TEGDMA et Bisphénol-A :
même niveau de risque en médecine dentaire ?

Jean-Marc Meyer
Professeur émérite, Université de Genève
Ancien responsable de la Division de Technologie des Biomatériaux Dentaires

Introduction

Il est légitime de se poser des questions quant à la nocivité des composants relargués à partir des biomatériaux dentaires tels que les résines composites, les adhésifs et les produits de scellement des puits et fissures (*sealants*). Des études récentes montrent en effet que des monomères et des co-monomères sont libérés dans des solvants comme l'eau, l'éthanol et le méthanol, en particulier en soumettant les biomatériaux d'obturation dûment polymérisés à des efforts simulant la mastication, dans le but de se rapprocher de la situation clinique. Tous les biomatériaux ne se comportent pas de manière identique et relâchent des composés différents, en nature et en quantité.Toutefois, un des comonomères les plus couramment relâchés par les résines composites se trouve être le TEGDMA, un co-monomère ayant pour fonction de diminuer la viscosité du monomère formant l'ossature des composites : le Bisphénol A-diglycidyléther méthacrylate (Bis-GMA) [1].

Une préoccupation particulière s'est faite jour récemment : la libération de Bisphénol-A (BPA) à partir de matériaux synthétiques divers, tels les polycarbonates utilisés notamment pour les biberons ou pour les revêtements intérieurs des boîtes de conserve [2]. La question de la libération de BPA à partir des biomatériaux dentaires est une préoccupation qui ne date pas d'hier, puisque les premiers articles sur le sujet datent de 1998 déjà [3].

Le but de cet article est d'évaluer le risque créé par le relargage du co-monomère TEGDMA présent dans la plupart des résines composites et également du Bisphénol-A, une molécule absente des composites, adhésifs et *sealants*, mais pouvant néanmoins être libérée dans certaines conditions particulières.

Le TEGDMA

Le tri-éthylène-glycol-diméthacrylate (TEGDMA) (poids moléculaire PM 286) est une longue molécule se terminant, comme la molécule de base des composites qu'est le Bis-GMA, par deux fonctions méthacrylates. Mais, contrairement au Bis-GMA (PM 512), la partie entre les deux méthacrylates est simplement linéaire et, de ce fait, n'a absolument pas la haute viscosité caractéristique du Bis-GMA. C'est la raison pour laquelle le TEGDMA est utilisé comme un diluant du Bis-GMA, favorisant ainsi la manipulation de la résine composite, tant à la fabrication (amélioration de la capacité d'enrobage des charges minérales) qu'à l'utilisation par le médecin-dentiste. Les proportions respectives de Bis-GMA et de TEGDMA varient considérablement suivant les produits ; le tableau le plus complet quant à la composition de la matrice de résine [4] ne fournit cependant pas les proportions des composants.

Le Bisphénol-A (BPA)

Le BPA n'est pas présent comme tel dans les composites, adhésifs ou *sealants*, mais il est utilisé pour la synthèse de la principale molécule de base des résines composites: le bisphénol A-diglycidyléther méthacrylate (Bis-GMA), ou de monomères comme le bisphénol A-diglycidyléther (BADGE), ou encore le bisphénol A-diméthacrylate (Bis-DMA), utilisés dans certains adhésifs et *sealants*.

TEGDMA et BPA dans les biomatériaux dentaires

Le TEGDMA est un co-monomère linéaire qui se termine par deux fonctions acrylates identiques à celles terminant le Bis-GMA. Lors de la polymérisation, des liaisons acryliques s'établissent aussi bien avec le Bis-GMA qu'avec d'autres molécules de TEGDMA et surtout avec les particules de charges minérales, par l'intermédiaire de l'agent de couplage fixé sur ces charges et portant lui aussi une fonction acrylate terminale. Il se forme ainsi un réseau tridimensionnel de grande résistance mécanique et chimique: les liaisons acryliques ainsi formées résistent très bien à l'environnement buccal. Mais la polymérisation des monomères et co-monomères présent n'est jamais complète. On estime que le taux de conversion (proportion de molécules polymérisées par rapport à la quantité initiale de molécules polymérisables) se situent entre 30 et 80 %, selon les résines. Il reste donc toujours des monomères et des co-monomères libres dans une résine composite, et ce sont eux qui sont susceptibles d'être relargués. Il est hautement improbable que du TEGDMA puisse se former par dégradation de la matrice polymérisée. Ainsi, le TEGDMA libéré est-il le fait de molécules non-polymérisées. Il est prouvé [5), 6)] que la quantité de TEGDMA diminue quand un composite est soumis plus longtemps à l'irradiation lumineuse, donc quand la polymérisation augmente et que la quantité de TEGDMA encore libre diminue.

Concernant le BPA, ce composant n'est jamais introduit intentionnellement dans la composition d'une résine composite, d'un adhésif ou d'un *sealant*. Par contre, il a été trouvé comme impureté dans le bisphénol-A-diglycidylether (BADGE) et le bisphénol-A-diméthacrylate (Bis-DMA) de certains fournisseurs de produits de base [7)], ces deux composants étant utilisés pour la préparation de certains *sealants*.

Relargage de TEGDMA et de BPA à partir des biomatériaux dentaires

Depuis l'étude de Geurtsen en 1998 3), plusieurs autres travaux dans le même domaine ont été publiés. On citera notamment celui de Moharamzadeh [8)], incluant également un ormocer, et dans lequel ni Bis-GMA ni UDMA (uréthane-diméthacrylate, un composant de base dans certains composites) n'ont pu être détectés. Dans le travail plus récent de Polydorou [6)] déjà cité, incluant aussi un ormocer, du Bis-GMA a été détecté en quantités supérieures au TEGDMA dans les composites Filtek Supreme XT et Ceram X, ce qui est en contradiction avec les travaux précédents.

Le relargage de substances chimiques à partir de résines composites du commerce ne se limite pas au TEGDMA. Comme l'ont montré Durner et al. [9)], jusqu'à 64 substances différentes ont été déterminées par chromatographie gazeuse couplée à la spectroscopie de masse à partir de deux composites, un compomère et deux ormocers – mais pas de trace de BPA. Parmi ces 64 substances différentes, on trouve des monomères de base, des co-monomères, photo-initiateurs, co-initiateurs, photo-stabilisateurs, inhibiteurs et des produits de dégradation.

Les très faibles quantités de composants relâchés nécessitent d'avoir recours à des moyens d'analyse très puissants si l'on veut quantifier avec précision les substances libérées. Très récemment, deux articles ont été publiés qui mentionnent l'utilisation de la chromatographie gazeuse couplée avec le spectrométrie de masse (GC/MS). Il s'agit des travaux de Michelsen [10], centré plus précisément sur le relargage de TEGDMA et HEMA (hydroxyéthyl méthacrylate) dans la salive à partir de deux composites (Tetric Evo Ceram et Filtek Z 250). HEMA a été relâché par les deux composites. Le travail de Seiss [11] étudie le relargage de TEGDMA, BHT (*butylated hydroxytoluene*, un inhibiteur) et DMABEE (*4-N,N-dimethylaminobenzoicacidethylester*, un co-initiateur) à partir de 7 composites. Les plus fortes quantités de TEGDMA et de BHT ont été relâchées par le composite Venus, le DMABEE a été retrouvé en plus grande quantité dans Filtek Supreme XT et Artémis, alors que le composite "e.l.s. extra low shrinkage" n'a relâché ni TEGDMA ni DMABEE, seulement une très faible quantité de BHT.

Concernant le relargage de BPA, l'étude de Schmalz et al. [7] montre comment le Bis-GMA résiste remarquablement à l'attaque de solvants et d'enzymes: il se dégrade en bisphénol A-diglycidyléther et acide méthacrylique, mais pas en BPA. Par contre, le Bis-DMA se dégrade en relâchant du BPA et de l'acide méthacrylique, et cela avec des taux de conversion très élevés: 99.8 % à pH 11, 82.5 % après 24 heures de contact avec de l'estérase porcine, et encore 81.4% après 24 heures dans la salive.
Plus récemment, le travail de Pulgar [12] a mentionné le relargage, à partir de divers composites commerciaux polymérisés, de Bis-GMA et de BADGE (à partir de Brillant, Charisma, Pekalux, Polofil, Tetric, Z-100 et à partir du *sealant* Delton), et de BPA (à partir des composites Brillant, Charisma, Pekalux, Polofil, Silux, Tetric, Z-100, et du *sealant* Delton). En outre, du Bis-DMA a été trouvé surtout dans le *sealant* Delton. Les quantités les plus élevées de BPA ont été observées avec une immersion de 24 heures dans de l'eau à pH 7.

Selon Polydorou [6], du BPA a été trouvé dans des éluats de Filtek Supreme XT et de Ceram X non polymérisé et dans des éluats provenant de l'immersion de Ceram X polymérisé, ce qui est en contradiction avec les travaux précédents.
Dans un article récent, Koin [13] montre que la partie la plus sensible du Bis-GMA est la liaison ester de la fonction méthacrylique terminale. Dans certaines circonstances, il peut ainsi se produire une hydrolyse au niveau de cette liaison, avec libération d'acide méthacrylique, mais laissant intacte la liaison entre le noyau central du bisphénol A et ses deux restes glycidyl terminaux. Il n'y a donc pas libération de BPA.

De ce qui précède, on en déduit que le co-monomère TEGDMA résiduel est beaucoup plus facilement et plus fréquemment relargué à partir des composites polymérisés que ne l'est le bisphénol-A. La raison principale de ce comportement provient du fait que le BPA n'est pas présent en tant que tel dans les résines composites ou dans les *sealants*; sa présence éventuelle dans les éluats résulte d'une dégradation d'un des monomères principaux présent dans certains *sealants*, le Bis-DMA.

Toxicologie du TEGDMA et du BPA

La libération du co-monomère TEGDMA libre à partir de résines composites polymérisées ayant été clairement démontrée par de nombreux travaux, il faut maintenant s'interroger sur le risque que ce composé peut faire courir sur l'organisme, c'est-à-dire sur sa toxicité.

Dans un exposé lors du récent congrès de la division européenne de l'IADR à Munich, Reichl [14] a montré d'une part que le TEGDMA tend à se dégrader en triéthylèneglycol et acide méthacrylique, et d'autre part que les maladies en relation avec les

méthacrylates ont nettement tendance à augmenter. Ainsi, les professions dentaires constituent les 45% de toutes les allergies dues aux méthacrylates, que le personnel dentaire y est plus sensible (5% des cas en Scandinavie, valeurs 2007) que les dentistes (4%) et que les patients eux-mêmes (2.3%).

Diverses études ont porté sur la stabilité du TEGDMA et sur son action sur différents types de cellules. Seiss [15)] montre que le TEGDMA et le HEMA peuvent se décomposer sous l'effet d'enzymes de type estérase, avec risque de formation d'intermédiaires lipophiliques, et par conséquent possibilité d'accumulation dans les tissus adipeux. Geurtsen [16)] a fait une revue très complète des interactions chimiques et biologiques du TEGDMA. Il en concluait déjà en 2001 qu'il s'agit d'une substance capable d'interagir avec diverses structures cellulaires et de ce fait est la cause d'une forte toxicité. Depuis, les travaux de Emmler [17)] sur la toxicité du TEGDMA sur des cellules pulmonaires, ceux de Gregson [18)] sur les fibroblastes humains pulpaires et gingivaux, et ceux de Imazato [19)] sur des cellules de type ostéoblaste ont tous confirmé la cytoxicité du TEGDMA. La diversité de provenance (Allemagne, Etats-Unis et Japon) et la très récente date de publication (2008-2009) de ces trois derniers articles, dans les meilleurs revues scientifiques, montrent bien l'importance et l'actualité de ce problème.

Concernant le BPA, il existe une polémique actuellement sur l'influence du BPA sur la santé, en particulier au niveau endocrinien, et le développement de maladies comme les maladies cardiaques, le diabète et le maladies du foie, comme le mentionne Tillet [20)]. Il est ainsi rappelé que 93% des Américains de plus de 6 ans ont des résidus de BPA dans leur urine. Ce BPA a tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux, et il est certainement d'origine non-alimentaire. Les produits de restauration dentaires comme les composites et les *sealants* sont clairement mentionnés comme une source possible de BPA, parmi d'autres. En 1999 déjà, Arenholt-Bindslev et al. 21) ont montré que le *sealant* Delton (base de Bis-DMA) relâchait du BPA dans la salive au moment de la mise en place du *sealant*, et que ce BPA ainsi produit avait un effet sur l'activité oestrogène de la salive humaine. – Ce problème de la présence de BPA dans le corps humain est pris très au sérieux, notamment aux Etats-Unis où le *National Toxicology Program* (NTP) et son *Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction* (CERHR) [22)] ont attribué au problème du BPA le niveau "*some concern*" correspondant à la valeur intermédiaire sur une échelle à 5 niveaux. Le souci exprimé concerne l'influence des niveaux actuels d'exposition des foetus humains, des jeunes enfants et des enfants au BPA sur d'éventuels changements dans le développement de leur prostate et de leur cerveau et sur une diminution des différences sexuelles. Ce groupe très officiel a initié cette année une recherche d'information au niveau scientifique pour connaître l'état actuel des recherche sur les effets du BPA sur la santé humaine. Pour cela, il est demandé de considérer dans les recherches une meilleure compréhension des sources d'exposition humaine au BPA, une comparaison du métabolisme du BPA chez les rongeurs, les primates et les humains pour savoir comment cela varie avec le temps, et de développer des études sur la pharmacocinétique du BPA et sur des études de toxicologie du développement. Comme on peut le voir, le problème est loin d'être compris et résolu.

Evaluation du risque

Concernant le TEGDMA, il est clairement établi que la majorité des composites dentaires relarguent du TEGDMA, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, et que ce composé est toxique. Le risque qu'il représente pour la santé humaine est donc important (allergies, cytotoxicité). Comment s'en prémunir? Une étude très récente [23)] propose de remplacer le TEGDMA dans la formulation des composites par des mono-acrylates très réactifs, qui permettraient d'obtenir des résines avec les mêmes propriétés mécaniques. Il existe déjà une résine composite sans TEGDMA ni HEMA, la résine "e.l.s. Extra Low Shrinkage" de Saremco [24)], disponible depuis plusieurs années et dont le comportement a déjà été

favorablement évalué en clinique. Diverses études, dont [25], montrent clairement que cette résine ne libère ni TEGDMA ni HEMA, par comparaison avec la plupart des résines composites actuelles. Un bon moyen d'éliminer le risque représenté par la libération de TEGDMA est donc d'utiliser des composites fabriqués sans TEGDMA ni HEMA.

Pour le BPA, la notation "*some concern*" attribuée récemment au problème du BPA dans l'organisme (voir ci-dessus) semblerait placer ce composé en bien mauvaise position. La prise de position récente de l'American Dental Association (ADA) [26] relativise sérieusement la question. Après avoir précisé que les produits contenant du Bis-DMA peuvent relâcher de très petites quantités de BPA à la suite de dégradation du Bis-DMA par des enzymes salivaires, il est dit expressément: "... sur la base des preuves actuelles, l'ADA ne croit pas qu'il existe une raison de se faire du souci pour la santé par rapport à une exposition au BPA provenant de quelque matériau dentaire que ce soit. ... ". D'autre part, dans le même document, l'ADA cite une prise de position de département américain de la santé et des services humains (HHS), qui avait déclaré en 2007: "... L'exposition au bisphénol A provenant de *sealants* dentaires apparaît essentiellement avec des sealants contenant du Bis-DMA. Cette exposition est considérée comme aiguë et peu fréquente, avec peu de signification par rapport à l'exposition générale de la population [au BPA]. ...".

Ainsi, si le BPA devient un problème de santé publique, c'est plus à cause des multiples possibilités d'exposition dans la vie de tous les jours (notamment à travers toutes les applications des polycarbonates) que par l'utilisation très ponctuelle des *sealants* dentaires, dont seuls certains contiennent du Bis-DMA potentiellement susceptible de se dégrader en BPA.

Conclusion

TEGDMA et BPA représentent des risques pour la santé humaine. La probabilité de mise à disposition du TEGDMA à partir des composites dentaires est forte, et le risque d'allergie et la cytotoxicité sont reconnus. Le meilleur moyen de s'en protéger est d'utiliser des composites sans TEGDMA. Quant au BPA, s'il représente potentiellement des risques beaucoup plus graves pour la santé, notamment en perturbant l'équilibre endocrinien, sa probabilité de mise à disposition à partir des produits de restauration dentaire est beaucoup plus faible, puisque limitée aux seuls *sealants* dentaires, dont l'usage est moins fréquent que celui des composites. Là encore, la meilleure parade consiste à éviter d'utiliser des sealants contenant du Bis-DMA.

Références :

1) Reichl FX, Mohr K, Hein L, Hickel R : Taschenatlas der Pharmakologie und Toxikologie für Mediziner, Thieme Verlag 2007, p. 280 et al.
2) Gouvernement Canadien : Substances chimiques. http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/bisphenol-a_fs-fr_f.html
3) Geurtsen W : Substances released from dental resin composites and glass ionomer cements, Eur J Oral Sci. 1998 Apr;106(2 Pt 2):687-95
4) Raskin A, Salomon JP, Sabbagh J : Les résines composites: Classification et évolution, in: Concepts cliniques: Les résines composites, Editions SNPMD, Paris, 2007, 7-21
5) Fadini L, Brambilla R, Cagetti MG, Gagliani M : G It Cons 2006 Suppl vol IV n. 1, January-March
6) Polydorou O, König A, Hellwig E, Kümmerer K : Long-term release of monomers from modern dental-composite materials, Eur J Oral Sci. 2009, 117: 68-75
7) Schmalz G, Preiss A, Arenholt-Bindslev D : Bisphenol-A content of resin monomers and related degradation products, Clin Oral Invest. 1999, 3:114-119
8) Moharamzadeh K, Van Noort R, Brook IM : HPLC analysis of components released from dental composites with different resin compositions using different extraction media. J Mater Sci: Mater Med,

2007, 18: 133-137
9) Durner J, Spahl W, Zaspel J, Schweikl H, Hickel R, Reichl FX : Eluted substances from unpolymerized and polymerized dental restorative materials and their Nernst partition coefficient, Dent Mater 2009, doi:10.1016/j.dental.2009.08.014
10) Michelsen VB, Moe G, Strøm MB, Jensen E, Lygre H : Quantitative analysis of TEGDMA and HEMA eluted into saliva from two dental composites by use of GC/MS and tailor-made internal standards. Dent Mater, 2008, 24: 724-731
11) Seiss M, Langer C, Hickel R, Reichl FX : Quantitative determination of TEGDMA, BHT, and DMABEE in eluates from polymerized resin-based dental restorative materials by use of GC/MS. Arch Toxicol, 2009, doi 10.1007/s00204-009-0470-7
12) Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pazos P, Pedraza V, Navajas J, Olea N : Determination of Bisphenol A and related aromatic compounds released from Bis-GMA based composites and sealants by high performance liquid chromatography. Environ Health Perspect, 2000, 108: 21-27
13) Koin PJ, Kilislioglu A, Zhou M, Drummond JL, Hanley L : Analysis of the degradation of a model dental composite. J Dent Res, 2008, 87(7): 661-665.
14) Reichl FX : Toxicology and side effects of components from dental materials. CED-IADR Annual Meeting, Munich, September 10-12 2009.
15) Seiss M, Track N, Hickel R, Reichl FX : In vitro stability of methacrylic acid, TEGDMA and HEMA exposed to esterases. Dent Mater, 2009, 25(8):1044-1049.
16) Geurtsen W, Leyhausen G : Chemical-biological interactions of the resin monomer triethyleneglycol-dimethacrylate (TEGDMA). J Dent Res, 2001, 80(12): 2046-2050.
17) Emmler J, Seiss M, Kreppel H, Reichl FX, Hickel R, Kehe K : Cytoxicity of teh dental composite component TEGDMA and selected metabolic by-products in human pulmonary cells. Dent Mater, 2008, 24(12): 1670-1675.
18) Gregson KS, Terrence O'Neill J, Platt JA, Jack Windsor L : In vitro induction of hydrolytic activity in human gingival and pulp fibroblasts by triethyleneglycol dimethacrylate and monocyte chematactic protein-1. Dent Mater, 24(11): 1461-1467.
19) Imazato S, Horikawa, Nishida M, Ebisu S : Effects of monomers eluted from dental resin restoratives on osteoblast-like cells. J Biomed Mater Res B Appl Biomater,2009, 88(2): 378-386.
20) Tillet T : Bisphenol A, Chapter 2. New data shed light on exposure, potential bioaccumulation. Environ Health Perspect, 2009, 117(5): A 210.
21) Arenholt-Bindslev, A, Breinholt V, Preiss A, Schmalz G : Time-related bisphenol-A content and estrogenic activity in saliva samples collected in relation to placement of fissure sealants.
22) Bucher JR : Bisphenol A: where to now?. Environ Health Prospect, 2009, 117(3): A96-97.
23) Kilambi H, Cramer NB, Schneidewind LH, Shah P, Stansbury JW, Bowman CN : Evaluation of highly reactive mono-acrylates as reactive diluents for BisGMA-based dental composites. Dent Mater, 2009, 25(1): 33-38.
24) Résine composite dentaire els Extra Low Shrinkage, Saremco Dental AG, Rohnacker, 9445 Rebstein, Suisse. www.saremco.ch.
25) Reichl FX, Seiss M, Oxynos A, Folwaczny M, Glas J, Kehe K, Hickel R : Qualitative and quantitative analysis of eluted compounds from dental composites. CED-IADR Annual Meeting, Thessaloniki, 2007.
26) American Dental Association : ADA Positions and statements: Bisphenol A and Dental Materials. www.ada.org/prof/resources/positions/statements/bisphenola.asp, November 20, 2008.