UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE 2

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année de soutenance : 2017 N° :

THESE POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2017

Par Clément LANNOY

Né le 20 mai 1991 à Boulogne sur Mer – France

Les perturbateurs endocriniens : Etat actuel des connaissances et médecine bucco-dentaire

JURY

Président :	M. le Professeur Thomas COLARD
Assesseurs :	M. le Docteur Laurent NAWROCKI
	Mme le Docteur Cécile OLEJNIK
	Mme le Docteur Dominique LUNARDI

ACADEMIE DE LILLE

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2

-*-*-*-*-*-*-*-*-*-

FACULTE de chirurgie dentaire
PLACE DE VERDUN
59000 LILLE

-*-*-*-*-*-*-*-*-*-

Président de l'Université	:	X. VANDENDRIESSCHE
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Pr. E. DEVEAUX
Vice-Doyens	:	Dr. E. BOCQUET, Dr. L. NAWROCKI et Pr. G. PENEL
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

****

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Émérite Parodontologie
E. DEVEAUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie **Doyen de la Faculté**
G. PENEL	Responsable de la Sous-Section des **Sciences Biologiques**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

T. BECAVIN	Responsable de la Sous-Section **d'Odontologie Conservatrice – Endodontie**
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
F. BOSCHIN	Responsable de la Sous-Section de **Parodontologie**
E. BOCQUET	Responsable de la Sous- Section **d'Orthopédie Dento - Faciale**
C. CATTEAU	Responsable de la Sous-Section de **Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.**
A. de BROUCKER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
T. DELCAMBRE	Prothèses
C. DELFOSSE	Responsable de la Sous-Section **d'Odontologie Pédiatrique**
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Odontologie Conservatrice - Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
P. HILDELBERT	Odontologie Conservatrice - Endodontie
J.M. LANGLOIS	Responsable de la Sous-Section de **Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation**
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento - Faciale
M. LINEZ	Odontologie Conservatrice - Endodontie
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU Lille
C. OLEJNIK	Sciences Biologiques
L. ROBBERECHT	Odontologie Conservatrice - Endodontie
P. ROCHER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie
M. SAVIGNAT	Responsable de la Sous-Section des **Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysiques, Radiologie**
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Responsable de la Sous-Section de **Prothèses**

Réglementation de présentation du mémoire de Thèse

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

Aux membres de mon jury …

Monsieur le Professeur Thomas COLARD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique et Radiologie

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur au Muséum National d'Histoire Naturelle en Anthropologie Biologique

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Votre enseignement et votre exemple m'ont beaucoup apporté durant ces années d'études. Avec un enthousiasme certain pour la recherche, vous propagez l'envie d'apprendre.

Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation

Docteur en Chirurgie Dentaire
Doctorat de l'université de Lille2 (mention Odontologie)
Maîtrise en Biologie Humaine
C.E.S. d'Odontologie Chirurgicale
Coordonnateur du D.E.S. de Chirurgie Orale (Odontologie)
Secrétaire du Collège National des Enseignants de Chirurgie Orale et Médecine Orale

Vice Doyen Relation Intérieures et Extérieures de la Faculté de Chirurgie Dentaire
Chef de Service d'Odontologie du CHRU de LILLE

A un enseignant qui a influencé ma pratique durablement, j'adresse mes remerciements les plus sincères. Votre disponibilité et votre suivi m'ont permis de porter à terme cette thèse, malgré un planning plus que chargé. Ma dernière année, fortement axée sur la pédodontie en votre compagnie, fut un réel plaisir, autant à Roubaix qu'à Lille.

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD

Sous-Section Sciences Biologiques

Docteur en Chirurgie Dentaire
Doctorat de l'université de Lille2 (mention Odontologie)

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Vos précieux conseils lors de ma première année m'ont permis de franchir avec succès cette étape qui me semblait insurmontable pendant nos révisions. Toujours agréable et disponible, vous avez marqué mes années d'études.

Madame le Docteur Dominique LUNARDI

Praticien Hospitalier – Pôle des spécialités médico-chirurgicales
Chargé d'Enseignement

Sous-Section Odontologie Conservatrice - Endodontie

Docteur en Chirurgie Dentaire
Certificat d'Etude Supérieures mention Biologie Buccale, option Histo-Embryologie
Responsable adjoint du Service d'Odontologie
Responsable des Relations Internationales de la Faculté
Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire
Ancien Maître de Conférence Associé

Je souhaite vous faire part de ma gratitude pour avoir accepté de siéger dans mon jury. Nos premiers échanges n'ont pas été dans le cadre d'un enseignement traditionnel, mais lors de la revue dentaire de ma première année. A notre première danse, à votre enthousiasme et votre simplicité, ces années auraient été bien différentes si vous n'aviez pas été là.

Je dédie cette thèse,

Table des matières

1 Introduction 19
2 La perturbation endocrinienne 20
2.1 Définitions 20
2.2 Rappels d'endocrinologie 21
2.2.1 Définition 21
2.2.2 Son action 21
2.2.3 Les trois acteurs principaux 23
2.2.4 Les récepteurs hormonaux 24
2.2.4.1 Les récepteurs membranaires 25
2.2.4.2 Les récepteurs intracellulaires 25
2.2.5 Les différentes glandes et leurs actions 26
2.2.5.1 La glande pinéale 27
2.2.5.2 Le cerveau 27
2.2.5.3 Le complexe hypothalamo-hypophysaire 27
2.2.5.4 La thyroïde 28
2.2.5.5 Le thymus 28
2.2.5.6 Les glandes surrénales 28
2.2.5.7 Le pancréas 28
2.2.5.8 Le tissu adipeux 29
2.2.5.9 Les glandes génitales 29
2.3 Rappels d'embryogenèse 29
2.3.1 Définition 29
2.3.2 Déroulement succinct 30
2.3.3 Les risques d'une altération de l'embryogenèse 31
2.4 Cadre légal (non exhaustif) 31
2.4.1 En France 31
2.4.2 En Europe 32
2.4.3 Dans le monde 34
2.5 Classification des perturbateurs endocriniens (non exhaustive) 35
2.5.1 Les différentes catégories 35
2.5.1.1 Les substances naturelles 35
2.5.1.1.1 Les hormones naturelles 35
2.5.1.1.2 Les hormones naturelles fabriquées par les plantes 35
2.5.1.1.3 Les mycotoxines 36
2.5.1.2 Les substances synthétiques 37
2.5.1.2.1 Les substances chimiques utilisées pour leur effet hormonal 37
2.5.1.2.2 Les substances anthropiques à effet PE prouvé non désiré 38
2.5.2 Classement des familles chimiques à effet PE non désiré 38
2.5.2.1 Tableau récapitulatif (non exhaustif) 38
2.5.2.2 Les pesticides omniprésents dans l'environnement 40
2.5.2.3 Les hydrocarbures aromatiques polycycliques : l'exemple des dioxines 42
2.5.2.4 Les agents plastifiants 43
2.5.2.5 Les produits cosmétiques 46
2.5.2.6 Les produits pharmaceutiques 48
2.6 La pharmacocinétique 50

2.6.1 L'absorption 50
2.6.2 L'élimination 51
2.6.2.1 La dégradation 51
2.6.2.2 Le stockage 51
2.6.2.3 L'excrétion 52
2.6.3 Caractéristiques des PE 52
2.6.3.1 Une spécificité 52
2.6.3.2 Des effets à faible dose 52
2.6.3.3 Des fenêtres de vulnérabilité 53
2.6.3.4 Une sensibilité à l'exposition selon le genre 55
2.6.3.5 Des effets différés 56
2.6.3.6 Un impact transgénérationnel 56
2.6.3.7 Une relation dose/effet non monotone 56
2.6.3.8 Un effet cocktail 57
3 Les effets connus et/ou suspectés 59
3.1 Les cibles des PE 59
3.1.1 La faune sauvage 60
3.1.1.1 Les oiseaux 60
3.1.1.2 Les poissons 60
3.1.1.3 Les reptiles 61
3.1.1.4 Les mammifères 61
3.1.1.5 Les invertébrés 62
3.1.2 L'homme 62
3.2 Divers modes d'action 64
3.2.1 Effet agoniste ou hormono-mimétique 64
3.2.2 Effet antagoniste 64
3.2.3 Effet d'interférences avec les mécanismes naturels 64
3.3 Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens : exemple des perturbateurs de l'axe œstrogénique 65
3.3.1 Interaction avec les récepteurs intracellulaires 65
3.3.2 Activation des récepteurs œstrogéniques membranaires 65
3.3.3 Activation des récepteurs apparentés aux œstrogènes 66
3.3.4 Interaction avec les récepteurs œstrogéniques après la liaison à d'autres récepteurs 66
3.3.5 Activation des récepteurs en fonction du ligand 66
3.3.6 Effet des PE sur le rétrocontrôle hormonal 66
3.3.7 Effet sur le métabolisme des hormones 66
3.3.8 Interférences entre la voie génomique et la voie non génomique 67
3.3.9 Modifications épigénétiques 67
3.3.10 Instabilité génomique 67
3.3.11 Effets sur le métabolisme oxydatif par l'activation du récepteur Pregnane X 67
3.4 Toxicologie 68
3.5 Les modifications épigénétiques 68
3.5.1 La méthylation 69
3.5.2 L'acétylation 70
3.6 Le stress oxydant 70
3.7 Des effets multiples 71
3.7.1 Cancérogènes 71
3.7.2 Tératogènes 73
3.7.3 Mutagènes et reprotoxiques 74
3.7.4 Pathologies neurologiques 76
3.7.4.1 Maladies neurodégénératives 76

3.7.4.2 Troubles cognitifs 76
3.7.4.3 Redéfinir le spectre autistique 76
3.7.4.4 Troubles nerveux 77
3.7.5 Pathologies pulmonaires 77
3.7.5.1 Asthme 77
3.7.5.2 Altération de la capacité respiratoire 77
3.7.6 Pathologies cardio-vasculaires 77
3.7.7 Pathologies métaboliques 78
3.7.7.1 Obésité 78
3.7.7.2 Diabète de type 2 78
3.7.7.3 Retard de croissance fœtale 79
3.7.8 Les autres effets connus et suspectés 79
3.7.8.1 Effets sur les organes sexuels secondaires 79
3.7.8.2 Effets sur la puberté 79
3.7.8.3 Effets thyroïdiens 79
3.7.8.4 Effets immunitaires 80
3.7.8.5 Effets intestinaux 80
4 Relations entre les perturbateurs endocriniens et la médecine bucco-dentaire 81
4.1 Les effets des PE sur la sphère orale 81
4.1.1 Les effets directs 81
4.1.1.1 Les effets observés 81
4.1.1.2 Les effets suspectés 83
4.1.1.3 De nombreuses pistes à explorer 84
4.1.2 Les effets indirects 86
4.2 Les PE les plus impliqués en médecine bucco-dentaire 87
4.2.1 Le mercure 87
4.2.2 Le bisphénol A 87
4.2.3 Les dérivés d'aluminium 87
4.2.4 Le dioxyde de titane 88
4.2.5 La génistéine et la vinclozoline, des PE de « référence » 88
4.2.6 Le triclosan 89
4.3 L'exposition 89
4.3.1 Du patient 89
4.3.2 Du praticien et du personnel soignant 90
4.4 Les matériaux de reconstitution à risque au cabinet 91
4.4.1 Le mercure et les amalgames dentaires 91
4.4.1.1 Description 91
4.4.1.2 Composition 91
4.4.1.3 Réaction de prise 91
4.4.1.4 Risque pour la santé 92
4.4.2 Le bisphénol A et les composites dentaires 93
4.4.2.1 Description 93
4.4.2.2 Composition 93
4.4.2.3 Réaction de prise 94
4.4.2.4 Risque pour la santé 94
4.4.3 L'aluminium et les ciments verres ionomères (CVI) 96
4.4.3.1 Description 97
4.4.3.2 Composition 97
4.4.3.3 Réaction de prise 97
4.4.3.4 Risque pour la santé 98
4.4.4 Le dioxyde de titane et les implants dentaires 99
4.4.4.1 Description 99

4.4.4.2 Composition 99
4.4.4.3 Réaction en bouche 99
4.4.4.4 Risque pour la santé 99
4.5 Le MIH : une pathologie complexe 100
5 Prévention et solutions au cabinet 105
5.1 La prévention et le dépistage précoce 105
5.1.1 La grossesse 106
5.1.2 La petite enfance 107
5.2 Les moyens de protection 107
5.2.1 Les gants 107
5.2.2 Le masque et les lunettes de protection 109
5.2.3 La finition des matériaux 109
5.2.4 L'aspiration et le champ opératoire 109
5.2.5 Le matériel sans PE (Composites/Plastiques) 110
5.2.5.1 Le cabinet 110
5.2.5.2 Les instruments chauffés 110
5.2.5.3 Le fauteuil 110
5.2.5.4 Le matériel en bouche 111
5.2.5.5 Les matériaux de reconstitution 111
5.2.6 La ventilation 112
5.3 Les thérapeutiques par gradient 112
5.3.1 La fluoration 112
5.3.2 L'ICON® 113
5.3.3 Les matériaux de reconstitution directe et indirecte 113
5.3.4 La prothèse fixée 114
5.3.5 Les implants et la prothèse amovible 115
5.4 Les perspectives pour l'avenir 116
5.4.1 Tests de dosage efficaces 116
5.4.2 Filtres à PE et le contrôle de l'eau 117
5.4.2.1 L'eau consommée 117
5.4.2.2 L'eau rejetée 117
5.4.2.3 Le principe d'une station d'épuration 118
5.4.2.4 La limite des traitements actuels 119
5.4.2.5 L'eau évacuée par les cabinets dentaires 120
5.4.3 La piste de la chimie comme solution ? 121
5.4.4 L'adoption d'une réglementation forte face aux risques 121
5.4.4.1 Renforcer le contrôle méthodologique des études 121
5.4.4.2 Protéger les malades 121
5.4.4.3 Protéger les lanceurs d'alerte 121
5.4.4.4 Motiver à réduire l'utilisation de substances chimiques et PE 122
5.4.4.5 Améliorer l'information et l'affichage 122
5.4.4.6 Le début d'un changement dans la réglementation européenne : le règlement REACH 123
6 Conclusion 125
Références bibliographiques 129

Table des abréviations

AEE :	Agence Européenne de l'Environnement
AhR :	Récepteur à l'arylhydrocarbone
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSES :	Agence Nationale chargée de la Sécurité Sanitaire de L'alimentation, de L'environnement et du Travail
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
Bis-DMA :	Bisphénol A diméthacrylate
Bis-EMA:	Bisphénol A ethoxylate diméthacrylate
Bis-GMA :	Bisphénol A glycidyl-diméthacrylate
BPA :	Bisphénol A
CAR :	Constitutive androstane receptor
CIRC :	Centre International de Recherche sur le Cancer
CVI :	Ciment verre ionomère
CVIMAR :	Ciment verre ionomère modifié par adjonction de résine
DES :	Diethylstilbestrol ou distilbène
ECHA :	Agence Européenne des Produits Chimiques
EFSA :	Agence Européenne de Sécurité des Aliments
ER :	Récepteur aux œstrogènes
GR :	Récepteur aux glucocorticoïdes
HCSC :	High copper single composition
HEMA	Hydroxy-éthyl méthacrylate
MIH :	Hypominéralisation molaire et incisive
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PE :	Perturbateur endocrinien
POP :	Polluant organique persistant
PVC :	Polychlorure de vinyle
PXR :	Récepteur à la pregnane X
REACH :	Enregistrement, Evaluation et Autorisation des Substances Chimiques
SVHC :	Substances of very high concern (substances les plus préoccupantes)
TR :	Récepteur thyroïdien
UDMA :	Diméthacrylate d'uréthane

1 Introduction

De nos jours, l'espérance de vie, qui semblait pouvoir croître indéfiniment grâce aux progrès médicaux et à l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène, commence à stagner, ne respectant plus les prévisions des spécialistes de l'époque. Au contraire, l'espérance de vie en bonne santé régresse, accompagnée d'une recrudescence du nombre de cas de pathologies dégénératives et de cancers chaque année. L'environnement, saturé en produits chimiques (traitements, pollution) inexistants il y a encore une centaine d'années, semble être pointé du doigt comme étant une cause majeure dans les mécanismes d'étiopathogénie.

En effet, la notion de perturbation endocrinienne émerge. Un ensemble de substances manifesterait des conséquences potentielles multiples sur les populations avec lesquelles elles sont mises en contact. La nouveauté se trouve dans la présence d'effets à faible dose et l'importance de la période d'exposition. Aucune classification à ce jour ne répertorie la totalité de ces substances et les pouvoirs publics tâtonnent sur la manière de légiférer face à ce nouveau genre d'affection.

Les études se multiplient, rapportant des effets délétères sur l'écosystème mais aussi sur l'homme, avec une grande variabilité quant aux sites et à la gravité des pathologies engendrées. Ainsi, la sphère orale est une cible potentielle à l'activité de ces agents pathogènes. La prise en charge des conséquences s'inscrit désormais de manière pérenne dans notre exercice au cabinet.

L'objectif de ce travail est de faire un point sur les connaissances concernant la perturbation endocrinienne et ses conséquences sur la santé générale et bucco-dentaire. Dans une première partie, nous évoquerons les généralités concernant cette notion émergente et nous tenterons de répertorier les différentes molécules concernées. Puis nous aborderons les différents effets rencontrés suite à l'exposition à ces produits, sur l'ensemble de l'organisme et sur la sphère oro-faciale. Ensuite, nous traiterons le lien entre la perturbation endocrinienne et la médecine bucco-dentaire, entre l'exposition au cabinet et la présence de substances à risque pour le patient et le personnel soignant. Enfin, des solutions seront envisagées pour remédier aux problèmes en rapport avec ce phénomène, que ce soit lors du traitement ou en dehors.

Les références bibliographiques proviennent d'une recherche effectuée avec les moteurs de recherche Pubmed, Sudoc et Google en utilisant les mots clés suivants : endocrine, disruptor, effect, bisphenol, genistein, vinclozolin, pesticid, mercury, triclosan, dioxin, toxicity, oral, teeth, enamel, bone, salivary, muscle, in utero, human, child, dentistry, degradation.

2 La perturbation endocrinienne

2.1 Définitions

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la définition du mot perturbateur endocrinien (PE). Le problème se pose sérieusement avec les nombreux effets secondaires régulièrement découverts. En effet, sans définition unique, il est difficile de légiférer et d'imposer des règles encadrant la dangerosité de ces produits. Sa définition est en constant remodelage, de par les apports des récentes découvertes scientifiques et par les différences sémantiques selon les intérêts de la personne qui le définit. Il est probable que jamais n'émergera de définition universelle au vue des multiples modes d'action des substances concernées.

La première définition date de 1996. Elle a été présentée par l'Agence Américaine de Protection de l'Environnement cinq ans après l'avertissement d'un groupe de scientifiques américains lors de la déclaration de Wingspread de 1991. Un perturbateur endocrinien est un *« agent exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport, la liaison, l'action ou l'élimination d'hormones naturelles du corps, responsables du maintien de l'homéostasie, de la reproduction, du développement et du comportement » (1).*

La même année, l'Union Européenne adopta en décembre une définition quelque peu différente. *« Un perturbateur endocrinien est une substance étrangère à l'organisme qui produit des effets délétères sur l'organisme ou sa descendance, à la suite d'une modification de la fonction hormonale. »* Par cette différence, nous découvrons l'introduction du terme « effets délétères » qui pose le problème de la situation de la négativité, terme subjectif, et ouvre un débat infini. Il faut également se demander quelles sont les cibles de ces effets. (1)

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) les a définis comme des *« substances exogènes d'origine naturelle ou artificielle, ou un mélange de substances qui altèrent la(es) fonction(s) du système endocrinien et cause par conséquent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact ou de sa descendance. »* L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), organisme qui s'occupe de la gestion de ce problème en France, a reformulé cette dernière comme étant : *« Tout produit chimique susceptible d'interagir directement ou indirectement avec les systèmes endocriniens, et par voie de conséquence, de produire un effet sur ce dernier et d'impacter les organes et les tissus »* (1).

Les perturbateurs endocriniens regroupent des substances chimiques très diverses. Du fait de la multiplicité des domaines d'utilisation de ces produits, ils se retrouvent partout dans l'environnement quotidien. Il est à ce jour recensé 1409 substances ayant potentiellement ou de manière avérée un effet sur le système hormonal (2).

2.2 Rappels d'endocrinologie

2.2.1 Définition

« L'endocrinologie est la science qui étudie la physiologie et les pathologies hormonales, ainsi que leurs organes producteurs, les glandes endocrines et leurs traitements » (3).

De nos jours, la recherche se concentre sur les mécanismes d'actions hormonales, sur l'identification de la structure de ses récepteurs, la sécrétion de ses messagers, ainsi que sur leur mode de régulation fine. Elle procède également à des investigations dans le domaine des pathologies hormonales, qu'elles soient par rapport à la normale à tendances positives (hypersécrétion), négatives (insuffisance hormonale), ou qu'elles soient manifestées dans leur signalisation (dysfonction des récepteurs par exemple), en tentant de préciser les mécanismes moléculaires en cause. Enfin l'étude des maladies hormonales comprend les anomalies morphologiques des organes sécréteurs, même si l'activité n'est pas altérée.

2.2.2 Son action

Le système hormonal et le système nerveux central sont les deux grands systèmes de régulation de notre organisme. Les hormones sont primordiales pour l'ensemble des espèces animales et végétales. Elles jouent un rôle dans la croissance de ces dernières comme l'auxine. Elles contrôlent l'homéostasie de l'organisme afin de maintenir les fonctions et le développement normal face à un environnement en perpétuelle évolution. Ce tandem permet la régulation de la totalité des mécanismes physiologiques essentiels au bon développement et au fonctionnement normal des organismes vivants. Cependant, contrairement à la rapidité du système nerveux, son action est généralement plus lente variant de quelques minutes à plusieurs jours.

Les hormones contrôlent tout et ce, de manière très fine :

Fonctions	Hormones	Réponses
REPRODUCTION	Androgènes, œstrogènes, progestérone, hormones hypophysaires (LH, FSH, prolactine)	Production de gamètes, facteurs de croissance, lactation, gestation, instauration des caractéristiques secondaires et du comportement sexuel
CROISSANCE ET DEVELOPPEMENT	Hormones de croissance, hormones thyroïdiennes, insuline, glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, progestérone	Large action sur la croissance
MAINTIEN DE L'ENVIRONNEMENT INTERNE	Vasopressine, aldostérone, hormones parathyroïdiennes et prostaglandines	Contrôle du volume et de la pression artérielle, contrôle de la balance des électrolytes, contrôle des os, des muscles et de la graisse
DISPONIBILITE ENERGETIQUE	Insuline, glucagon, hormones thyroïdiennes	Régulation du métabolisme

Tableau 1 Les différentes fonctions nécessitant des hormones (4).

Les rythmes biologiques, la capacité de réaction face au stress et le comportement alimentaire sont également régulés par des hormones.

Les glandes endocrines communiquent les unes avec les autres pour former des boucles de rétroaction complexes qui régulent de nombreux processus physiologiques. Comme tout système de contrôle de l'homéostasie, la capacité de maintenir les paramètres physiologiques dans des limites normales est une fin. Cependant, lorsque cette capacité est dépassée par exposition aux produits chimiques, aux médicaments ou aux autres facteurs de stress environnementaux, des conséquences néfastes s'en suivent.

Les hormones sont classables en deux catégories, selon leur site d'action initiale :

- ❖ Les hormones hydrophiles capables d'interagir avec les récepteurs membranaires cellulaires. Ce sont principalement des structures peptidiques.
- ❖ Les hormones hydrophobes (lipophiles) traversant la bicouche membranaire lipidique et ainsi capables d'agir plutôt sur les récepteurs intracellulaires. Elles sont composées de noyaux aromatiques.

2.2.3 Les trois acteurs principaux.

✓ Les glandes endocrines : elles produisent les hormones qu'elles libérèrent en faible quantité dans la circulation sanguine ou à proximité des cellules qui les synthétisent. Elles sont constituées d'un ensemble de cellules plus ou moins homogènes.

✓ Les hormones : elles agissent comme des messagers chimiques. Elles délivrent une information à un ou plusieurs endroits de l'organisme, là où se trouvent leurs récepteurs. Elles établissent les communications entre les divers organes et tissus afin de réguler les fonctions physiologiques ou les activités comportementales.

✓ Les récepteurs hormonaux : ils reçoivent le message chimique. Ce sont des protéines complexes, portées par les membranes des cellules ou à l'intérieur de celles-ci, pouvant reconnaître de manière spécifique une hormone. Ils traduisent le message en une réponse physiologique précise et appropriée.

Chaque hormone possède un récepteur qui lui est spécifique, et même parfois plusieurs. Des hormones peuvent également agir à de multiples niveaux, les récepteurs étant alors exprimés dans de nombreuses localisations différentes. L'œstradiol en est un exemple avec ses récepteurs présents dans l'organe génital, le cerveau, l'hypophyse, les glandes mammaires, les os et même les parois des vaisseaux sanguins. Bien sûr les effets divergent selon la localisation, permettant ainsi la stimulation de la croissance osseuse ou la prolifération cellulaire dans la glande mammaire.

Une hormone agit à la manière d'une clef sur une serrure avec son récepteur par une reconnaissance tridimensionnelle parfaite. Ainsi, par analogie, n'importe quelle hormone ne peut interagir avec n'importe quel récepteur. Ce principe a été appelé par le professeur Jacques Young « la spécificité du signal ». La réponse est hautement spécifique sinon des messages parasites seraient interceptés. Cependant, de nos jours, sous l'impulsion de l'intervention en 1996 de Théo Colborn, zoologiste, de multiples polluants se sont montrés capables d'interagir avec ces récepteurs pourtant si spécifiques. La communauté

scientifique, si catégorique sur le fonctionnement hormonal, ne comprend toujours pas comment certaines molécules radicalement différentes sur le plan structurel des hormones qu'elles remplacent, peuvent interagir avec leurs récepteurs.

Le système endocrinien est tellement stable que nous partageons depuis des millions d'années un fonctionnement quasi identique avec de nombreuses espèces comme la souris ou encore le poisson (figure 1).

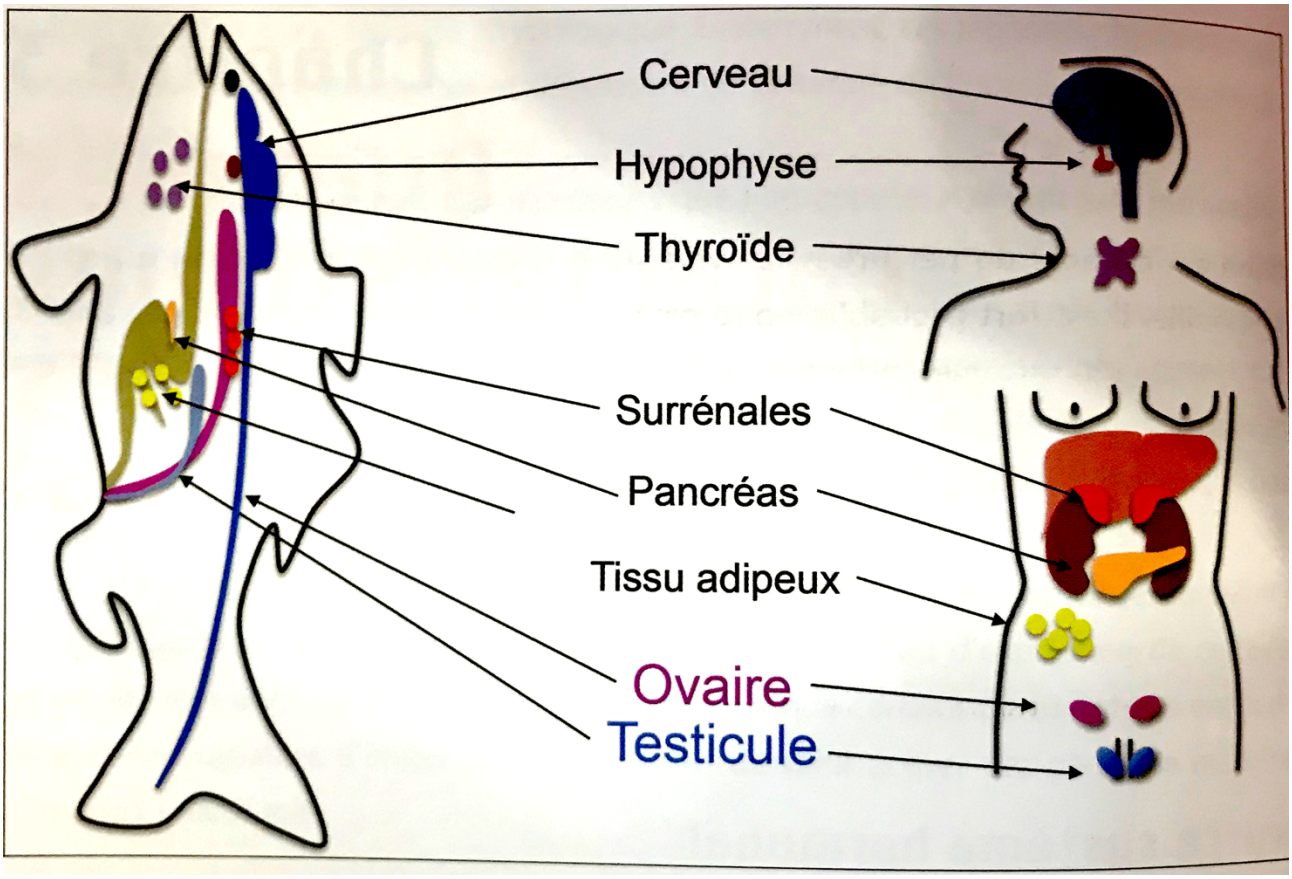


Figure 1 Conservation au fil de l'évolution des glandes endocrines, comparaison entre le poisson et l'homme (1)

2.2.4 Les récepteurs hormonaux

Ce sont des structures protéiques capables de reconnaître et de fixer de façon spécifique une hormone particulière ou un groupe d'hormones. Un changement de conformation de ces derniers s'observe alors après la fixation de l'hormone sur le site de liaison, induisant une réponse biologique par leur site effecteur. Ils sont spécifiques, réversibles, saturables et ont une affinité particulière. Plusieurs types de récepteurs endocriniens sont distingués, dont deux bien identifiés, présentés sur la figure 2.

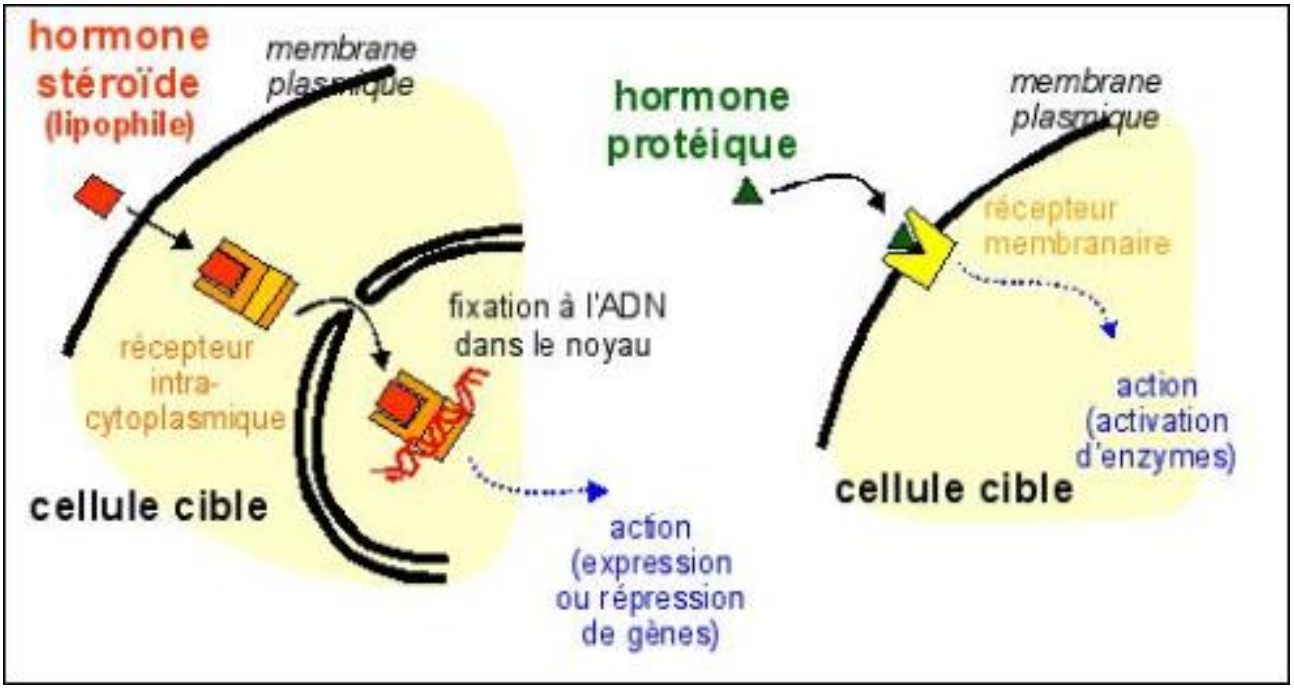


Figure 2 Les deux types de récepteurs hormonaux (5)

2.2.4.1 Les récepteurs membranaires

Ce groupe est caractérisé par leur affinité aux protéines hydrophiles incapables de pénétrer dans la cellule (hormones polypeptidiques et catécholamines). Elles ne peuvent donc transmettre leur message sans leurs récepteurs. Ils comportent trois domaines : intracellulaire, transmembranaire et extracellulaire. Trois familles sont distinguables :

- Les récepteurs couplés aux protéines G.
- Les récepteurs à activité enzymatique (ex : récepteur à insuline).
- Les récepteurs ionotropiques.

2.2.4.2 Les récepteurs intracellulaires

Ils constituent un grand groupe de récepteurs pour les hormones lipophiles. Leur changement de conformation est observé par dimérisation avec un modulateur, après interaction avec leur hormone spécifique. Cela permet leur passage dans le noyau, la liaison à un élément de réponse spécifique sur le promoteur d'un gène cible donné et la régulation de l'expression de ce dernier.

Il existe à ce jour environ quarante-huit récepteurs intracellulaires, classés en trois groupes en fonction de leurs ligands correspondants :

- Les récepteurs de type I pour les hormones stéroïdes (ex : récepteurs aux œstrogènes (ER) ou encore aux glucocorticoïdes (GR)…)
- Les récepteurs de type II (ex : récepteurs thyroïdiens (TR)…)
- Les récepteurs de type III : les récepteurs orphelins qui n'ont pas de ligand spécifique connu, dont font partie les « pregnan X receptor » (PXR ou SXR) et le « constitutive androstane receptor » (CAR).

Le ligand du récepteur à l'aryl hydrocarbone (AhR) est également inconnu. Cependant ce dernier est très intéressant car impliqué dans de nombreuses réactions où les PE peuvent intervenir (« 250 ligands dont 75 dioxines » (6)). La fonction, classiquement décrite dans la littérature, est la régulation des enzymes du métabolisme des xénobiotiques. C'est un facteur de transcription des gènes (7).

2.2.5 Les différentes glandes et leurs actions

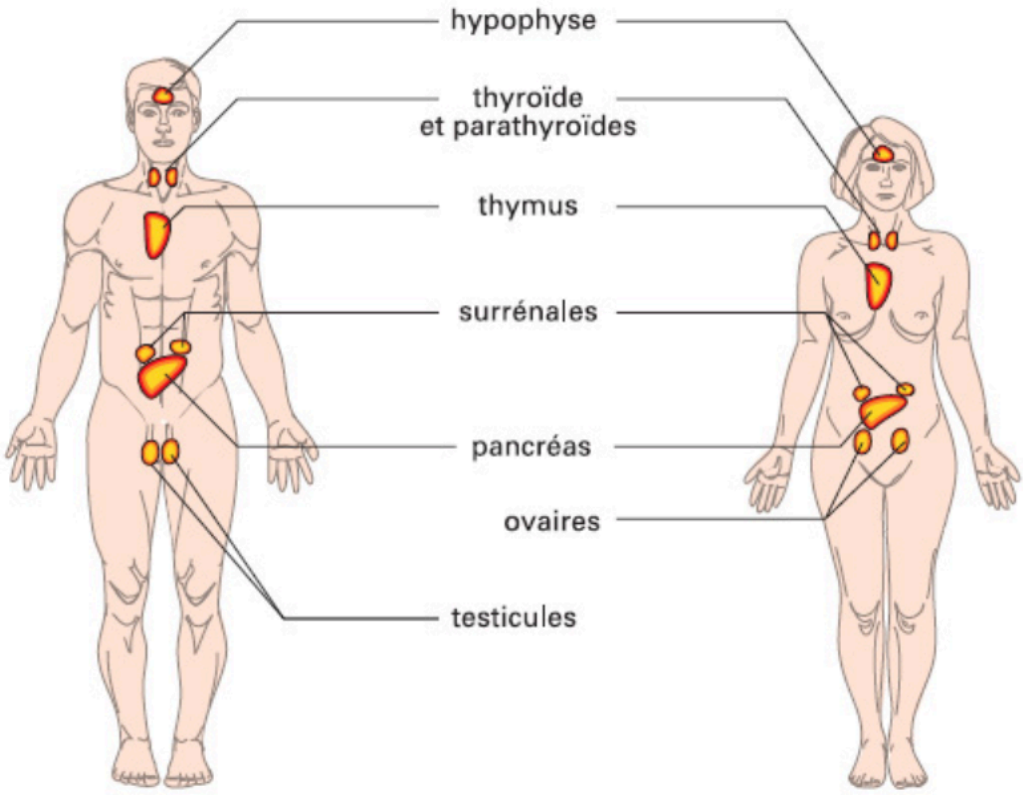


Figure 3 Les différentes glandes endocrines humaines (sources INRS) (5)

2.2.5.1 La glande pinéale

Cette glande participe à la régulation des rythmes biologiques. Elle se situe au centre du cerveau. Elle est contrôlée par le noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus et produit de la mélatonine. Elle est également appelée l'horloge biologique chez les mammifères. Chez les vertébrés, l'excrétion se produit la nuit. Elle a une action sur un grand nombre de mécanismes selon un rythme circadien de 24h : le sommeil, les activités motrices, les régulations hormonales, la température corporelle. C'est pourquoi, lorsque nous voyageons, l'organisme a besoin de temps pour s'adapter.

2.2.5.2 Le cerveau

Il peut être considéré comme une glande à part entière. En effet, il produit deux types d'hormones :

- celles qui une action locale comme la dopamine, le glutamate, la sérotonine ou encore l'adrénaline. Cette dernière est considérée comme un neurotransmetteur ici. Elles peuvent également être produites par des glandes périphériques, comme pour les glandes surrénales et la production de noradrénaline.
- celles qui ont une libération systémique par voie sanguine et une action périphérique. Elles sont produites alors par une sous partie du cerveau : l'hypothalamus.

2.2.5.3 Le complexe hypothalamo-hypophysaire

L'hypophyse est reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire. Elle se compose de diverses cellules sécrétrices qui libèrent une demi-douzaine d'hormones. Elle joue un rôle fondamental dans l'homéostasie du corps en connectant les glandes endocrines entre elles, engendrant une véritable symphonie hormonale.

Mais le véritable chef d'orchestre est l'hypothalamus. Il régule l'hypophyse lui-même par des neuro-hormones. C'est un véritable thermostat endocrinien. Il est capable de doser et corriger les signaux chimiques permettant de commander la conversation entre l'hypophyse et ses congénères, en fonction des besoins. Il fait le lien entre le système nerveux central et le système endocrinien. Il intervient également dans la reproduction, les comportements sexuels, l'allaitement, le maintien de la température corporelle, la réponse au stress, la prise alimentaire et l'équilibre hydrominéral.

L'hypothalamus est cependant une cible privilégiée pour certaines hormones telles que les stéroïdes sexuels, imités par de nombreux PE. L'altération de ses fonctions par des xénobiotiques est donc régulière.

Enfin, l'organisation, la localisation et la fonction de cette glande ont été extrêmement conservées au cours de l 'évolution des vertébrés. Son importance est telle, que la plupart de hormones qui y sont synthétisées sont semblables, voire identiques chez tous les vertébrés.

2.2.5.4 La thyroïde

Elle se trouve sur la partie antérieure du cou et excrète principalement deux hormones apparentées (T3 et T4). Leurs effets sont essentiels dans la croissance et le développement, dans le métabolisme des graisses, des sucres et des protéines ainsi que dans la régulation de la température corporelle et du rythme cardiaque.

Elle joue un rôle primordial dans le développement cérébral embryonnaire. Cependant plusieurs classes de PE et certains métaux lourds comme le plomb et le mercure sont capables d'interférer avec la signalisation thyroïdienne. Les conséquences sur le neurodéveloppement sont alors importantes.

2.2.5.5 Le thymus

Le thymus est une glande vestigiale chez l'adulte. Elle permet, lors de l'enfance, de mettre en place le système immunitaire et de réguler les rythmes biologiques.

2.2.5.6 Les glandes surrénales

Au nombre de deux, elles sont placées au sommet des reins. Elles permettent de gérer les situations de stress. Par la production de leur médulla, elles sont la principale source de catécholamines de l'organisme (adrénaline et noradrénaline). Leurs cortex excrètent quant à lui diverses hormones dont le cortisol. De plus, elles produisent de l'aldostérone et certains androgènes pouvant jouer un rôle lors de la grossesse. Leur action sur la concentration sanguine en minéraux les rend vitales.

2.2.5.7 Le pancréas

Cette glande est très étudiée pour sa pathologie affectant la régulation de la glycémie, autrement appelé diabète, de plus en plus répandue dans les populations. Elle excrète naturellement de l'insuline et du glucagon, en plus de produire des enzymes digestives. Il existe deux types de diabète qui se déclarent de manière totalement différente. Le diabète de type 1 se caractérise par un défaut de production d'insuline et se manifeste généralement pendant l'enfance. Le type 2 correspond à un problème de perte de sensibilité des récepteurs à cette hormone et apparaît plus tardivement dans la vie du patient.

2.2.5.8 Le tissu adipeux

Ce tissu, constitué en majeure partie d'adipocytes ,est identifiable comme une glande car il produit plusieurs hormones, notamment la leptine qui contrôle la sensation de satiété. Certains PE (des PCB, des phtalates, des pesticides, des tributylétains et des dioxines) sont suspectés d'être obésogènes car ils conduisent à des dysfonctionnements du tissu adipeux.

2.2.5.9 Les glandes génitales

Elles regroupent les testicules et les ovaires. Leurs productions hormonales permettent l'apparition des caractères sexuels masculins (poils, voix, développement d'organes...) et féminins (seins…). Elles procèdent en parallèle à la gamétogenèse. Selon le sexe, leurs hormones vont avoir différentes cibles.

L'œstradiol intervient sur la croissance, le système nerveux central, les fonctions de reproduction, la menstruation, les tissus conjonctifs, les os, les vaisseaux sanguins et le foie. La progestérone assure le bon déroulement de la grossesse. La testostérone va avoir un impact sur la production des spermatozoïdes, la libido et les caractères sexuels secondaires masculins. Il est à noter que l'œstradiol se retrouve chez les mâles également.

Ces glandes peuvent être affectées lors de leur développement mais également lors de leur fonctionnement.

2.3 Rappels d'embryogenèse

2.3.1 Définition

L'embryogenèse correspond au développement de l'individu, de la fécondation ayant entrainé la création d'un zygote à la naissance de l'individu.

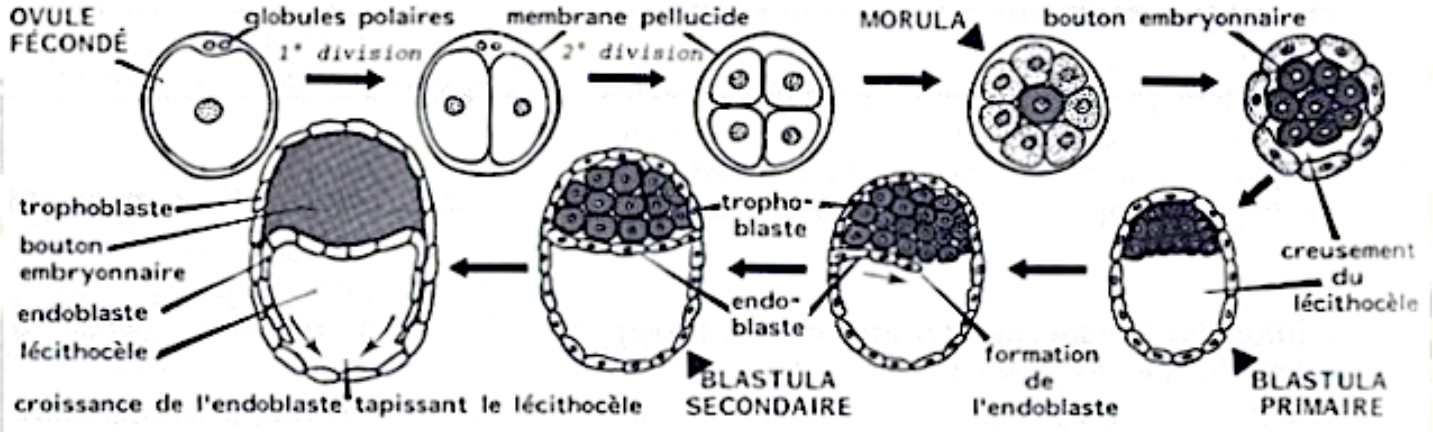


Figure 4 Les premiers stades de l'embryogenèse (8)

2.3.2 Déroulement succinct

Lors de la mise en contact des deux gamètes, la fécondation puis l'embryogenèse débute. L'œuf néoformé (zygote présenté en figure 4) se segmente et passe par le stade de morula, puis celui de blastula la deuxième semaine. Deux feuillets cellulaires apparaissent, l'ectoderme et l'endoderme, avec une orientation dorso-ventrale. Ensuite débute le stade de la gastrula avec la polarisation céphalo-caudale de l'embryon. Un troisième feuillet embryonnaire s'insinue entre les deux initiaux, le chordo-mésoderme. A ce moment, les bases du futur fœtus sont déjà posées. L'endoblaste engendrera l'arbre respiratoire, le tube digestif et les glandes associées. L'ectoderme donnera le système nerveux central, le revêtement cutané et le mésenchyme cervico-céphalique. Le chordo-mésoderme deviendra l 'ensemble du squelette et les muscles associés, le système cardiovasculaire, les reins et le tissu conjonctif (9).

Au 21ème jour, la plaque neurale se forme au centre de l'ectoblaste. Elle engendre la formation de la gouttière, puis du tube neural. Ses cellules auront un rôle inducteur essentiel dans le développement des ébauches faciales. De son côté, le chordo-mésoderme produit la chorde dorsale, soutien primitif de l'embryon. Il donne naissance également au mésoderme, siège de la formation des arcs branchiaux (10) au niveau céphalique, qui évolueront en massif facial par la suite.

Lors de la 4ème semaine, la formation de la face débute autour du stomodeum (bouche primitive). Les bourgeons primitifs apparaissent :

- Le nasofrontal : il donne les quatre bourgeons nasaux primitifs et les placodes olfactives lors de la 5ème semaine.
- Les maxillaires supérieurs : ils proviennent du 1er arc branchial.
- Les mandibulaires : ils se souderont très rapidement sur la ligne médiane et proviennent également du 1er arc branchial.

La prolifération et la fusion des différents bourgeons engendrent la face primitive au terme de la septième semaine d'embryogenèse (figure 5).

Dès le début du 2ème mois de l'embryogenèse, des cellules de la crête neurale migrent dans le premier arc branchial. Elles se différencient alors par interaction avec l'ectoderme pour former les lames primitives, futurs germes dentaires.

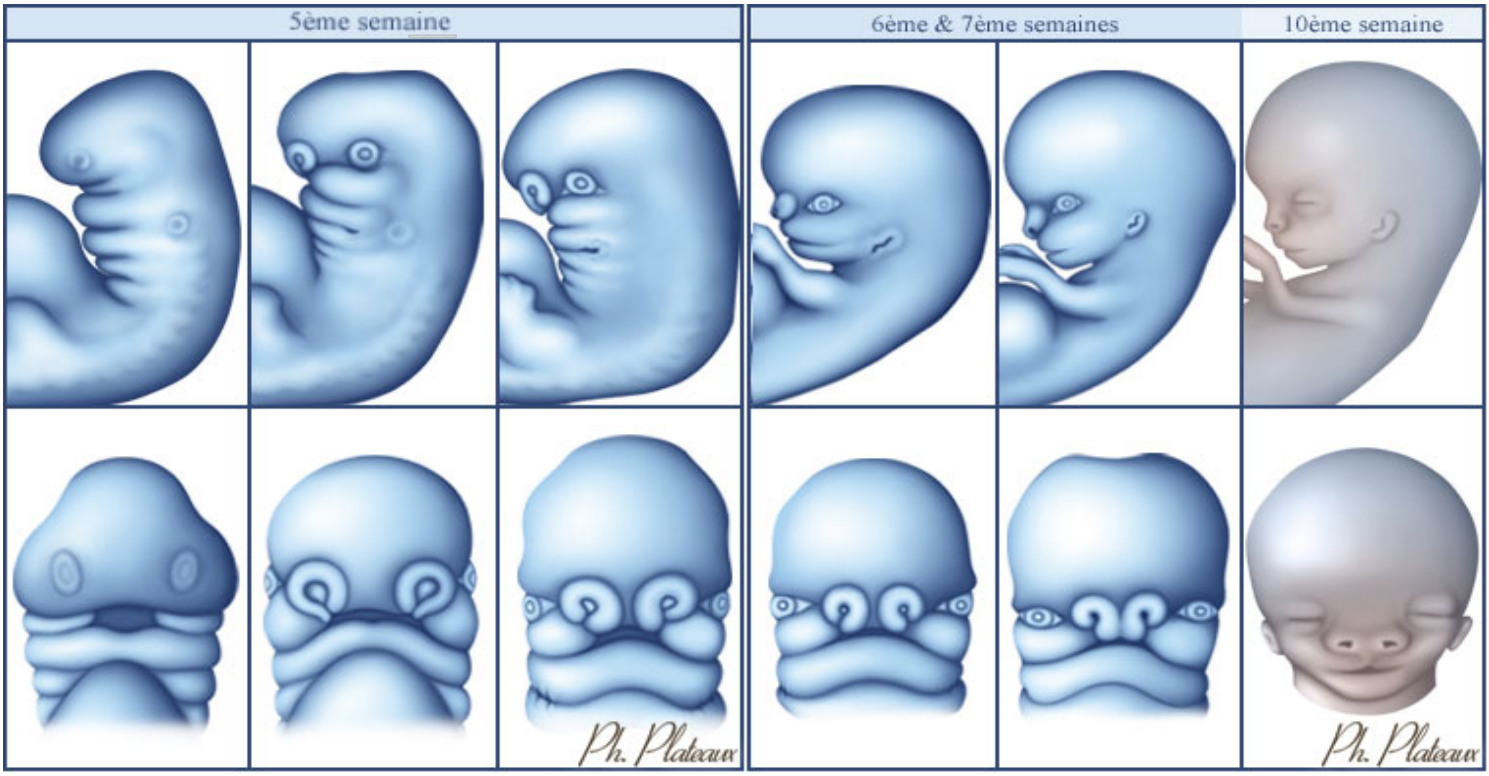


Figure 5 Les arcs branchiaux et la formation de la face (11)

2.3.3 Les risques d'une altération de l'embryogenèse

Lors de l'embryogenèse, la moindre intervention aura des conséquences majeures, voire létales, sur l'être en formation. Chaque événement rentre dans une succession précise de phénomènes, aboutissant à la venue au monde d'un individu « normal ». La tératogénicité est l 'ensemble des phénomènes altérant l'embryogenèse. Elle peut survenir après l'exposition à un agent physique (hyperthermie, radiothérapie), à un agent infectieux (virus de la rubéole, *toxoplasma gondii*, *cyto-mégalo-virus*) ou à un(des) agent(s) exogène(s) (chimique(s), naturelle(s), etc.) (9). Les PE sont capables d'avoir des effets sur l'embryogenèse par leur pouvoir hormonal et rentrent dans la catégorie des agents exogènes. Chaque organe se forme à une période bien précise. La notion de période d'exposition est indispensable dans l'étude des effets sur l'embryogenèse et sera décrite plus tard dans cet ouvrage.

2.4 Cadre légal (non exhaustif)

2.4.1 En France

De nombreux événements peuvent être relatés concernant la législation française sur les PE. Concernant le BPA, ce n'est qu'à la fin de l'année 2008 que le changement débutera, au Canada. Les effets nocifs à des doses infinitésimales sont connus et prouvés, mais l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), tout comme l'Europe,

campent sur leurs positions. En effet, les données de consommation quotidienne des bébés sont inférieures aux seuils fixés (pourtant bien trop élevés pour n'avoir aucun effet). De nombreuses études ont été par la suite effectuées, attestant d'effets sur la population. Des campagnes d'information ont été mises en place par les scientifiques pour atteindre les pouvoirs publics. Après deux ans de négociations et d'évaluation de la situation, les positions des ministères de la santé et de l'écologie ont évolué et après avoir affirmé l'innocuité du BPA dans l'environnement, ils interdisent sa présence dans les biberons des nourrissons en 2010. En 2012, l'interdiction est étendue aux contenants alimentaires, pour être applicable en 2015, soit sept ans après les canadiens. Les tickets de caisse ont suivi le même chemin. La pollution générée par leur recyclage engendrait un déversement de quantités importantes de BPA dans l'environnement. Cela provoquait une accumulation non négligeable de cette substance dans de nombreux produits censés en être exempts. Ils contaminaient directement par contact épidermique et muqueux, mais aussi indirectement par les boues des eaux de stations de recyclage qui se déversent dans les eaux extérieures et inondent l'environnement.

Pour illustrer la faible réactivité des autorités sanitaires, l'exemple de l'interdiction des insecticides néonicotinoïdes est flagrant. L'ensemble de la sphère scientifique a reconnu dès 2012 les effets désastreux de ces derniers. Ils ont un effet non seulement sur les invertébrés, mais également sur les vertébrés malgré la différence de récepteurs. Ce n'est que le 23 juin 2016, que l'Assemblée Nationale a voté l'interdiction de ces derniers à partir du 1er septembre 2018. Cependant, une dérogation de portée générale jusqu'en 2020 est assortie à cette loi. Elle permet aux industriels de poursuivre leur commerce au dépend de la santé des nombreuses populations d'insectes pourtant si importantes à l'équilibre de l'écosystème.

2.4.2 En Europe

De son côté, l'UE a adopté dans un premier temps en 2002 une définition produite par le Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques (IPCS). Puis après de longues tergiversations et une condamnation de la Cour Européenne de Justice, elle a présenté le 15 juin 2016 sa proposition de définition des PE, se basant sur la précédente. Elle les présente comme des substances :

- *Qui ont des effets indésirables sur la santé humaine*
- *Qui agissent sur le système hormonal*
- *Pour lesquelles un lien de causalité doit exister entre l'effet indésirable et le mode d'action*.

Cette proposition pose de nombreux problèmes et représente une régression par rapport à l'état des connaissances scientifiques actuelles. Nous assistons à de gros changement dans cette définition :

- La disparition du principe de précaution pourtant si cher à l'Europe
- Le positionnement bien trop haut de la barre discriminatoire entre les substances ayant un effet avéré sur l'homme, et les innombrables substances pour lesquelles des études présentent des rapports inquiétants mais pas de preuves suffisantes.

Le pouvoir des lobbies industriels semble s'étendre dans toutes les strates de l'administration et des hautes instances européennes. L'obtention du délai de trois ans pour sortir une définition des PE dans les biocides, et ce malgré une condamnation de la Cour Européenne de Justice en décembre 2015, en est un exemple. Jusqu'à la fin juin 2017, cette proposition a été rejetée par les votes de la Suède, du Danemark et de la France notamment. Ils estimaient que les citoyens ne seraint pas assez protégés par celle-ci.

Le 4 juillet 2017 a été annoncée la validation du texte proposé par la Commission Européenne. La France a assoupli, sous la houlette du nouveau ministre Nicolas Hulot, ses exigences face à l'Allemagne en échange de l'incorporation dans la définition des substances à réglementer, les PE suspectés et les PE avérés (12). Cependant, de nombreux points posent problème avec la proposition votée. Les PE présumés ne sont toujours pas pris en compte et le niveau de preuve exigé par l'idée d'«effets indésirables » décrite dans la définition adoptée est trop difficile à atteindre. La difficulté d'obtenir les études suffisantes sur les multiples biocides sur le marché reste élevée. De plus, la législation actuelle ne portera que sur les pesticides et biocides mis sur le marché européen, et non sur les différents PE observés dans les divers matériaux et objets du quotidien. Enfin, l'Allemagne a obtenu la dérogation de laisser sur le marché les biocides qui ont un mode de fonctionnement de type perturbateur endocrinien sur leurs cibles. Ceci semble être une aberration car leur action ne semble pas restreinte uniquement à ces dernières (13).

D'autre part, l'Autorité Européenne de la Sécurité des Aliments (EFSA), chargée de l'évaluation des risques dans le domaine alimentaire en Europe, fait l'objet régulièrement de vives critiques. Elle est soupçonnée de collusion avec le milieu de l'industrie et de conflit d'intérêt. Les rapports entre l'EFSA et le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) sont de plus en plus tendus depuis 2015. Leurs avis divergent, notamment sur le glyphosate. La Commission Européenne a prolongé une nouvelle fois l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce pesticide dans l'Union Européenne pour une durée de 18 mois.

Elle prouve une nouvelle fois son incapacité à légiférer sur le sujet. Au mois d'octobre 2017, il a été évoqué une nouvelle fois, par le ministre de l'écologie français, la mise en place d'une prolongation de son AMM européenne pour trois années supplémentaires au minimum. Elle est censée permettre à la recherche de trouver une alternative viable à ce produit peu onéreux et répandu. Cela se déroule bien sûr en ayant connaissance des effets délétères sur la population et les agriculteurs plus particulièrement. Ce délai engendre actuellement l'indignation des manifestants anti-PE, mais aussi celle de ceux qui exigent une durée plus grande encore (les agriculteurs par exemple).

L'Agence Européenne de l'Environnement (AEE), donnant un avis « fiable et indépendant » aux institutions européennes a publié en 2013 un second tome d'un rapport intitulé « *Signaux précoces, leçons tardives »*. Elle énonce les multiples cas où les avertissements ont été écartés ou ignorés, au point que l'impact sur l'environnement et la santé soit inéluctable. « A ce titre, l'histoire du bisphénol A ressemble à celle de l'amiante, des PCB et du distilbène® (DES)» (14).

2.4.3 Dans le monde

Il faut s'interroger sur le changement de fonctionnement du principe de précaution pourtant si cher à la communauté scientifique quant à la manière d'appréhender les PE étudiés ces dernières années. Auparavant, lorsque des effets étaient démontrés sur certaines espèces animales, ces derniers faisaient office de preuves et de précurseurs quant à la régulation des substances concernées pour l'homme. Pour les PE, de multiples rapports sortent de par le monde sans engendrer le moindre mouvement radical des pouvoirs publics tel que :

- La suppression de ces produits
- La suppression de leur AMM
- L'instauration de campagnes d'informations sur les réels dangers des produits rencontrés tous les jours.

Le pouvoir des lobbies semble énorme dans un monde où l'économie est régie par les grandes industries, dont celle de la chimie.

L'OMS reste l'organisme ayant la plus grande capacité de récolte d'informations et de comparaisons de l'incidence des PE. Par ses branches en charge de diverses pathologies comme le cancer, elle est amenée à être l'impulsion d'un changement de vision sur la toxicité à l'échelle mondiale.

2.5 Classification des perturbateurs endocriniens (non exhaustive)

2.5.1 Les différentes catégories

2.5.1.1 Les substances naturelles

2.5.1.1.1 Les hormones naturelles

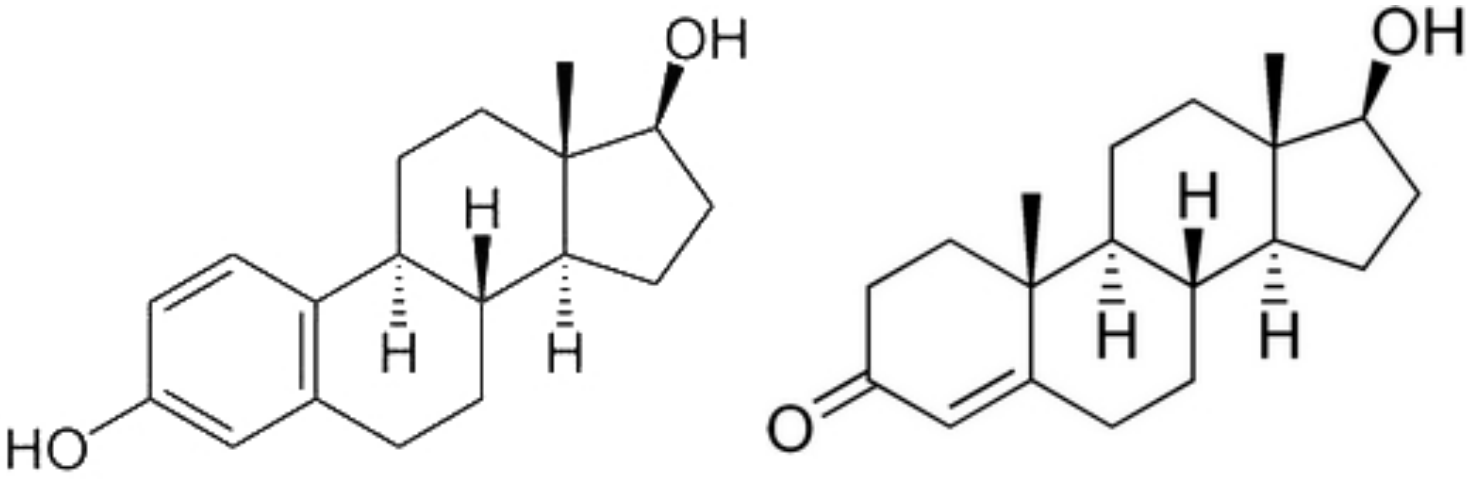


Figure 6 Molécules de l'œstrogène et de la testostérone (15)

Les hormones naturelles sont produites dans le corps : œstrogènes, testostérone, progestérone, hormones thyroïdiennes, insuline, etc. Elles sont rejetées par nos organismes dans les urines et les fèces. Elles circulent ensuite dans les eaux qui se trouvent au contact de ces rejets. L'excrétion hormonale animale est énorme, surtout aux abords des fermes de bétail. Nous disposons de très peu de données quant à leur biodégradation, leur présence dans l'environnement (sol, eau) et leur impact potentiel sur la faune et l'homme. Certaines bactéries de l'environnement et des intestins seraient capables de transformer les hormones stéroïdiennes, mais leur activité reste insuffisante pour pallier, de manière complète et rapide, la quantité rejetée.

2.5.1.1.2 Les hormones naturelles fabriquées par les plantes

Les plantes produisent également des hormones telles que les isoflavones (soja), le resvératrol (raisin et le vin). Les phyto-œstrogènes peuvent avoir des effets de type œstrogénique ou anti-œstrogénique. On en retrouve à diverses concentrations dans les germes de luzerne, le soja, le pois chiche, le froment, etc. L'organisme humain est capable de décomposer facilement et d'excréter rapidement ces substances. Cependant, existe-t-il un risque dans le cas d'une surconsommation de ces aliments ? Par exemple, comparé aux autres végétaux, le soja est un aliment particulièrement riche en isoflavones. Chez les consommateurs (tofu, soja ajouté, yaourt etc.…), les doses absorbées passent du

microgramme au milligramme par jour. L'analogie structurale avec l'œstradiol et sa demi-vie plus longue augmentent son pouvoir de perturbateur avéré.

Exemple : la génistéine

La génistéine est une molécule appartenant à la catégorie des phyto-œstrogènes, de la famille des flavonoïdes, sous classe des isoflavones. Elle est trouvable naturellement dans certaines plantes (soja, luzerne, pois chiches, etc.) (16). Elle compte parmi les hormones les plus actives, employée parfois dans une complémentation hormonale par phytothérapie après la ménopause.

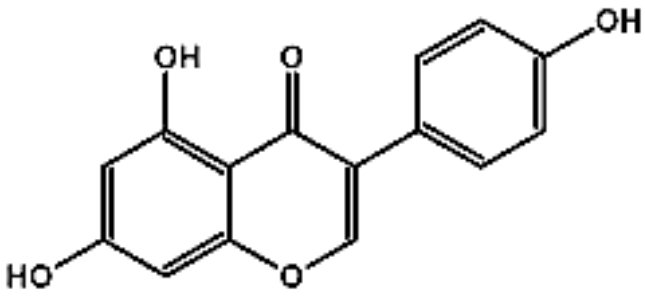


Figure 7 Molécule de génistéine (17)

Elle présente plus particulièrement une affinité pour ERα et ERβ. Selon la concentration de génistéine, un effet œstrogénique ou anti-œstrogénique est décrit dans la littérature (18). Elle présente des effets bénéfiques sur certains organes comme une densité minérale osseuse plus élevée chez l'homme (19,20), mais aussi des effets controversés comme le cancer du sein.

2.5.1.1.3 Les mycotoxines

Par le biais de champignons poussant sur les plantes, il existe aussi une production de mycotoxines (ex : la zéaralénone). Elles peuvent avoir une activité œstrogénique. Cela se produit généralement après les récoltes céréalières, si les conditions de conservation ne sont pas correctes comme une trop grande humidité. La zéaralénone résiste à la flore bactérienne lors de la digestion animale. Elle altère la reproduction en mimant les œstrogènes une fois dans le sang, se stocke dans les graisses animales (tissu adipeux, lait) et devient un potentiel risque pour l'homme. L'exposition n'est donc pas uniquement réalisée lors de la consommation céréalière et celle de ses dérivés (21). Elle ne représente cependant pas un risque cancérigène pour l'homme, car après des études poussées, elle a été classée par le CIRC dans la classe 3 des substances non classables comme cancérogènes en 1993 (22).

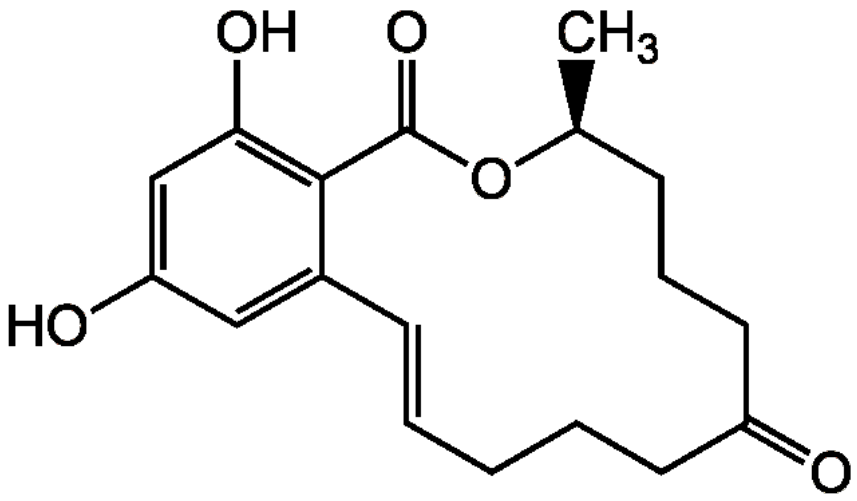


Figure 8 Molécule de zéaralénone (23)

2.5.1.2 Les substances synthétiques

2.5.1.2.1 Les substances chimiques utilisées pour leur effet hormonal

Elles sont structuralement similaires, voire identiques aux hormones naturelles et peuvent être qualifiées de xéno-œstrogènes. Elles comprennent les contraceptifs oraux (éthinylœstradiol(EE2), mestranol (MeEE2), mifépristone ou RU486), les traitements hormonaux de substitution contre l'infertilité, la stérilité, la ménopause ou encore les cancer hormono-dépendants comme le 4-hydroxytamoxifène (OH-Tam). Les produits pharmaceutiques comme le DES (diethylstilbestrol) ou encore certains additifs alimentaires pour animaux spécialement conçus pour agir sur le système endocrinien et le moduler sont également classés dans cette catégorie.

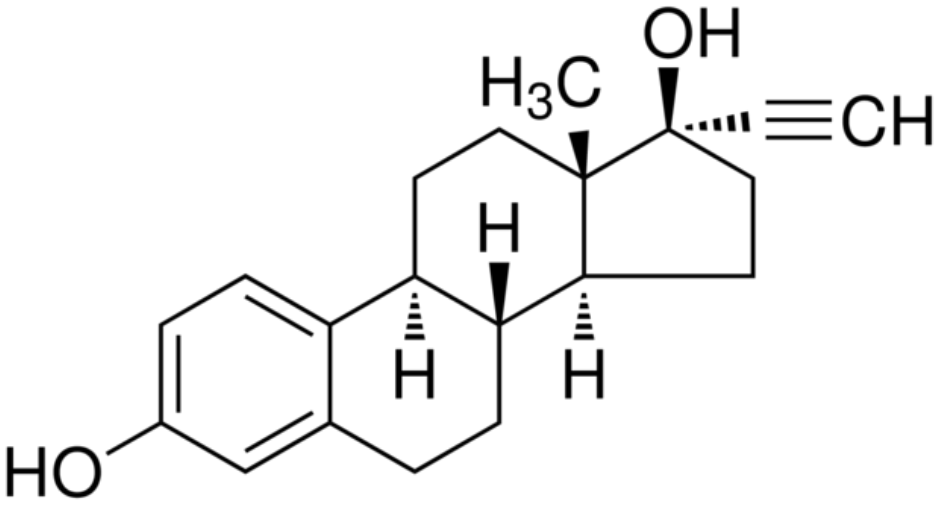


Figure 9 Molécule d'éthinylœstradiol (24)

2.5.1.2.2 Les substances anthropiques à effet PE prouvé non désiré

Elles comprennent les substances chimiques conçues pour être utilisées dans l'industrie (produits d'entretien industriels par exemple), l'agriculture (pesticides) et les biens de consommation (additifs des plastiques par exemple). Leurs effets sur le système endocrinien ne sont pas intentionnels. Elles incluent aussi des substances chimiques, sous-produits de fabrication industriels, comme les dioxines et les métaux lourds. En effet, ces derniers présentent une activité œstrogénique (plomb, mercure, cuivre, cobalt, cadmium).

2.5.2 Classement des familles chimiques à effet PE non désiré

2.5.2.1 Tableau récapitulatif (non exhaustif)

Il est impossible de faire un rapport complet de l'ensemble des substances ayant une activité de type PE. Cependant, voici les principales substances évoquées lors des études de perturbation endocrinienne, qu'elles soient interdites ou encore en circulation. Nous développerons par la suite certaines familles par zones d'exposition.

Famille	Source potentielle	Exemple
Pesticides organochlorés	Pollution permanente, stockage	DDT®, dieldrine®, chlordane®, lindane®, aldrine®, endrine®, toxafène®, mirex®, hexachlorobenzène®, chlordécone®, endosulfan® heptachlore®
Autres pesticides (organophosphorés, etc.)	Agriculture, entretien des parcs et des jardins	Chlorpyrifos®, néonicotinoïdes, atrazine, pyréthrines®
Dérivés phénoliques dont les alkylphénols	Désinfectants, plastiques, cosmétiques, détergents, pesticides	Bisphénol A, parabènes, triclosan, nonylphénol®
Phtalates	Plastiques, cosmétiques	DBP, DEHP, DHCP
Hydrocarbures aromatiques polycycliques halogénés :		
Retardateurs de flamme bromés	Tapis, équipements électriques, revêtements de sol, mobiliers	Les polybromodiphényléthers (PBDE)
Polychlorobiphényles (PCB)	Transformateurs électriques, lieux de stockage	Arochlor®, pyralène (209 congénères)
Dioxines (PCDD) et furanes (PCDF)	Incinérateurs, incendies	2,3,7,8TCDD (et 220 congénères pour les dioxines)
Autres Hydrocarbures aromatiques polycycliques	Sources de combustion : fumées de cigarette, émissions des moteurs diesels, incendies	Benzo(a)pyrène
Produits perfluorés	Abaisseurs de tension de surface	PFOS, PFOA (utilisé dans la fabrication du téflon PTFE)
Organoétains	Peintures de bateaux, antifongiques, antiparasitaires et désinfectants	Tributylétains, Hydrocarbures aromatiques polycycliques
Métaux	Amalgames dentaires, environnement, alimentation	Plomb, aluminium, cadmium, chrome, cobalt, nickel, mercure, dioxyde de titane, etc.

Tableau 2 Les grandes familles de perturbateurs endocriniens (données personnelles)

Sont soulignés les polluants organiques persistants (POP), considérés comme à bannir lors de la convention de Stockholm, ratifiée par 178 pays et l'UE en 2004.

Les PE surlignés en pointillés sont inclus depuis peu dans la liste de Stockholm. Ils sont également à bannir de nos produits, leurs effets étant trop dangereux pour l'environnement et/ou l'homme.

2.5.2.2 Les pesticides omniprésents dans l'environnement

Il s'agit de toute substance ou mélange de substances servant à empêcher, détruire, repousser des organismes indésirables, plantes ou animaux, pour l'agriculture ou l'hygiène publique. Ils peuvent être d'origine chimique ou biologique. Cette grande famille comprend des herbicides, des fongicides, des biocides, des insecticides… rassemblés en deux catégories :

- Les agents phytosanitaires : ils servent à protéger les végétaux. La France est le troisième consommateur mondial après les Etats-Unis et le Japon, première de loin en Europe. Les grandes familles chimiques sont :
  - Les organophosphorés
  - Les organochlorés
  - Les carbamates
  - Les triazines
- Les biocides, souvent résumés comme substances à usage non agricole, subdivisés eux-mêmes en quatre grands groupes :
  - Les désinfectants
  - Les produits de protection
  - Les produits de lutte contre les nuisibles
  - Les autres produits biocides

Leurs effets (non exhaustifs) :

- Cancérogène
- Mutagène
- Reprotoxique
- Neurotoxique (exemple : blocage de l'acétylcholine estérase)
- Problèmes sur l'ensemble de l'appareil digestif
- Hépatotoxique
- Diminution de la fertilité
- Impact sur la croissance
- Tératogène sur les organes sexuels (cryptorchidie, hypospadias, micropénis…).
- Obésogène

Famille	Exemple	Usage
Organochlorés	DDT®, Chlordane®, Lindane®, Heptachlore®, Aldrine®, Chlordécone®, Dieldrine®, Endrine®, Mirex®, Toxafène®	Insecticides
Organophosphorés	Malathion®, Parthion®, Chlorpyrifos®, Diazinon®	Insecticides
Pyréthrinoïdes	Pyréthrine®, Cyfluthrine®, Alléthrine®, Transfluthrine®	Insecticides
Carbamates	Carbofuran®, Carbaryl®, Oxamyl®, Propoxur®	Insecticides
Triazines	Atrazine®	Herbicides
Phénoxy herbicides	2,4-D, MCPA, 2,4,5-T	Herbicides
Néonicotinoïdes	Gaucho®, Cruiser®, Actara®, Proteus®	Insecticides
Aminophosphonates	Glyphosate®	Herbicides
Pyridines	Paraquat®	Herbicides

Tableau 3 Les principales familles de pesticides (données personnelles)

Le 13 juillet 2017, la France fit basculer l'Europe vers une politique plutôt permissive suite à la modification de sa position concernant la ratification de la définition des PE et sa signature. Elle a alors présenté sa propre liste de produits ayant une AMM française pouvant contenir des substances à activité PE. Elle ne concerne cependant que les pesticides et se présente sous la forme de deux listes non exhaustives (quasiment 1600 produits déjà) qui seront remises à jour régulièrement :

« *La liste des biocides susceptibles de contenir des substances perturbatrices endocriniennes* » : 966 produits recensés à ce jour.

« *La liste des produits phytosanitaires susceptibles de contenir des substances perturbatrices endocriniennes* » (25) : 583 produits recensés à ce jour.

Exemple : la vinclozoline

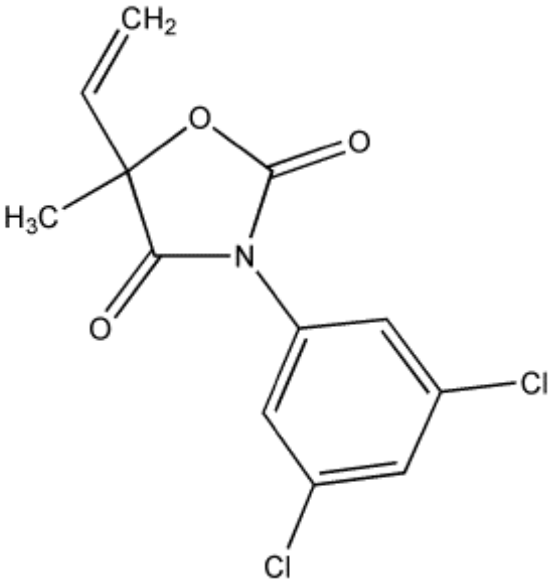


Figure 10 Molécule de vinclozoline (26)

Cette molécule, auparavant employée comme fongicide dans les vignes et les vergers, présente un caractère reprotoxique par son action anti-androgénique sur la testostérone (mais pas seulement). Elle s'hydrolyse en milieu acqueux pour donner deux métabolites qui présentent une activité de PE. Elle est interdite en France depuis 2005, mais est toujours employée dans certains pays, surtout dans les exploitations viticoles. L'exposition humaine résulte principalement des résidus de traitement phytosanitaires de fruits et légumes consommés, provenant majoritairement de l'importation.

2.5.2.3 Les hydrocarbures aromatiques polycycliques : l'exemple des dioxines

Les dioxines regroupent les polychlorodibenzo-para-dioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF). Elles appartiennent à la grande famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Elles sont généralement produites lors du processus de combustion et exposent la population à de très faibles doses. Mais nous sommes exposés toute notre vie, à cause de leur omniprésence dans l'écosystème (air, eaux, sols et sédiments aquatiques, animaux). Elles sont très liposolubles et bioaccumulables. Pour l'homme, elles entraînent une exposition majeure via la chaîne alimentaire.

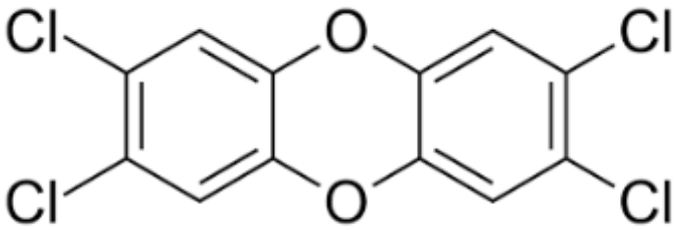


Figure 11 Molécule de la dioxine de Seveso (2,3,7,8 tetrachlorodibenzodioxine) (27)

De nombreuses études ont été effectuées suite à l'exposition accidentelle de populations, afin de comprendre les effets sur l'organisme. Une intoxication, aiguë ou chronique, présente des effets variables inter-espèces (mal connus) et inter-individuels dans une même population. Des effets communs ressortent tout de même comme la perte de

poids et d'appétit, l'atrophie du thymus, l'hémorragie gastro-intestinale, avec une atteinte fréquente de la peau, du foie et du système endocrinien. Les dioxines furent un des premiers PE à être étudié et suspecté comme ayant un impact dans l'organogenèse dentaire, avec principalement des défauts de minéralisation, rendant les patients plus sensibles à la maladie carieuse.

C'est par le récepteur AhR que les dioxines impactent l'organisme. Leur liaison initie « *une cascade d'événements impliquant différentes voies de signalisation (protéines kinases, phosphatases)* » (6). Par la même occasion, une protection contre les effets négatifs est possible si le sujet ne produit pas le récepteur, ou en produit une souche résistante.

Leurs effets :

- Chloracné
- Immunotératogène
- Hépatotoxique
- Cancérogène
- Reprotoxique
- Diabétogène

2.5.2.4 Les agents plastifiants

Depuis les années 50, l'utilisation du plastique a explosé dans tous les secteurs, provoquant un envahissement dans notre environnement au quotidien. Or ces matériaux libèrent des substances dans l'environnement. De nombreux effets leur étant attribués sont découverts chaque jour. L'ensemble des déchets plastiques se retrouvant dans l'environnement sous forme macroscopique, mais également microscopique par leur dégradation, sature l'écosystème et s'installe dans toutes les strates. Ils apportent leurs effets PE de façon chronique pour des centaines, voire des milliers d''années. Même si la dégradation de certaines substances PE est rapide, elle se trouve compensée par la quantité rejetée. Certaines parties des océans du globe se trouvent être le théâtre de l'accumulation de déchets plastiques, renommées « continents de plastique » (28). Certains pays légifèrent donc pour l'interdiction des plastiques progressivement afin de stopper cette surproduction délétère pour la planète.

❖ Les phtalates

Les phtalates sont des additifs permettant d'obtenir plus de souplesse dans les plastiques. Ils sont retrouvés dans le polychlorure de vinyle (PVC) en particulier (90% de leur utilisation). Ils sont omniprésents et chaque phtalate a des usages, des propriétés et des

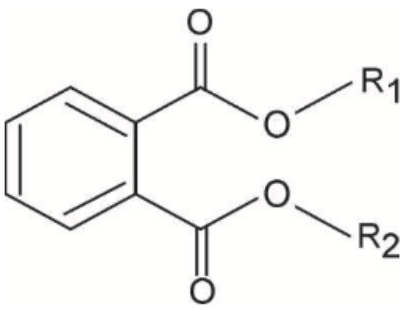


Figure 12 Molécule de base des phtalates (29)

effets propres sur la santé. Il se trouvent sous forme non liés aux plastiques. Ils sont absorbés principalement par ingestion (migration aisée dans les corps gras, haute solubilité même dans l'eau), par inhalation (stagne dans son environnement d'évaporation) et par voie cutanée (plus lente). Le di(2-éthylhexyl) phtalate (DEPH), omniprésent autrefois, fait partie des nombreux phtalates aujourd'hui interdits. Il était en lien avec de nombreuses pathologies. Une restriction récente a été votée : la présence désormais interdite de certains phtalates dans les jouets pour enfants et dans les substances de nettoyage employées dans les métiers liés à la petite enfance.

Leurs effets :

- Mutagène
- Cancérogène
- Reprotoxique
- Liens avec : asthme, troubles de l'hyperactivité, cancer du sein, obésité, diabète de type 2, faible QI, problèmes comportementaux, problèmes de neurodéveloppement, autisme, problèmes de fertilité masculine.

❖ Le bisphénol A (BPA) et ses dérivés

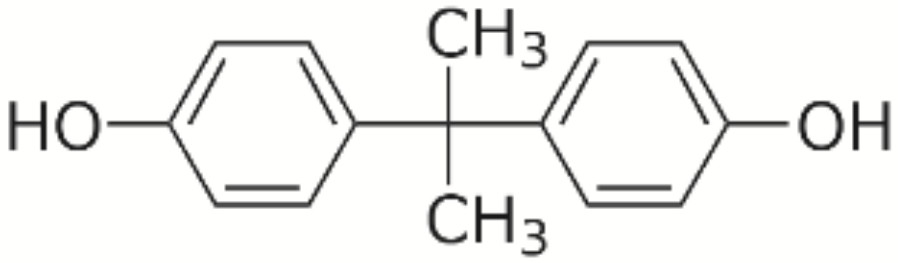


Figure 13 Molécule de BPA (30)

La grande famille des bisphénols comprend de nombreux protagonistes dont son plus célèbre, le BPA. Il existe également des petits nouveaux, introduits sur le marché pour répondre à la demande de substitution de ce dernier comme les bisphénols S et F. Ils entrent dans la fabrication de polycarbonates (biberons translucides), de résines époxy (revêtement interne des boites de conserve), du papier thermique (BPA interdit en France depuis janvier 2015 donc substitué), de résines polyesters.

Le BPA, étudié dans les années 30 en tant qu'hormone de synthèse, a été délaissé au profit du DES. Il a vécu une seconde jeunesse quand les industriels l'ont

incorporé dans les matériaux plastiques dans les années 60. Il a été utilisé massivement dans les récipients en polycarbonate, en améliorant leurs propriétés de résistance. Bien plus tard, une polémique sur les biberons pour bébé en plastique (polycarbonate) verra le jour, conduisant à son interdiction. Cependant, il est présent partout : jouets, téléphones, lunettes, objets en PVC, aux papiers thermosensibles (normalement inexistant de nos jours car supprimé de la grande distribution, mais parfois remplacé par des bisphénols S et F qui ont aussi une action œstrogénique reconnue), boîtes de conserve, substances ignifugeantes et résines composites dentaires.

Son action hormonale est connue depuis plus de 80 ans. La communauté scientifique s'active pour alerter les politiques sur les nombreux effets de cette molécule. Mais les alternatives proposées semblent présenter les mêmes effets négatifs sur le développement de l'appareil génital masculin (31). Le problème vient de la liaison faible entre le contenant (les résines époxy) et ces PE (les bisphénols). De plus, la condensation est généralement incomplète et génère alors une libération de PE lors du vieillissement et lors d'un contact avec un produit chaud ou au pH non neutre. Même si cette molécule rapidement dégradée par notre organisme perd son action hormonale, son omniprésence dans notre environnement quotidien génère un véritable risque par son action œstrogénique chronique. Son caractère lipophile lui permet de s'accumuler dans les graisses et la capacité de métabolisation des xénobiotiques des jeunes enfants étant plus faibles, une concentration plus importante est constatée chez ces derniers.

Son omniprésence est telle que le bisphénol A est retrouvé chez 95% de la population, jusque dans le cordon ombilical et le liquide amniotique, générant ainsi un problème insoluble pour l'étude comparative de ses effets. Nous ignorons combien nos parents et grand-parents ont été exposés. Les effets transgénérationnels sont par conséquent difficiles à quantifier. Pour Stéphane Foucart : « La norme n'est donc plus la norme ; la norme est devenue la norme chimique. Il n'y a plus de population contrôle. Il n'y a plus suffisamment d'hommes et de femmes libres de bisphénol A. Il n'y a plus de comparaison possible, plus de référence. Plus de preuve » (32).

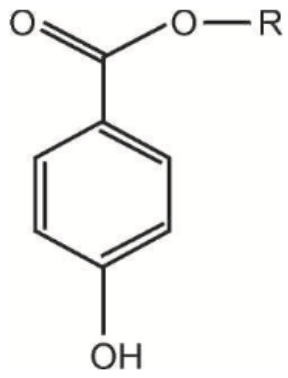
Leurs effets (non exhaustifs) :

- Diminution de la fertilité masculine et féminine
- Tératogène sur les organes sexuels primaires et secondaires
- Perturbation du neurodéveloppement et troubles cognitifs
- Troubles comportementaux
- Cancérogène
- Interaction avec l'axe thyroïdien (non compris pour le moment)
- Obésité et diabète de type 2
- Augmentation du risque cardiovasculaire
- Hépatotoxicité (33).

2.5.2.5 Les produits cosmétiques

❖ Les parabènes

Les parabènes sont des esters de l'acide parahydroxybenzoïque. Ils ont des propriétés antibactériennes et antifongiques. Ils sont utilisés comme conservateurs, jusque dans l'alimentation. Ils peuvent engendrer des cassures de l'ADN et une dégradation de la fonction des mitochondries. De plus, ayant une faible activité œstrogénique, certaines agences ne souhaitent pas les réguler. Mais la multiplicité de ces derniers et leur omniprésence en font des PE non négligeables.



Leurs effets :

- Troubles de la fertilité masculine
- Lien avec la prédisposition à l'obésité (34)
- Cancer du sein (controversé).

Figure 14 Molécule de base semi-développée des parabènes (29)

❖ Les crèmes solaires et filtres ultraviolets

Ils sont indispensables pour protéger des inconvénients d'une exposition aux UVB, pourtant nécessaires à petite dose pour la production de vitamine D. La couche d'ozone s'amenuisant, ils sont amenés à être de plus en plus employés, mais restent principalement utilisés au début des beaux jours. Les filtres UV peuvent être organiques, avec des oxydes de métaux sous forme de nanoparticules (dioxyde de titane, aluminium) ou composites, compliquant la donne. Ils sont nombreux à avoir une action œstrogénique. Certains ont même été décrits anti-androgéniques et anti-progestagéniques.

Leurs effets :

- Altérations morphologiques de l'appareil reproducteur
- Retards de puberté
- Altération du comportement sexuel
- Troubles de la fertilité
- Interférence avec l'axe thyroïdien.

❖ Le triclosan

C'est un composé aromatique chloré proche du BPA, des dioxines et des pesticides organochlorés. Il est utilisé en tant que conservateur principalement pour son action antibactérienne et antifongique. Il est toujours suspecté d'exercer une action œstrogénique et/ou anti-androgénique, non confirmée à ce jour.

Ses effets (chez les rongeurs et les amphibiens) :

- Diminution de la testostérone plasmatique et de la production de sperme chez les mâles
- Blocage du métabolisme des hormones thyroïdiennes
- Risque accru d'allergie
- Altération par dépression de la fonction musculaire avec pour cible privilégiée le cœur (35).

❖ Les sels d'aluminium

Ils appartiennent à la famille des métalloœstrogènes (36) de par leur affinité avec les récepteurs à l'œstrogène. Ils sont souvent rencontrés dans les déodorants, entraînant une application cutanée chronique. Des dérivés d'aluminium peuvent être retrouvés dans notre pratique quotidienne également.

Leurs effets :

- Cancer du sein (peu documenté pour le moment)
- Génotoxicité à forte de dose de l'aluminium
- Neurotoxicité en favorisant la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer (peu documenté pour le moment) (1)
- Neurotoxicité après la vaccination en cas de prédispositions génétiques (controversé).

❖ Les nanoparticules

Ce nouveau genre de particules, produites volontairement ou non, a des applications innombrables. Cependant, elles semblent avoir aussi des effets PE sur l'organisme. Elles semblent également faciliter l'absorption de certains PE dans la cellule une fois qu'elles les ont pénétrées. Nous y sommes exposés par voie respiratoire, digestive et cutanée (exemple : les crèmes solaires contiennent des nanoparticules de dioxyde de titane). Les nombreuses études disent tout et son contraire, mais sont assez peu documentées quand il s'agit d'exposition à faible dose (32).

Leurs effets suspectés :

- Altération de la reproduction chez les deux sexes
- Atteinte du système nerveux central
- Atteinte du système immunitaire.

2.5.2.6 Les produits pharmaceutiques

❖ Les résidus de pilules contraceptives œstrogènes et progestérones

Ces molécules sont retrouvées dans les eaux usées. Elles se déversent dans l'ensemble de l'environnement, sous forme résiduelle et/ou initiale, par l'excrétion des sujets traités (humains ou animaux). Leur très forte activité hormonale les rend susceptibles d'affecter l'ensemble de l'environnement, à des doses parfois très faibles. Ce phénomène fut observé en Angleterre sur des poissons mâles qui se sont retrouvés à produire des protéines féminines (vitellogénine) et ont subi parfois une inversion sexuelle (37).

Leurs effets (observés chez les poissons et les amphibiens) :

- Tumeurs hépatiques
- Modification du comportement sexuel
- Modification du comportement natatoire et alimentaire.

❖ Paracétamol, aspirine, ibuprofène, diclofénac

Ces médicaments sont employés pour traiter les symptômes légers de nombreuses maladies et douleurs. La consommation mondiale augmente en permanence. Des prélèvements biologiques ont apporté la preuve de présence de ces molécules dans l'organisme alors même qu'elles n'avaient pas été absorbées récemment. Une incidence environnementale grave a été rapportée concernant , l'anti-inflammatoire « diclofénac ». Cette substance a également une AMM

vétérinaire dans certains pays européens et serait responsable du risque d'extinction de nombreux oiseaux de proie de par le monde.

Leurs effets (chez l'homme) :

- Corrélation avec les malformations congénitales sexuelles masculines
- Risques de fausses couches (controversé)
- Inhibition de la production de testostérone.

❖ Les métaux lourds

Ces métaux, déjà considérés comme préoccupants par les instances environnementales, ont vu leur classification modifiée. Ils sont désormais considérés comme PE à faible dose, car ils interfèrent avec différents mécanismes de signalisation hormonale, surtout sur l'axe thyroïdien et l'axe sexuel. Parmi eux se trouvent le plomb, le cadmium, l'arsenic et le mercure. Ce dernier se trouve aisément dans nos assiettes via la consommation de poisson, ou directement en bouche par son utilisation dans les amalgames dentaires.

Leurs effets (chez l'homme) :

- Accumulation dans le cerveau, les os, les reins, les poumons et le tissu graisseux
- Perturbation de l'activité cellulaire (possible mort de celle-ci)
- Inflammations aiguës et chroniques
- Formation de radicaux libres oxydants
- Neurotoxicité
- Cancérigène
- Altération des capacités motrices et cognitives lors de l'exposition in utero au mercure (38).

❖ Les antidépresseurs

La population sous antidépresseurs ne cesse de croître. Leur excrétion s'effectue sous forme classique ou de métabolites. Elle n'est pas assez compensée par les stations d'épuration, entraînant une pollution inquiétante des eaux mondiales. Par exemple, la fluoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, est retrouvée dans les eaux de surface, mais également dans les canalisations. Elle entraîne une ingestion involontaire à faible dose de cette dernière lors de la consommation d'eau courante.

Ses effets (chez l'homme et sur la faune) :

- Inhibition de la libido
- Inhibition du comportement de fuite
- Troubles du neurodéveloppement si exposition intra-utérine (anxiété, dépression).

2.6 La pharmacocinétique

2.6.1 L'absorption

Les PE sont partout. Ils se retrouvent dans les différents compartiments environnementaux (atmosphère, biosphère, lithosphère et hydrosphère), que la pollution soit récente ou ancienne. Cependant, une contamination ancienne laisse d'autant plus le temps aux substances de se disperser au-delà de leur site primaire d'exposition.

Ainsi, selon le type de polluant, ils peuvent être inhalés et pénétrer l'organisme par les vaisseaux sanguins pulmonaires, ou bien être ingérés et traverser la barrière digestive par l'ensemble du tube digestif (estomac, intestin, colon…). Des polluants sont retrouvés directement dans toute notre alimentation, naturellement (phyto-œstrogène) ou artificiellement par migration de PE venant des emballages et par traitement lors de la production (pesticides, médicaments…).

Une voie est cependant à ne pas négliger, celle de l'absorption sublinguale (39). Elle permet une mise en circulation immédiate sans filtre initial hépatique contrairement à la voie digestive. Cela la rend encore plus dangereuse. Les PE pénètrent les nombreux vaisseaux situés sous la langue et passent ainsi directement dans le sang.

Il est apparu dernièrement que les matériaux dentaires employés dans les reconstitutions (foulées principalement) pouvaient diffuser des substances par les tubuli dentinaires, allant parfois jusqu'à exposer la pulpe camérale. Celle-ci se trouve directement en relation avec la circulation sanguine. Les monomères de bisphénol A glycidyl-diméthacrylate (Bis-GMA) des composites, constitués en partie de BPA (40), font partie de ces substances à risque pour ce nouveau type d'exposition.

L'exposition par voie sanguine est possible dans deux cas de figure :

- ✓ Lors de traitements chirurgicaux et médicaux par injection avec du matériel contenant des PE
- ✓ Lors de la vie fœtale par le cordon ombilical. Il faut préciser que la barrière placentaire entre la mère et le fœtus, qui habituellement retient les bactéries et les virus, présente de nombreuses faiblesses face à diverses substances telles que le tabac, l'alcool et de nombreux PE (exemple : le DES).

Enfin, l'exposition peut être tout simplement réalisée par la voie cutanée, avec les nombreux produits appliqués sur notre corps au quotidien et/ou les objets avec lesquels nous sommes en contact.

2.6.2 L'élimination

2.6.2.1 La dégradation

Le foie est « l'organe antipoison » du corps humain. L'ensemble de ce qui est ingéré et absorbé par voie cutanée se retrouve filtré par ce dernier. Il a la capacité de dégrader par de multiples enzymes les polluants circulant dans le sang, avec un débit de près de 2000 litres par jour. Les éléments toxiques sont fragmentés, inhibés afin d'être dégradés plus facilement par les cellules. Il ne faut surtout pas imaginer que le foie a la capacité de pallier autant d'apports qualitatifs et quantitatifs différents de PE. Notre environnement est de nos jours saturé de ces derniers.

2.6.2.2 Le stockage

Certains PE sont liposolubles. Ils vont se retrouver stockés dans nos réserves de graisse au lieu d'être évacués par les voies excrétrices. Même si la personne est mince, du tissu graisseux se trouve partout dans notre organisme (moelle osseuse, gaine de myéline des nerfs, cœur, foie, rein…). En effet, présent en quantité raisonnable, il a une utilité démontrée. Il est ainsi déconseillé de maigrir fortement si la personne a été exposée à des doses toxiques de PE. Ceux-ci, libérés au cours de la fonte de la masse graisseuse, peuvent avoir des effets délétères sur certains organes, comme le cerveau avec les PCB, fortement bioaccumulables.

Les principaux PE liposolubles sont les retardateurs de flamme bromés (PBDE), les composés perfluorés (PFC, PFOA), les dioxines, les métaux lourds et les PCB

2.6.2.3 L'excrétion

Les PE non liposolubles sont donc hydrosolubles. Après une circulation dans la voie sanguine d'environ 12 heures, quelques transformations hépatiques et un filtrage rénal, ils sont excrétés par les urines. Cela signifie qu'il faudrait être exempt de toute exposition plus de douze heures avec ces derniers afin d'avoir une absence de perturbation hormonale. L'excrétion peut se faire également par les selles (excrétion de PE liposoluble possible), mais aussi par le lait maternel, la salive et la sueur. La sueur est un indicateur primordiale d'exposition au BPA, largement sous-estimé auparavant (41). Les phtalates, le bisphénol A, les parabènes et la benzophénone sont des exemples de PE hydrosolubles.

2.6.3 Caractéristiques des PE

2.6.3.1 Une spécificité

Un perturbateur endocrinien a un effet « cellule–spécifique » ou « tissu–spécifique ». Il ne va pas affecter toutes les cellules ou tous les organes de la même manière. Il affecte seulement celles et ceux qui sont sensibles aux hormones données ou une famille d'hormones (1).

2.6.3.2 Des effets à faible dose

En 2001, suite à la demande de l'Agence de Protection Environnementale aux Etats-Unis (EPA), un groupe de scientifiques s'est réuni dans le cadre d'un programme de toxicologie nationale afin d'évaluer l'effet des PE à faible dose. Le groupe définit les effets à faible dose comme :

- Tous les changements biologiques se produisant dans la gamme des expositions humaines typiques
- Ou tous les changements se produisant à des doses inférieures à celles habituellement utilisées dans la norme des évaluations toxicologiques classiques (42).

Pourtant, le débat persiste quant à l'existence de ces effets à faible dose. Les toxicologues ont un paradigme de dose-réponse totalement différent des endocrinologues. Les pathologies autrefois découvertes historiquement par exposition à forte dose ne sont plus à débattre. Cependant, un faisceau de plus en plus grand d'études épidémiologiques témoigne d'une augmentation de prévalence de certaines pathologies, corrélé avec de faibles concentrations de PE dans l'environnement. Il est à noter que les effets à faible dose ne peuvent être prédits à partir des effets à forte dose, car la réaction classique d'effet dose-réponse décrite n'est pas respectée avec les PE.

Il est d'ailleurs possible de faire un parallèle avec l'activité controversée de l'homéopathie, sans pour autant que les mécanismes de celle-ci ne soient mis à jour. Selon les toxicologues, les doses infinitésimales contenues dans ces médicaments ne devraient pas pouvoir entraîner d'effets. Mais l'effet placebo ne suffit pas à expliquer le fonctionnement de cette branche de la médecine. La perturbation endocrinienne était jusqu'à il y a peu de temps incomprise et à effet variable selon les personnes exposées, mais ce domaine est désormais en pleine exploration scientifique.

2.6.3.3 Des fenêtres de vulnérabilité

Une exposition à faible dose de PE affecte l'organisme plus fortement si cela se déroule lors de certaines « fenêtres critiques du développement » pendant lesquelles il est extrêmement sensible. Il a été décrit trois périodes de vulnérabilité durant lesquelles la précision et la finesse des messages hormonaux ne doivent pas être altérées : la conception, la vie intra-utérine et la puberté. Théo Colborn, zoologiste, résumait cette caractéristique des PE ainsi : « c'est la période qui fait le poison » (43). L'exemple du DES est parfait pour illustrer ces périodes. Il présente un maximum de toxicité entre la 6ème et la 17ème semaine de grossesse. Chaque substance a bien sûr une période de toxicité qui lui est propre lors de ces « fenêtres de vulnérabilité ».

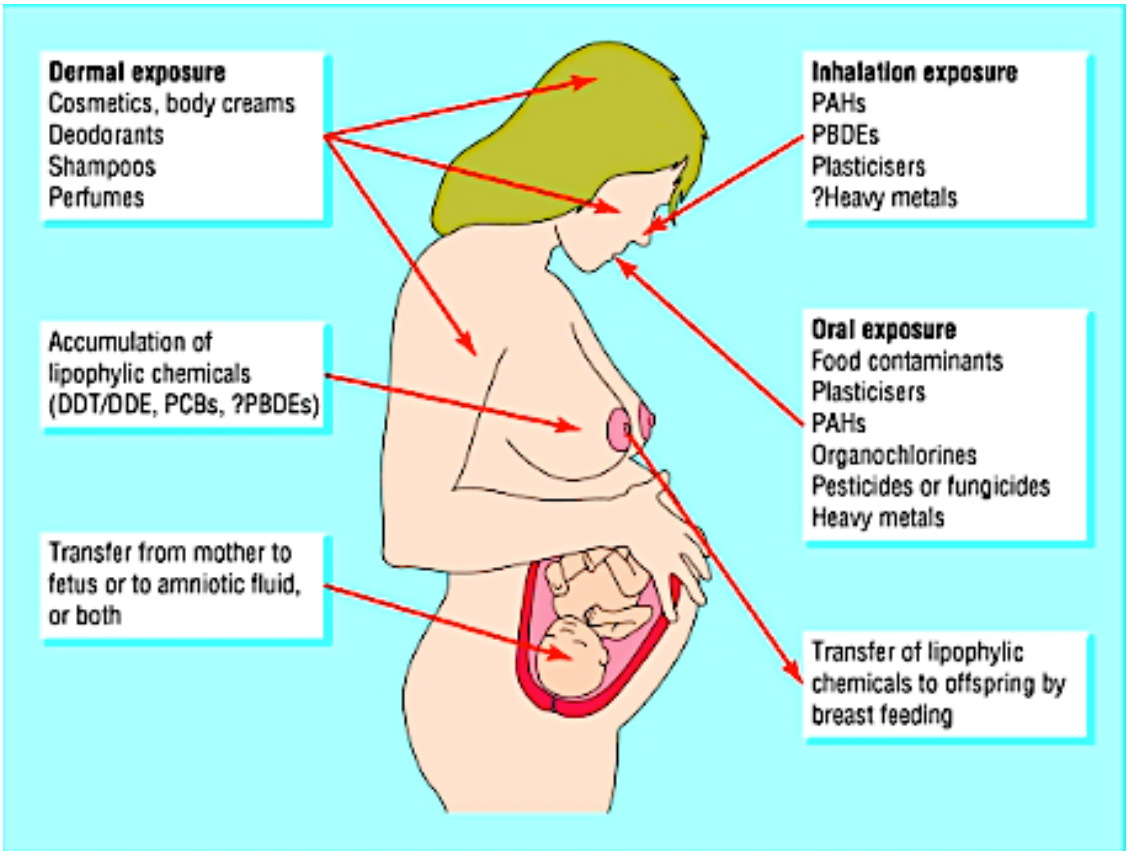


Figure 15 Les voies d'expositions de la femme enceinte et du fœtus in utero (44)

La barrière fœto-placentaire est perméable à de multiples substances chimiques. Des études ont rapporté la présence de BPA sous forme active dans le placenta et le liquide amniotique chez l'homme. Ainsi, le fœtus en développement subit davantage de conséquences par l'exposition de sa mère qu'un adulte lambda. L'exposition est d'autant plus importante par l'omniprésence croissante des substances PE d'année en année, ainsi que par le contact potentiel avec la future mère. (figure 15)

De même, la barrière hémato-méningée protégeant le cerveau face aux substances chimiques circulantes, est beaucoup plus perméable à cette période. Le foie immature est incapable de jouer son rôle face aux xénobiotiques. Cela a été prouvé dans une étude récente menée sur 50 fœtus humains au cours du premier et du deuxième trimestre de la gestation. Le taux de BPA libre actif était trois fois plus important que le taux de BPA conjugué et l'expression de certaines enzymes de détoxification était diminuée par rapport aux adultes (45).

Enfin l'embryon et le fœtus sont en pleine période de différenciation et de construction cellulaire. Une altération de la différenciation cellulaire transmettrai alors une information erronée aux cellules filles qui succèdent, engendrant de possibles dysfonctionnements tout au long de la vie (parfois diagnostiqués tardivement). Dans de nombreux cas, les dommages causés pendant la période prénatale sont irréversibles. Une présentation détaillée du développement des différents organes pendant la période critique prénatale, ainsi que les études montrant un impact de certains PE pendant cette période, se trouvent sur le site de L'Endocrine Disruption Exchange TEDX : https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/critical-windows-of-development/view-the-timeline (46) fondé par Théo Colborn (42).

Il est à noter que, chaque organe présente une période critique de développement qui lui est propre durant laquelle l'exposition à un PE aura des conséquences plus importantes. En comparaison, un contact plus tardif entraînera des conséquences moindres, voire inexistantes. Chacun n'a qu'une seule chance de se développer correctement durant la gestation et le bon déroulement influera sur l'ensemble de la vie du sujet. Les principales périodes sont présentées en figure 16.

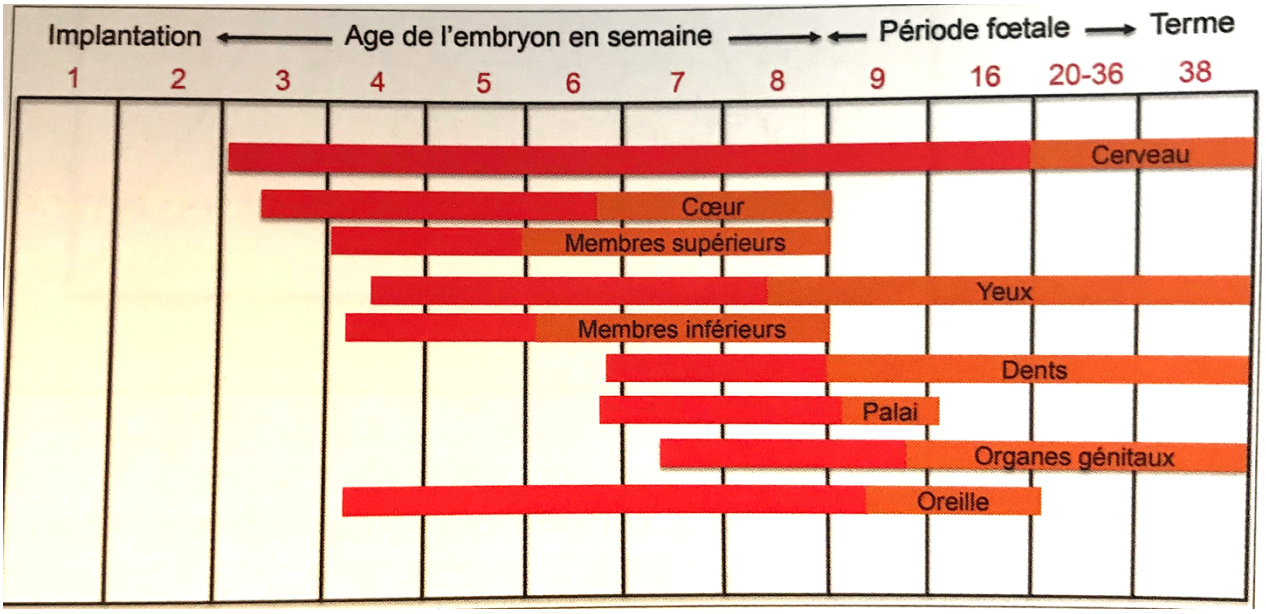


Figure 16 Périodes critiques du développement embryonnaire de plusieurs organes (période de moindre susceptibilité en orange) (1)

Même si les études se concentrent plutôt sur l'exposition fœtale, certaines prospectent dans les autres fenêtres de vulnérabilité. Lors de la période suivant la naissance, il a été démontré, par l'étude de Donohue K.M. et collaborateurs, une corrélation positive entre le taux de BPA urinaire à l'âge de 3-5 et 7 ans et le développement de l'asthme (47). D'autres études expérimentales montrent également un impact différentiel de la génistéine et de la vinclozoline en fonction de la période d'exposition sur les glandes salivaires (48), l'appareil reproducteur (49), et les glandes mammaires (50).

2.6.3.4 Une sensibilité à l'exposition selon le genre

Comme évoqué précédemment, la période s'étendant de la conception aux premières années de la vie pourrait influencer d'une façon considérable la future santé d'un individu. La différenciation sexuelle semble débuter, dès le stade zygote, par des programmes de développement et non pas lors de la différenciation des gonades comme elle était supposée auparavant. Les différences génétiques et épigénétiques entre les sexes pourraient régir la façon dont chacun répond à des changements dans son environnement précoce que ce soit in vivo ou in vitro (42).

Même s'il ne semble pas y avoir de différences évidentes dans les réactions lors d'exposition aux PE entre les sexes à la naissance, des réponses embryonnaires divergentes aux modifications environnementales (alimentation maternelle, exposition au BPA) sont observables. Certaines pathologies seraient alors plus à même de se déclencher tardivement chez un sexe plutôt qu'un autre. Chez les mâles, il est observé une propension plus importante au développement de diverses maladies tels que les troubles

neurocomportementaux, si les conditions in utero ne sont pas optimales. Chez les femelles, le placenta semble avoir une meilleure capacité de réponse aux variations environnementales.

2.6.3.5 Des effets différés

L'effet du PE n'est pas toujours immédiat. Un effet retard, donc invisible à l'instant T, peut se développer et se révéler plusieurs années après, voire même des dizaines d'années plus tard. Par exemple, l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 ces dernières années témoignerait selon plusieurs études d'une déclaration de cette pathologie bien après les diverses expositions à des PE interférant avec le métabolisme de ces patients (51).

2.6.3.6 Un impact transgénérationnel

Certains PE présentent des effets transgénérationnels, sur une, deux et parfois trois générations successives comme le présente la figure 17. C'est le cas du DES qui encore de nos jours engendre des cancers du vagin chez les descendantes des mères traitées par ce médicament.

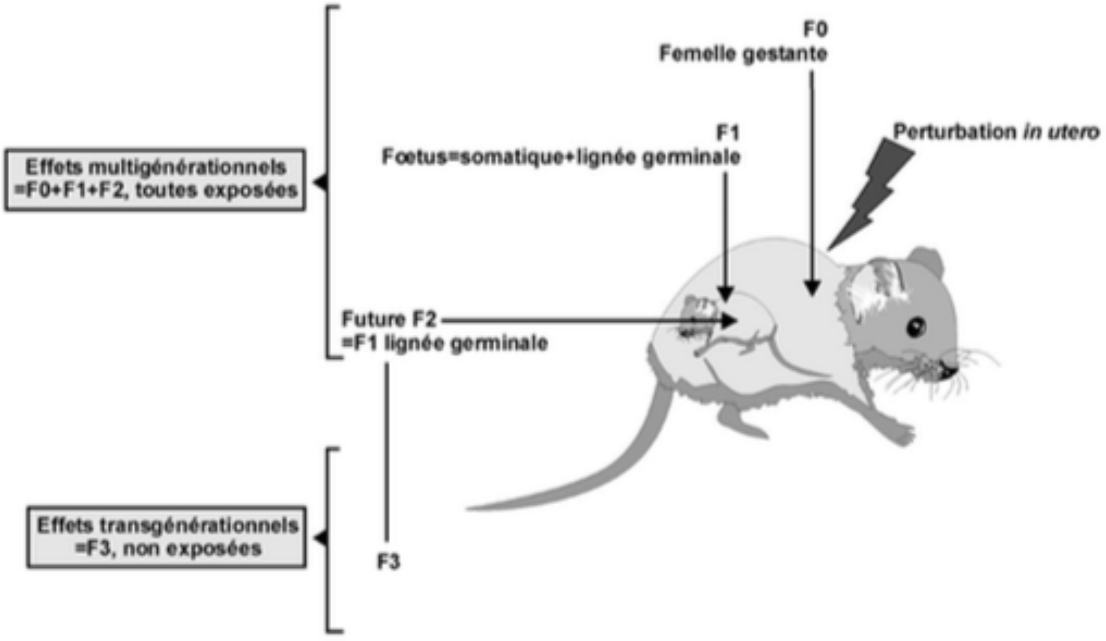


Figure 17 Représentation de l'effet transgénérationnel sur une lignée de souris (52).

2.6.3.7 Une relation dose/effet non monotone

Les relations dose-effets auparavant décrites en toxicologie témoignaient d'une réponse monotone, linéaire ou non. Mais le signe de la pente de la courbe dose-réponse ne s'inversait pas. Désormais, lors d'un changement de signe de la pente de cette courbe, il est fait mention d'une relation dose-réponse non monotone. Généralement en forme de U ou U

inversé, les courbes s'étendent depuis de très faibles doses (pM) jusqu'à des doses élevées (42).

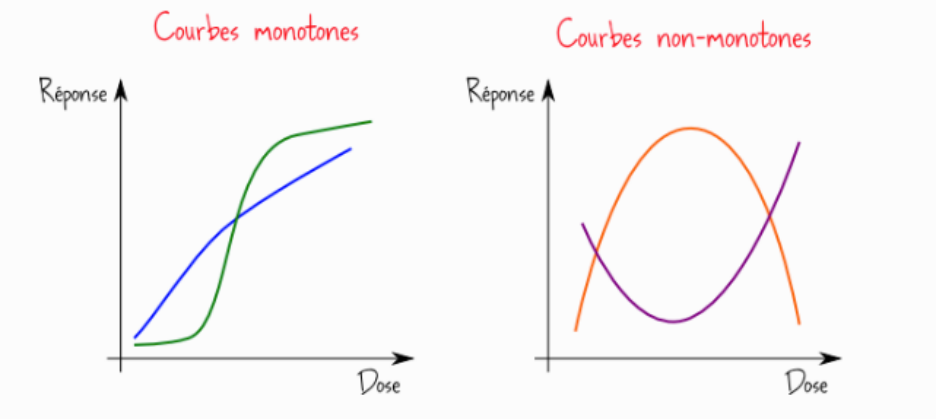


Figure 18 Les différentes courbes dose/réponse observées pharmacologiquement (53)

Plusieurs PE sont ainsi étudiés afin d'observer leur non monotonie. Aucune hypothèse ne jaillit concernant les mécanismes d'action de ces derniers en fonction des doses en présence. Ainsi, l'évaluation des doses élevées ne permet pas de prédire les effets à faibles doses et leur innocuité.

Hormèse

L'hormèse est un type spécifique de réponse non monotone. Elle correspond à une courbe biphasique sur laquelle la relation dose-réponse est caractérisée par une stimulation à faible dose et une inhibition à forte dose. Ce genre de réaction semble assez bien caractériser la stimulation hormonale.

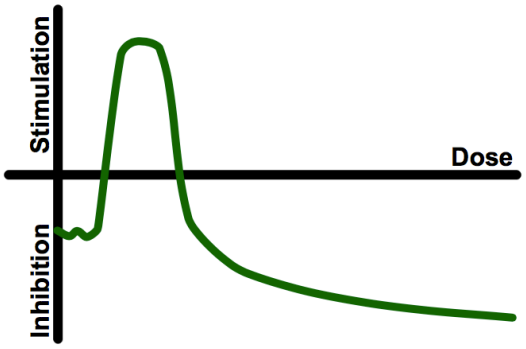


Figure 19 Courbe dose/réponse de type hormèse (54)

Il faut cependant distinguer la notion d'hormèse en tant que telle de celle d'effets à faible dose et de la dose-réponse non monotone. En effet, elle caractérise un type particulier de réponse où certains points le long de la courbe peuvent être interprétés comme bénéfiques ou néfastes, selon le contexte biologique ou écologique dans lequel ils se produisent.

2.6.3.8 Un effet cocktail

Il ne faut pas oublier que l'environnement regorge de substances exogènes pouvant avoir un effet PE. On peut donc se poser des questions quant à l'exposition simultanée à plusieurs substances. Peu d'études se penchent sur le sujet des effets combinés autrement appelés effet « cocktail ». On peut s'attendre à de multiples cas de figure. Il est possible d'assister à des effets additifs, des effets démultipliés, des effets inférieurs ou des effets

antagonistes. Les études généralement réalisées se basent sur une interaction dose-dépendante. Cependant, l'exposition dans la vie réelle est bien plus faible et les résultats obtenus ne peuvent donc être prédictifs de la situation du quotidien. Eustache F. et collaborateurs ont démontré l'effet très marqué d'un mélange de substances (génistéine, vinclozoline) sur l'appareil reproducteur du rat mâle, alors qu'individuellement, ces substances témoignent une absence d'effet à faible dose (49). Une étude de Kouidhi W. et collaborateurs a prouvé les mêmes effets de potentialisation d'un mélange de PE sur les glandes salivaires de rat, en comparaison à ceux obtenus par exposition à chacune des sbstances séparément (48).

Les effets cocktails sont donc réels et les prédictions de toxicologie n'en deviennent que plus difficiles. Combien de substances, en combinaison à d'autres, dévoileront des effets imprévus, alors que seules, leur innocuité était reconnue ? Un large champ d'études s'ouvre aux scientifiques.

Ce qu'il faut retenir

Les perturbateurs endocriniens sont des substances exogènes qui altèrent les fonctions du système endocrinien. Elles engendrent des effets néfastes sur la santé d'un organisme intact et/ou de sa descendance.

Les effets s'observent parfois à de très faibles doses, avec une susceptibilité plus forte selon la période d'exposition et le sexe. Ils sont parfois transgénérationnels et peuvent être différés.

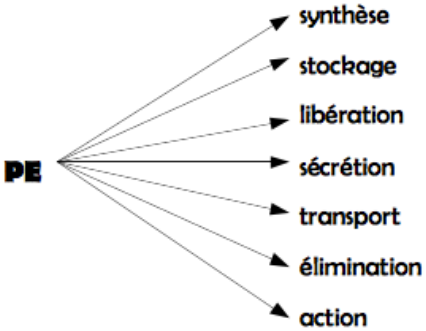
Les PE peuvent être naturels ou synthétiques. Une famille de PE préoccupe beaucoup les scientifiques et les pouvoirs publics : les substances à effet prouvé non désiré. Le danger vient de leur omniprésence dans notre environnement (pesticides, plastiques, etc.).

3 Les effets connus et/ou suspectés

3.1 Les cibles des PE

Les hormones naturelles et les produits de synthèse se retrouvent dans les rejets humains, animaux, végétaux ou industriels. Ils se déversent dans la nature sans véritable contrôle, créant un environnement saturé en substances ayant une action hormonale. Il devient désormais difficile de trouver des sujets sains (non exposés) pour les études expérimentales de toxicité. L'homme moderne baigne dans cet ensemble de substances, sans véritables connaissances sur sa situation, les polluants se trouvant absolument partout. Il faut partir du principe que toute hormone semble pouvoir être affectée par des PE, pendant l'ensemble des processus qui l'entoure et pas uniquement lors de son action (tableau 4). Le système endocrinien étant très similaire et conservé au fil de l'évolution, cela entraîne une susceptibilité d'affection pour l'ensemble de la faune.

LES CIBLES DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS



Hypothalamus :	Hormones de libération
Epiphyse :	Mélatonine
Hypophyse :	ACTH, FSH, LH, GH, PL, ...
Testicules :	Testostérone, inhibine, ...
Ovaires :	Oestrogènes, progestérone, ...
Thyroïde :	T3, T4, calcitonine
Surrénales :	Cortisol, androgènes, ...
Parathyroïde :	Parathormones
Tractus digestif :	Gastrine, sécrétine, CCK, ...
Foie :	IGF-1
Pancréas :	Insuline, Glucagon, ...
Thymus :	Thymopoïétine
Placenta :	GCH, oestrogènes, ...
Coeur :	Facteur atrial natriurétique
Rein :	Rénine, Eythropoïétine, ...

Tableau 4 Les multiples cibles de l'activité perturbatrice endocrinienne (4)

3.1.1 La faune sauvage

Cela fait désormais plus d'une cinquantaine d'années que des rapports tombent régulièrement concernant l'impact de substances sur le comportement et le développement de multiples espèces animales dans le monde. La pensée actuelle s'oriente vers la possibilité qu'aucune espèce ne serait épargnée.

3.1.1.1 Les oiseaux

Des rapaces aux Etats-Unis exposés au DDT dans les années 50 ont subi une diminution de l'épaisseur des coquilles de leurs œufs et un développement altéré des organes sexuels, entrainant une infertilité croissante. D'importants déclins des populations en ont résulté. Chez les oiseaux piscivores, des anomalies congénitales ont été également décrites, en lien avec l'exposition au célèbre PCB.

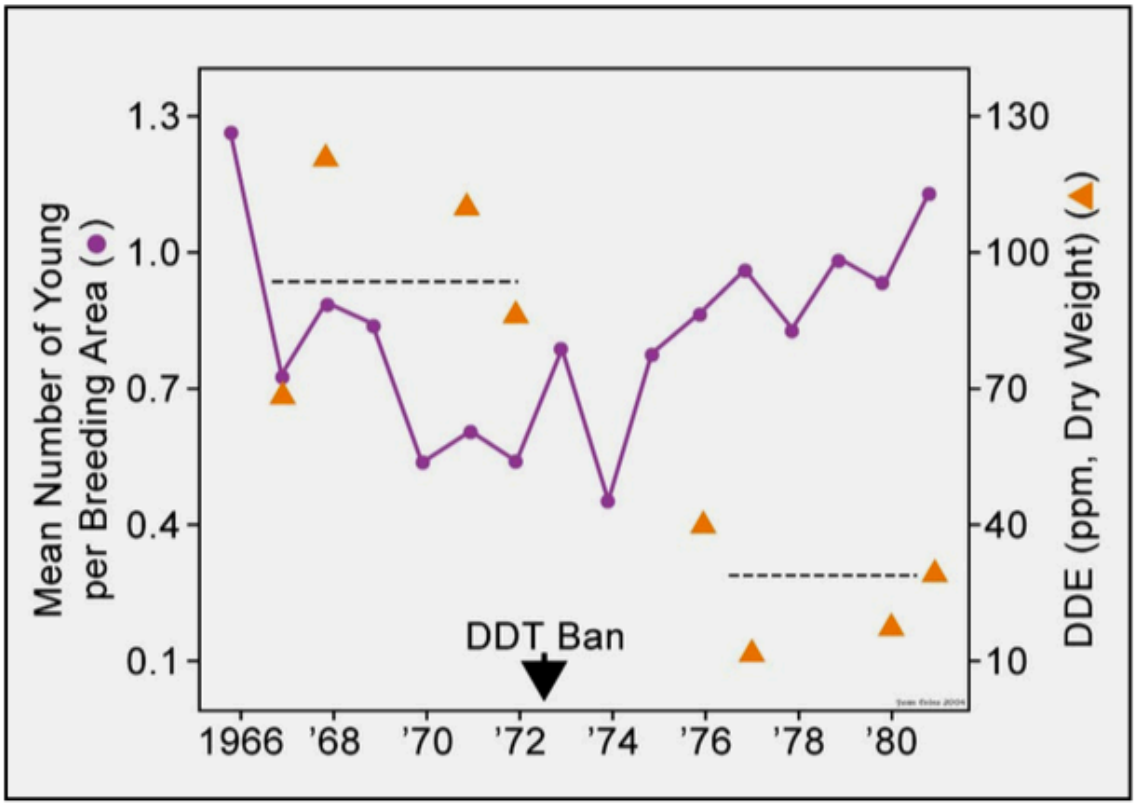
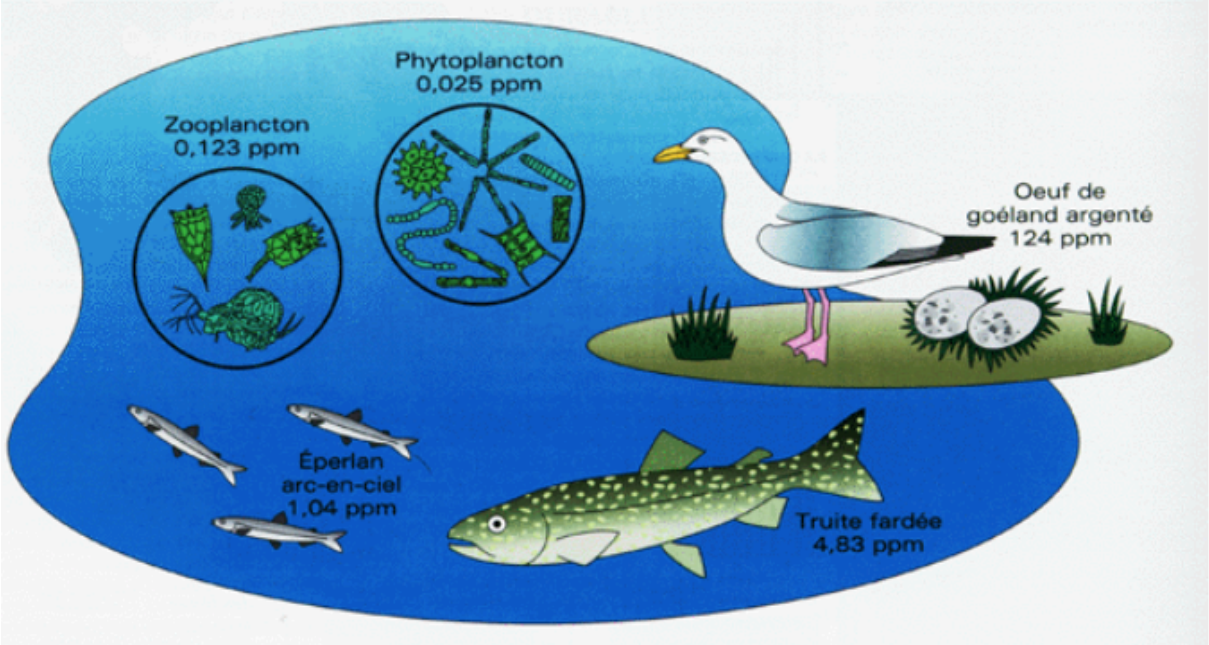


Figure 20 Reproduction de l'aigle avant et après l'interdiction du DDT aux Etats-Unis (55).

3.1.1.2 Les poissons

Ce sont les poissons qui illustrent à merveille les dangers des PE. Par leur chaîne alimentaire, la fameuse bioaccumulation se produit dans les graisses et des divers polluants finissent par arriver dans nos assiettes. La concentration est d'autant plus forte que le poisson est haut placé dans la chaîne de prédation (exemple : l'espadon sera plus pollué que la sardine). De nombreuses études ont montré que les poissons sont d'excellents bio-indicateurs. Lorsqu'ils vivent à proximité de sources de contamination, comme les usines de

papier et les stations d'épuration, ils présentent des anomalies de développement de leur appareil reproducteur. Un retard de la maturité sexuelle et l'apparition d'intersexualité (féminisation des mâles) sont également constatés. Autrefois archétype de nourriture saine, il est désormais l'objet de campagne de mise en garde par l'ANSES. Il est conseillé de varier la consommation des espèces et de varier le lieu d'approvisionnement, avec pas plus de deux apports par semaine.



Bioaccumulation, la chaîne trophique des Grands Lacs
(source : Environnemental Protection Agency - 1 ppm = 1mg/kg ou 1 mg/L)

Figure 21 La chaîne trophique de contamination de la faune aquatique (21)

3.1.1.3 Les reptiles

En 1980, des substances organochlorées proches du DDT ont été déversées en grande quantité dans le lac Apopka en Floride lors d'un accident de pollution. Des alligators ont été exposés à ces substances et ont présenté des malformations génitales, impactant directement leur moyen de reproduction. Les femelles étaient anormalement chargées en œstrogènes, les mâles avaient leur testostérone inversement trop basse. De nombreuses anomalies ont pu être observées (micropénis, individu transgenre …).

3.1.1.4 Les mammifères

La population de phoques baltes a fortement diminué suite à l'exposition à des composés organochlorés. Ils ont eu un impact sur leur système immunitaire et reproducteur.

En 1960, les visons vivants sur les bords du lac Michigan et consommant du saumon ont présenté de sérieux problèmes de reproduction. Une corrélation positive entre la quantité

consommée et la mortalité des petits a été trouvée. Ces poissons avaient été exposés aux PCB.

3.1.1.5 Les invertébrés

Un « effet de masculinisation » a été constaté chez les femelles de certains organismes marins (escargots, limaces, bulots et bigorneaux). Sont apparus des organes sexuels mâles autrement appelés imposexes, après une exposition au tributylétain (TBT) (56). Cette substance se retrouve dans de nombreux produits, mais surtout dans les peintures de revêtement antisalissure appliquées sur les bateaux (interdites en France depuis 1975 afin de protéger les populations de mollusques). Une augmentation des niveaux d'hormones masculinisantes chez les femelles a été observée. Ailleurs, dans certaines rivières européennes, une féminisation des populations d'escargots a été observée, vraisemblablement provoquée par la présence de molécules pro-œstrogéniques.

3.1.2 L'homme

Les scientifiques sont face à une difficulté considérable concernant l'étude des effets chez l'homme. En effet, les populations présentent une grande diversité de mode de vie, des facteurs génétiques et d'expositions très variés. A l'échelle de la population, il apparaît donc complexe de mettre en évidence une corrélation entre l'exposition à un PE donné et un effet. L'extrapolation des résultats de laboratoire à l'espèce humaine est discutable. Elle a souvent permis la prédiction des données applicables à l'homme plusieurs années avant. Les seuls effets décrits dans la littérature concernant des relevés sur l'homme proviennent de descriptions d'accidents, les études d'intoxication directe étant bien sûr inenvisageables.

- « *L'un des exemples les plus étudiés des perturbations endocriniennes chez l'homme est celui du diethylstilbestrol* (DES) » (1). Découvert en 1938, son action œstrogénique était bien plus importante que les autres substances utilisées auparavant. Sa production était moins onéreuse que celle des œstrogènes naturels ou de synthèse et son exploitation a explosé en médecine, puis en soins vétérinaires. Il fut employé pour diverses situations (thérapies de substitution, suppression de la lactation, prévention de l'avortement spontané, stérilisation des poulets…). Ses effets ont été mis à jour par la communauté scientifique dans les années 70, avec en premier plan des anomalies du tractus génital. L'exposition au DES engendrait, lors de la vie in utero, des anomalies de l'appareil génital, et des formes de cancer de l'utérus inhabituelles lors de la puberté chez les filles. Chez les garçons exposés in utero, il augmentait le risque

de développement de pathologies testiculaires et urogénitales (cryptorchidies, hypospadias, kystes épididymaires…) et diminuait la qualité et la quantité des spermatozoïdes. Sa contre-indication chez les femmes enceintes n'a été ordonnée qu'en 1977.

- L'accident de Seveso de 1976 en Italie fut un exemple flagrant du pouvoir d'un PE sur la santé humaine. De nombreuses pathologies ont été contractées suite à l'exposition à une dioxine, à forte dose, mais également à faible dose de manière chronique (par l'environnement pollué). Des années après cet événement, le sex-ratio fut perturbé de manière notoire, avec une tendance pour le sexe féminin lors des naissances. De plus, la qualité du sperme fut réduite (mobilité, motilité, taux de malformations des spermatozoïdes), et l'incidence de l'hypospadias sur les petits garçons dont les pères ont été exposés, fut accrue. Des pathologies comme le cancer du sein et le diabète présentèrent également la même tendance.
- De multiples exemples de perturbation endocrinienne jalonnent le siècle passé avec l'expansion de la chimie. L'exposition fut parfois professionnelle. Ce fut le cas avec le dibromochlorophénol, un nématocide responsable d'effets délétères sur la santé des travailleurs exposés. Dans les bananeraies du Costa Rica et du Nicaragua, entre les années 70 et 90, onze mille hommes devinrent stériles. En effet, la qualité et la quantité de sperme s'est amenuisée par augmentation de la FSH. Le chlordécone (Képone®), insecticide employé dans le même secteur, par son activité œstrogénique serait responsable de la diminution de mobilité des spermatozoïdes et de leur nombre, chez les employés en charge de sa fabrication. Enfin, récemment il a été démontré par des études que l'exposition se répercutait sur la génération suivante. Les descendants des agriculteurs exposés présentent une prévalence supérieure aux autres face aux anomalies du tractus génital masculin (57–59).
- Parfois, l'exposition involontaire à des substances chimiques a démontré l'activité endocrinienne de ces dernières, de manière fortuite. Ainsi, la toxicité des biphényl polychlorés (PCB) et des dibenzofuranes polychlorés (PCDF) fut découverte car leur structure les rendent capables d'altérer la voie hormonale thyroïdienne et capables d'interagir avec les récepteurs à l'œstrogène (ER) et à l'arylhydrocarbone (AhR). « Au Japon (1968) et à Taiwan (1979), quelques milliers de femmes ont été exposées aux PCB et leurs produits de pyrolyse (PCDF) suite à la consommation de l'huile de riz contaminée. Les descendants de ces mères étaient plus petits à la naissance et présentaient des retards dans le développement neurologique » (1).

De nos jours, dans les laboratoires du monde entier, les études expérimentales se multiplient sur le vivant (animaux), mais également in vitro sur des lignées cellulaires animales et humaines. Il en résulte la mise en évidence de liens de causalité entre l'exposition à divers PE et l'apparition de certaines pathologies. Il est démontré par la même occasion, dans des études épidémiologiques, une corrélation entre l'altération de processus biologiques (ex :la croissance ou l'apparition de nombreuses maladies) et la présence de certains PE dans les prélèvements sanguins et urinaires (selon les concentrations mesurées).

3.2 Divers modes d'action

3.2.1 Effet agoniste ou hormono-mimétique

Certaines substances chimiques exogènes peuvent mimer l'action des hormones naturelles. Elles se substituent à elles dans les mécanismes biologiques qu'elles contrôlent par la fixation et l'activation de leur récepteur. Elles agissent comme des « fausses clés » et imposent à l'organisme une action hormonale « imprévue », non physiologique. Les récepteurs à l'œstrogène et aux hormones thyroïdiennes sont des cibles très étudiées.

Une réponse exagérée face à une stimulation combinée d'une hormone naturelle et un perturbateur endocrinien est également un problème rencontré.

L'homéostasie pourra éventuellement réguler et compenser certaines stimulations. Cependant, cela dépendra de la disponibilité des récepteurs, de la concentration en perturbateur et cela n'est pas toujours possible.

3.2.2 Effet antagoniste

D'autres substances chimiques exogènes peuvent empêcher l'action des hormones. Elles se fixent sur les récepteurs avec lesquels elles interagissent habituellement, sans pour autant conduire à une réponse physiologique. La « fausse clé », au lieu d'ouvrir la porte, bloquera la serrure et gênera ainsi la possibilité d'action de la véritable clef. Une stimulation hormonale peut s'en trouver réduite, voire nulle, selon la disponibilité des récepteurs restants. Par exemple, les phtalates ont un effet antagoniste sur les récepteurs aux androgènes, privant ainsi l'organisme de leurs actions.

3.2.3 Effet d'interférences avec les mécanismes naturels

Les PE peuvent également modifier le fonctionnement du système hormonal sur plusieurs plans. Les mécanismes de synthèse, de stockage, de libération, de sécrétion, de

transport jusqu'à l'organe cible, de dégradation en temps utile ou d'excrétion sont autant d'étapes susceptibles d'être perturbées.

Si les enzymes de dégradation des hormones naturelles sont gênées dans leur production ou leur disponibilité, ces dernières auront une durée de vie supérieure à la normale, pouvant entraîner de nombreuses conséquences indésirables.

De nombreuses hormones sont lipophiles comme la testostérone et l'œstradiol. Etant non solubles dans le sang, elles nécessitent donc un transport jusqu'à leur site d'activité. Les protéines de transport sont susceptibles de subir l'action de perturbateurs endocriniens. Cela les rend indisponibles pour délivrer les hormones naturelles aux organes cibles.

Enfin l'aromatase, enzyme capable de transformer des androgènes en œstrogènes, peut également subir l'action de perturbateurs exogènes. C'est alors dans la synthèse même de l'hormone naturelle que l'impact physiologique se produit, apportant un nombre considérable de conséquences.

3.3 Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens : exemple des perturbateurs de l'axe œstrogénique

« Les mécanismes d'action des PE sont multiples car ils peuvent agir comme agoniste ou antagoniste hormonaux, interagir avec différents récepteurs nucléaires et moduler l'expression de différents gènes » (42).

3.3.1 Interaction avec les récepteurs intracellulaires

Tout d'abord, les PE peuvent interagir directement avec les récepteurs intracellulaires de l'hormone qu'ils remplacent, les stimuler, induisant des effets similaires ou les bloquer en se fixant dessus. La recherche se concentre principalement sur ce point, mais ce n'est pas le seul mécanisme, les autres étant tout aussi importants.

3.3.2 Activation des récepteurs œstrogéniques membranaires

La plupart des PE intervenant dans l'axe œstrogénique semblent faibles. Ils restent quand même capables d'initier les cascades réactionnelles hormonales depuis la membrane. Les récepteurs de cet axe les plus concernés sont ERα et β, protéines probablement identiques à celles trouvées dans le noyau mais transportées à la membrane par des mécanismes encore inconnus.

Récemment a été découvert le récepteur transmembranaire GPR30 qui active la voix de signalisation des œstrogènes. Il nous intéresse fortement par son affinité élevée de liaison avec des PE comme le Bisphénol A, la génistéine, la zéaralénone et le nonylphénol (60,61).

3.3.3 Activation des récepteurs apparentés aux œstrogènes

« Les récepteurs apparentés aux œstrogènes (ERR) sont une sous famille de récepteurs nucléaires orphelins étroitement liés à ERα et ERβ. Trois d'entre eux sont identifiés : ERRα, ERRβ et ERRγ. Le DES, le 4-hydroxytamoxifène (4-OHT) et plus généralement de nombreux PE tels que le DTT ou le BPA peuvent interagir avec ERRgamma » (42).

3.3.4 Interaction avec les récepteurs œstrogéniques après la liaison à d'autres récepteurs

Le récepteur AhR, une fois sa conformation modifiée par liaison avec divers PE, semble avoir la capacité d'activer l'axe œstrogénique par liaison avec ses récepteurs(62).

3.3.5 Activation des récepteurs en fonction du ligand

Une fois activé par liaison avec leur ligand, un changement de conformation s'opère. Le complexe obtenu peut agir comme un facteur de transcription, en interagissant avec des co-activateurs ou des co-répresseurs. Toutefois, chaque ligand induit ses propres modifications de conformation et par conséquent régule l'expression des gènes cibles différemment (60).

3.3.6 Effet des PE sur le rétrocontrôle hormonal

Le rétrocontrôle des hormones stéroïdiennes peut être affecté de manière négative ou positive. Selon la période d'exposition, une grande variabilité d'effets lors du développement est observable. Par exemple, le système neuroendocrinien hypothalamo-hypophyso-thyroïdien altéré peut impacter le métabolisme et l'équilibre énergétique. Ainsi, les PCB sont capables de déréguler le complexe hypothalamo-hypophysaire en réduisant la réponse à la stimulation de l'axe thyroïdien (63).

3.3.7 Effet sur le métabolisme des hormones

De nombreuses enzymes interviennent dans le métabolisme hormonal : l'aromatase, la sulfatase et la sulfotransférase… Ces dernières ne semblent pas épargnées par l'exposition aux PE. Ils s'attaquent à elles directement ou indirectement, par leurs protéines de liaison. Ainsi, certains PE stimulent l'activité de l'aromatase comme l'atrazine, avec pour

conséquence une augmentation de la synthèse d'œstradiol. D'autres inhibent son activité tels que le DDT et les phtalates (60).

3.3.8 Interférences entre la voie génomique et la voie non génomique

Les PE de la voie œstrogénique comme le BPA se sont montrés capables d'intervenir dans la voie génomique (dans le noyau), dans la voie non-génomique (en dehors du noyau), ainsi que dans les deux voies simultanément. L'hypothèse permettant d'expliquer ce phénomène est la présence de deux sites de liaison distincts sur ces molécules : l'un pour l'interaction classique avec ER, l'autre pour induire des interactions dans différentes voies de signalisation. Lors du dépistage d'exposition aux PE et d'effets, il est nécessaire de prendre en compte l'ensemble de ces phénomènes (60).

3.3.9 Modifications épigénétiques

La signature épigénétique est propre à chaque organisme. Elle est la combinaison de l'hérédité et de la vie intra-utérine. Elle évolue tout au long de la vie de l'individu (64). L'exposition prénatale aux PE est désormais pointée du doigt pour ses impacts sur la descendance des nombreux modèles animaux étudiés. Ces effets transgénérationnels sur l'ADN seront traités ultérieurement.

3.3.10 Instabilité génomique

Certains PE de la voie œstrogénique sont capables d'induire la formation de micronoyaux dans des cellules tumorales mammaires, démontrant ainsi une faculté à provoquer l'instabilité génomique. Cependant, cet effet ne semble pas être induit par la voie des récepteurs œstrogéniques, mais en partie par la voie Src/Faf/Erk (65).

3.3.11 Effets sur le métabolisme oxydatif par l'activation du récepteur Pregnane X

La régulation de l'expression de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme et le transport de xénobiotiques sont actuellement attitrés à trois récepteurs nucléaires : le récepteur à l'arylhydrocarbone, le constitutive androstane récepteur (CAR) et le pregnane X récepteur (PXR). Ils sont donc primordiaux dans l'étude des conséquences des PE (66). L'équilibre homéostatique est permis par leur influence sur d'autres récepteurs nucléaires ou des facteurs de transcription.

Le PXR réagit avec de nombreux xénobiotiques et polluants. Ainsi, sa stimulation active sa capacité régulatrice. Cela concerne « *plusieurs enzymes, comme le cytochrome P450, crucial dans le métabolisme oxydatif d'une large gamme de produits chimiques* » (42). Il peut

aussi bien engendrer l'inactivation de substances toxiques ou chimiques cancérogènes qu'engendrer l'activation de pro-cancérogènes. Le récepteur PXR semble, selon certaines études, être capable de se lier au BPA (67).

3.4 Toxicologie

« Un toxique est une substance capable de donner plus ou moins rapidement une incapacité (plus ou moins importante), une maladie ou la mort. Cette définition tient compte de toutes les formes d'intoxication (suraiguë, aiguë, subaiguë, chronique, subchronique …), de toutes les voies de pénétration (digestive, respiratoire, cutanée, oculaire…), de toutes les substances (y compris l'eau et l'oxygène à hautes doses) et de tous les modes d'intoxication » (68). La toxicité correspondant à une exposition de plus de 90 jours est considérée comme chronique, mais peut être nuancée selon la durée d'exposition suivant la durée de vie des organismes.

Il est désormais prouvé que, contrairement au paradigme de Paracelse sur la toxicité linéaire et la dose faisant le poison, les PE ont une action très importante à faible dose, non monotone et non prédictible de manière classique. Par exemple, longtemps considéré comme un PE œstrogénique faible, le BPA interagit en réalité avec les ERα et ERβ. Il engendre des réactions de transcription au niveau nucléaire, à des doses bien plus faibles que la dose maximum tolérée par les pays européens (69).

3.5 Les modifications épigénétiques

Les modifications épigénétiques sont définies comme étant l'ensemble des variations dans l'expression des gènes, sans changement dans la séquence d'ADN, qui peuvent être transmises par mitose et/ou par méiose (70). « *L'épigénétique implique plusieurs types de « marques » ajoutées à l'ADN ou aux protéines chromatiniennes conduisant à des modifications transitoires ou persistantes dans la transcription des gènes* » (42). Elles constituent la mémoire mitotique des cellules. Ainsi, les cellules filles n'auront pas à faire tout le « chemin » pour arriver au même état de différenciation que la cellule mère (1).

Les hormones sont capables, par l'intermédiaire de leurs récepteurs, de se fixer directement sur les séquences régulatrices des gènes et ainsi de participer à la régulation épigénétique. Chaque organe subit une influence hormonale lors de sa genèse. Les hormones thyroïdiennes (croissance) et stéroïdiennes (caractères sexuels) sont les principales en jeu. Les interventions de xénobiotiques seront donc définitives sur les lignées cellulaires touchées et les conséquences, plus ou moins graves, selon celles concernées. Elles ne seront pas toujours immédiates, avec une influence parfois transgénérationnelle

comme pour les gamètes. Ainsi, il a été rapporté une incidence sur la quatrième génération (atteintes rénales et prostatiques, obésité, atteintes des gonades, anomalies pubertaires) suite à l'exposition d'un mélange de deux phtalates et du BPA, due à une « épimutation » dans les spermatozoïdes (43).

Des recherches récentes tentent de déterminer une nouvelle méthode de dépistage des effets des PE. Ils étudient, en dehors du schéma classique de dosage et d'étude de la formule chimique, en analysant les modifications épigénétiques de l'ADN et en s'éloignant du paradigme actuel de dépistage de toxicité des PE (71).

Les deux modifications épigénétiques les plus étudiées sont la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones.

3.5.1 La méthylation

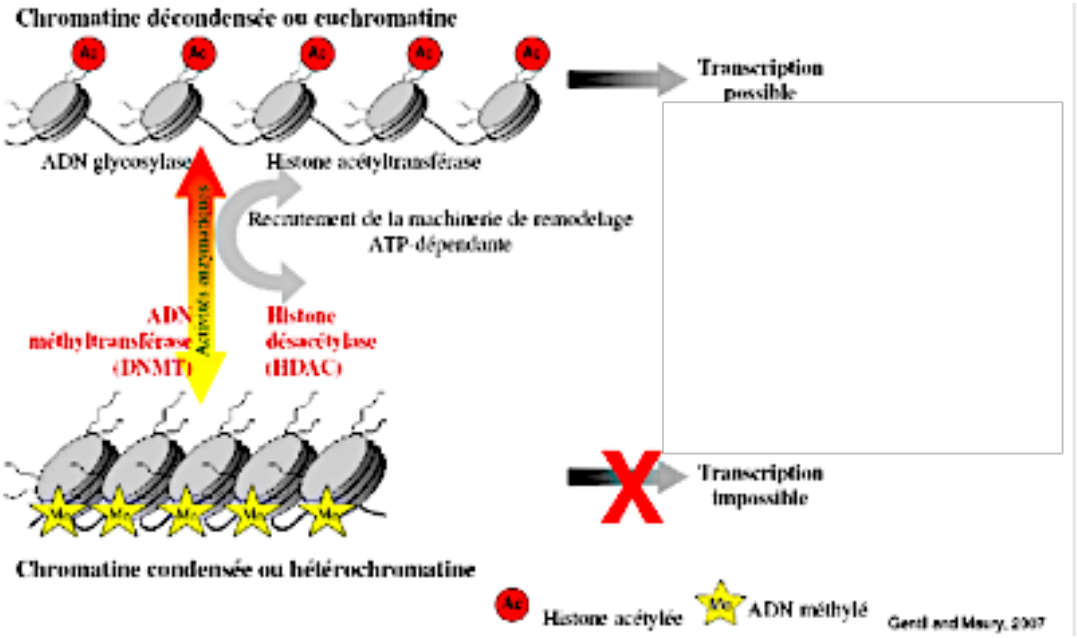


Figure 22 La méthylation de l'ADN (72)

Lors de la vie intra-utérine, les cellules sont initialement totipotentes. Elles subissent des modifications épigénétiques afin d'activer ou d'inactiver certains gènes, par modification de leur degré de compaction dans le noyau par exemple. C'est par le procédé de méthylation de la lysine, une des quatre bases de l'ADN, que cette mémoire cellulaire s'inscrit dans les différentes lignées et se transmet à la descendance de chacune. Elle influence la croissance, les divisions cellulaires et le développement.

Regardons par exemple, le mécanisme d'action de la zéaralénone. Cette mycotoxine est retrouvée sur les céréales conservées de manière incorrecte, le maïs plus particulièrement. Son mécanisme a été mis à jour suite à l'investigation sur les causes de ses effets reprotoxiques. Elle « *modifierait la méthylation sur des gènes impliqués dans la*

mort des cellules germinales » (21). Cela induit un fonctionnement déréglé de ces derniers et l'altération de certains organes (glande mammaire, prostate, testicule), pouvant conduire à des pathologies selon la période d'exposition.

3.5.2 L'acétylation

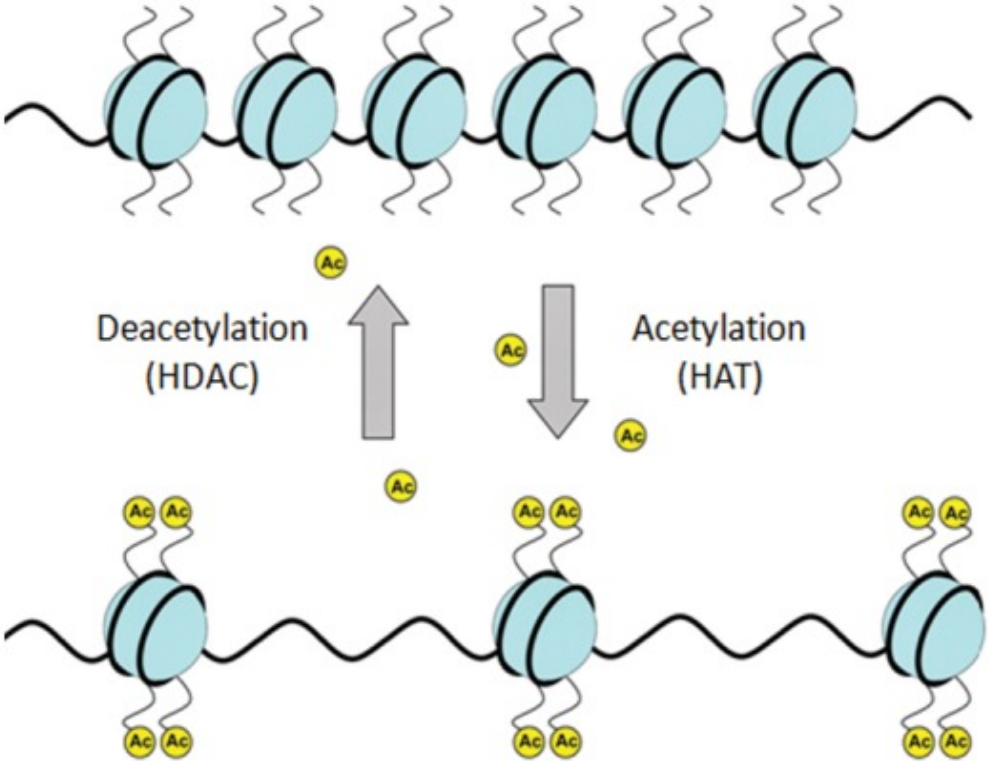


Figure 23 L'acétylation des histones (5)

Basé sur le même principe, l'acétylation des histones de l'ADN (les deux ensembles sont désignés par le terme de chromatine), permet de relâcher cette dernière afin de permettre une transcription plus aisée des gènes. Au contraire, une désacétylation engendrera une compaction de la chromatine, inhibant l'activité transcriptionnelle et l'expression de ces gènes.

3.6 Le stress oxydant

Un stress oxydant excessif est parfois retrouvé lors d'une exposition à divers PE. Il engendre une génotoxicité et une cytotoxicité au long terme. Elle est accrue lorsque les PE sont combinés lors de l'exposition (exemple : le BPA, le cadmium et le dibutyl phtalate) (73). Les radicaux oxydants sont généralement produits lors de la dégradation des molécules PE. Cela les rend encore plus toxiques. Le récepteur AhR fait partie des protagonistes dans ces mécanismes oxydatifs, avec l'activation de la transcription de multiples gènes tels que les cytochromes P-450 et la glutathion S-transférase, responsables de la détoxification de

l'organisme. Ce processus amène à la production de radicaux libres oxygénés, à partir des hydrocarbures polycycliques. Ils génèrent des lésions oxydatives de l'ADN, induisant une influence cancérogène (74).

3.7 Des effets multiples

L'ensemble des effets cités est vivement critiqué par l'industrie et ses nombreux lobbies. Il apparaît de nos jours que même les organes autrefois estimés épargnés, comme les poumons ou les intestins, présentent en réalité des réactions face aux expositions toujours plus nombreuses aux PE (75,76).

3.7.1 Cancérogènes

Il existe plusieurs classifications de substances dites cancérogènes. La plus emblématique reste celle proposée par le CIRC, branche de l'OMS en charge du cancer. Elle classe les substances selon quatre niveaux de cancérogénicité recensés sur le tableau 5. Pour considérer qu'une substance présente un risque supplémentaire de cancérogénicité dans la population générale, la dose reçue doit correspondre à « *l'exposition durant la vie entière d'un millionième par rapport au risque de base* » (68). Cependant, cette approche toxicologique considère qu'il existe un seuil au-dessous duquel la substance présente une innocuité totale, autant chez l'animal que chez l'homme. Ainsi, les PE sont l'exemple le plus évident pour que cette pensée toxicologique de la cancérogénicité soit réformée.

Parmi les cancers observés, une catégorie semble particulièrement touchée par les PE. Ce sont les cancers hormono-dépendants du fait de leur sensibilité hormonale. Cependant, il ne faut pas oublier que ce ne sont pas les seuls liés à l'exposition des PE, qui ont une influence jusque dans l'ADN. Ils peuvent par exemple engendrer des cancers par altération de la différenciation cellulaire.

Classes d'agents	Critères de détermination du degré d'indication de risque pour l'homme et pour l'animal de laboratoire : principes généraux et particuliers de classement de l'agent dans le groupe	Nombre d'agents classés (au 26/01/2017)
Agent cancérogène pour l'homme (**groupe 1**)	**Principe général** : Indications suffisantes de cancérogénicité pour l'homme. **Exception** : Indications pas tout à fait suffisantes pour l'homme associées à des indications suffisantes pour l'animal et à de fortes présomptions envers un mécanisme de cancérogénicité reconnu.	119 agents
Agent probablement cancérogène pour l'homme (**groupe 2A**)	**Principe général** : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal. **Cas particulier** : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes pour l'animal associées à de fortes présomptions pour une cancérogenèse selon un mécanisme identique chez l'homme. **Exceptions** : - Seule base des indications limitées de cancérogénicité pour l'homme. - Appartenance de l'agent à une catégorie d'agents dont un ou plusieurs membres ont été classés dans le groupe 1 ou 2A.	81 agents
Agent peut-être cancérogène pour l'homme (cancérogène possible) (**groupe 2B**)	**Principe général (2 formes) :** Forme 1 : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et insuffisantes chez l'animal. Forme 2 : Indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal. **Cas particuliers :** - Indications insuffisantes pour l'homme et insuffisantes pour l'animal cependant corroborées par des données sur les mécanismes notamment. - Seule base d'indications solides provenant de données sur les mécanismes.	292 agents
Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (**groupe 3**)	**Principe général** : Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal **Exception** : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes chez l'animal associées à de fortes présomptions pour un mécanisme de cancérogénicité chez l'animal ne fonctionnant pas chez l'homme.	505 agents
Agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme (**groupe 4**)	**Principe général** : Indications suggérant une absence de cancérogénicité chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. **Cas particulier** : Indications insuffisantes pour l'homme associés à des indications suggérant une absence de cancérogénicité pour l'animal et fortement corroborées par des données mécanistiques et d'autres données pertinentes.	1 agent (caprolactame)

Tableau 5 Les critères de classement des agents selon le degré d'indication de cancérogénicité (77).

En France, depuis les trente dernières années, la quantité de nouveaux cas déclarés par an a augmenté de 110%. Cette croissance ne peut être uniquement expliquée par le vieillissement de la population et par la qualité croissante des dépistages (32). Les cancers hormono-dépendants subissent une véritable explosion du nombre de leur cas. Notre pays se situe dans le peloton de tête des pays les plus touchés. En France, le cancer de la

prostate a quintuplé, le cancer des testicules triplé et le cancer du sein doublé. La prévalence de ces cancers représente un marqueur de mode de vie occidental. En effet, ces derniers sont absents du podium de tête dans les pays plus pauvres (43). Il ne faut cependant pas oublier qu'en matière de cancer, le cadre d'une cause pour un effet est rarement mis en avant. « Un ensemble de facteurs engendre un ensemble de cancers » (43).

Les effets sont parfois transgénérationnels. Une sensibilité importante au cancer du sein est observée chez la souris femelle de quatrième génération, alors que seule la première génération a été soumise à une exposition au bisphénol A (78).

Actuellement, l'exemple le plus médiatisé en France est celui du glyphosate. Il a été classé en mars 2015, avec le diazinon et le malathion, dans la catégorie des cancérogènes probables par le CIRC. En effet, lors des expérimentations, des dégâts ont été observés sur les chromosomes des cellules animales et des cellules humaines in vitro exposées au glyphosate. Il ne faut pas oublier qu'il est difficile de mettre en relation l'exposition aux PE et le diagnostic du cancer. Ceci s'explique avant tout par les délais de manifestations de l'ordre de la décennie. Cela permet aux industriels de continuer leur production, rendant ainsi les études compliquées.

Les PE déjà identifiés comme cancérogènes sont :

- Le BPA (sein, ovaire, prostate)
- Les pesticides organochlorés (testicules)
- Les dioxines (sein)
- Les phtalates (endométriose, sein, testicule)
- Les retardateurs de flammes bromés (système immunitaire, thyroïde)
- Les PCB
- Le benzo(a)pyrène (79).

3.7.2 Tératogènes

Il est désormais prouvé que la période de conception et celle de la vie intra-utérine sont des périodes charnières, avec des fenêtres de vulnérabilité en fonction des organes. Cela explique la dangerosité de

Figure 24 Symbole de danger pour les femmes enceintes (4)

l'intervention de substances exogènes pendant cette organogenèse. L'interférence des multiples mécanismes conduit à un effet tératogène, une malformation d'organe irréversible provoquée par l'exposition à un événement toxique, un PE ici en l'occurrence.

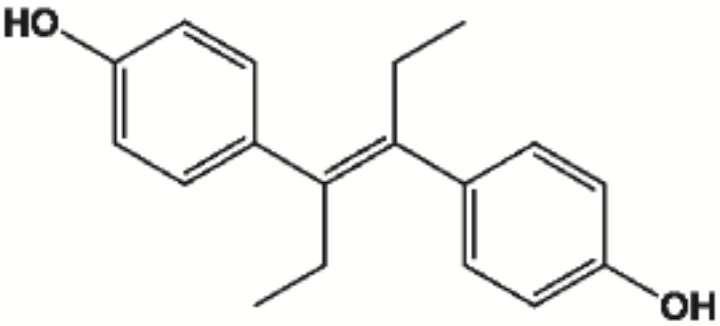


Figure 25 Molécule du DES (29)

Par exemple, le DES fait partie des PE tératogènes les plus connus. Il engendre des anomalies structurales, morphologiques et fonctionnelles lors de la vie fœtale sur le col de l'utérus, le vagin et les trompes chez la jeune fille. De plus, il augmente la prévalence à l'adénocarcinome à cellules claires du vagin et du col de l'utérus chez ces patientes vers l'âge de vingt ans, à raison d'une pour mille (80)). Des kystes épididymaires, des anomalies et hypotrophies testiculaires, des anomalies de position du méat urinaire… ont été rapportés chez les garçons également exposés in utéro à ce PE, avec une incidence transgénérationnelle accrue concernant l'hypospadias (81).

Selon les observations du professeur Sultan, si un des parents est exposé professionnellement à certains pesticides, les jeunes garçons auront quatre fois plus de risques de présenter un cocktail de pathologies sur leur appareil génital (32). Il comprend la cryptorchidie, l'hypospadias et le micropénis. La théorie du syndrome de dysgénésie testiculaire reprend l'ensemble de ces symptômes dans une seule pathologie aux multiples manifestations.

3.7.3 Mutagènes et reprotoxiques

De nombreux effets sur les gènes humains et animaux sont rapportés, avec une relation étroite dans la différenciation sexuelle et tous les impacts que son altération représente, comme l'infertilité. Un exemple de mutations génétiques du quotidien concerne l'exposition au benzo(a)pyrène. Il est présent dans la fumée de cigarette et autres résidus de combustion incomplète (68). Les parabènes sont capables de provoquer des cassures de l'ADN et une dégradation de la fonction des mitochondries. Ils sont donc sûrement impliqués dans les troubles de la fertilité masculine.

L'atrazine semble avoir un effet sur la différenciation sexuelle chez les amphibiens. Elle baisse leur niveau d'androgène, jusqu'à l'hermaphrodisme. Des cas similaires sont constatés

chez de nombreuses espèces de poissons ou de crustacés. L'altération du genre est possible dans les deux sens selon le mode d'action du PE.

En 2015, une étude de l'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET) de Rennes mettait en évidence un nouveau mécanisme d'action de l'atrazine. Par le biais de mécanisme épigénétique, elle affecte la méiose et la production de spermatozoïdes chez la souris mâle (82).

Les phtalates ont une action sur les testicules des fœtus humains. Ils réduisent de manière conséquente la production de testostérone. Cela peut expliquer pourquoi le nombre de spermatozoïdes dans le sperme de l'homme a chuté depuis ces dernières décennies comme l'atteste la figure 26. Les phtalates peuvent agir sur l'aromatase au cours du développement cérébral et interférer avec la synthèse d'œstrogènes, ou encore agir comme des anti-androgènes et perturber la différenciation sexuelle normale du cerveau.

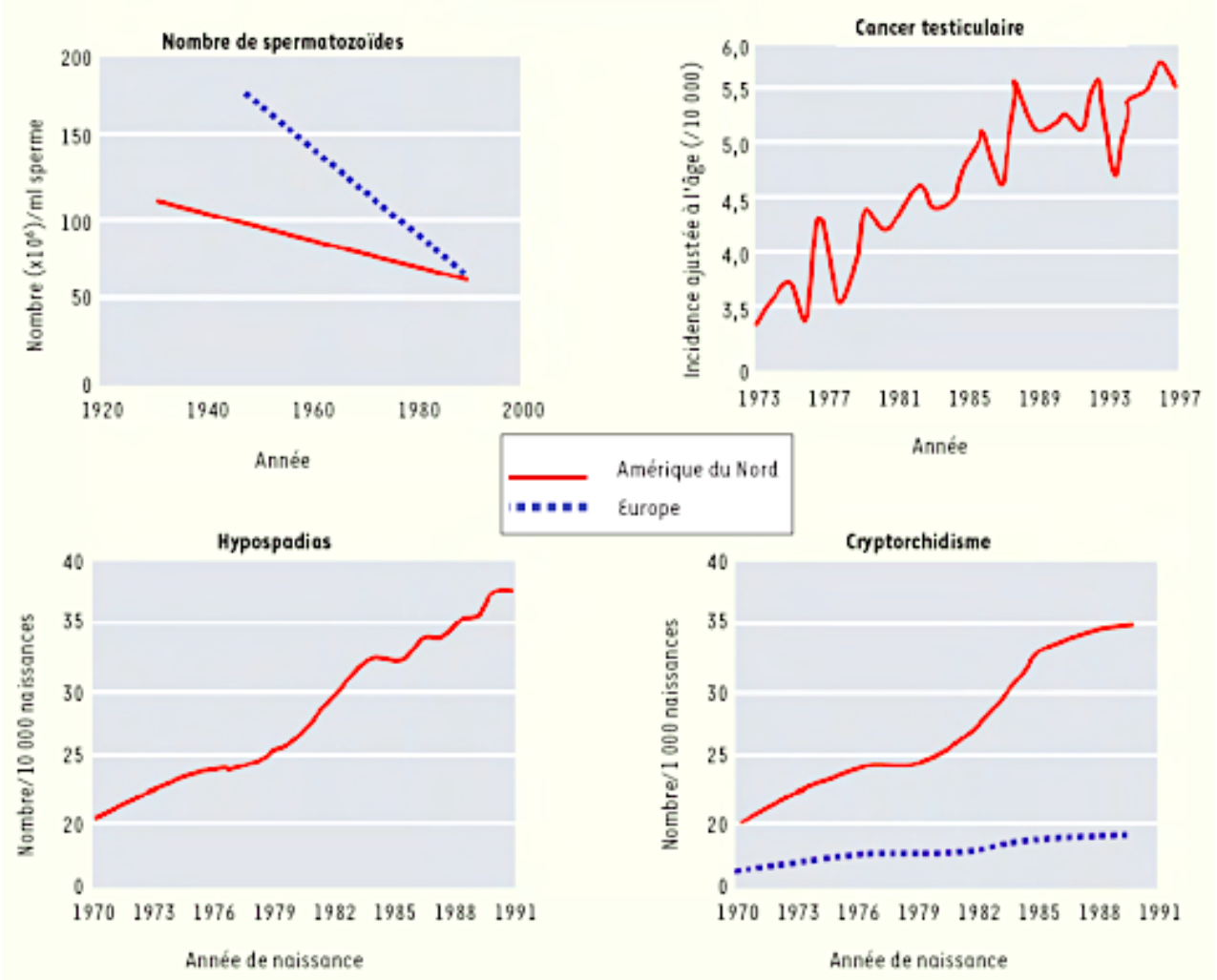


Figure 26 Evolution des différentes anomalies de la fonction de reproduction chez l'homme au cours des dernières décennies (44,83).

Selon l'OMS, de nombreuses pistes doivent encore être explorées : le syndrome des ovaires polykystiques, les fibromes utérins, l'endométriose, le syndrome de dysgénésie

testiculaire (pathologie controversée rassemblant plusieurs symptômes présentés en figure 25)…

3.7.4 Pathologies neurologiques

3.7.4.1 Maladies neurodégénératives

Les pesticides organophosphorés sont neurotoxiques pour leur cible première, mais également pour l'homme. Ils inhibent l'enzyme acétylcholinestérase. Les épidémiologistes les suspectent d'avoir une action neurotoxique. Ils provoqueraient l'augmentation d'un certain nombre de pathologies : croissance exponentielle des troubles du syndrome autistique, du syndrome de déficience d'attention, d'hyperactivité. Une incidence sur la maladie de Parkinson fut également évoquée, puis démontrée par la sphère scientifique. Cela a entraîné la reconnaissance de cette pathologie comme maladie professionnelle en France par un décret de 2012 (84). « D'après certaines études scientifiques, l'exposition aux pesticides peut entraîner 5,6 fois plus de risques de développer la maladie de Parkinson et 2,4 fois plus de risques d'Alzheimer » (85). L'exposition chronique à des PE, tels que les pesticides et les métaux lourds, engendre parfois une bioaccumulation. Elle est responsable d'une neuro-inflammation et une neuropathologie, prémices du développement de la maladie d'Alzheimer. Les carbamates ont également la même action sur cette enzyme.

3.7.4.2 Troubles cognitifs

Les pyréthrinoïdes, supposés sans danger pour l'homme, semblent associés à un déficit cognitif de l'enfant en fonction de l'exposition (généralement par voie alimentaire).

Les phtalates pourraient perturber l'activité dopaminergique (liée à l'inattention et à l'hyperactivité) et interférer avec les hormones thyroïdiennes, connues pour leur action lors du développement fœtal sur le système nerveux.

3.7.4.3 Redéfinir le spectre autistique

Concernant l'autisme, l'explosion du nombre de cas planétaire ces trente dernières années oriente les scientifiques vers la piste des PE. En effet, la répartition semble suivre celle des malformations génitales. Il touche cinq fois plus les garçons que les filles, ce qui fait d'autant plus penser à la piste hormonale. Aux États-Unis, une hausse de 123% des cas depuis 2002 est observée (32).

3.7.4.4 Troubles nerveux

Un impact psychiatrique du DES a été démontré. Chez les enfants exposés in utero, une augmentation de la prévalence de l'anxiété, de la dépression et de divers troubles mentaux a été relevée (86).

Des troubles du comportement ainsi qu'une tendance à l'hyperactivité ont été mis en corrélation avec l'exposition fœtale des petits garçons au triclosan, au BPA et à plusieurs phtalates (87).

3.7.5 Pathologies pulmonaires

3.7.5.1 Asthme

Il apparaît que le développement de l'asthme infantile serait en lien avec une exposition au BPA. En effet, une corrélation apparait si cela se produit lors de la grossesse (47). Les phtalates auraient même un effet potentialisant (88).

3.7.5.2 Altération de la capacité respiratoire

Selon une étude américaine publiée en 2015, l'exposition aux pesticides organophosphorés engendrerait une capacité respiratoire plus faible chez les enfants concernés (75). Si la diminution persiste en grandissant, les adultes seront alors plus facilement exposés à des pathologies respiratoires telle que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).

3.7.6 Pathologies cardio-vasculaires

Sur des études récentes liées au PE, des pathologies cardio-vasculaires apparaissent. Or pendant des décennies, les chercheurs pensaient que cet organe, peu sensible aux hormones, était épargné. En effet, lors de l'exposition à divers polluants, des poissons génétiquement modifiés (présentés au chapitre 5) ont manifesté une atteinte cardiaque. De plus, « *certains phtalates et le BPA semblent jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose chez le sujet âgé* » (85).

Par ces poissons transgéniques, il a été démontré l'influence des œstrogènes, du BPA, de la génistéine… sur les valves cardiaques pourtant supposées insensibles. Elles sont d'ailleurs bien plus sensibles que certains organes considérés comme sensibles avant cette découverte (89). La nature exacte de l'influence sur la genèse des valves et leur vie restent à définir.

Selon des études récentes, le triclosan semble également avoir des effets délétères sur les cellules musculaires, striées et cardiaques (35,90).

3.7.7 Pathologies métaboliques

3.7.7.1 Obésité

Le bisphénol A et certains pesticides semblent convertir des cellules souches en tout début de vie en cellules adipeuses. Ils sont dits obésogènes. De plus, le produit de dégradation BPA-glucuronide, n'ayant normalement aucune action hormonale, semble promouvoir la différenciation des adipocytes et l'accumulation de lipides in vitro. Une étude publiée en 2013 a également suggéré qu'il pouvait exister un lien entre l'exposition aux parabènes durant la grossesse et la prédisposition des enfants à l'obésité (91).

De plus, les PCB semblent responsables de la modulation de l'expression de différents gènes impliqués dans la régulation de la glycémie et des lipides. Son interaction est majorée sur les tissus hépatiques et lipidiques, d'autant plus à faible dose (92).

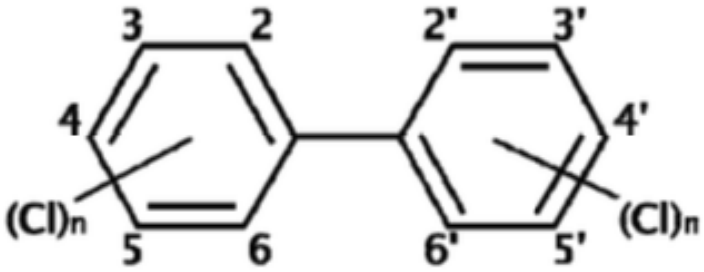


Figure 27 Structure moléculaire du PCB (21).

L'augmentation du pourcentage d'obèses et des personnes en surpoids dans la population ne peut être expliquée uniquement par la sédentarité, l'alimentation, la génétique, etc.(43,93)

3.7.7.2 Diabète de type 2

Cette pathologie est évidemment liée au système hormonal. Elle est caractérisée par :

- La défaillance de la production de l'insuline, hormone intervenant dans la régulation de la glycémie provenant du pancréas
- Ou la défaillance de la sensibilité des récepteurs à linsuline.

L'exposition aux PE lors de la vie d'adulte est cette fois mise en cause avec : le bisphénol A, des phtalates, des retardateurs de flammes bromés, l'arsenic, des polluants organiques persistants (PCB, dioxines) et des pesticides (32).

L'accident de l'usine de Seveso en Italie en juillet 1976 a provoqué la libération massive de dioxine dans l'environnement. Les années suivantes, il a été noté une hausse significative des cas de diabète en plus des cas de leucémie et de maladies du foie. Le BPA est accusé d'augmenter la résistance à l'insuline, entrant en cause dans l'explosion des cas de diabète infantile. L'inflammation des tissus, suite à l'exposition à certains PE comme les PCB, favoriserait également le développement de cette maladie métabolique (92).

Les conséquences du diabète sont nombreuses. Son impact, donc celui des PE impliqués par extension, n'est plus à démontrer sur la cavité buccale. Ils ont un rôle majeur dans la maladie parodontale.

3.7.7.3 Retard de croissance fœtale

Selon de nombreuses études, l'exposition à certains pesticides et autres PE engendre un retard de croissance fœtale ainsi qu'une diminution du poids à la naissance(48,94–96).

3.7.8 Les autres effets connus et suspectés

3.7.8.1 Effets sur les organes sexuels secondaires

Des gynécomasties unilatérales ou bilatérales (développements anormaux des glandes mammaires) peuvent apparaître en dehors des périodes de susceptibilité que sont la puberté et l'andropause. Elles sont dues à un déséquilibre de la balance hormonale testostérone/œstrogène. Les causes multiples comprennent la perturbation, positive ou négative, de la testostérone, de l'oestrogène ou des deux (effet cocktail environnemental).

3.7.8.2 Effets sur la puberté

Des anomalies de la puberté sont mises en exergue. Une tendance à la précocité pour les jeunes filles vivant dans des milieux exposés avec les PE œstrogènes-mimétiques est observée. Pour les jeunes garçons exposés aux anti-androgènes, un retard est observé.

3.7.8.3 Effets thyroïdiens

Un déficit en hormones thyroïdiennes maternelles engendre une diminution du développement du système nerveux central, un défaut de maturation, des malformations sévères. Les PE agissant sur l'axe thyroïdien peuvent avoir ainsi un impact neuropsychologique en post-natal (79).

3.7.8.4 Effets immunitaires

Une interférence avec l'immunité est observée. Elle peut être de trois types : immunodépression, immunostimulation et altérations des réponses immunitaires (allergie par exemple). Les dioxines semblent même avoir un effet immunotératologique, mais la documentation est assez mince à ce sujet (6).

3.7.8.5 Effets intestinaux

Les intestins, dernier bastion imprenable face à la perturbation endocrinienne, ont révélé ces dernières années l'expression de récepteurs hormonaux, dont ceux aux œstrogènes, les changeant potentiellement en cible face à l'activité des divers PE. Des effets toxiques sur la paroi intestinale ont été mis en exergue, et ce, à des doses dix fois inférieures à la dose journalière admise (DJA) :

- développement possible d'intolérances alimentaires à l'âge adulte (97)
- sensibilisation aux infections parasitaires chez le rat (76).

Ce qu'il faut retenir

Selon la substance PE à laquelle on est exposé, l'ensemble des axes hormonaux peuvent être affectés de manières très diverses. Des effets sont observables dans tout l'écosystème et pas uniquement sur l'homme, l'organisation du système endocrinien ayant très peu changé au cours de l'évolution.

Les principes de la toxicologie et de Paracelse sont remis en question par l'apparition de la notion de PE. La dose ne fait plus le poison, les effets sont difficiles à prédire selon l'espèce exposée.

Les PE ont une action sur l'ADN et son mode de transcription. Ils peuvent également être cancérogènes, tératogènes, reprotoxiques, obésogènes, avoir des effets sur de nombreux organes (dont certains étaient encore supposés épargnés il y a peu).

4 Relations entre les perturbateurs endocriniens et la médecine bucco-dentaire

4.1 Les effets des PE sur la sphère orale

4.1.1 Les effets directs

4.1.1.1 Les effets observés

❖ Les glandes salivaires :

- L'exposition à un cocktail de PE à très faibles doses (BPA, génistéine, vinclozoline) produit une altération de la gustation avec une préférence pour le sucré (98). Une altération de la production de certaines protéines par les glandes salivaires est également observé chez le rat (99). De plus, l'effet sur la seconde génération se trouve majoré. Cela orienterait les patients vers une préférence alimentaire plus cariogène, potentialisant les risques de développer des problèmes dentaires.

❖ Le massif facial et sa formation :

- Selon une étude de Philippat et collaborateurs, une corrélation positive a été mise en évidence entre l'exposition in utero au triclosan et le périmètre crânien des petits garçons à la naissance (34).
- Selon plusieurs études, certains phtalates seraient responsables d'une augmentation de la prévalence des fentes oro-faciales chez les rongeurs (100,101).
- Récemment, une étude a révélé des effets délétères sur la formation oro-faciale chez 25% des jeunes chimpanzés et 17% des jeunes babouins d'Ouganda dans la région de Sebitoli. Ils vivent à proximité de champs, de thé et de maïs principalement. Huit pesticides au total étaient utilisés dans cette région du pays, à des doses excédant les recommandations. Certains étant bien identifiés comme perturbateurs de l'axe thyroïdien. Le lien a rapidement été fait entre l'exposition à ce cocktail et l'apparition des défauts de la sphère oro-faciale (102). Il est aisé de faire le parallèle avec les risques pour l'espèce humaine, les chimpanzés partageant la quasi-totalité de leur génome avec le nôtre.
- Chez les rongeurs, des cas de fentes palatines ont été rapportés lors d'exposition aux dioxines. Il semble que les dioxines interfèreraient avec la dédifférenciation des cellules épithéliales et la disparition de la membrane basale (103). Ils gêneraient ainsi la fusion des mésenchymes des bourgeons maxillaires. L'apparition de fentes

palatines est possible également suite à l'exposition à la vitamine A ou à l'hydrocortisone. Cependant, celles-ci sont dues à une insuffisance de croissance des bourgeons. Des effets cocktails synergiques ont été mis en évidence avec les dioxines. Ce constat a été réalisé suite à une exposition à des doses pourtant inférieures à l 'apparition de symptômes lorsqu'elles sont rencontrées séparément. Les cellules palatines humaines réagissent comme celles des rongeurs in vitro, mais sont 200 fois moins sensibles et expriment 350 fois moins de récepteur AhR (104).

❖ Les os :

L'ostéoporose nous intéresse par sa manifestation négative sur les tissus osseux. Les alvéoles et les bases osseuses peuvent subir une réduction de leur densité. Cela favorise les maladies parodontales et la perte des dents.

- Une étude récente sur le rat a démontré qu'une exposition à la génistéine à faible dose inhiberait la résorption et induirait la formation osseuse au niveau des condyles mandibulaires. À forte dose, l'inhibition s'exerce sur les deux processus (105).
- Le métabolisme osseux et les remaniements semblent affectés chez les rates. Suite à l'exposition à des PCB à faible dose, elles présentent une susceptibilité plus grande à l'ostéoporose (106).
- L'ensemble des PE catégorisés obésogènes (TBT, certains phtalates, certains retardateurs de flammes bromés…) ont un effet, encore méconnu il y a peu, sur la densité osseuse. S'il y a exposition lors de la vie fœtale, l'augmentation de la différenciation en adipocytes se produit également dans la matrice osseuse. Elle se répercute par une adipogenèse accrue, mais également par un effet inhibiteur de l'ostéogenèse, de différente intensité selon la substance, jusqu'alors inconnu (107).

❖ Les dents :

Les défauts de formation de l'organe dentaire sont d'excellents témoins lorsqu'il s'agit d'étudier la tératogénicité d'une substance toxique. En effet, les dents, lors de leur formation amélaire et dentinaire, gardent les traces des perturbations, même mineures. Suite à l'intervention de substances exogènes ou d'une agression physique (T°, inflammation…), elles peuvent présenter des défauts morphologiques, de position ou de minéralisation.

- L'exposition à plusieurs PE, qu'ils soient combinés ou seuls, favorise les fluoroses dentaires. Selon Katia Jedeon, le BPA lors de la vie fœtale serait un facteur favorisant ces pathologies (108). De plus, l'exposition au plomb et aux dioxines combinés avec des ions fluor, lors de la vie fœtale et lors de la petite enfance, semble également concourir à ces pathologies (109,110). Elles peuvent se manifester sur les dents déciduales et sur les dents permanentes selon la période d'exposition.
- Des perturbations lors d'expositions aux dioxines peuvent se manifester par une absence d'émail, voire même une désorganisation totale du tissu dentaire empêchant la formation de la dent (111). C'est par le récepteur du facteur de croissance épithélial (EGF) que la dioxine de Seveso perturbe l'organogenèse dentaire. Cependant, le récepteur lui-même n'est pas nécessaire pour la formation de cet organe. Son absence permet d'empêcher son effet tératogène (démontré par de nombreuses études réalisées sur des souris n'exprimant pas le récepteur à l'EGF) (6). Les mécanismes ne sont pas encore connus car le récepteur n'est pas exprimé chez les améloblastes, mais le parallèle à l'homme peut être fait. Dans quelques études, des déficits amélaires ont été rapportés chez l'homme (112,113). Des déficits amélaires sont retrouvés sur les dents de lait lors d'une exposition in utero et sur les dents permanentes si l'exposition a été plus tardive, par la lactation par exemple.

4.1.1.2 Les effets suspectés

- Une exposition à faible dose de BPA est actuellement l'option la plus probable et la plus étudiée pour expliquer la recrudescence de l'hypominéralisation molaire et incisive (MIH) (114,115). Les causes de cette pathologie sont toujours floues, mais la suspicion est forte du fait de manifestations identiques sur l'émail de 75% des rats. Traités à faible dose en BPA, l'étude de Jedeon et collaborateurs présentée en figure 28 met en évidence ces manifestations. Plusieurs gènes impliqués dans l'amélogenèse viennent d'être mis à jour par une étude où le BPA serait le perturbateur à faible dose. Ils entraînent toujours des effets semblables au MIH (108).

- Selon une étude récente, le BPA semble promouvoir l'angiogenèse. Il accroit les risques potentiels pour la santé comme la carcinogenèse, l'altération de la croissance… La régulation fine et l'équilibre des vaisseaux sanguins sont bouleversés,

entraînant un risque potentiel en médecine buccodentaire dans le cadre des chirurgies au fauteuil par exemple (implants, extractions…).

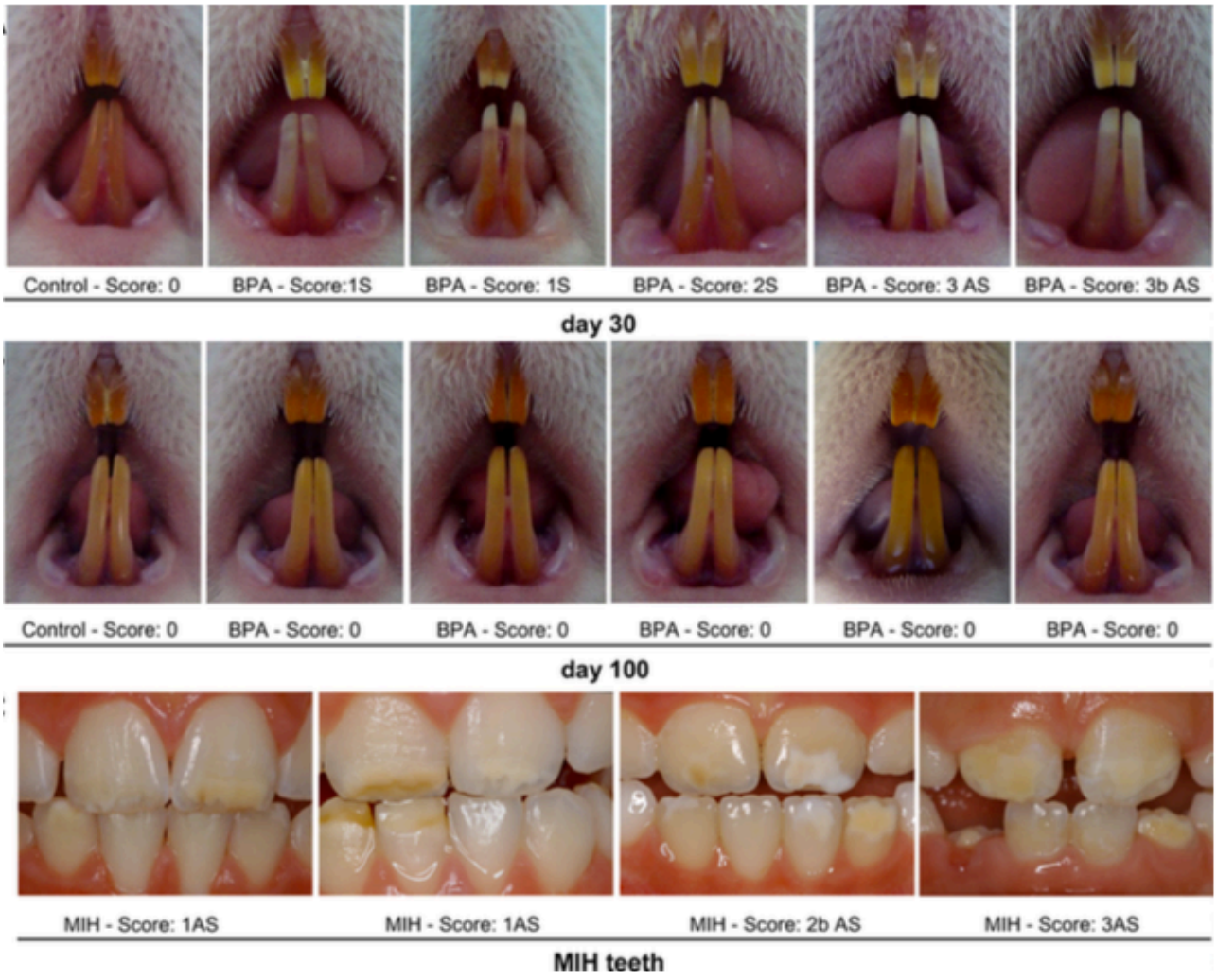


Figure 28 Le MIH chez l'homme et l'hypominéralisation amélaire chez le rat suite à l'exposition au BPA selon la période.(114)

4.1.1.3 De nombreuses pistes à explorer

- Une étude sur les rats de Fischer a prouvé que les descendants des rats exposés au BPA présentaient une diminution de la longueur des os chez les mâles, sans pour autant que la structure soit altérée (116). Un parallèle avec l'homme exposé au BPA peut nous emmener sur l'hypothèse d'une corrélation entre la présence croissante de dysharmonie dento-maxillaire et la réduction de longueur de certains os comme la mâchoire.

- Les effets du triclosan sur les muscles sont susceptibles de s'appliquer à un muscle primordial dans le développement du massif facial, indispensable dans la phonation et la déglutition : la langue (90). Une réduction du potentiel musculaire de cet organe aura des conséquences importantes sur les personnes atteintes.

❖ Certaines pathologies hormonales engendrent des effets bucco-dentaires (117). Le lien éventuel entre la perturbation endocrinienne et l'apparition de symptômes similaires est actuellement peu exploré. Il est possible de supposer que l'exposition à des PE serait capable de provoquer les symptômes de certaines de ces maladies, sous forme frustre ou sous forme claire, comme dans le cas de l'inhibition endocrinienne ou encore dans le cas de la stimulation excessive par des PE mimétiques.

Quelques exemples :

- La thyroïde :
  - L'hypothyroïdie est responsable de macroglossies, de proalvéolies, d'altérations du développement des dents déciduales et définitives.
  - L'hyperthyroïdie rend les patients susceptibles aux parodontopathies, avec une hypervascularisation du périoste et une hyperactivité ostéoclastique. Ils présentent également des dysmorphies des maxillaires, une précocité dans la chute des dents et une tendance à la boulimie (cariogène).

- Les glandes parathyroïdes :
  - Si le patient est hypoparathyroïdien avant la formation de ses dents, des altérations de minéralisation amélaire sont à craindre. Si cela se produit après, seul la densité osseuse est altérée, avec une tendance à la bruxomanie.
  - S'il est hyperparathyroïdien, il aura une tendance fortement accrue à l'alvéolyse osseuse, donc à la chute de dents.

- Les testicules :
  - L'hypogonadisme masculin engendre une rétrognathie bimaxillaire, un retard de l'âge osseux et une diminution de la densité osseuse.
  - L'hypergonadisme masculin est responsable de prognathie mandibulaire, de pertes précoces des dents. L'âge osseux est également plus avancé.

- Les ovaires :
  - L'hypogonadisme féminin engendre des retards de croissance alvéolaire, des retards d'éruption dentaire, des micrognathies mandibulaires, des dysharmonies dentofaciales et une tendance à l'alvéolyse (responsable de la perte de dents).

- L'hypergonadisme féminin est responsable d'un âge osseux avancé, d'une précocité dans la chute des dents, d'une diminution du volume pulpaire des dents, de troubles de l'articulé dentaire et de muqueuses atrophiées (117).

4.1.2 Les effets indirects

De nombreuses pathologies générales ont un impact sur la santé bucco-dentaire. L'exposition à divers PE augmentera le risque de contracter certaines maladies ou certains symptômes. L'impact sera parfois indirect sur la sphère orale. Les problèmes bucco-dentaires seront générés à cause de la pathologie déclarée et non à cause du PE rencontré. Le lien avec les PE n'est alors pas immédiat.

- Le diabète prédispose davantage les personnes concernées aux maladies parodontales et aux retards de cicatrisation. Il provoque entre autre la réduction de la lumière canalaire des vaisseaux buccaux. L'oxygène et les facteurs d'immunité ne peuvent alors pas diffuser correctement dans les tissus. De plus, le diabète semble responsable d'un risque accru de malformations des dents déciduales et d'hypoplasies amélaires (118).

- Certaines pathologies, ayant un lien avec l'exposition à des PE, peuvent favoriser l'apparition de xérostomies. C'est le cas des patients cancéreux traités par radiothérapie, des patients polymédiqués (traitements des problèmes nerveux) ou encore des diabétiques.

- L'asthme également peut influencer la prise en charge des patients exposés. Les traitements, à base de corticoïdes en aérosol, favorisent le risque cariogène.

- L'altération des réponses du système immunitaire peut provoquer un dérèglement concernant les réactions face aux bactéries de la flore buccale et à celles parodontopathogènes.

- Enfin, la prise en charge du chirurgien-dentiste dans le traitement de la bouche des patients exposés change. Les patients présentant un diabète, des troubles neurologiques et comportementaux ou encore des problèmes immunitaires… nécessiteront l'adaptation de la prise en charge au fauteuil et des conseils adaptés

sur l'hygiène, chacun ayant des susceptibilités plus importantes à diverses manifestations.

4.2 Les PE les plus impliqués en médecine bucco-dentaire

4.2.1 Le mercure

Ce PE est étudié principalement pour l'exposition du patient et du personnel soignant, aucun effet sur la sphère bucco-dentaire n'ayant été rapporté à ce jour. Ce métal lourd présente une bioaccumulation dans les tissus de la glande thyroïde et de la glande hypophyse.

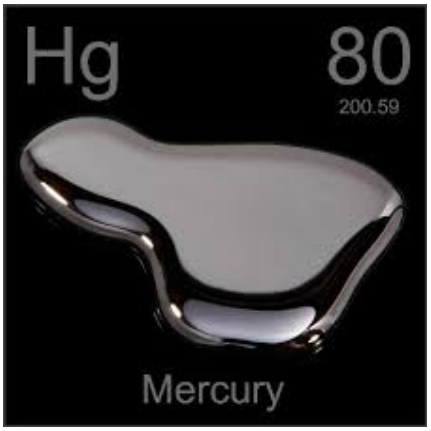


Figure 29 Le mercure à température ambiante (119)

Une fois en contact avec l'hypophyse, il est capable d'inhiber les différentes enzymes lysozomiales dans sa partie antérieure et d' « *affecter l'action des releasing hormones* » (117). Ce PE est retrouvé dans les amalgames dentaires mais également dans certains aliments (poisson…) et les cigarettes. Cela fait d'ailleurs varier fortement le taux mercuriel sanguin.

4.2.2 Le bisphénol A

La part de l'exposition au BPA d'origine dentaire est estimée à moins de 5%. De premier abord, cela semble faible. Cependant, l'évolution des connaissances et de la compréhension des mécanismes des PE, et du BPA en particulier, pourrait laisser penser que cette part est sous-estimée. En 2015, la norme de l'EFSA pose la limite d'exposition à 4 μg/kg/j. Auparavant , elle était à 50 μg/kg/j (120). L'exposition dentaire semble inférieure. Cependant, lors d'études précédemment mentionnées, des effets ont été signalés à des doses d'exposition chronique en BPA inférieures ou égales aux normes établies (76,116). Les données de la science sont en constante évolution. Une réserve est donc émise face à la supposée innocuité en-dessous du seuil établi.

Ces dernières années, ce PE est suspecté de jouer un rôle dans une pathologie de plus en plus présente dans la population mondiale : le MIH.

4.2.3 Les dérivés d'aluminium

Ce métal se retrouve sous plusieurs formes dans l'exercice de nos fonctions. Le patient et le personnel soignant y sont exposés de manière non négligeable. Il est présent dans des

matériaux de reconstitution et de scellement (décrits ultérieurement), mais également dans les poudres d'aéro-polissage et de sablage lors de séquences prothétiques. Les effets des sels d'aluminium ne sont plus à démontrer. Seulement, la part d'exposition aux dérivés de ce métal et ses effets potentiels au cabinet dentaire ne sont pas encore décrits dans la littérature. Il n'est donc pas possible d'affirmer leur innocuité au vu des données acquises de la science.

4.2.4 Le dioxyde de titane

La part croissante de l'implantologie dans notre pratique implique une exposition plus fréquente au dioxyde de titane. En effet, ce métal reste le composant majeur de la plupart des implants posés ces dernières années. Le matériau posé, le patient est exposé directement par son contact avec les tissus environnants (os, gencive, tissu conjonctif). Quant au personnel soignant, il s'expose plutôt par voie pulmonaire, si des retouches engendrent des aérosols. La découverte récente des effets PE du dioxyde de titane ouvre la voie à la recherche sur l'exposition au cabinet. A ce jour, elle est non documentée dans la littérature.

4.2.5 La génistéine et la vinclozoline, des PE de « référence »

Ces deux PE nous intéressent, non pas par l'exposition éventuelle au cabinet, mais plutôt par les études portant sur l'impact de la perturbation endocrinienne sur notre métier. La génistéine et la vinclozoline reviennent régulièrement dans les recherches. Leurs potentiels diffèrent fondamentalement. En effet, chacune représente un axe de perturbation distinct, œstrogénique ou androgénique. Cela permet, lors des investigations sur l'étiopathogénie des problèmes relevés en médecine bucco-dentaire (comme celle du MIH), la détermination de l'axe en rapport avec les effets constatés. Ces « références » ont permis de récentes découvertes sur les mécanismes de pathologies encore mal compris.

La génistéine se retrouve dans l'alimentation quotidienne de la population. Elle donne une idée simplifiée de la possible action PE sur les œstrogènes et leur mécanisme. En plus de son intérêt en recherche, elle a un impact sur la formation osseuse et les condyles mandibulaires (105).

Pour la vinclozoline, le principe est similaire. Son action concerne les androgènes. Son utilisation est désormais interdite en France, mais l'alimentation importée n'en est généralement pas exempte. Elle engendre de nombreux effets sur les organes sexuels. En médecine bucco-dentaire, des effets sur les glandes salivaires submandibulaires ont été identifiés (48).

Kouidhi et collaborateurs ont décrit une année plus tard un effet cocktail influençant la croissance de la glande submandibulaire et le sens du goût chez les rats (98). Cependant, il n'est pas toujours observé de synergie positive. Avec le BPA , il se produit un antagonisme face à la génistéine et une réduction des symptômes. De nombreuses recherches sur leurs effets individuels et combinés sont encore en cours afin de mieux comprendre le vaste champ des PE et leurs effets.

4.2.6 Le triclosan

Souvent employé comme conservateur, il s'accumule dans les graisses. Il présente une action sur la thyroïde et des effets délétères sur les fonctions musculaires, notamment celles du cœur.

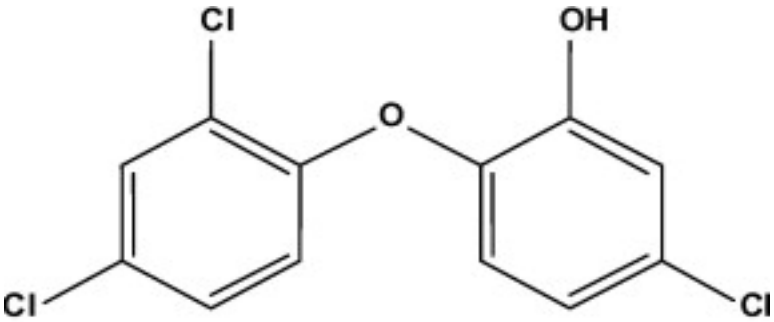


Figure 30 Molécule de triclosan (121)

De par son large spectre d'action et ses multiples effets (antibactérien, antifongique, antiviral, antitartre, agent de conservation), il est utilisé dans de nombreux produits : dentifrices, bains de bouche, gels antibactériens, savons, déodorants… Ainsi, l'hygiène bucco-dentaire expose l'ensemble de la population à ce PE. Chez les patients insuffisants cardiaques, il est possible de craindre des effets significatifs, en raison de son utilisation massive au quotidien (90). Informer ces patients fait partie de notre exercice.

Des gels antibactériens sans nécessité de rinçage sont utilisés par le personnel soignant, mais aussi les patients pour l'hygiène des mains. Selon des études, l'utilisation de ces derniers engendrerait l'accroissement de l'absorption du BPA par la peau, en augmentant la perméabilité de cette dernière (78).

4.3 L'exposition

Au cabinet dentaire, l'exposition à de potentiels PE ne concerne pas uniquement les patients. L'ensemble des personnes présentes dans le cabinet peut être touché par la présence de PE dans cet environnement. A fortiori, les personnes les plus touchées seront évidemment les patients et le praticien avec ses collaborateurs, présents en permanence dans ce lieu.

4.3.1 Du patient

Le patient peut se retrouver exposé de multiples façons à des agents PE ou potentiellement PE au cabinet. Il ne faut cependant pas oublier que ce dernier subit

également une exposition continue dans son environnement quotidien. Les conséquences peuvent déjà être présentes sur la sphère oro-faciale. Cela implique la mise en route d'une prise en charge et de traitements adaptés aux problèmes constatés.

L'exposition peut se faire par l'inhalation des substances sous forme gazeuse (phtalates), vaporeuse ou sous forme d'aérosol. Par exemple, le mercure est grandement libéré dans l'air lors de la dépose d'un amalgame.

Ensuite, le patient se trouve exposé par la voie cutanée par le matériel qu'il touche au cabinet : le fauteuil qui peut contenir des agents plastifiants à activité PE, le champ opératoire avec la digue en caoutchouc, les gants…

Enfin, le patient s'expose majoritairement par la voie sublinguale, shuntant le premier passage hépatique et son pouvoir détoxifiant, et la voie digestive. Cela se produit par l'ingurgitation des débris de soins posés et déposés, la salive et l'eau contaminé par des substances à activité PE. Les différentes reconstitutions possibles dans la bouche du patient l'exposent à des doses infimes de PE avérés et potentiels. Il devient parfois nécessaire de prendre certaines précautions selon la période de sensibilité dans laquelle le patient se trouve (femme enceinte, jeune enfant, puberté). De plus, le patient se voit prescrire régulièrement des dentifrices ou des bains de bouche adaptés pour son hygiène bucco-dentaire, pouvant contenir des agents PE cosmétiques comme le triclosan.

4.3.2 Du praticien et du personnel soignant

Le personnel soignant s'expose majoritairement par les voies cutanée et respiratoire aux multiples PE rencontrés en cabinet. Malgré le port du masque et de gants, cette population est plus fortement exposée au mercure et probablement à d'autres substances, comme le BPA avec ses dérivés. En effet, l'imperméabilité totale des dispositifs de protection n'est pas possible en chirurgie dentaire au vu du matériel dont le personnel soignant dispose actuellement. Le travail en bouche génère une sphère de contamination de plus d'un mètre autour de la bouche du patient, sous forme d'aérosol. Les possibles PE présents dans la bouche du patient sont vaporisés et saturent le cabinet en activité PE. Ils exposent le praticien et son assistante durant l'ensemble de la journée de travail, contrairement au patient qui n'est présent que sur une courte période de la journée.

« *Les tissus thyroïdiens et hypophysaires prélevés sur les professionnels de santé dentaire contenaient des concentrations en mercure beaucoup plus élevées que celles des populations témoins* » (117) dans l'étude menée par Nylander et collaborateurs (122). Cependant, le nombre d'amalgames en bouche est également relié au taux de mercure mesurable dans ces mêmes glandes.

4.4 Les matériaux de reconstitution à risque au cabinet

Lors de notre exercice, de nombreux matériaux peuvent être employés pour répondre aux différentes situations qui se présentent. Certaines des solutions proposées semblent avoir de possibles effets PE sur le patient, mais aussi sur le personnel soignant qui les manipule.

4.4.1 Le mercure et les amalgames dentaires

4.4.1.1 Description

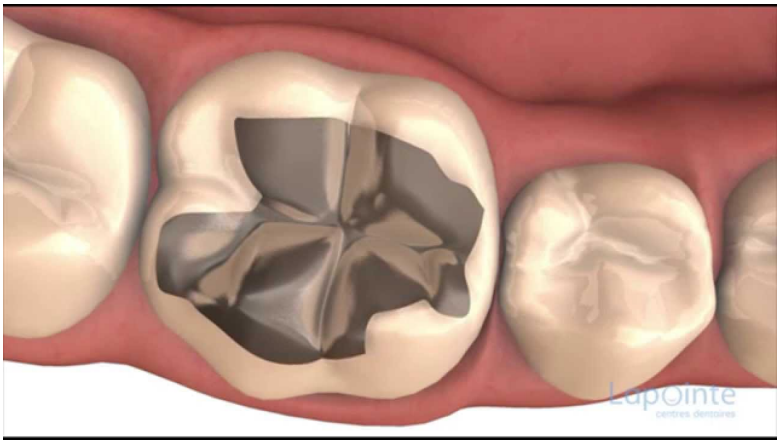


Figure 31 Modélisation d'un amalgame dentaire (123)

Ce matériau est apparu lors de la seconde moitié du XIXème siècle. Il résulte de la combinaison du mercure avec une poudre d'alliage métallique. Une fois malaxée, il précipitera à froid et aboutira à la formation d'un alliage solide cristallisé. Ils sont inesthétiques, non adhérents aux tissus dentaires et se dégradent par corrosion en contact avec la salive. Mais ils conservent un large champ d'application à cause de leur résistance mécanique (remplacement possible de cuspides par exemple) et de leur léger effet cariostatique (124). Les amalgames les plus fiables de nos jours sont enrichis en cuivre et sont nommés amalgames ternaires, dits high copper single composition (HCSC).

4.4.1.2 Composition

L'amalgame est scindé en deux parties dans sa capsule avant d'être trituré : d'une part, le mercure qui constitue environ 50% du futur poids du matériau, d'autre part une poudre d'alliage métallique qui a évolué dans le temps.

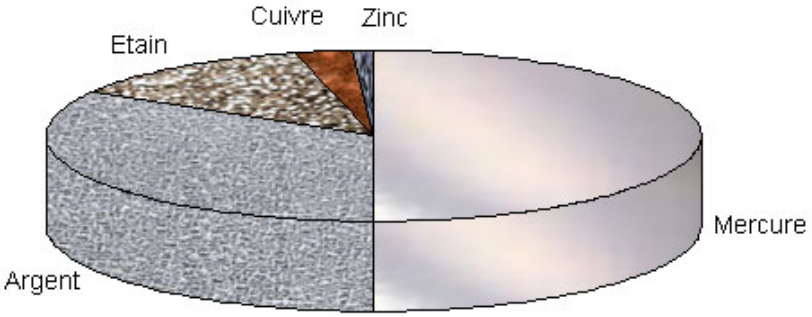


Figure 32 Diagramme de composition des amalgames HCSC (125)

Désormais, il se compose principalement d'argent, d'étain, de zinc et de cuivre (figure 32).

4.4.1.3 Réaction de prise

Le matériau se solidifie par une réaction d'amalgamation sous forme de composé étain-mercure ou argent-mercure, emprisonnant le mercure. Le temps de prise dépend du type

d'amalgame. Elle débute environ 3 minutes après la trituration (mélange mécanique des métaux et du mercure à haute vitesse) et se termine définitivement plusieurs heures après la pose (parfois 24 heures après).

4.4.1.4 Risque pour la santé

Il existe trois formes de mercure, présentant une toxicité qui leur est propre. Sous forme de métal (amalgames), il est peu toxique. Sous forme organique (alimentation), il accroit énormément sa dangerosité. Sous forme de dérivés de minéraux (sels de mercure), il a une toxicité intermédiaire aux deux précédentes formes. L'absorption digestive du mercure d'origine dentaire semble minime, avec moins de 1%. Plusieurs relevés de l'absorption du mercure d'origine dentaire ont été réalisés. Ils aboutissent à une moyenne de 3 à 4 µg/jour, dose bien en deçà de celle entraînant des effets subtoxiques. « *Cette limite est atteinte à partir de 10 amalgames très volumineux en bouche* » (124).

Les périodes critiques d'exposition au mercure lors de la manipulation de ce matériau sont lors de la pose et la dépose de celui-ci. Des études dans les cabinets dentaires ont rapporté des mesures dix fois supérieures à la valeur limite d'exposition tolérée, qui est de 0,05mg/$m^{3.}$ (126,127). Malgré la présence protectrice d'une forte aspiration, d'un spray à eau, d'un champ opératoire et d'un masque pour le praticien, l'inhalation des particules projetées et de la part vaporeuse du PE représente un risque considérable pour le personnel soignant et le patient. La « *distribution du mercure peut toucher tous les organes du corps. Les niveaux de mercure sont très élevés même 72h après la dépose de l'amalgame* » (124).

Bien qu'interdite dans certains pays européens (Suède en 2009…) et malgré la controverse qui pèse toujours dessus, la pose d'amalgame est encore légale en France. D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en 2005 et réitéré en 2015, le relargage en bouche a été dosé et estimé à minime en comparaison avec les doses ayant des effets toxiques et/ou biologiques observables (128). Actuellement en France, il est recommandé de ne pas poser d'amalgames chez les femmes enceintes. Une loi européenne, récemment promulguée, imposera à l'ensemble des praticiens de la zone euro de ne plus poser d'amalgames sur les enfants de moins de 15 ans, les femmes enceintes et les femmes allaitantes, à compter du mois de juillet 2018 (129).

Des études contradictoires sortent régulièrement. Elles attestent soit d'une innocuité totale des amalgames, soit d'une amélioration d'un état de santé dégradé, voire une rémission complète, après la dépose des amalgames (sans comparaison scientifique sérieuse avec une population témoin, soumise alors au biais de l'effet placebo de la dépose). Le Comité Scientifique sur l'Emergence et l'Identification des Nouveaux Risques pour la

Santé (SCENIHR) a donné son avis préliminaire en 2014 sur le danger de la libération mercurielle en bouche. Il estime que le retrait systématique des amalgames en bouche n'est pas indiqué, l'exposition majeure se déroulant lors de la pose et de la dépose (128). Il faut tout de même garder à l'esprit que les études de toxicologie font preuve d'investigations insuffisantes face à l'émergence des effets à faible ou très faible dose, et que des effets du mercure en tant que PE ont été rapportés. Faut-il donc réévaluer la toxicité et l'innocuité des relargages en bouche sur ce nouveau plan ?

4.4.2 Le bisphénol A et les composites dentaires

Apparus dans les années 60, le développement des composites a été considérable. Ils permettent d'obturer les cavités dentaires de manière directe, avec un niveau d'esthétisme acceptable et une résistance mécanique importante. Ils deviennent ainsi une alternative de choix aux amalgames dentaires.

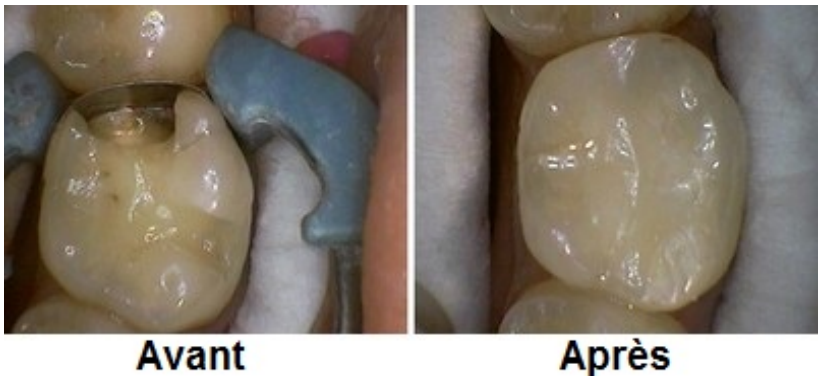


Figure 33 Obturation mésio-occlusale au composite (130)

4.4.2.1 Description

Le terme composite désigne un assemblage de matériaux non miscibles. Ils permettent d'obtenir un produit aux propriétés supérieures aux composants pris individuellement. Ce sont des matériaux se présentant sous la forme d'un seul composant comprenant trois éléments. Il est stocké dans des seringues ou dans des carpules minidosées en phase plastique, mais peut se présenter sous forme polymérisée, directement usiné par le prothésiste lors d'une technique indirecte (onlay par exemple).

4.4.2.2 Composition

Le composite présente d'abord une phase organique résineuse composée de monomères à base de dérivés de méthacrylate (exemple : Bis-GMA, HEMA), d'agents de polymérisation, d'abaisseurs de viscosité et d'autres additifs (inhibiteurs de prise, pigments). Cette phase permet la liaison avec les différents composants. C'est dans cette phase que se trouvent les dérivés du BPA.

Il présente ensuite une phase inorganique composée essentiellement de charges, minérales pour la plupart. La taille et la composition varient en fonction du composite.

Enfin, un agent de couplage est utilisé afin de permettre la cohésion entre les charges et la matrice résineuse. Le procédé employé se nomme la silanisation des charges.

4.4.2.3 Réaction de prise

Les composites sont appliqués sur le tissu dentaire après une préparation préalable :

- ✓ Nettoyage des boues dentinaires et déminéralisation des tubuli à l'acide phosphorique pendant une vingtaine de secondes, puis rinçage abondant et séchage doux.
- ✓ Pose d'un primer à base de monomères amphiphiles et solvants organiques en phase aqueuse. Il rend la dent hydrophobe et permet un collage idéal. Le monomère généralement employé est l'hydroxy-éthyl méthacrylate (HEMA), le seul complétement soluble dans l'eau. Les solvants permettent enfin l'évaporation de l'eau.
- ✓ Pose d'une résine adhésive qui pénètre les tubuli dentinaires. Elle crée une interface idéale de collage avec le futur composite appliqué. Constituée d'HEMA, de dérivés du Bis-GMA…, elle est un des produits qui expose le plus le patient et le personnel soignant aux dérivés du BPA.

La réaction de prise peut être de plusieurs types. Les composites peuvent être photopolymérisables, chémopolymérisables ou duals (les deux combinés). Celui employé le plus couramment au cabinet est le photopolymérisable, dans le cadre de reconstitutions foulées en phase plastique. La réaction de prise est permise par la camphoroquinone. Cependant, le taux de conversion varie de 50 à 70%, après 24 heures de prise (donc non immédiat). Le reste se trouve piégé sous forme libre dans la résine.

4.4.2.4 Risque pour la santé

« *Le BPA pur n'entre pas dans la composition des dispositifs médicaux utilisés en pratique dentaire. Néanmoins, de nombreux biomatériaux en odontologie sont fabriqués à partir de dérivés du BPA, notamment les monomères méthacrylates constituant les résines composites et certains adhésifs, certains ciments verres ionomères modifiés par adjonction de résine, certains sealants ou encore les résines époxy de certains ciments endodontiques* »(131).

Le BPA se trouve sous de multiples formes dans les matériaux dentaires et les composites plus particulièrement, avec les monomères de Bis-GMA, ou les monomères de

bisphénol A éthoxylate diméthacrylate (Bis-EMA) par exemple. Ils sont présents dans la phase organique et jouent le rôle de liant entre les charges.

En bouche, les composites subissent de multiples agressions chaque jour pouvant altérer le matériau : l'attrition, l'abrasion, l'érosion. De plus, la température varie, tout comme le pH buccal lors de l'alimentation. Ainsi, il est prouvé qu'une libération de BPA par les composites présents en bouche est possible, avec un accroissement de cette libération lors de pics de température (132).

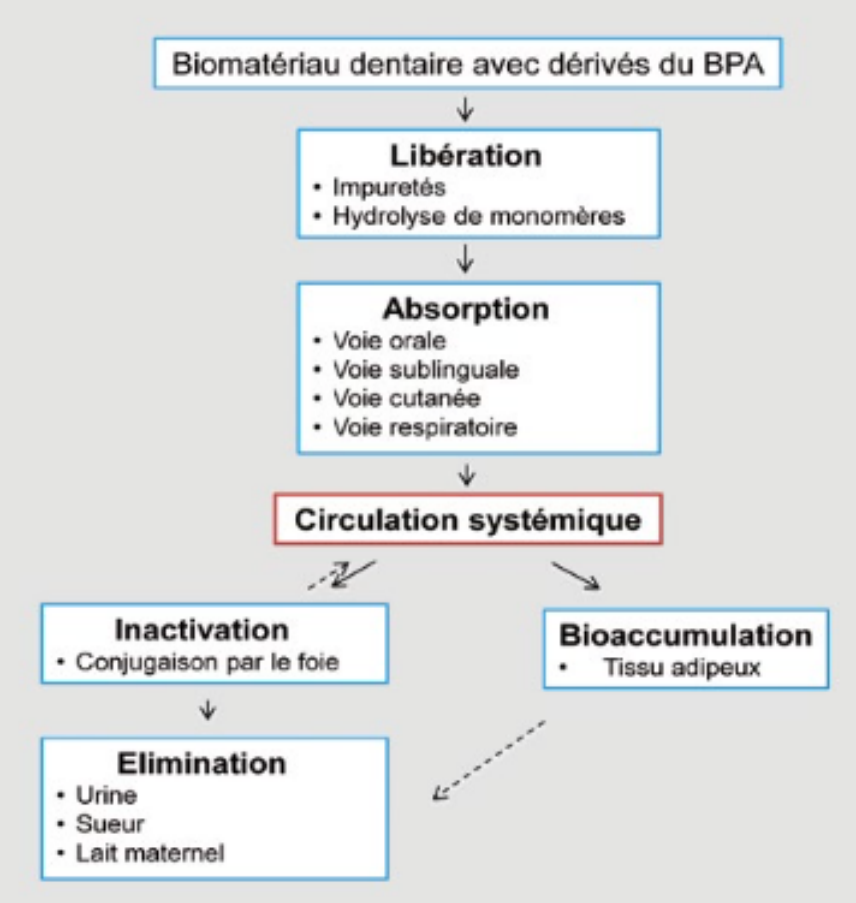


Figure 34 Pharmacocinétique des BPA d'origine dentaire (33)

Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer la présence de bisphénol A dans la salive. Premièrement, des impuretés (du BPA non transformé en Bis-GMA ou autres dérivés) peuvent être libérées dans la salive par migration. Deuxièmement, les dérivés du BPA, en interaction avec les estérases salivaires, libèrent du BPA néoformé. Le parcours de ce PE dans l'organisme, à partir de cette libération hypothétique sous forme non conjuguée, est explicité en figure 34. D'après l'étude de Schmalz et collaborateurs, suite à l'exposition à des estérases salivaires, le Bis-GMA et le Bis-EMA ne semblent libérer qu'une très faible quantité de BPA (moins de 0,02%). En revanche, le diméthacrylate de BPA (Bis-DMA) est majoritairement hydrolysé en BPA (81,4%) dans les premières 24 heures (133).

Selon une étude de 2010, basée sur la littérature en rapport avec la molécule, il est recommandé de nettoyer et rincer abondamment la surface des composites posés dans la séance afin de réduire l'œstrogénicité de ces derniers (134). Il faut limiter au maximum l'utilisation de ces matériaux lors de la grossesse chaque fois qu'il est possible de le faire. (135). La molécule et ses dérivés sont détectables dans la salive jusqu'à trois heures après la mise en place du composite. Cependant, aucune preuve de libération chronique n'a à ce jour été présentée. La compréhension des voies d'absorption et de bioaccumulation, en constante évolution, laisse croire que ces phénomènes seraient sous-estimés. L'EFSA a fixé provisoirement en décembre 2014 le seuil de sécurité d'exposition au BPA à 4μg/kg/j (auparavant à 50μg/kg/j), sous réserve de modification une fois les études de toxicité en cours terminées (courant 2018). Ce seuil a été réévalué en 2014, car des doses bien inférieures au seuil précédent engendraient des effets (76,97). Le principe de précaution est alors entré en jeu. L'exposition par composite en bouche reste inférieure, malgré cela, au seuil de l'EFSA (131). Cependant, de nouvelles méthodes d'évaluation émergent ces dernières années. Pour combien de temps ce seuil sera-t-il valable ?

Le SCENIHR ne s'est pas prononcé sur l'innocuité du BPA dans les composites dentaires. En effet, les études sont trop peu nombreuses. Cependant, il reste sur sa réserve quant à l'absence de toxicité, ne pouvant l'écarter, car cette substance est responsable de manifestations multiples à des doses minimes (128). Il faut retenir que, pour le moment, l'exposition majeure au BPA se déroule pendant les premières heures après la pose du composite (136). La taille de la surface de la reconstitution, le pH salivaire et la quantité produite sont liés également à la quantité de BPA libérée en bouche (41).

4.4.3 L'aluminium et les ciments verres ionomères (CVI)

Dans l'exercice de la chirurgie dentaire, le patient et le personnel soignant se retrouvent régulièrement exposés à des dérivés d'aluminium avec les CVI qui en contiennent, mais aussi lors des aéro-polissages et aéro-abrasions si la poudre employée est à base d'alumine. La pratique n'est donc pas supposée exempte de risques concernant l'exposition possible aux PE.

4.4.3.1 Description

Les CVI sont traditionnellement composés d'un liquide : une solution aqueuse d'acide polyalkénoïque, et de poudre : un FAS (fluoro-alumino-silicate dont la composition est Al2O3-SiO2-CaF2). L'ensemble est malaxé manuellement ou au vibreur en ce qui concerne les capsules prédosées. La prise du matériau se fait par une réaction acide-base.

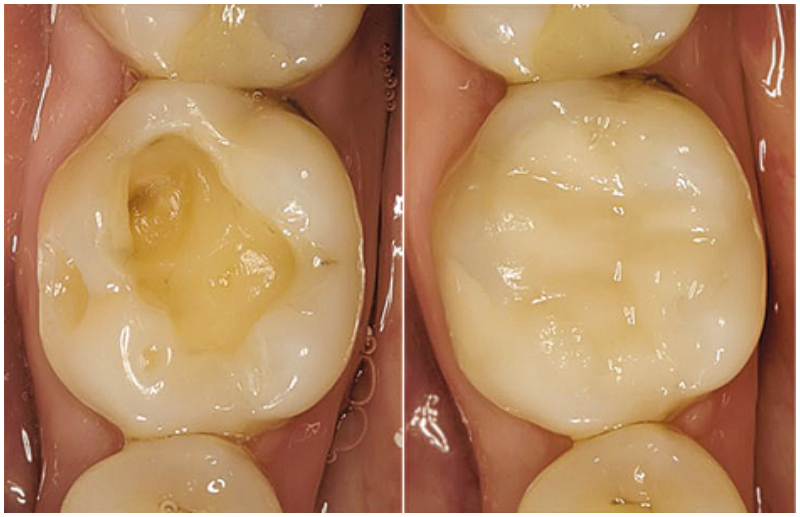


Figure 35 Obturation occlusale au CVI (137)

4.4.3.2 Composition

La poudre est obtenue par cuisson d'alumine et de silice, avec un flux de fluorure de calcium, de fluorure de sodium, d'aluminium et de phosphate à 1050 - 1350° C. Ce composé est ensuite brutalement refroidi. Les fragments de verre sont broyés finement jusqu'à obtenir une poudre de granulométrie pouvant aller au maximum jusqu'à 30-40 µm. Une taille importante des particules influencera les propriétés optiques des CVI et leur aptitude au polissage. Dans les CVI de scellement, la granulométrie moyenne de la poudre sera inférieure.

Le liquide est un copolymère d'acide acrylique et d'acide itaconique auquel s'ajoutent, suivant l'utilisation, d'autres acides. Par exemple, l'acide maléique ou l'acide tricarboxylique servent à adapter la viscosité.

4.4.3.3 Réaction de prise

La réaction de prise se produit lors du contact de la poudre de verre avec l'acide. Elle a lieu en 3 étapes :

- La dissolution :

Les ions H+ de l'acide attaquent le verre. Cela entraîne la formation d'un gel de silice hydraté en périphérie des grains. Le cœur reste intact. Il y a alors libération d'ions (calcium, aluminium et fluor) à partir de la poudre de verre, d'où le nom du matériau « verres

ionomères ». Le matériau, durant cette phase, est brillant. Cela correspond au temps de travail de ce dernier.

- La précipitation :

La liaison rapide entre les groupes carboxyles ionisés (R-COO-) de l'acide polyalkénoïque et le calcium aboutit à la formation des chaînes de polyacrylate de calcium. Le matériau aura un aspect opaque. Cette phase dure environ cinq minutes.

- La consolidation :

Plus tardivement, l'aluminium va également se lier à ces chaînes pour donner des sels de polyacrylate de calcium et d'aluminium. Cette réaction de précipitation se poursuit lentement pendant plusieurs jours. Le matériau retrouve alors son aspect brillant.

Les ions fluorures restent libres entre les sels ainsi formés. Ils diffusent à long terme : effet cariostatique. Le CVI a la capacité de réabsorber des ions fluorures pour se « recharger ». C'est un réservoir de fluor.

4.4.3.4 Risque pour la santé

La libération des ions aluminium se fait lors de la prise du matériau, donc directement en bouche. Le patient se retrouve exposé à une ingestion mais aussi à l'absorption sublinguale de ces ions. Ils sont rendus biodisponibles dans la circulation sanguine, pouvant manifester leur pouvoir de PE sur leurs organes cibles.

L'utilisation des CVI est un domaine en pleine expansion avec l'arrivée des CVI-MAR, renforcés à la résine. Ce matériau tend à égaler les propriétés des composites. Leurs emplois en prothèse avec les CVI de scellement et en pédodontie avec les CVI de scellement de sillons en font un matériau incontournable. En effet, la capacité à relarguer du fluor est très intéressante. Cela nous amène à les privilégier pour les soins carieux et de prévention afin de limiter le risque carieux chez l'enfant. Il est alors exposé à de faibles doses d'aluminium, par la cavité buccale. De plus, ce matériau tolère une légère humidité lors de la pose. C'est un autre facteur orientant notre choix pour ce matériau, le séchage correct chez l'enfant étant parfois compliqué.

Il n'existe actuellement aucune étude sur le relargage des ions aluminium en bouche et son incidence sur les concentrations sanguines. L'acide tartrique est considéré comme la seule substance toxique par les industriels producteurs de CVI (exemple de GC et de sa fiche de sécurité sur l'equia forte (138)).

4.4.4 Le dioxyde de titane et les implants dentaires

L'implantologie semble être une excellente alternative lors du remplacement des dents absentes. La spécialité se perfectione toujours, avec des tailles d'implants de plus en plus petites et une ostéointégration toujours plus grande. Elle tend à améliorer le quotidien des patients édentés.

4.4.4.1 Description

L'implantologie consiste en la pose d'un implant dans l'os, en vue de remplacer les racines d'une ou plusieurs dents. Un pilier est inséré ultérieurement dans l'implant sur lequel sera fixée une couronne. Cette technique a beaucoup évolué au fil des années pour parvenir à une forme d'une « petite vis », dans des matériaux toujours plus biocompatibles.

Figure 36 Maquette d'un implant remplaçant une prémolaire mandibulaire (139)

4.4.4.2 Composition

Les implants sont majoritairement conçus en titane. Ces dernières années, de nouveaux implants ont émergé à base de zircone (plus esthétique, sans corrosion possible).

4.4.4.3 Réaction en bouche

La pose de l'implant, directe ou suite à une greffe, débute par le forage de l'os. Le matériau est mis en contact directement avec la paroi osseuse, le sang et la salive. L'os, en cicatrisant, va venir se remodeler et se consolider dans le pas de vis de l'implant. Il ancre durablement le dispositif dans la cavité orale. Ce processus se nomme l'ostéointégration. Le titane est biocompatible, cependant il n'est pas immuno-compatible. Une fine couche d'oxydation va s'appliquer à la surface de l'implant (dioxyde de titane). Il est sensible également à la corrosion galvanique, révélant une faiblesse dans la supposée infaillibilité de ce matériau.

4.4.4.4 Risque pour la santé

Le titane est un métal hautement biocompatible. Il permet d'éviter au maximum les rejets. Cependant, il faut prêter attention aux dioxydes de titane. En effet, une pellicule

d'oxydation se forme à la surface du matériau et permet de stopper son altération dans le milieu, contrairement à l'oxydation du fer.

Malgré le fait que cette molécule soit supposée inerte pour l'homme, des études récentes ont mis en évidence une activité de type PE sur les gonades mâles et femelles. Par une réaction immunitaire encore incomprise, il semble que le dioxyde de titane soit toxique chez la souris mâle au niveau testiculaire. Il engendre de multiples effets, notamment une baisse de la fertilité. Les personnes exposées à cette molécule de manière chronique doivent donc prendre des précautions et s'attendre à de potentiels effets sur la capacité reproductrice (140).

Lors d'une étude de Fang et collaborateurs, il apparaît que le dioxyde de titane semble potentialiser les effets du BPA. Il agit comme support et améliore sa bioconcentration chez les poissons zèbres exposés. Une perturbation hormonale majorée a été observée, ainsi que l'altération de la reproduction de ces poissons (141).

4.5 Le MIH : une pathologie complexe

Elle a été évoquée sous de multiples noms avant 2003 et récemment décrite dans la littérature sous le nom d'hypominéralisation molaires et incisives. Elle correspond à une hypominéralisation idiopathique de l'émail dentaire d'origine systémique. Sa prévalence semble augmenter continuellement, mais des lacunes persistent dans les études épidémiologiques mondiales. En effet, la France, l'Amérique du Nord, le Moyen Orient et la Chine manquent à l'appel.

Elle est caractérisée par l'atteinte allant d'une à toutes les molaires de six ans (dents permanentes) avec pour minimum une dent (condition sine qua none du diagnostic). Elle est accompagnée d'une possible atteinte (mais non obligatoire) des incisives permanentes (142,143). Il a été rapporté de possibles atteintes sur la pointe cuspidienne des canines permanentes ainsi que sur les deuxièmes molaires déciduales, dont la gravité peut servir d'indicateur d'un risque accru de MIH sur les dents permanentes (144).

L'atteinte de l'émail peut être plus ou moins sévère. Il diffère selon chaque dent atteinte, sans véritable schéma prédictible. Une concentration des lésions est généralement relevée au niveau des cuspides sur les molaires et sur les faces vestibulaires des incisives. Trois niveaux d'atteintes sont observés :

- ✓ Légère : émail blanc opaque
- ✓ Modérée : émail jaune/brun, surface d'aspect crayeux
- ✓ Sévère : atteinte associée à des pertes de substances et des modifications de couleurs fortes.

Figure 37 Différentes manifestations visibles lors d'une atteinte par le MIH chez l'enfant. (145)

L'étendue des lésions ainsi que la couleur varient fortement, avec des délimitations souvent franches entre l'émail sain et l'émail affecté. Les lésions peuvent aller de petites taches blanches ou des plages d'émail brunâtre. La couleur permet de prédire la sévérité de l'atteinte. Dans les cas les plus graves, la couleur tire vers le foncé. La dent présente des défauts de minéralisation tels que des plans de clivage entiers peuvent apparaître lors de chocs répétés sur l'émail affecté. La pathologie favorise la perte de substance et augmente la susceptibilité à la carie de surcroit, en exposant la dentine en bouche (146). Toutefois, il faut rester prudent car il existe plusieurs pathologies pouvant présenter un tableau clinique similaire : l'amélogenèse imparfaite, la fluorose ou l'exposition aux tétracyclines. Savoir les différencier devient primordial dans notre exercice (figure 38). L'absence de lésion en symétrique permet d'orienter le diagnostic du praticien vers cette pathologie.

Figure 38 Diagnostic différentiel du MIH (42)

« *Plus de 90 facteurs différents ont étés évoqués dans la littérature comme pouvant être l'un des facteurs causaux du MIH. De nombreuses études ont été réalisées sur le sujet ces dernières années, mais ne permettent pas d'aboutir à une conclusion* » (42). Ils peuvent être physiques, génétiques, médicamenteux, environnementaux… La période d'exposition semble primordiale dans la mise en place de cette pathologie car elle touche préférentiellement les incisives et les molaires, des dents qui se minéralisent pendant la même période de la vie (figure 39). Désormais, la piste la plus probable semble être celle du BPA. Il engendre lors de l'exposition de rats in utero et pendant les premiers jours de leur vie, des lésions similaires à celles humaines lors du MIH.

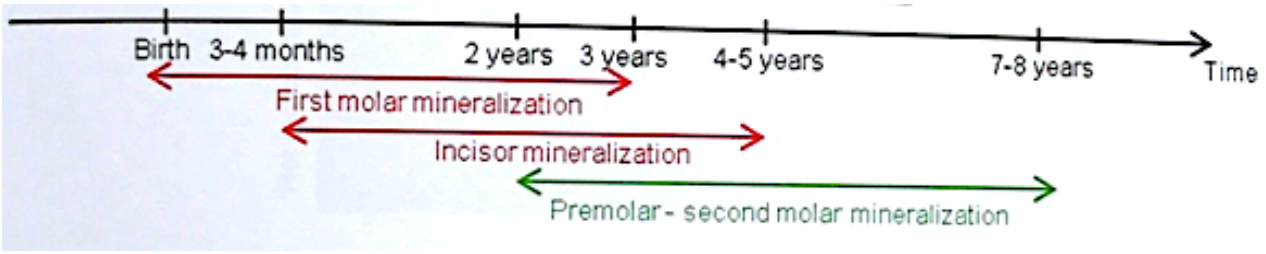


Figure 39 Périodes de minéralisation des premières dents permanentes (42)

L'émail des patients atteints de MIH présente une richesse anormale en protéines. La quantité va de pair avec la sévérité de l'atteinte de la maladie. La maladie a de nombreuses conséquences sur la manifestation de la pathologie carieuse et sur la prise en charge des patients :

- ✓ Défauts esthétiques dus à l'atteinte des incisives
- ✓ Hypersensibilités et difficultés de brossage des molaires atteintes
- ✓ Susceptibilité supérieure à la carie (émail plus poreux, formes atypiques des lésions, hygiène plus difficile)
- ✓ Anxiété du patient (nombreux soins en bouche, difficultés d'anesthésie et hypersensibilités dentinaires pouvant engendrer une phobie).

Des études récentes, sous l'impulsion de Katia Jedeon et collaborateurs, font mention de nouvelles avancées sur l'apparition des lésions semblables au MIH chez le rat (108,114,115,147–149). Les améloblastes semblent exprimer, à différents stades de la maturation, de multiples récepteurs hormonaux (stéroïdiens plus particulièrement(149)), avec principalement le récepteur à la vitamine D, AR et ERα (147). Depuis plusieurs années, l'exploration de l'implication du récepteur à l'œstrogène dans la prévalence du MIH reste infructueuse (42), avec pour seul effet démontré une augmentation de la synthèse protéique et la prolifération accrue des améloblastes, mais pas de symptômes d'hypominéralisation

ultérieurement. Récemment, les chercheurs se sont penchés sur l'effet anti-androgénique du BPA, bien qu'il soit plus faible. Il semble d'ailleurs que AR soit le seul exprimé sélectivement dans les améloblastes lors de la minéralisation finale amélaire. Les PE à effet anti-androgénique inhiberaient l'amélogenèse, de préférence chez les mâles. Un dimorphisme sexuel possible est observé dans la qualité de l'émail (148).

L'exposition à d'autres PE tels que la vinclozoline, la génistéine, combinée ou non au BPA, présente des effets irréversibles similaires (figure 40). Une proportion de mâles plus touchés par les lésions de l'émail que de femelles est observée, quel que soit le cocktail administré (150). Les effets sont observables à des doses infimes. La relation dose/réponse semble difficile à évaluer au vu de la variabilité des manifestations amélaires dans la population exposée. L'étiopathogénie de cette pathologie reste toujours très floue, mais la recherche progresse rapidement grâce au modèle du rat qui posséde une formation dentaire similaire à la nôtre. En attendant, il en va du bien-être du patient atteint de MIH. Il faut que le chirurgien-dentiste s'informe et se forme davantage sur la prise en charge de la pathologie, afin d'éviter une catastrophe sanitaire, ainsi que le traumatisme de toute une génération d'enfants atteints.

Treatment	Prevalence of affected rats
Control (C)	0%
Genistein Vinclozolin (G/V)	37.5%
Bisphenol A (BPA)	75%
Genistein Bisphenol A (G/BPA)	50%
Vinclozolin Bisphenol A (V/BPA)	50%
Genistein Vinclozolin Bisphenol A (G/V/BPA)	50%

Figure 40 Exposition de rats au BPA, à la génistéine et à la vinclozoline, utilisation seule ou combinée (151)

Ce qu'il faut retenir

Les PE ont de nombreux effets sur la sphère oro-faciale. Ils influencent de manière directe et indirecte la prise en charge des patients et notre pratique en médecine bucco-dentaire.

Le cabinet peut devenir une source d'exposition non négligeable à des PE, que ce soit pour le patient ou pour le personnel soignant.

Le mercure, le bisphénol A, l'aluminium, le dioxyde de titane et le triclosan sont les principales substances potentiellement présentes lors de soins dentaires. Certaines, controversées, sont amenées à disparaître. Cependant, la quasi-totalité de nos actes comportent des risques avérés ou supposés.

Le MIH est une pathologie ayant une incidence croissante dans la population. Son étiopathogénie semble axée sur l'activité PE. La perturbation des androgènes est mise en cause, mais elle reste un sujet de recherche majeur car encore fortement incomprise. Cette pathologie nécessite de s'informer et de s'adapter aux difficultés de soins engendrées.

5 Prévention et solutions au cabinet

5.1 La prévention et le dépistage précoce

Nous devons changer de paradigme biomédical et passer du curatif au préventif. En effet, la transmission transgénérationnelle de pathologies par l'épigénétique et leurs origines développementales commencent à supplanter l'idée d'un monde où les bactéries sont les principales causes de maladies humaines. L'abolition du principe de seuil de toxicité en-dessous duquel une substance serait inoffensive est le premier pas vers ce grand changement. Nous devons chercher à mieux comprendre le fonctionnement des mécanismes épigénétiques, de la perturbation endocrinienne et de l'ensemble des stress environnementaux (43).

Une politique de prévention pure dans le cadre de la santé bucco-dentaire doit être mise en place à l'échelle européenne, voire mondiale, car la quasi-totalité des traitements curatifs disponibles qu'il est possible de proposer aux patients sont sujets à controverse. Bien qu'ils présentent du BPA, du mercure ou de l'aluminium, ils constituent la majorité des soins en bouche. Les alternatives sont trop peu nombreuses à l'heure actuelle. Il est pour le moment impossible d'écarter d'éventuels effets à très faible dose. La notion émergeante de PE invite le monde scientifique à la discussion et à la réalisation de nouvelles recherches sur l'innocuité de matériaux jusque-là estimés sans danger. La meilleure solution semble être l'interception avant tout besoin d'intervention, même pour des sealants. Il faut informer la population au maximum sur les techniques de brossage et les maladies bucco-dentaires (caries, parodontopathies…). Cette prévention doit se faire à tout âge, quel que soit le patient et son milieu de vie.

Il faut réorienter le financement de la santé du curatif vers le préventif et inciter (voire obliger) les patients à consulter au minimum une fois par an le praticien. Cet effort permettrait au patient de bénéficier d'une couverture financière en cas de soins par exemple. Car les traitements de toutes ces pathologies ont un coût.. Une estimation de 2016 rapporte une dépense liée aux conséquences de l'exposition de 340 milliards de dollars aux Etats-Unis (soit 2,33% du PIB). Une autre de 2014 indique une dépense de 197 milliards d'euros en Europe (soit 1,2% du PIB des 28 pays réunis).Ces chiffres estimatfs sont à pondérer, les chercheurs suspectant une large sous-estimation des dégâts sanitaires (79). Ainsi, une incitation similaire a été mise en place en Allemagne avec une meilleure prise en charge de prothèses par la Sécurité Sociale si le patient a un suivi régulier depuis cinq ans et plus, et ce

de manière croissante. Il faut également s'engager beaucoup plus dans l'éducation avec supports papiers et audiovisuels (exemple : une campagne publicitaire de prévention). Ce n'est que par une telle politique que la santé bucco-dentaire ne viendra pas se surajouter aux risques d'exposition à des PE, aussi bien pour les patients, pour les professionnels de santé, que pour la descendance de chacun.

5.1.1 La grossesse

Il faut appliquer le principe de précaution de manière drastique lors des périodes d'exposition les plus à risque : la vie intra-utérine principalement, les premières années de la vie de l'enfant. La femme enceinte est déjà fortement exposée par son environnement. La pratique dentaire ne devrait pas surajouter aux risques d''exposition à des agents toxiques et à action de type PE. Cela doit bien sûr se faire dans la limite du possible. La balance bénéfice/risque doit pencher en la faveur du risque le plus faible pour la patiente et le bébé. Ainsi, les urgences dentaires, comme la pulpite ou les infections dentaires et parodontales, ne doivent pas être mises en attente durant la grossesse. Elles engendrent des douleurs non tolérables pour la mère et un risque d'atteinte du fœtus (prématurité, petit poids à la naissance (152)). Lors de ses entretiens avec le dentiste, la patiente peut témoigner d'habitudes à risques pour son système hormonal et celui de son enfant. Le praticien a le devoir de l'informer des possibles influences de ses pratiques personnelles et de ses expositions à des PE sur son futur enfant et sa santé bucco-dentaire..

La femme enceinte doit être une cible privilégiée de la prévention buccodentaire. Le gynécologue devrait obligatoirement orienter la patiente chez le dentiste, afin de la prendre en charge dans sa globalité. Le bilan buccodentaire n'est pour l'instant qu'optionnel. Il permet la prise en charge tardive de soins nécessaires, chez des patientes qui auraient pu être vues en consultation bien plus tôt et pour lesquelles seuls des recalibrages d'hygiène auraient suffi. Une fois encore, c'est un système curatif qui est mis en place en France. Des réformes permettraient d'avancer vers le minimum d'intervention et de faire disparaître certaines pensées populaires telles que « une dent par enfant » de perdue. Les variations hormonales, les reflux et vomissements, le changement d'alimentation, la difficulté de brossage en cas de fortes nausées, sont autant de facteurs prédisposants la patiente enceinte à des pathologies potentielles parodontales et/ou carieuses. Si les soins ne sont pas urgents, il ne faut pas exposer la patiente à des doses supplémentaires de triclosan, fluor, BPA, phtalates, mercure et aluminium. Un suivi de l'hygiène semble primordial, avec une brosse et des mouvements adaptés, sans dentifrice saturé en fluor et sans bain de bouche contenant du triclosan.

Enfin, si l'intervention en bouche est nécessaire, des matériaux estimés moins à risques que d'autres sont à privilégier. L'amalgame dentaire est à mettre de côté au profit de composites (polymérisés correctement, polis et rincés abondamment sous digue) et de CVI (avec un protocole respecté, poli et rincé). Les implants sont à mettre en attente pour des raisons de remodelage osseux important. Les matériaux doivent être autant que possible exempts de PE. La barrière fœto-placentaire n'est plus suffisante pour protéger le bébé des innombrables pollutions environnementales. Il est donc de notre devoir de suivre la patiente en minimisant les interventions (exemple : se cantonner au détartrage).

5.1.2 La petite enfance

La même démarche doit être entreprise pour la petite enfance. Bien trop de parents pensent que la première consultation doit se faire lorsque les dents de lait commencent à tomber. De simples visites de contrôle lors des premières années de vie permettraient d'éviter des mauvaises habitudes alimentaires, une hygiène défaillante et/ou des comportements à risque (parafonctions).

De plus, le dentiste intervient dans le dépistage d'éventuelles pathologies et de facteurs de risques à certaines pathologies de la sphère oro-faciale. Le praticien peut intercepter tôt les affections provoquées par les pollutions environnementales (comme avec le MIH) et la manifestation possible sur les 2èmes molaires de lait précédemment citée. L'éruption des dents définitives atteintes nécessite un suivi plus approfondi et des techniques de soins adaptées (exemple de scellements de sillons sans BPA : Toothfairy™ BPA-Free Pit & Fissure Sealant® de Septodont et Ultraseal Xt Hydro® de Ultradent, etc.).

5.2 Les moyens de protection

5.2.1 Les gants

Lors de son rendez-vous, le patient est exposé de manière ponctuelle à différentes substances potentiellement à risque. Le personnel soignant (assistant(e), praticien(ne)…) se retrouve au contraire en contact toute la journée avec ces risques. Il est donc important de se protéger un minimum de la chronicité de cette exposition encore peu étudiée. Ainsi, le port de gants ne se résume pas uniquement à la protection biologique mais aussi chimique.

Ils peuvent être en latex, néoprène, vinyle, nitrile… Cependant, il faut prendre des précautions quant aux gants employés. En effet, ce sont des « *dispositifs médicaux de classe I (dispositifs non invasifs à faible degré de risque, instruments chirurgicaux réutilisables et dispositifs en contact avec une peau lésée, utilisés comme barrière mécanique), ce qui signifie que le fabricant peut s'auto-certifier sans intervention d'un organisme notifié* » (153).

Les normes fixées par l'Union Européenne garantissent un minimum de protection aux utilisateurs, mais il faut que ces dernières soient respectées. Elles n'évaluent pas la protection contre les risques d'expositions aux produits chimiques. Or les résines dentaires peuvent rendre les gants perméables aux agents infectieux (153) et donc probablement aux agents chimiques. La toxicité du composite avant sa polymérisation semble accrue par les monomères méthacrylates qui pénètrent les gants, les rendant inefficaces et perméables (154). Les composites, quels qu'ils soient, ne doivent donc pas être manipulés avec des gants, (155).

De plus, les gants, moyen de protection à l'origine, peuvent se trouver être une source d'exposition majeure à certains PE. Il faut prendre des précautions concernant l'utilisation de tel ou tel produit et se renseigner sur la composition des gants que l'on souhaite employer pour notre pratique.

En effet, des activateurs et des accélérateurs de vulcanisation sont régulièrement employés afin d'améliorer leur élasticité. Parmi les substances utilisées se trouvent les carbamates (153), pesticides et fongicides décrits précédemment pour leurs effets PE. Les gants en nitrile (copolymère de butadiène acrylonitrile) sont également composés d'additifs permettant d'acquérir ces propriétés élastiques. Les gants en vinyle sont moins résistants aux contraintes. Ils s'abîment rapidement en comparaison de ceux en latex ou en nitrile (156). Le port de ces derniers peut exposer les patients au BPA directement, car il est utilisé couramment dans les matériaux à base de PVC. Des phtalates peuvent aussi être employés pour leur effet assouplissant dans les plastiques (153). De plus, le BPA est parfois utilisé comme agent antioxydant dans les gants en vinyle. Selon l'utilisation, ils exposent alors le personnel soignant de manière chronique. Il ne faut pas oublier que l'utilisation de gels antibactériens hydro-alcooliques, régulièrement appliqués lors de notre pratique entre les changements de patients et de gants pour l'hygiène, favorisent la pénétration du BPA dans la peau comme évoqué précédemment. La présence de ce dernier dans les gants serait alors d'autant plus toxique, à cause de la macération due à la sudation et l'application antérieure de gel sur les mains.

Pour protéger le personnel soignant, il est possible de trouver des gants ayant un moindre risque. Cependant, il faut faire preuve de motivation. Il faut engager les démarches auprès des producteurs de gants afin de connaître la compostion de leurs produits, non décrite sur les boîtes et en ligne. La composition est non obligatoire sur l'emballage. Elle est fournie uniquement sur demande d'un tiers, les industriels ayant un devoir de transparence défini par la loi. Il faut garder à l'idée que la balance bénéfice/risque du port de gants dans

notre pratique penche en la faveur du port de ces derniers. Le risque chimique semble moins important tout de même que le risque bactériologique et biologique au cabinet.

5.2.2 Le masque et les lunettes de protection

Le port du masque et des lunettes de protection permet de protéger le personnel soignant contre les projections. Les soins dentaires génèrent beaucoup d'aérosols et de poussières. En l'absence de ces dispositifs, les personnes s'exposent à l'inhalation et à l'absorption par contact cutanéomuqueux (peau du visage, muqueuse nasale, buccale et oculaire) des possibles PE présents dans la bouche du patient et dans les matériaux de soins.

5.2.3 La finition des matériaux

Seuls les monomères non réticulés dans la matrice des composites semblent toxiques. Selon des données récentes, ceux polymérisés dans le composite sont liés sous forme d'oligomères et ne présentent pas un risque pour le patient (40). En effet, les composites une fois durcis sont quasiment insolubles. La (photo)polymérisation complète des matériaux (plus longue possible) est à privilégier pour diminuer au maximum les monomères libres (PE potentiels : BPA, ions aluminium). Le respect du protocole (étanchéité, durée…) entre aussi dans les conditions sine qua non d'un risque d'exposition minime (40). Au vu des constats précédents concernant les composites, il est donc légitime de penser qu'il serait souhaitable de privilégier ceux à polymérisation dual, afin de limiter au maximum les monomères libres et la libération potentielle de dérivés de BPA.

Lors de la photopolymérisation d'un composite, une couche non polymérisée résiduelle persiste en surface, inhibée par la présence d'oxygène dans l'air. Elle expose le patient par la salive à l'ingestion et l'absorption sublinguale, plus dangereuse car elle esquive le premier passage hépatique. Le polissage du composite après sa prise complète est indispensable dans tous les cas. Il permettrait de réduire de plus de 90% l'exposition aux monomères résiduels (157).

5.2.4 L'aspiration et le champ opératoire

Cette partie fait écho à la précédente. Une aspiration efficace est indispensable afin de protéger efficacement le patient d'éventuelles expositions aux PE présents dans les matériaux de reconstitution. Elle intervient non seulement dans le bon déroulement du protocole de pose (asséchement de la zone, protection contre la pollution salivaire et sanguine), mais également lors du polissage de ces derniers afin d'éliminer tous monomères

ou ions non pris dans la matrice du soin réalisé. La pose de la digue semble préférable lors des soins dentaires lorsqu'elle est indiquée et réalisable. L'aspiration (pompe à salive souple, dure ou chirurgicale) ainsi que des cotons salivaires peuvent venir suppléer celle-ci.

5.2.5 Le matériel sans PE (Composites/Plastiques)

5.2.5.1 Le cabinet

Dans le cabinet, nous pouvons retrouver énormément de matériaux plastiques ou équivalents, avec présence possible de PE.

Le revêtement du sol à privilégier est un matériau thermoplastique. Les joints du carrelage ou du plancher sont des sources d'accumulation de germes et saletés. Il doit être si possible sans phtalates et BPA. Ainsi, il faut chercher à limiter les évaporations de PE et l'exposition par inhalation de manière chronique du personnel du cabinet.

De plus, lors de la désinfection du cabinet, il ne faut plus utiliser de produits ménagers contenant de multiples PE bien connus tels que les alkylphénols et le triclosan (78). Ils dégagent de nombreux composés volatils surchargeant l'air du cabinet en activité PE. Les produits sans rinçage semblent encore plus nocifs.

5.2.5.2 Les instruments chauffés

Le matériel du cabinet employé en contact avec les patients doit être autant que possible sans PE, pour ne pas surajouter à leur omniprésence au quotidien. Certains objets sont plus à risques que d'autres comme par exemple la bouilloire employée lors de certaines étapes de prothèse. L'élévation de température d'un contenant en plastique entraîne la migration du BPA dans son contenu, l'eau en l'occurrence. Elle contamine ensuite les matériaux dentaires en contact avec cette dernière et le BPA se retrouve directement dans la bouche du patient. Il faut également faire attention aux bouilloires en aluminium et aux revêtements en téflon utilisés dans les produits antiadhésifs. Il faudrait privilégier les bouilloires en fonte. De plus, de nombreux instruments nécessitent des investigations plus poussées. En effet, ils sont exposés à des pics de température élevés lors de la stérilisation avec l'autoclave. Cela entraîne un risque d'exposition à des instruments altérés par des stérilisations répétées ou par usures (les limes d'endodontie par exemple car elles contiennent du plastique).

5.2.5.3 Le fauteuil

Les fauteuils sont constitués de différents matériaux. Leur composition serait intéressante à étudier, avec un intérêt plus particulier pour le revêtement en contact avec le

patient et le réservoir d'eau (s'il existe). Les patients sont potentiellement exposés d'abord par voie cutanée, puis par voie muqueuse et enfin par voie aérodigestive.

5.2.5.4 Le matériel en bouche

En plus de certains gants, les pompes à salive en PVC, les embouts de seringue à air et certaines digues dentaires contiennent du BPA. Elles sont également à proscrire car directement en contact avec les muqueuses. La composition de chacun de ces produits nécessiterait plus d'investigation et pourrait faire l'objet de recherches et de publications ultérieures, afin de mieux informer les utilisateurs des risques encourus avec les potentiels expositions aux PE qu'ils contiennent.

5.2.5.5 Les matériaux de reconstitution

Les matériaux de reconstitution sans PE sont actuellement assez peu nombreux. Seuls la céramique et l'or semblent inerte à l'heure actuelle. Ils permettent l'absence totale de risque d'exposition en bouche. Afin de limiter au maximum la libération de monomères, une solution émerge : la conception et fabrication assistée par ordinateur (CFAO). Les composites réalisés en technique indirecte ou par CFAO (inlay, onlay…) ont des taux de conversion élevés et présentent une quasi-absence de libération de monomères résiduels (33).

Figure 41 Onlay en céramique (158)

Il existe des composites sans BPA, dans lesquels on peut trouver à la place du Bis-GMA des uréthanes (UDMA). Même si cette substance est souvent associée à d'autres monomères dérivés de BPA, l'UDMA reste une alternative possible. Il possède des propriétés mécaniques relativement similaires aux composites qui contiennent du BPA. Cependant, il ne faut pas oublier que l'alternative doit être sans danger pour l'homme et doit présenter des propriétés cliniques et biologiques suffisantes. Le BPA n'est pas la seule substance à caractère nocif des résines composites. Dans les produits exempts de PE, nous retrouvons le Purefill® de Elsodent, le Activa Bioactive® de Pulpdent ou encore SR Nexco® et SR Adoro® de Ivoclar Vivadent.

En 2016, une étude a été effectuée sur les résines composites. Elle a examiné la composition de 130 résines composites différentes (160 étudiées à la base) produites par 31 fabricants différents (seuls 23 ont répondu à l'étude lors de l'enquête). Cette étude a rapporté l'existence de seulement 18 résines composites ne contenant pas de BPA ou de ses dérivés (17 avec de l'UDMA ou dérivé) (159). L'affichage de la composition de ces résines devient nécessaire face à l'exposition croissante à de multiples PE environnementaux afin que chacun soit conscient de ce à quoi il s'expose.

5.2.6 La ventilation

De nombreuses études rapportent que les risques de contamination aux PE sous forme volatile (phtalates, les PCB, le BPA, les alkylphénols, etc.) sont majeurs dans les environnements clos. Ainsi, les relevés présentaient « des concentrations en air intérieur de 10 à 80 fois supérieures à celles de l'air extérieur » (21). Les risques sont majoritairement liés aux PE présents dans le milieu étudié. Le potentiel toxicologique semble plus important en phase gazeuse qu'en phase particulaire. Une ventilation importante est donc à privilégier afin d'éviter au maximum l'accumulation dans l'air de ces PE qui présentent un risque pour les patients, mais aussi le personnel soignant.

5.3 Les thérapeutiques par gradient

La multiplicité des manifestations et pathologies possibles selon l'exposition du patient (la (les) substance(s) rencontrée(s), la dose et la période de vulnérabilité plus ou moins forte) engendre de nombreuses thérapeutiques durant notre exercice. Selon la gravité de l'affection du patient, il sera traité en restant le moins invasif possible et en respectant le gradient thérapeutique. Le détartrage n'est pas inclus dans ce gradient. Il est considéré comme un acte de prévention et d'hygiène buccodentaire, avec une assiduité préconisée plus ou moins importante selon le profil du patient. Les patients diabétiques de plus en plus nombreux (les PE étant certainement en partie responsables) sont plus susceptibles aux pathologies parodontales. Ils nécessiteront un suivi plus régulier afin d'être sûr de ne pas perdre en capital d'attache alvéolo-dentaire, par une accumulation traumatique de tarte ou une hygiène inadaptée.

5.3.1 La fluoration

Les défauts de minéralisation ou encore la susceptibilité à la carie plus importante (comme pour les xérostomies) des patients pourra nécessiter une fluoration en application topique au cabinet. Un apport quotidien à son domicile peut également complémenter le

traitement du patient, avec la prescription de dentifrices fluorés ou de gels topiques à appliquer à l'aide de gouttières dans les cas les plus sévères. Les jeunes patients atteints de MIH sont une cible croissante de ce type de traitement. Leurs molaires se carient beaucoup plus précocement en comparaison à celles des enfants non atteints.

5.3.2 L'ICON®

Ce traitement permet de traiter les petites caries sans effraction de l'émail et les dyschromies légères à modérées (MIH, fluorose,etc.). L'intérêt de les traiter réside dans le fait qu'elles peuvent être une source de mal-être pour le patient, ainsi qu'un facteur d'isolement social et de repli sur soi. L'application de la résine ICON est une infiltration de résine fluide dans la matrice de collagène de la dent. Celle-ci a été préalablement déminéralisée par l'alternance de phases d'érosion de la surface traitée à l'acide chlorhydrique et d'infiltration d'alcool, afin d'assécher et tester la future teinte amélaire. Si le résultat obtenu est satisfaisant, la résine est alors infiltrée à l'abri de la lumière. Sinon l'opération précédente est répétée. La dent, une fois polymérisée, voit ses pores obturés. Une amélioration immédiate de l'esthétique est généralement possible, sans garantie de rémission totale des dyschromies. Cette technique reste onéreuse et le protocole difficile à mettre en place en toutes situations.

Les patients atteints de MIH ou de fluorose dentaire peuvent avoir des défauts de minéralisation sur les dents (les incisives pour le MIH). Elles engendrent des variations de teintes allant du blanc craie au brun jaunâtre, de formes et d'étendues variables. Il ne faut cependant pas oublier que cette technique est à base de résine et que ses composants sont à étudier afin d'être conscient de la possible exposition du patient traité à des dérivés de BPA. Le traitement des jeunes enfants et femmes enceintes doit donc si possible être différé. Il faut attendre une période moins propice à engendrer des conséquences sur leur santé ou celle du bébé.

5.3.3 Les matériaux de reconstitution directe et indirecte

Lorsque l'altération de l'émail est trop importante, qu'elle soit d'origine ou la conséquence d'une attaque carieuse sur une zone plus fragile, un traitement de reconstitution est nécessaire. La balance bénéfice/risque penche évidemment pour la conservation du capital dentaire du patient. Les cavités et autres manques de tissus dentaires sont alors comblés par des matériaux d'obturation en technique directe ou indirecte, selon le choix du praticien et en fonction de la situation,.

Le praticien peut opter pour la reconstitution de la dent au fauteuil avec les différents produits dont il dispose (composites, CVI…). La pose d'amalgames dentaires en bouche sera à limiter au maximum. Selon les dernières recommandations, ceux-ci ont un intérêt chez les patients polycariés avec une hygiène défaillante uniquement. Ils seront amenés à disparaître dans les années à venir selon toute vraisemblance, étant sujets à des controverses insolubles.

Le patient peut se voir proposer la pose d'un matériau de reconstitution en technique indirecte (inlay, onlay…), selon la forme et l'étendue de la perte de tissu. Il sera en composite ou en céramique par exemple, et sera scellé ou collé selon la situation et la technique choisie par le dentiste opérant.

Les patients atteints de MIH traités ont généralement une tendance à la reprise carieuse au niveau des joints des soins réalisés. Cela peut orienter le praticien vers la pose d'un CVI pour sa capacité de relargage de fluor. Il limite légèrement le risque de récidive contrairement au composite qui ne fait que le favoriser à cause des composants de l'adhésif dont sont friandes les bactéries cariogéniques. Le scellement des matériaux usinés indirectement est donc préférable également avec du CVI de scellement lorsque cela est possible. De plus, le MIH est une pathologie dont les lésions ne respectent pas les sites traditionnels de lésions carieuses. Des pertes de substances assez conséquentes, avec une ou plusieurs cuspides, sont retrouvées, rendant d'autant plus intéressantes les reconstitutions par inlay/onlay.

5.3.4 La prothèse fixée

Les patients ayant des dents fortement délabrées nécessiteront des reconstitutions globales de la forme (la pose de couronnes sur les moignons ou sur des inlay-cores préalablement installés). La pose de couronnes est rarement immédiate. La pose de couronnes de transition est parfois nécessaire pour ne pas handicaper esthétiquement le patient. En effet, à cause de l'investissement nécessaire, tous les cabinets dentaires ne peuvent pas bénéficier de l'usinage direct de la couronne par CFAO. Toutefois, il faut prendre des précautions. Certaines couronnes provisoires (dents ions® par exemple) en polycarbonate sont en réalité constituées de polymères issus directement du BPA (160). Il est donc important de ne pas en poser lors d'une période de grossesse. Pendant cette période, la bouche est saturée en hormones et les remaniements osseux et gingivaux ne le permettent pas non plus d'ailleurs.

5.3.5 Les implants et la prothèse amovible

L'exposition à certains PE lors de périodes charnières de l'odontogenèse et plus généralement lors de la genèse du massif facial, peut avoir des conséquences sévères (énoncées précédemment). La formation du palais et les sutures osseuses peuvent être altérées avec pour conséquences l'apparition de fentes (palatines, labiales…) accompagnées potentiellement de malpositions ou encore d'agénésies. Les dents peuvent également être touchées lors de leur formation et subir une désorganisation de leur tissu embryonnaire telle, que le germe ne peut se former ou se forme de manière inappropriée. Enfin, les dents peuvent être perdues à cause de complications suite à une maladie carieuse et/ou parodontale, et possiblement favorisées par une exposition à certains PE. Dans ce cadre, il est parfois nécessaire d'utiliser des prothèses amovibles de manière définitive ou comme mainteneur d'espace, ainsi que des implants.

Lors de la réalisation de prothèses, des porte-empreintes individuels sont utilisés afin de procéder à l'enregistrement dynamique des muqueuses et d'être au plus près de la réalité hors bouche. Or, les résines photopolymérisables pour réaliser ces porte-empreintes individuels peuvent contenir également des dérivés du BPA. Elles exposent les patients à l'absorption sublinguale par mise en contact direct avec la muqueuse. Il est donc nécessaire de polymériser au maximum le matériau et de le polir avant l'utilisation. Cependant, les résines employées en prothèse amovible ainsi que les dents montées dessus n'en comportent pas (41). Le patient n'est donc exposé que lors d'une brève période initiale à ce PE et ses dérivés.

Les implants posés peuvent être en céramique, en zircone, en titane… Toutefois, il faut faire attention aux implants en titane. Ils produisent une pellicule de dioxyde de titane à leur surface, dont l'innocuité est actuellement remise en question. Ce dérivé est de plus en plus souvent employé sous forme de nanoparticules et fait par conséquent l'objet d'études aux résultats inquiétants (140,141,161). Les patients, mais aussi les producteurs, sont exposés à l'activité PE de cette molécule. Des réserves sont à émettre quant aux patients sur lesquels nous pouvons les poser. Il semble avoir des effets reprotoxiques non négligeables sur les diverses espèces testées (comme évoqué précédemment). Les patients masculins ayant une baisse de fertilité seraient donc plus vulnérables aux effets néfastes testiculaires rapportés dans la littérature. Toutes les précautions sont à prendre concernant la santé du patient et ses attentes pour l'avenir. Des études semblent nécessaires pour attester de l'innocuité ou non de cette molécule de dioxyde de titane et ses possibles effets sur la reproduction chez l'homme.

5.4 Les perspectives pour l'avenir

5.4.1 Tests de dosage efficaces

Concernant les effets sur l'homme des PE, il faut dans un premier temps respecter de nouveau le principe de précaution appliqué depuis plusieurs décennies. Les médicaments et les diverses substances mises sur le marché sont avant tout testés sur l'animal et les cellules in vitro. La toxicité n'est bien évidemment pas évaluable directement sur l'homme. La remise en question concernant les effets des PE sur les animaux et le parallèle sur l'espèce humaine n'a donc pas lieu d'être (43). La communauté scientifique doit se mettre d'accord et s'unir afin d'apporter un véritable poids face aux industries et changer les opinions publique et politique de manière profonde.

Une étude sur le pouvoir de PE de six substances, potentiellement actives sur le système hormonal des abeilles, a mené à la conclusion scientifique que les tests de toxicité actuels employés dans un cadre réglementaire ne correspondent pas à la réalité des effets observables. Il faut adapter ces tests afin de révéler les véritables enjeux de la perturbation engendrée sur l'écosystème. Selon Devillers et collaborateurs, « une combinaison d'approches in vitro, in situ et in silico permet de pallier ce manque » (21).

Figure 42 Le danio rério, autrement appelé poisson zèbre (162)

Un test s'appuyant sur le poisson zèbre génétiquement modifié, dont les cellules sont capables d'émettre une fluorescence sur les zones affectées par l'activité œstrogénique, vient d'être mis au point ces dernière années. Il permet de mettre en évidence la présence de perturbations endocriniennes sur ce même axe hormonal (163). Il permettrait de détecter les différents effets des PE auxquels nous sommes exposés, s'il était possible de l'étendre à tous les axes hormonaux. Il serait cependant nécessaire de prendre du recul concernant la comparaison d'un tel modèle avec les effets sur l'homme.

L'uniformisation des test d'activité hormonale est une urgence. Elle permettrait de faire avancer plus rapidement les preuves de danger pour l'homme et l'environnement, et permettrait le retrait des substances à risque du marché. Cette standardisation apporterait une lecture plus aisée des potentiels toxiques dans les matériaux étudiés (33). De nombreux tests émergent afin de détecter l'activité hormonale, surtout œstrogénique. Ils sont effectués sur des animaux, des cellules cancéreuses ou des bactéries, tous génétiquement modifiés. Une production de bioluminescence est obtenu par l'ajout de la transcription de la luciférase lors de l'activation du récepteur à l'œstrogène, comme lors du test précédemment décrit

(164). Un test portatif vient même d'être mis au point en 2017. Il permet de tester les zones exposées à des PE, grâce à une caméra et des cellules génétiquement modifiées agencées par une imprimante 3D, sans la nécessité contraignante d'un laboratoire (165).

5.4.2 Filtres à PE et le contrôle de l'eau

L'eau est devenue de nos jours une source d'exposition majeure aux effets PE par les substances qu'elle véhicule. Les populations ne pouvant arrêter de s'hydrater, des solutions semblent émerger afin de limiter l'impact de la pollution omniprésente (nappes phréatiques, canalisations en plastique ou ayant un revêtement à base de PE, eau en bouteille en plastique).

5.4.2.1 L'eau consommée

Différents processus chimiques sont opérés afin de rendre l'eau potable. En plus de leur action virucide, bactéricide, fongicide…les eaux destinées à la consommation humaine subissent généralement l'ozonation et/ou la chloration pour éliminer les matières inorganiques. Selon plusieurs études, une durée minimum de mise en contact des substances PE avec les molécules de chlore et d'ozone a été rapportée, afin d'obtenir un effet maximal. Plusieurs PE ont ainsi été exposés. Ils se sont dégradés à différents degrés selon le temps d'exposition et selon la molécule employée. Cependant, ils ne sont pas totalement disparus. Le nonylphénol et la progestérone ont témoigné une résistance plus importante à la dégradation, avec des temps de contact plus importants (166).

5.4.2.2 L'eau rejetée

Comme exemple d'omniprésence des PE dans les eaux, il est possible de constater que les substances perfluorées se retrouvent dans toutes les eaux d'Europe, mais également dans l'alimentation. Cela témoigne d'une contamination généralisée de l'écosystème. « Une étude japonaise a montré que les procédés de traitement des eaux comme l'ozonation ou la filtration par le sable étaient inefficaces. »(43) Les substances perfluorées sont donc retrouvées dans la quasi-totalité des échantillons sanguins de la population et également dans la faune. Les PE peuvent également provenir de l'épandage de produits chimiques ou de déjections d'animaux d'élevages, chargées en hormones naturelles et synthétiques (traitements) (167). Ainsi toutes les familles de PE se retrouvent en contact avec l'eau puisée pour notre vie quotidienne.

La filtration et le traitement des eaux par les stations d'épuration semblent être indispensables à la diminution de l'impact sur l'environnement et la santé. Ce processus est

basé sur des procédés chimiques, physiques et biologiques combinés. L'amélioration de la compréhension des phénomènes de dégradation des différents PE est nécessaire pour réduire au maximum l'impact sur la population.

5.4.2.3 Le principe d'une station d'épuration

C'est une succession d'étapes permettant de rendre l'eau potable avec une présence de polluants inférieure aux seuils tolérés (figure 43) :

- Le dégrillage permet d'ôter les particules les plus volumineuses capables de gêner l'ouvrage.
- Le dessablage et le dégraissage permettent d'extraire les particules les plus lourdes et la graisse présente dans l'eau.
- Le traitement primaire fait intervenir la décantation chimique, permettant l'agrégation puis la sédimentation des molécules par des composés chimiques (« coagulants ») tel que les sels de fer ou d'aluminium.
- Le traitement secondaire fait intervenir des micro-organismes afin de dégrader la matière organique et certaines substances minérales. Ils sont ensuite extraits de l'eau. Deux types de traitement sont distingués :
  - Le principe des boues activées : des bactéries se développent en suspension dans l'eau des bassins, alimentées constamment en polluants et en oxygène, afin de faciliter l'assimilation.
  - Le principe des filtres biologiques : les eaux sont percolées à travers un matériau sur lequel se développent les bactéries sous forme de biofilm (167).

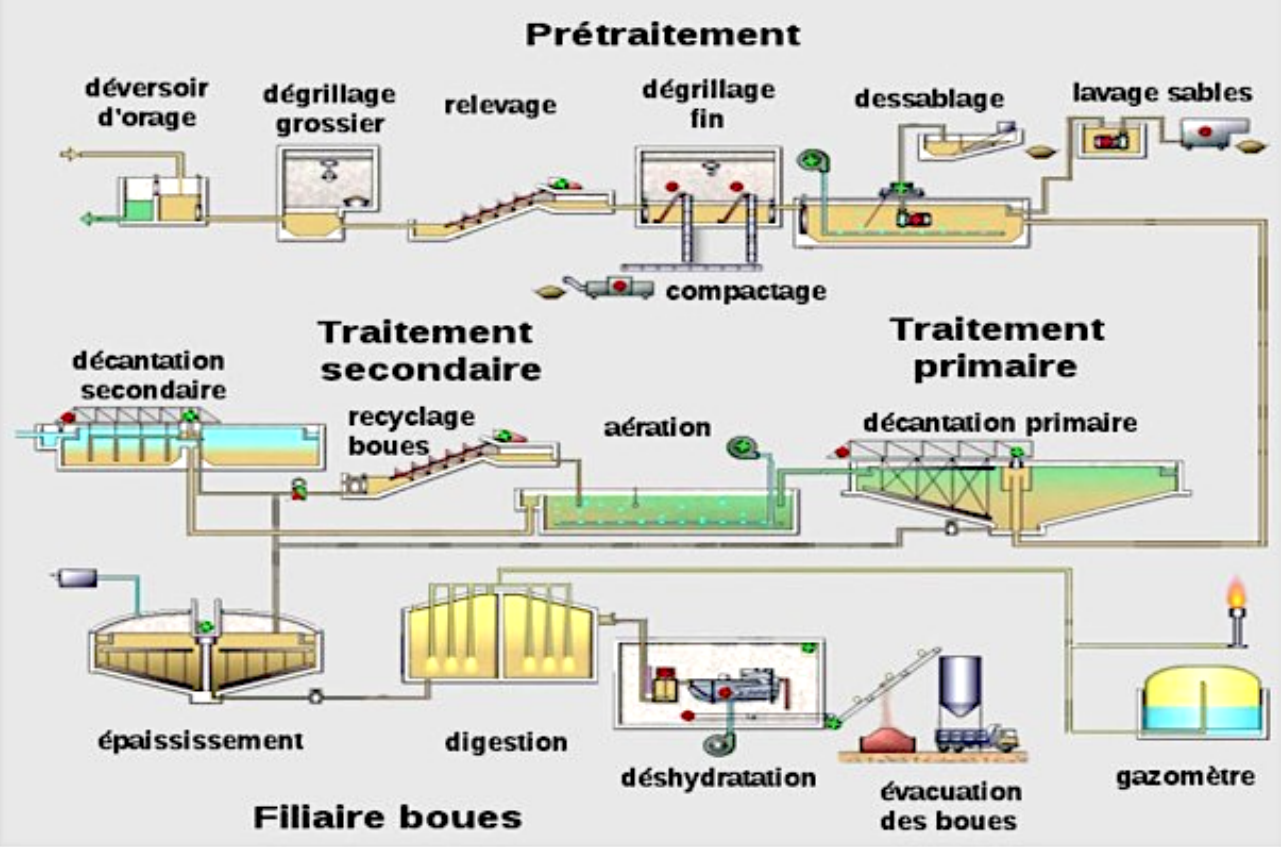


Figure 43 Schéma de principe d'une station d'épuration (168)

5.4.2.4 La limite des traitements actuels

Un problème semble émerger. Les boues récupérées des processus de traitement des eaux sont parfois épandues dans les champs et inondent de nouveau l'écosystème de substances à effets PE. Une étude a démontré que, malgré une exposition à différentes communautés microbiennes, il y a absence de différence de dégradation des micropolluants présents dans les boues activées récupérées. Une action différente, voire complémentaire, aurait pu être supposée (21). De plus, avec la même technique, le mode de dégradation et d'inactivation diffèrent énormément selon le polluant exposé. Cela explique la difficulté à pallier l'exposition aux nombreux PE présents dans l'environnement.

Selon la méthode biologique employée, une différence d'efficacité est également mise en évidence. Elle est expliquée par le temps de mise en contact avec les bactéries : temps moindre pour la filtration (30 minutes) comparé au système des boues activées (entre 5 et 20 heures) (167). Une étude de 2007, comparant diverses stations d'épuration, met en évidence des passages alarmant de PE dans l'environnement avec les filtres biologiques. Il y a également des variations très importantes entre les stations employant pourtant des systèmes similaires (même pour les boues activées). De plus, une activation des substances et des métabolites est parfois observée, avec la présence plus importante de PE à la sortie

du traitement qu'à l'entrée (169). Il devient alors très difficile d'évaluer la présence de PE dans l'environnement et la quantité rejetée.

Par ailleurs, il faut prendre garde lors de la potabilisation de l'eau de ne pas créer une action PE supplémentaire. Une étude de 2007 a rapporté des effets sur le système hormonal d'un métabolite (comparé à 9 autres inactifs), sous-produit de la chloration des PE : le 2-chlorophénol (170). La compréhension de la dégradation et l'identification de l'ensemble des sous-produits engendrés par les traitements des PE sont indispensables au vu de la possibilité de produire des molécules toujours actives sur les organismes.

Au vu des difficultés à les inactiver ou les dégrader, les pistes à développer pour l'avenir sont l'amélioration et l'uniformisation du traitement des eaux, accompagnées d'une diminution de production et de déversement dans l'environnement. Des stations d'épuration développent de nouvelles approches, comme par exemple la photodégradation de l'activité œstrogénique de plusieurs PE, avec comme catalyseur préférentiel le dioxyde de titane (171). L'emploi de cette molécule est à pondérer, si l'élimination au terme du traitement n'est pas totale. De récentes découvertes ont montré une activité PE de cette particule métallique.

5.4.2.5 L'eau évacuée par les cabinets dentaires

Lors de son exercice, le praticien n'expose pas uniquement le personnel soignant et le patient à de possibles PE. En effet, le rejet dans les eaux usées expose également l'environnement, puis les possibles consommateurs de produits issus de sites pollués par ces rejets. Des dispositions ont déjà été prises concernant la récupération du mercure, avec une zone de récupération et un filtre intégré à l'unit. Avec les récentes découvertes, l'émergence du terme de PE et du concept nocivité à faible dose, il semble envisageable d'étendre ces mesures. L'objectif serait au cabinet de limiter les rejets et la pollution en installant des filtres biologiques et/ou chimiques dans un circuit de récupération à part. Il permettrait ainsi de rejeter une eau moins à risque. La mise en place reste toutefois complexe. Afin de réduire les émissions de PE dans les eaux usées, on peut se poser la question : à qui revient la responsabilité du traitement des eaux ? Est-ce aux collectivités ? Est-ce au producteurs (les cabinets dentaires, les industries chimiques…) ?

5.4.3 La piste de la chimie comme solution ?

Sur le même principe d'inactivation lors du traitement des eaux, la recherche peut se pencher sur le développement de molécules de recapture capables d'inactiver les PE dans le milieu contaminé (sol, liquide, etc.). Des bactéries et/ou des enzymes capables de métaboliser et dégrader les PE sont également des solutions envisageables, à condition qu'elles ne potentialisent pas d'effets négatifs supplémentaires. Les industriels, qui développent leurs molécules ayant des effets PE, devraient produire des substances capables de contrer leurs effets, comme des « antipoisons ». Leurs utilisations seraient multiples, autant en préventif qu'en curatif. De plus, connaître la composition chimique des matériaux semble une nécessité, et cela n'est possible que si l'affichage est rendu obligatoire.

5.4.4 L'adoption d'une réglementation forte face aux risques

5.4.4.1 Renforcer le contrôle méthodologique des études

Auparavant, les études sur l'innocuité du BPA étaient principalement conduites par les industries elles-mêmes. Elles ne rapportaient aucun effet, alors que la majorité de celles effectuées avec un financement public ont prouvé des impacts sur la santé et sur la faune. Les industriels utilisaient une souche de rats pour leurs études ayant une faible sensibilité aux œstrogènes (172). Cela peut laisser place au doute quant à la qualité de ces études.

5.4.4.2 Protéger les malades

L'exposition à l'amiante a causé et cause toujours des milliers de morts par son effet cancérogène (multiplication des mésothéliomes par exemple). Auparavant, c'était la victime qui devait démontrer le lien de causalité avec la maladie déclarée. Puis, suite à une bataille harassante des comités de victimes, cela n'est plus au malade de prouver la responsabilité de l'amiante dans son cancer. Désormais, il doit simplement prouver qu'il a été exposé aux fibres d'amiante. Cette révolution juridique s'appelle une inversion de charge de la preuve. Elle apporte la reconnaissance plus aisée de la pathologie. Arrivera-t-on un jour à une situation similaire avec les perturbateurs endocriniens (32)?

5.4.4.3 Protéger les lanceurs d'alerte

Il semble nécessaire d'instaurer une loi pour protéger l'alerte et de déterminer « un lieu indépendant capable de définir la déontologie de l'expertise » (43). De nombreux experts de l'EFSA ont été épinglés par la Cour des Comptes Européenne pour collusion avec

l'organisme du lobbying de l'industrie agro-alimentaire. Une loi a été votée en France afin d'aborder le sujet de la protection des lanceurs d'alerte et de la déontologie. L'organisme en charge sera une commission consultative. Cependant, le projet initial était l'instauration d'une Haute Autorité et des progrès reste à faire (173). Il faudrait évidemment que ce genre de démarches s'étende au reste de l'Europe, et au-delà.

5.4.4.4 Motiver à réduire l'utilisation de substances chimiques et PE

Il faut motiver davantage la recherche de nouveaux matériaux et substances de substitution. Ceci est évidemment applicable en odontologie. Selon toute vraisemblance dans les années à venir, l'amalgame sera amené à être interdit. Or le CVI (matériau très récent en dentisterie) présente encore certains défauts, qui limitent son application en toutes situations. Des recherches semblent nécessaires pour trouver des alternatives solides aux matériaux actuels de chirurgie dentaire. Des adhésifs pour composite, sans BPA et dérivés de ce dernier, sont actuellement étudiés. Ils sont comparés aux adhésifs actuels et semblent de qualité suffisante pour servir de remplaçant dans les années à venir (174).

5.4.4.5 Améliorer l'information et l'affichage

Des logos et/ou labels devraient voir le jour afin d'informer sur la présence ou sur l'absence des substances controversées ou à effet PE avéré. Ils doivent concerner les produits alimentaires mais pas uniquement. L'ensemble de ce que l'on achète, comme le mobilier, les vêtements, le consommable, etc., devrait pouvoir prouver aux consommateurs lors de l'obtention, son innocuité. Les proportions de substances à risque seraient également intéressantes à communiquer (sans pour autant divulguer l'intégralité de la composition au gramme près, afin de préserver certains secrets de fabrication).

Par exemple, un affichage des différentes molécules employées dans les composites dentaires permettrait de privilégier des matériaux avec des risques plus ou moins importants selon la situation. En effet, la quantité de BPA libérée diffère énormément selon les marques. Certaines molécules libèrent plus de BPA en contact avec la salive. Cela permettrait de protéger les patients à risque, avec une liste des composants à éviter.

Pour le moment, beaucoup de fiches de donnée de sécurité sont incomplètes ou imprécises. L'inscription à la procédure REACH, décrite ultérieurement, permettrait de remédier en partie au problème.

5.4.4.6 Le début d'un changement dans la réglementation européenne : le règlement REACH

L'Europe a appliqué début juin 2007 le règlement n°1907/2006. Il permet « l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques »(REACH), afin de sécuriser la fabrication et l'utilisation des produits chimiques dans l'industrie (175). Le recensement ainsi que le contrôle des multiples substances sur le marché européen, qu'elles soient fabriquées ou importées, sont possibles grâce au remplacement de plus de 40 directives et règlements en un seul système. Toutes ces substances sont désormais concernées par cet unique règlement.

Toute substance produite, importée ou utilisée à raison de plus d'une tonne par an, ou qui constitue plus de 0,1% du poids d'un matériau fabriqué doit être enregistré. « Leur conformité est évaluée par l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA), puis pour certaines d'entre elles, par les États membres de l'UE pour répondre aux préoccupations concernant la santé humaine ou l'environnement » (41).

Ce règlement pose un cadre à l'utilisation des substances extrêmement préoccupantes (SVHC) qui sont :

- Les substances cancérogènes de catégories 1A (potentiel avéré pour l'homme) et 1B (potentiel supposé pour l'homme)
- Les substances mutagènes de catégories 1A (avéré) et 1B (supposé)
- Les substances toxiques pour la reproduction de catégories 1A (avéré) et 1B (présumé)
- Les substances persistantes, bioaccumulables et toxiques ou très persistantes et très bioaccumulables
- Les substances de niveau de préoccupation équivalent (comme certains PE).

La liste publiée par l'ECHA comprend, en date du 10 juillet 2017, 174 substances. L'inscription sur cette liste oblige les fournisseurs à communiquer les informations concernant ces substances. Ensuite, certaines substances, une fois incluses dans la liste, peuvent être inscrites à l'annexe XIV en priorité. Cette annexe interdit leur fabrication, leur exportation ou leur utilisation dans l'UE sauf sur dérogation de la Commission Européenne.

En odontologie, pour le bisphénol A, REACH ne pouvait s'appliquer car il était considéré comme un matériau intermédiaire non isolé. En effet, le BPA est transformé et incorporé dans le matériau avec une libération non intentionnelle de ce dernier (comme tous les plastiques). Ce sont des dérivés du BPA qui sont employés dans les matériaux. Cela entraîne une teneur en BPA inférieure à 0,1% du poids.

Depuis le 16 juin 2017, le BPA est classé par l'ECHA comme substance de catégorie 1B (catégorie 2 auparavant) pour ses propriétés de PE responsables d'effets sévères sur la santé humaine. Dernièrement, il a été jugé pour sa reprotoxicité et à nouveau placé dans cette catégorie. Ce jugement sera applicable au 1er mars 2018. Il entre donc désormais dans la procédure d'autorisation de REACH (176). Les conséquences directes sont l'obligation pour les industriels de notifier à l'ECHA sa présence dans les articles fabriqués ou importés, et l'obligation d'informer l'acquéreur d'un article de la présence de BPA (s'il le demande). Son « inscription à la liste des SVHC ouvre la possibilité d'en limiter l'usage, en conditionnant son utilisation à l'octroi d'une autorisation temporaire et renouvelable » (177). C'est le premier pas vers la régulation, voire la disparition, de cette substance, en attendant de faire la même chose avec les autres PE.

Ce qu'il faut retenir

La prévention doit devenir une priorité dans notre pratique au cabinet dentaire. Elle s'inscrit dans une démarche de soins à risques minimes. Les alternatives sans PE doivent être privilégiées lorsqu'elles existent et des précautions sont à prendre lors des soins pour minimiser l'impact de ces PE.

Des solutions sont envisageables pour améliorer l'information des patients et limiter les risques d'exposition. La recherche se concentre sur la création d'alternatives aux PE utilisés et sur le développement de techniques de dosage et de dégradation des substances dans l'environnement.

La question des PE, assez complexe, entraîne une légifération lente de leur réglementation. Malgré l'alerte donnée par les scientifiques, elle reste perfectible. Cependant, la récente inscription du BPA au règlement REACH ouvre des perspectives optimistes pour l'avenir et la protection des patients.

6 Conclusion

Les perturbateurs endocriniens ouvrent la recherche à de nouvelles problématiques sur notre système de consommation et notre pratique en médecine bucco-dentaire. Les pouvoirs publics découvrent lentement ce champ complexe et entament le long processus de légifération, nécessaire à l'instauration d'un cadre limitant au mieux l'exposition de la population aux multiples effets recensés. La poursuite des études sur les nombreux PE potentiels et avérés doit rester une priorité nationale, accompagnée de la mise en place de programmes d'information et de recueil de données à l'échelle mondiale. En effet, le mode d'action parfois encore mal compris, les sites sensibles, les périodes les plus vulnérables mais aussi les moyens de les inactiver, sont autant de domaines où la recherche est capitale. De plus, l'existence de potentiels effets à très faibles doses est un combat difficile à mener dans un monde où les normes scientifiques bougent peu et où la chimie fait partie intégrante de la vie quotidienne.

L'ensemble des effets rapportés dans la littérature nécessiterait une compilation scientifique complète et détaillée afin de réaliser une banque de données. Elle permettrait, aux professionnels de santé et à toute personne souhaitant se renseigner, de s'informer sur les avancées de la science et sur les risques auxquels ils s'exposent. Certains sites tentent de réaliser ce genre d'entreprise, mais les moyens nécessaires font encore défauts.

Notre pratique de tous les jours fait partie des sources potentielles d'exposition aux PE. Il apparaît nécessaire de mieux s'informer sur les risques actuels des PE retrouvés au cabinet et des précautions à prendre en ce qui les concerne. Une connaissance approfondie du matériel que l'on utilise, aussi bien en bouche que dans le cabinet en général, s'inscrit alors dans une bonne pratique de la dentisterie non iatrogène chimiquement et hormonalement. Ainsi, l'identification des sources majeures de libération de PE et des types présents au cabinet (BPA, phtalates, etc.) devient une nécessité, surtout dans le cadre de la prise charge de patients plus sensibles et vulnérables (femmes enceintes, jeunes enfants).

Les matériaux de reconstitution à disposition doivent être posés dans les meilleures conditions possibles, avec une indication réelle pour le choix du type utilisé. Il ne faut donc pas exclure, sans véritables preuves scientifiques, un matériau. L'information au patient deviendra également une nécessité à l'avenir. Il faut prévenir toute dérive judiciaire quant à une exposition non volontaire à des substances à l'innocuité controversée.

Concernant le MIH, la recherche est toujours très importante. Son étiopathogénie est encore mal comprise. Cependant, des avancées majeures récentes ont été réalisées sur les possibles récepteurs à l'origine de la maladie et sur la période clé d'exposition.

Une pratique sans PE semble pouvoir se dessiner à l'horizon, avec l'apparition de matériaux garantis sans ces derniers. La difficulté actuelle réside toutefois dans la difficulté de s'informer sur la composition des matériaux que l'on emploie dans le cabinet dentaire. L'instauration d'une nouvelle réglementation (comme avec REACH en ce qui concerne le BPA) permettrait d'aboutir à un nouveau mode de pratiques, aux risques d'expositions limités. Il faut également garder l'espoir que de nouvelles techniques alternatives viables apparaîtront en substitution de celles actuelles présentant des risques.

Les patients exposés aux PE présentent de nouveaux symptômes auxquels tous les professionnels de santé, les chirurgiens-dentistes également, devront répondre. La compréhension naissante des phénomènes observés appelle à développer davantage la formation continue. La chirurgie dentaire fait face à un tournant dans sa pratique. Les futures interdictions de certains matériaux contenant des PE obligent à innover et axer notre exercice davantage sur la prévention auprès des patients. Notre profession est amenée à toujours plus évoluer dans les prochaines années avec la politique de santé publique, et se former demeure une priorité majeure pour conserver la bonne santé bucco-dentaire de la population.

Table des illustrations

Figure 1 Conservation au fil de l'évolution des glandes endocrines, comparaison entre le poisson et l'homme (1) 24
Figure 2 Les deux types de récepteurs hormonaux (5) 25
Figure 3 Les différentes glandes endocrines humaines (sources INRS) (5) 26
Figure 4 Les premiers stades de l'embryogenèse (8) 29
Figure 5 Les arcs branchiaux et la formation de la face (11) 31
Figure 6 Molécules de l'œstrogène et de la testostérone (15) 35
Figure 7 Molécule de génistéine (17) 36
Figure 8 Molécule de zéaralénone (23) 37
Figure 9 Molécule d'éthinylœstradiol (24) 37
Figure 10 Molécule de vinclozoline (26) 42
Figure 11 Molécule de la dioxine de Seveso (2,3,7,8 tetrachlorodibenzodioxine) (27) 42
Figure 12 Molécule de base des phtalates (29) 43
Figure 13 Molécule de BPA (30) 44
Figure 14 Molécule de base semi-développée des parabènes (29) 46
Figure 15 Les voies d'expositions de la femme enceinte et du fœtus in utero (44) 53
Figure 16 Périodes critiques du développement embryonnaire de plusieurs organes (période de moindre susceptibilité en orange) (1) 55
Figure 17 Représentation de l'effet transgénérationnel sur une lignée de souris (52). 56
Figure 18 Les différentes courbes dose/réponse observées pharmacologiquement (53) 57
Figure 19 Courbe dose/réponse de type hormèse (54) 57
Figure 20 Reproduction de l'aigle avant et après l'interdiction du DDT aux Etats-Unis (55). 60
Figure 21 La chaîne trophique de contamination de la faune aquatique (21) 61
Figure 22 La méthylation de l'ADN (72) 69
Figure 23 L'acétylation des histones (5) 70
Figure 24 Symbole de danger pour les femmes enceintes (4) 73
Figure 25 Molécule du DES (29) 74
Figure 26 Evolution des différentes anomalies de la fonction de reproduction chez l'homme au cours des dernières décennies (44,83). 75
Figure 27 Structure moléculaire du PCB (21). 78
Figure 28 Le MIH chez l'homme et l'hypominéralisation amélaire chez le rat suite à l'exposition au BPA selon la période.(114) 84
Figure 29 Le mercure à température ambiante (119) 87
Figure 30 Molécule de triclosan (121) 89
Figure 31 Modélisation d'un amalgame dentaire (123) 91
Figure 32 Diagramme de composition des amalgames HCSC (125) 91
Figure 33 Obturation mésio-occlusale au composite (130) 93
Figure 34 Pharmacocinétique des BPA d'origine dentaire (33) 95
Figure 35 Obturation occlusale au CVI (137) 97
Figure 36 Maquette d'un implant remplaçant une prémolaire mandibulaire (139) 99
Figure 37 Différentes manifestations visibles lors d'une atteinte par le MIH chez l'enfant. (145) 101
Figure 38 Diagnostic différentiel du MIH (42) 101
Figure 39 Périodes de minéralisation des premières dents permanentes (42) 102
Figure 40 Exposition de rats au BPA, à la génistéine et à la vinclozoline, utilisation seule ou combinée (151) 103
Figure 41 Onlay en céramique (158) 111
Figure 42 Le danio rério, autrement appelé poisson zèbre (162) 116
Figure 43 Schéma de principe d'une station d'épuration (168) 119

Index des tableaux

Tableau 1 Les différentes fonctions nécessitant des hormones (4). 22
Tableau 2 Les grandes familles de perturbateurs endocriniens (données personnelles) 39
Tableau 3 Les principales familles de pesticides (données personnelles) 41
Tableau 4 Les multiples cibles de l'activité perturbatrice endocrinienne (4) 59
Tableau 5 Les critères de classement des agents selon le degré d'indication de cancérogénicité (77). 72

Références bibliographiques

1. Kah O, Cabaret M. Les perturbateurs endocriniens: ces produits qui en veulent à nos hormones. Rennes, France: Éditions Apogée, DL 2016; 2016. 205 p.
2. Search the TEDX List [Internet]. TEDX - The Endocrine Disruption Exchange. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list
3. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - endocrinologie [Internet]. [cité 8 oct 2017]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/endocrinologie/12781
4. Barbier G. RAPPORT sur les perturbateurs endocriniens, le temps de la précaution [Internet]. Sénat; 2011. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-7651.pdf
5. perturbateursendocrinienssite [Internet]. Perturbateurs Endocriniens. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://perturbateursendocrinienssite.wordpress.com
6. France. Direction générale de la santé, France. Ministère de l'aménagement du territoire et de l'environnement, Institut national de la santé et de la recherche médicale . Centre d'expertise collective. Dioxines dans l'environnement: quels risques pour la santé? Paris, France: INSERM; 2000. xiii+406.
7. Chevallier A. Etude du rôle du récepteur aux hydrocarbures aromatiques ou AhR dans le développement et l'homéostasie du système nerveux de la souris C57BL/6J [Thèse de doctorat]. [France]: Université Paris Descartes; 2012.
8. Rappels de reproduction [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://biosol.free.fr/liens/jumen_2005/reproduction.htm
9. Couly G, Gitton Y. Développement céphalique: embryologie, génétique, croissance et pathologie. Rueil-Malmaison, France: Édition CdP; 2012. xv+173.
10. Blanckaert-Horrein I. Le massif facial supérieur, de l'anatomie classique à l'anatomie pathologique macroscopique: A propos d'un cas de fente labio-alvéolo-palato-vélaire bilatérale [TH.]. [France]; 1987.
11. Embryologie humaine: Formation du crâne, de la face, du palais et des fosses nasales [Internet]. [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/embryologie/Organ/OrganCours/OrganCh09/OrganCh09intro.htm
12. EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the env: Identification/Characterisation of EDs: scientific criteria and test methods. EFSA J. mars 2013;11(3):3132.
13. Dagorn G. Perturbateurs endocriniens : pourquoi ONG et spécialistes s'inquiètent. Le Monde.fr [Internet]. 4 juill 2017 [cité 5 sept 2017]; Disponible sur: http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/07/04/perturbateurs-endocriniens-pourquoi-ong-et-specialistes-s-inquietent_5155284_4355770.html
14. Late lessons from early warnings II - Full report — European Environment Agency [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: https://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2/late-lessons-2-full-report/late-lessons-from-early-warnings/view
15. Stéroïdes [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www2.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/lipides_3.htm
16. Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. Annu Rev Nutr. 2002;22:19‑34.
17. Genistein [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: http://www.phytochemicals.info/phytochemicals/genistein.php
18. Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW. Addressing the soy and breast cancer

relationship: review, commentary, and workshop proceedings. J Natl Cancer Inst. 20 sept 2006;98(18):1275‑84.
19. Ho SC, Chan SG, Yi Q, Wong E, Leung PC. Soy intake and the maintenance of peak bone mass in Hong Kong Chinese women. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. juill 2001;16(7):1363‑9.
20. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Aso T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. Obstet Gynecol. janv 2001;97(1):109‑15.
21. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail, France. Ministère de l'écologie du développement durable et de l'énergie. Les perturbateurs endocriniens en 12 projets: comprendre où en est la recherche : décembre 2012 : édition scientifique. Maisons-Alfort, France: ANSES; 2012. 51 p.
22. Dragacci S, Zakhia-Rozis N, Galtier P. Danger dans l'assiette. Versailles, France: Éd. Quae, DL 2011; 2011. 184 p.
23. Zearalenone | CAS 17924-92-4 - Order from Adipogen [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www.adipogen.com/bvt-0394/zearalenone.html
24. 17α- Ethinylœstradiol- CAS - 57-63-6 (02101660) - MP Biomedicals [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www.mpbio.com/product.php?pid=02101660&country=73
25. Perturbateurs endocriniens | Ministère de la Transition écologique et solidaire [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/perturbateurs-endocriniens
26. Vinclozolin - toxicity, ecological toxicity and regulatory information [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: http://www.pesticideinfo.org/Detail_Chemical.jsp?Rec_Id=PC35425
27. File:2,3,7,8-tetrachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxine 200.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2,3,7,8-tetrachlorodibenzo(b,e)(1,4)dioxine_200.svg
28. Barnes DKA, Galgani F, Thompson RC, Barlaz M. Accumulation and fragmentation of plastic debris in global environments. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 27 juill 2009;364(1526):1985‑98.
29. Planchon P, Guerbet M. Les perturbateurs endocriniens dans les produits de santé. France; 2014.
30. Bisphénol A (FT 279) - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_279
31. 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.
32. Jobert M, Veillerette F, Hulot N. Perturbateurs endocriniens: la menace invisible. Paris, France: Buchet-Chastel, impr. 2015; 2015. 124 p.
33. Quemart C. Les enjeux du bisphénol A dans les composites dentaires en 2015: revue de la littérature [Thèse d'exercice]. [France]: Université européenne de Bretagne; 2015.
34. Philippat C, Botton J, Calafat AM, Ye X, Charles M-A, Slama R, et al. Prenatal exposure to phenols and growth in boys. Epidemiol Camb Mass. sept 2014;25(5):625‑35.
35. Saley A, Hess M, Miller K, Howard D, King-Heiden TC. Cardiac Toxicity of Triclosan in Developing Zebrafish. Zebrafish. oct 2016;13(5):399‑404.
36. Darbre PD. Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. J Appl Toxicol JAT. juin 2006;26(3):191‑7.
37. Gross-Sorokin MY, Roast SD, Brighty GC. Assessment of feminization of male fish in English rivers by the Environment Agency of England and Wales. Environ Health Perspect. avr 2006;114 Suppl 1:147‑51.
38. Debes F, Weihe P, Grandjean P. Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav. janv 2016;74:358‑69.

39. 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.
40. Compagnon J, Trentesaux T. Composites versus Ciments verre-ionomère en Odontologie pédiatrique, lequel l'emportera ? Lille, France; 2016. 123 p.
41. Dumont A. Le bisphénol A en odontologie [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2015.
42. Jedeon K. Impact de trois perturbateurs endocriniens, le bisphénol A, la génistéine et la vinclozoline sur l'amélogenèse [Thèse de doctorat]. [France]: Université Paris Diderot - Paris 7; 2013.
43. Cicolella A. Toxique planète: le scandale invisible des maladies chroniques. Paris, France: Editions Points; 2017. 281 p.
44. Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? BMJ. 21 févr 2004;328(7437):447‑51.
45. 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.
46. Critical Windows of Development Timeline [Internet]. TEDX - The Endocrine Disruption Exchange. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/critical-windows-of-development/view-the-timeline/
47. 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):736‑42.
48. Kouidhi W, Desmetz C, Nahdi A, Bergès R, Cravedi J-P, Auger J, et al. In utero and lactational exposure to low-dose genistein-vinclozolin mixture affects the development and growth factor mRNA expression of the submandibular salivary gland in immature female rats. Toxicol Pathol. juin 2012;40(4):593‑604.
49. Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, Lesaffre C, Fulla Y, Berges R, et al. Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. Environ Health Perspect. août 2009;117(8):1272‑9.
50. El Sheikh Saad H, Meduri G, Phrakonkham P, Bergès R, Vacher S, Djallali M, et al. Abnormal peripubertal development of the rat mammary gland following exposure in utero and during lactation to a mixture of genistein and the food contaminant vinclozolin. Reprod Toxicol Elmsford N. juill 2011;32(1):15‑25.
51. Fénichel P, Chevalier N. Environmental endocrine disruptors: New diabetogens? C R Biol. 18 août 2017;
52. Institut national de la santé et de la recherche médicale . Centre d'expertise collective. Reproduction et environnement. Paris, France: INSERM, Institut national de la santé et de la recherche médicale; 2011. xxi+713.
53. David. Le bisphénol A peut-il être plus toxique à faible dose qu'à forte dose ? [Internet]. Science étonnante. 2013 [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: https://sciencetonnante.wordpress.com/2013/06/17/le-bisphenol-a-peut-il-etre-plus-toxique-a-faible-dose-qu-a-forte-dose/
54. hormèse - Recherche Google [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: https://www.google.fr/search?q=horm%C3%A8se&client=safari&rls=en&dcr=0&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiyl5GS16TXAhVIOBoKHfLsCDIQ_AUIDCgD&biw=727&bih=569#imgrc=mZc5rnKoLp79DM:
55. Grier JW. Ban of DDT and subsequent recovery of Reproduction in bald eagles. Science. 17 déc 1982;218(4578):1232‑5.

56. Anastasiou TI, Chatzinikolaou E, Mandalakis M, Arvanitidis C. Imposex and organotin compounds in ports of the Mediterranean and the Atlantic: Is the story over? Sci Total Environ. 1 nov 2016;569‑570:1315‑29.
57. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. Environ Health Perspect. déc 1998;106(12):793‑6.
58. Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina J-M, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. Environ Health Perspect. déc 2007;115 Suppl 1:8‑14.
59. Wohlfahrt-Veje C, Andersen HR, Jensen TK, Grandjean P, Skakkebaek NE, Main KM. Smaller genitals at school age in boys whose mothers were exposed to non-persistent pesticides in early pregnancy. Int J Androl. juin 2012;35(3):265‑72.
60. De Coster S, van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. J Environ Public Health. 2012;2012:713696.
61. Ropero AB, Pang Y, Alonso-Magdalena P, Thomas P, Nadal A. Role of ERβ and GPR30 in the endocrine pancreas: A matter of estrogen dose. Steroids. août 2012;77(10):951‑8.
62. Skrzypczak M, Kapka-Skrzypczak L, Cyranka M, Treeck O, Wrobel A, Matosiuk D. Nuclear estrogen receptors co-activation mechanisms. Curr Med Chem. 2013;20(27):3317‑38.
63. Gore AC. Neuroendocrine targets of endocrine disruptors. Horm Athens Greece. mars 2010;9(1):16‑27.
64. Fleisch AF, Wright RO, Baccarelli AA. Environmental epigenetics: a role in endocrine disease? J Mol Endocrinol. oct 2012;49(2):R61-67.
65. Kabil A, Silva E, Kortenkamp A. Estrogens and genomic instability in human breast cancer cells--involvement of Src/Raf/Erk signaling in micronucleus formation by estrogenic chemicals. Carcinogenesis. oct 2008;29(10):1862‑8.
66. Tabb MM, Blumberg B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. Mol Endocrinol Baltim Md. mars 2006;20(3):475‑82.
67. Barrett JR. BPA and PXR activation: human receptor is affected, mouse receptor is not. Environ Health Perspect. mars 2012;120(3):A122.
68. Amiard J-C. Les risques chimiques environnementaux : méthodes d'évaluation et impacts sur les organismes. Paris : Éditions Lavoisier Tec & Doc, DL 2017.; 2016.
69. Nadal A, Fuentes E, Ripoll C, Villar-Pazos S, Castellano-Muñoz M, Soriano S, et al. Extranuclear-initiated estrogenic actions of endocrine disrupting chemicals: Is there toxicology beyond paracelsus? J Steroid Biochem Mol Biol. 31 janv 2017;
70. Wolffe AP, Guschin D. Review: chromatin structural features and targets that regulate transcription. J Struct Biol. avr 2000;129(2‑3):102‑22.
71. Tapia-Orozco N, Santiago-Toledo G, Barrón V, Espinosa-García AM, García-García JA, García-Arrazola R. Environmental epigenomics: Current approaches to assess epigenetic effects of endocrine disrupting compounds (EDC's) on human health. Environ Toxicol Pharmacol. avr 2017;51:94‑9.
72. Epigénétique | Université d'Orléans [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: https://www.univ-orleans.fr/lblgc/epigenetique
73. Li X, Yin P, Zhao L. Effects of individual and combined toxicity of bisphenol A, dibutyl phthalate and cadmium on oxidative stress and genotoxicity in HepG 2 cells. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. juill 2017;105:73‑81.
74. Mazina O, Park S, Sano H, Wong P, Matsumura F. Studies on the mechanism of rapid activation of protein tyrosine phosphorylation activities, particularly c-Src kinase, by TCDD in MCF10A. J Biochem Mol Toxicol. 2004;18(6):313‑21.
75. Raanan R, Balmes JR, Harley KG, Gunier RB, Magzamen S, Bradman A, et al. Decreased

lung function in 7-year-old children with early-life organophosphate exposure. Thorax. févr 2016;71(2):148‑53.
76. Ménard S, Guzylack-Piriou L, Lencina C, Leveque M, Naturel M, Sekkal S, et al. Perinatal exposure to a low dose of bisphenol A impaired systemic cellular immune response and predisposes young rats to intestinal parasitic infection. PloS One. 2014;9(11):e112752.
77. Unité Cancer Environnement. Classification des cancérogènes par le CIRC [Internet]. Disponible sur: http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx
78. Doumenc I, Rivasi M, Clerpée. Perturbateurs endocriniens: une bombe à retardement pour nos enfants. Paris, France: Larousse; 2017. 192 p.
79. Foussier V. Perturbateurs endocriniens: ils sont partout ! : comment les éviter pour préserver sa santé ? Paris, France: Éditions Josette Lyon; 2017. 175 p.
80. Troisi R, Hatch EE, Titus-Ernstoff L, Hyer M, Palmer JR, Robboy SJ, et al. Cancer risk in women prenatally exposed to diethylstilbestrol. Int J Cancer. 15 juill 2007;121(2):356‑60.
81. Brouwers MM, Feitz WFJ, Roelofs L a. J, Kiemeney L a. LM, de Gier RPE, Roeleveld N. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? Hum Reprod Oxf Engl. mars 2006;21(3):666‑9.
82. Gely-Pernot A, Hao C, Becker E, Stuparevic I, Kervarrec C, Chalmel F, et al. The epigenetic processes of meiosis in male mice are broadly affected by the widely used herbicide atrazine. BMC Genomics. 30 oct 2015;16:885.
83. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. Hum Reprod Update. juin 2001;7(3):282‑6.
84. Décret n° 2012-665 du 4 mai 2012 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles en agriculture annexés au livre VII du code rural et de la pêche maritime. 2012-665 mai, 2012.
85. Riveccio P. Ma bible anti-perturbateurs endocriniens. Paris, France: Leduc.s Editions; 2017. 408 p.
86. Kebir O, Krebs M-O. Diethylstilbestrol and risk of psychiatric disorders: a critical review and new insights. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. févr 2012;13(2):84‑95.
87. Philippat C, Nakiwala D, Calafat AM, Botton J, De Agostini M, Heude B, et al. Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. Environ Health Perspect. 15 sept 2017;125(9):97014.
88. Hsu N-Y, Lee C-C, Wang J-Y, Li Y-C, Chang H-W, Chen C-Y, et al. Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. Indoor Air. juin 2012;22(3):186‑99.
89. Gorelick DA, Iwanowicz LR, Hung AL, Blazer VS, Halpern ME. Transgenic zebrafish reveal tissue-specific differences in estrogen signaling in response to environmental water samples. Environ Health Perspect. avr 2014;122(4):356‑62.
90. Cherednichenko G, Zhang R, Bannister RA, Timofeyev V, Li N, Fritsch EB, et al. Triclosan impairs excitation-contraction coupling and Ca2+ dynamics in striated muscle. Proc Natl Acad Sci U S A. 28 août 2012;109(35):14158‑63.
91. Hu P, Chen X, Whitener RJ, Boder ET, Jones JO, Porollo A, et al. Effects of parabens on adipocyte differentiation. Toxicol Sci Off J Soc Toxicol. janv 2013;131(1):56‑70.
92. Mesnier A, Champion S, Louis L, Sauzet C, May P, Portugal H, et al. The Transcriptional Effects of PCB118 and PCB153 on the Liver, Adipose Tissue, Muscle and Colon of Mice: Highlighting of Glut4 and Lipin1 as Main Target Genes for PCB Induced Metabolic Disorders. PloS One. 2015;10(6):e0128847.
93. Nappi F, Barrea L, Di Somma C, Savanelli MC, Muscogiuri G, Orio F, et al. Endocrine Aspects of Environmental « Obesogen » Pollutants. Int J Environ Res Public Health. 28 juill

2016;13(8).
94. Guo H, Jin Y, Cheng Y, Leaderer B, Lin S, Holford TR, et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and infant birth weight in China. Chemosphere. sept 2014;110:1‑7.
95. Wickerham EL, Lozoff B, Shao J, Kaciroti N, Xia Y, Meeker JD. Reduced birth weight in relation to pesticide mixtures detected in cord blood of full-term infants. Environ Int. 15 oct 2012;47:80‑5.
96. Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de Boer M, et al. Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12 European Birth Cohorts. Environ Health Perspect. févr 2012;120(2):162‑70.
97. Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M, Braniste V, Lencina C, Naturel M, et al. Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. nov 2014;28(11):4893‑900.
98. Kouidhi W, Bergès R, Tiffon C, Desmetz C, El May M, Auger J, et al. Perinatal xenohormone exposure impacts sweet preference and submandibular development in male rats. Oral Dis. nov 2013;19(8):812‑23.
99. Boudalia S, Canivenc-Lavier M-C, Helies C. Exposition continue aux xéno-hormones à faibles doses chez le rat: effets multi-générationnels de mélanges sur les préférences gustatives, le comportement maternel et le développement. Dijon, France; 2012. 269 p.
100. Ema M, Kurosaka R, Amano H, Ogawa Y. Comparative developmental toxicity of di-, tri- and tetrabutyltin compounds after administration during late organogenesis in rats. J Appl Toxicol JAT. févr 1996;16(1):71‑6.
101. Ema M, Amano H, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic evaluation of di-n-butyl phthalate in rats. Toxicol Lett. août 1993;69(2):197‑203.
102. Krief S, Berny P, Gumisiriza F, Gross R, Demeneix B, Fini JB, et al. Agricultural expansion as risk to endangered wildlife: Pesticide exposure in wild chimpanzees and baboons displaying facial dysplasia. Sci Total Environ. 15 nov 2017;598:647‑56.
103. Pratt RM, Dencker L, Diewert VM. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced cleft palate in the mouse: evidence for alterations in palatal shelf fusion. Teratog Carcinog Mutagen. 1984;4(5):427‑36.
104. Abbott BD, Held GA, Wood CR, Buckalew AR, Brown JG, Schmid J. AhR, ARNT, and CYP1A1 mRNA quantitation in cultured human embryonic palates exposed to TCDD and comparison with mouse palate in vivo and in culture. Toxicol Sci Off J Soc Toxicol. janv 1999;47(1):62‑75.
105. Li Y, Xing X, Wang H, Weng X, Yu S, Dong G. Dose-dependent effects of genistein on bone homeostasis in rats' mandibular subchondral bone. Acta Pharmacol Sin. janv 2012;33(1):66‑74.
106. Ramajayam G, Sridhar M, Karthikeyan S, Lavanya R, Veni S, Vignesh RC, et al. Effects of Aroclor 1254 on femoral bone metabolism in adult male Wistar rats. Toxicology. 30 nov 2007;241(3):99‑105.
107. Watt J, Schlezinger JJ. Structurally-diverse, PPARγ-activating environmental toxicants induce adipogenesis and suppress osteogenesis in bone marrow mesenchymal stromal cells. Toxicology. 4 mai 2015;331:66‑77.
108. Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Thuy TT, 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. nov 2016;31(11):1955‑66.
109. Leite G a. S, Sawan RMM, Teófilo JM, Porto IM, Sousa FB, Gerlach RF. Exposure to lead exacerbates dental fluorosis. Arch Oral Biol. juill 2011;56(7):695‑702.
110. Salmela E, Lukinmaa P-L, Partanen A-M, Sahlberg C, Alaluusua S. Combined effect of fluoride and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on mouse dental hard tissue formation in vitro.

Arch Toxicol. août 2011;85(8):953‑63.
111. Alaluusua S, Lukinmaa PL, Pohjanvirta R, Unkila M, Tuomisto J. Exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin leads to defective dentin formation and pulpal perforation in rat incisor tooth. Toxicology. 11 juill 1993;81(1):1‑13.
112. Alaluusua S, Lukinmaa PL, Vartiainen T, Partanen M, Torppa J, Tuomisto J. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth. Environ Toxicol Pharmacol. 15 mai 1996;1(3):193‑7.
113. Alaluusua S, Lukinmaa PL, Torppa J, Tuomisto J, Vartiainen T. Developing teeth as biomarker of dioxin exposure. Lancet Lond Engl. 16 janv 1999;353(9148):206.
114. 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. 2013;
115. 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.
116. Lind T, Lejonklou MH, Dunder L, Rasmusson A, Larsson S, Melhus H, et al. Low-dose developmental exposure to bisphenol A induces sex-specific effects in bone of Fischer 344 rat offspring. Environ Res. 31 juill 2017;159:61‑8.
117. Tison C. Inter-relations pathologie générale et pathologie odonto-stomatologique: maladies endocrines [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes; 2004.
118. Norén JG. Microscopic study of enamel defects in deciduous teeth of infants of diabetic mothers. Acta Odontol Scand. juin 1984;42(3):153‑6.
119. 10 Interesting Mercury Facts | My Interesting Facts [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www.myinterestingfacts.com/mercury-facts-2/
120. Bisphénol A | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. [cité 8 oct 2017]. Disponible sur: http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/bisphenol
121. Knust KN, Foley MP, Mubarak MS, Skljarevski S, Raghavachari K, Peters DG. Electrochemical reduction of 5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol (triclosan) in dimethylformamide. J Electroanal Chem. 5 janv 2010;638(1):100‑8.
122. Nylander M, Friberg L, Eggleston D, Björkman L. Mercury accumulation in tissues from dental staff and controls in relation to exposure. Swed Dent J. 1989;13(6):235‑43.
123. Centres dentaires Lapointe. Amalgame - Centres dentaires Lapointe [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=C0iwawie1HA
124. Ben Hadj Sghaier MA, Thivichon-Prince B, Kaprielian N. Le remplacement de l'amalgame. Lyon, France: Université Claude Bernard Lyon 1; 2013.
125. Amalgame dentaire type (teneur en poids) - Figures et Tables [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: https://copublications.greenfacts.org/fr/amalgames-dentaires/figtableboxes/amalgame.htm
126. Buchwald H. Exposure of dental workers to mercury. Am Ind Hyg Assoc J. juill 1972;33(7):492‑502.
127. Cooley RL, Barkmeier WW. Mercury vapor emitted during ultraspeed cutting of amalgam. J Indiana Dent Assoc. avr 1978;57(2):28‑31.
128. ANSM. Le mercure des amalgames dentaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMDIV/Dispositifs-medicaux-Operations-d-evaluation-et-de-controle-du-marche/Dispositifs-medicaux-Operations-d-evaluation-et-de-controle/Le-mercure-des-amalgames-dentaires
129. Dentistes ON des C. Actualités: interdiction des amalgames en Europe pour juillet 2018 chez certains patients. [Internet]. 2008 [cité 25 sept 2017]. Disponible sur: http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/actualites/annee-en-

cours/actualites.html?tx_ttnews%5Btt_news%5D=669&cHash=7428ccea2b67f0593bd4d84e2b586afa
130. Dr Précilia Ziri, Chirurgien-Dentiste à Paris 9e: emploi des composites dans les soins dentaires, avantages et limites [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www.dr-preciliaziri.com/soins-composites.html
131. Robberecht L, Dehurtevent M, Deveaux E, Dumont A. Le bisphénol A en odontologie. BIoMatériaux Clin. 2 oct 2016;1(1):96‑9.
132. Atabek D, Aydintug I, Alaçam A, Berkkan A. The effect of temperature on bisphenol: an elution from dental resins. J Contemp Dent Pract. 1 sept 2014;15(5):576‑80.
133. Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D. Bisphenol-A content of resin monomers and related degradation products. Clin Oral Investig. sept 1999;3(3):114‑9.
134. Sasaki N, Okuda K, Kato T, Kakishima H, Okuma H, Abe K, et al. Salivary bisphenol-A levels detected by ELISA after restoration with composite resin. J Mater Sci Mater Med. avr 2005;16(4):297‑300.
135. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. Pediatrics. oct 2010;126(4):760‑8.
136. Public consultation - Public Health - European Commission [Internet]. Public Health. [cité 8 oct 2017]. Disponible sur: /health/scientific_committees/consultations/public_consultations/scenihr_consultation_18_en
137. EQUIA: A True Amalgam Alternative by Dr. Umar Haque - Dentaltown [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www.dentaltown.com/magazine/articles/3905/equia-a-true-amalgam-alternative
138. EQUIA Forte - Système de restauration verre ionomère haute densité [Internet]. GC EUROPE. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: http://www.gceurope.com/products/equiaforte/
139. Les implants dentaires, détails sur la procédure [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: https://www.dentaly.org/prix-dun-implant-dentaire-le-guide-complet/
140. Hong F, Wang Y, Zhou Y, Zhang Q, Ge Y, Chen M, et al. Exposure to TiO2 Nanoparticles Induces Immunological Dysfunction in Mouse Testitis. J Agric Food Chem. 13 janv 2016;64(1):346‑55.
141. Fang Q, Shi Q, Guo Y, Hua J, Wang X, Zhou B. Enhanced Bioconcentration of Bisphenol A in the Presence of Nano-TiO2 Can Lead to Adverse Reproductive Outcomes in Zebrafish. Environ Sci Technol. 19 janv 2016;50(2):1005‑13.
142. Willmott NS, Bryan R a. E, Duggal MS. Molar-incisor-hypomineralisation: a literature review. Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent. déc 2008;9(4):172‑9.
143. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. Caries Res. oct 2001;35(5):390‑1.
144. Elfrink MEC, ten Cate JM, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA, Veerkamp JSJ. Deciduous molar hypomineralization and molar incisor hypomineralization. J Dent Res. juin 2012;91(6):551‑5.
145. Você já ouviu falar em MIH? - DVI Radiologia Odontológica [Internet]. [cité 17 oct 2017]. Disponible sur: http://www.dviradiologia.com.br/2015/07/17/voce-ja-ouviu-falar-em-mih/
146. Kilpatrick N. New developments in understanding development defects of enamel: optimizing clinical outcomes. J Orthod. déc 2009;36(4):277‑82.
147. 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.
148. 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. nov 2016;157(11):4287‑96.
149. Babajko S, Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Berdal A. Disruption of Steroid Axis, a New Paradigm for Molar Incisor Hypomineralization (MIH). Front Physiol. 2017;8:343.

150. 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.
151. 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.
152. Saini R, Saini S, Saini SR. Periodontitis: A risk for delivery of premature labor and low birth weight infants. J Nat Sci Biol Med. janv 2011;2(1):50‑2.
153. Voillot J, Raignoux C, Colon P, Guerbet M, Seguin E. Utilisation des gants d'examen en latex en odontologie problématiques et alternatives. France; 2015.
154. Munksgaard EC. Permeability of protective gloves to (di)methacrylates in resinous dental materials. Scand J Dent Res. juin 1992;100(3):189‑92.
155. Nakamura M, Oshima H, Hashimoto Y. Monomer permeability of disposable dental gloves. J Prosthet Dent. juill 2003;90(1):81‑5.
156. Rego A, Roley L. In-use barrier integrity of gloves: latex and nitrile superior to vinyl. Am J Infect Control. oct 1999;27(5):405‑10.
157. Rueggeberg FA, Dlugokinski M, Ergle JW. Minimizing patients' exposure to uncured components in a dental sealant. J Am Dent Assoc 1939. déc 1999;130(12):1751‑7.
158. Inlay Onlay Céramique Cabinet dentaire à Lyon - Docteurs Schwab & Merlin [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://www.schwabmerlin.fr/details-inlay+onlay+ceramique-87.html
159. 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.
160. Takahashi A, Higashino F, Aoyagi M, Kyo S, Nakata T, Noda M, et al. Bisphenol A from dental polycarbonate crown upregulates the expression of hTERT. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 15 oct 2004;71(1):214‑21.
161. Ghosh M, Öner D, Duca R-C, Cokic SM, Seys S, Kerkhofs S, et al. Cyto-genotoxic and DNA methylation changes induced by different crystal phases of TiO2-np in bronchial epithelial (16-HBE) cells. Mutat Res. févr 2017;796:1‑12.
162. Stock Illustration - Zebra danio (Danio rerio) [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: https://www.illustrationsource.com/stock/image/508701/zebra-danio-danio-rerio/
163. Gorelick DA, Halpern ME. Visualization of estrogen receptor transcriptional activation in zebrafish. Endocrinology. juill 2011;152(7):2690‑703.
164. Biau S. Mise en place de systèmes biologiques pour la détection de perturbateurs endocriniens oestrogéniques présents dans les eaux environnementales [Thèse d'université]. [1970-2014, France]: Université de Montpellier I; 2007.
165. Cevenini L, Lopreside A, Calabretta MM, D'Elia M, Simoni P, Michelini E, et al. A novel bioluminescent NanoLuc yeast-estrogen screen biosensor (nanoYES) with a compact wireless camera for effect-based detection of endocrine-disrupting chemicals. Anal Bioanal Chem. 30 sept 2017;
166. Barron E. DM. La chloration et l'ozonation des eaux : quels effets sur les perturbateurs endocriniens? [Internet]. OIEau - Eaudoc. 2006 [cité 26 oct 2017]. Disponible sur: http://www.oieau.org/eaudoc/notice/La-chloration-et-lozonation-des-eaux-quels-effets-sur-les-perturbateurs-endocriniens
167. Sozanski L. Perturbateurs Endocriniens: Etat Des Lieux En France Et En Europe Impact Sur La Sante. 2009;
168. Semaine du développement durable « Montceau News | L'information de Montceau les Mines et sa region [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: http://montceau-news.com/environnement/254757-semaine-du-developpement-durable-6.html
169. Johnson AC, Williams RJ, Simpson P, Kanda R. What difference might sewage treatment performance make to endocrine disruption in rivers? Environ Pollut Barking Essex 1987. mai

2007;147(1):194‑202.
170. Cargouët M, Perdiz D, Levi Y. Evaluation of the estrogenic potential of river and treated waters in the Paris area (France) using in vivo and in vitro assays. Ecotoxicol Environ Saf. mai 2007;67(1):149‑56.
171. Sornalingam K, McDonagh A, Zhou JL. Photodegradation of estrogenic endocrine disrupting steroidal hormones in aqueous systems: Progress and future challenges. Sci Total Environ. 15 avr 2016;550:209‑24.
172. 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. août 2005;113(8):926‑33.
173. LOI n° 2013-316 du 16 avril 2013 relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte. 2013-316 avril, 2013.
174. 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. févr 2017;39(1):1‑8.
175. Commission Européenne. Règlement (CE) n° 1907/2206 du 18/12/2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH). Journal officiel de l'Union Européenne; 2006 déc. Report No.: N° 1907/2006.
176. Le BPA reconnu comme perturbateur endocrinien par l'ECHA | REACH INFO [Internet]. [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: http://reach-info.ineris.fr/actualites/le-bpa-reconnu-comme-perturbateur-endocrinien-par-lecha
177. Le bisphénol A reconnu pour ses propriétés de perturbation endocrinienne par l'ECHA sur proposition française | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/content/le-bisph%C3%A9nol-reconnu-pour-ses-propri%C3%A9t%C3%A9s-de-perturbation-endocrinienne-par-l%E2%80%99echa-sur

Th. D. : Chir. Dent. : Lille 2 : Année [2017] – N°:

Les perturbateurs endocriniens : Etat actuel des connaissances et médecine bucco-dentaire / **LANNOY Clément** - p. (*138*) : ill. (*43*) ; réf. (*177*).

Domaines : Pathologie bucco-dentaire ; Pathologie générale

Mots clés Rameau: Perturbateurs endocriniens ; Perturbateurs endocriniens - Prévention ; Matériaux dentaires ; Glandes endocrines - Maladies

Mots clés FMeSH: Perturbateurs endocriniens ; Matériaux dentaires ; Perturbateurs endocriniens - effets indésirables ; Gestion du risque ;

Mots clés libres: MIH ; Réglementation

Résumé de la thèse :

La perturbation endocrinienne est une notion récente bouleversant les notions de toxicologies et d'étiopathogénies environnementales classiques. En effet, la découverte d'effets à faible dose suite à l'exposition à certaines substances, d'une transmission aux générations suivantes parfois et de périodes de vulnérabilités plus fortes au cours de la vie permettent d'expliquer l'augmentation de la prévalence de nombreuses pathologies. L'environnement présente de multiples perturbateurs potentiels naturels mais aussi synthétiques, ces derniers étant produits par l'homme, et dont les effets non désirés posent le problème de la législation et de leur encadrement.

De nombreux effets peuvent apparaître suite à l'exposition à tel ou tel type de perturbateur endocrinien comme le cancer, l'altération d'un tissu, de sa formation ou de son fonctionnement et la sphère oro-faciale semble également concernée. Notre pratique au cabinet doit changer pour pallier les nouvelles pathologies identifiées comme le MIH et diminuer la part d'exposition des patients aux substances ayant un effet perturbateur, prouvé ou suspecté, présentes au cabinet. Le bisphénol A, le triclosan, le mercure, le dioxyde de titane, etc. sont autant de molécules présentant un risque pour les patients mais aussi le personnel soignant, présent tous les jours au cabinet.

La prévention en médecine bucco-dentaire doit prendre le pas sur les soins, étant la meilleure option pour réduire au maximum l'exposition aux perturbateurs endocriniens présents au cabinet. D'autres alternatives apparaissent ou sont en cours de développement pour emprunter le même chemin ainsi, par exemple les composites sans bisphénol A et le développement de l'usinage indirect. Cependant, les changements les plus importants sont à venir. Légiférer sur le sujet est devenu une priorité des pouvoirs publics face à l'inquiétude de la sphère scientifique. L'information, l'affichage et la protection des patients et de la population en générale doivent devenir une priorité.

JURY :
Président : M. le Professeur Thomas COLARD
Assesseurs : M. le Docteur Laurent NAWROCKI
Mme le Docteur Cécile OLEJNIK
Mme le Docteur Dominique LUNARDI