelogenesis Inducing Enamel Defects. *Front Physiol*. 2016;7:673.
43. Papagerakis P, MacDougall M, Berdal A. Differential epithelial and mesenchymal regulation of tooth-specific matrix proteins expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in vivo. *Connect Tissue Res*. 2002;43(2-3):372-5.
44. Dursun E, Fron-Chabouis H, Attal J-P, Raskin A. Bisphenol A Release: Survey of the Composition of Dental Composite Resins. *Open Dent J*. 2016;10:446-53.
45. Zimmerman-Downs JM, Shuman D, Stull SC, Ratzlaff RE. Bisphenol A blood and saliva levels prior to and after dental sealant placement in adults. *J Dent Hyg JDH*. 2010;84(3):145-50.

Table des Figures

Figure 1: Cas de MIH avec différentes atteintes de l'émail sur Incisives et Molaires. Photos du Dr Noirrit Esclassan.	14
Figure 2 : Courbes illustrant la relation dose/effet :	18
Figure 3: Structure chimique du BPA. Pubchem.	19
Figure 4: Diagramme de flux PRISMA de la revue.	24
Figure 5: Comparaison phénotypique entre Incisives de rats traités au BPA après 30 jours (A) , 100 jours (B) et dents humaines atteintes de MIH (C). Jeedon et al 2013.....	27
Figure 6: Comparaison des taux d'ARNm d'Enaméline et de KLK4 des dents de souris contrôles et avec administration de BPA durant les phases de sécrétions et de maturations. Jeedon et al 2013 ...	28
Figure 7: Profil d'expression des récepteurs stéroïdiens selon la partie de l'incisive et son stade d'amélogénèse: boucle cervicale (L), sécrétion (S), maturation (M). Jeedon et al. 2016	35
Figure 8: Modulation des récepteurs stéroïdes en fonction des stades de l'amélogénèse. Jeedon et al 2016 Récepteur de la vitamine D (VDR) et de la vitamine A (RXR) majoritairement exprimés pendant la maturation.....	36
Figure 9: Analyse structurale chez l'homme des hypominéralisations et fluoroses (A) Analyse structurale chez le rat (B) Analyse microscopique de l'émail de rat (D, E) Quantification du volume d'émail et de la densité minérale par rapport au volume total	39
Figure 10: Effets combinés du BPA et du NaF sur la minéralisation de l'émail. Jeedon et al.....	40

Table des Tableaux

Tableau 1: Requête PubMed réalisée le 1er mars 2021	22
Tableau 2: résumé des informations relevées dans les articles inclus dans l'étude.	42

MIH ET BISPHENOL A : REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

RESUME EN FRANÇAIS

L'hypominéralisation des incisives et molaires (MIH) est une pathologie de l'émail qui touche à ce jour environ un enfant sur dix. Le Bisphénol A est un perturbateur endocrinien aujourd'hui reconnu pour ses effets néfastes sur l'homme. Nous allons évaluer ici, au travers d'une revue de la littérature, le lien potentiel entre l'exposition au Bisphénol A et le développement d'une MIH.

RESUME EN ANGLAIS

Hypomineralization of the incisors and molars (MIH) is a disease of the enamel that affects approximately one among ten children. Bisphenol A is an endocrine disruptor recognized today for its negative effects on humans. We will assess here, through a review of the literature, the potential link between the exposure to Bisphenol A and the development of MIH.

TITRE EN ANGLAIS: MIH and Bisphenol A: systematic review of the literature

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS-CLES : MIH, Hypominéralisation Incisive et molaire, BPA, Bisphénol A, Perturbateurs endocriniens

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire : 3 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Dr Emmanuelle Noirrit-Esclassan, Dr Thibault Canceill