

LE MERCURE DES AMALGAMES DENTAIRES

Actualisation des connaissances

Mise en place d'un réseau d'évaluation pluridisciplinaire

Recommandations

Octobre 2005

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'Afssaps est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en avril 2005.

Il peut être téléchargé sur le site internet de l'Agence www.afssaps.sante.fr.

© 2004. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

AVANT-PROPOS

L'état des connaissances en médecine est constamment modifié par des publications régulières et scientifiquement validées. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a notamment pour mission de procéder à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des dispositifs médicaux, en particulier en élaborant des recommandations.

L'objectif principal de telles recommandations à visée de sécurité sanitaire est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème précis. Elles constituent ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations sur les amalgames dentaires contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé créé et nommé au *Journal officiel* de la République française par décisions* du directeur général de l'Afssaps le 5 août 2003 et le 30 juillet 2004. Elaborées sous l'égide de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, à la demande de la Direction générale de la santé, elles actualisent les recommandations sur l'amalgame dentaire et ses alternatives, publiées en 1998 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

* = documents disponibles au chapitre XVI.

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Professeur Jean-Louis IMBS, pharmacologue clinicien, Strasbourg – président du groupe de travail

Monsieur Michel BOISSET, biologiste, Paris
Professeur Denis BOURGEOIS, odontologiste, Lyon
Professeur Guy CHAZOT, neurologue, Lyon
Docteur Pierre COLON, odontologiste, Paris
Docteur Vincent DANIEL, toxicologue clinicien, Grenoble
Professeur Jacques DOURY, odontologiste, Lyon
Docteur Françoise FLESCHE, toxicologue clinicien, Strasbourg
Professeur Michel GOLDBERG, odontologiste, Paris
Docteur Jean-Pierre GOULLE, toxicologue analyste, Le Havre
Professeur Youssef HAIKEL, odontologiste, Strasbourg
Professeur Francisque LEYNADIER, allergologue, Paris
Docteur Joël POUPON, biologiste, Paris
Professeur Jérôme ROSSERT, néphrologue, Paris

Monsieur Michel BOISSET, expert au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments, a été mandaté par celle-ci.

AUTRES MEMBRES REGULIERS

Madame Nadine FRERY, épidémiologiste, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice
Docteur Paul KARSENTY, chirurgien dentiste, Direction générale de la santé, Paris
Madame Catherine MONTAGNIER-PETRISSANS, pharmacien, Direction générale de la santé, Paris

L'Afssaps remercie les membres du groupe qui ont participé à ce travail, tout particulièrement Monsieur Michel BOISSET, Docteur Pierre COLON, Docteur Françoise FLESCHE, Professeur Michel GOLDBERG, Docteur Jean-Pierre GOULLE, Professeur Youssef HAIKEL, Professeur Francisque LEYNADIER, Docteur Joël POUPON, Professeur Jérôme ROSSERT et son président Professeur Jean-Louis IMBS pour leur participation active aux travaux du groupe.

EXPERTS AUDITIONNES

Professeur Claude BOUDENE, président de l'Académie nationale de médecine, Paris
Professeur Chantal BISMUTH, médecin toxicologue, Paris

AUTRES SOLLICITATIONS

Ont été sollicitées pour apporter une contribution écrite ou indiquer des références bibliographiques susceptibles d'apporter des éléments nouveaux, en particulier travaux scientifiques, actions, ou recommandations, les institutions dont les noms suivent :

Académie nationale de médecine

Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa)

Autorités compétentes en matière de sécurité sanitaire des pays suivants : *Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Etats-Unis, Finlande, Grande-Bretagne, Grèce, Irlande, Islande, Italie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Suède, Suisse*

Commission européenne

Direction générale de la santé (DGS)

Institut de veille sanitaire (InVS)

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes)

Sur proposition de l'association Non au mercure dentaire, les experts ci-dessous ont également été sollicités pour déposer une contribution écrite sur les amalgames dentaires, dans leur domaine de compétence, satisfaisant aux critères d'une publication scientifique, postérieure à 1997 :

Docteur Jean-Marie BOUSQUET, odontologue, Cahors

Docteur Philippe CLEDON, Ph.D., Tübingen, Allemagne

Docteur Carsten ALSEN-HINRICHS, toxicologue, Kiel, Allemagne

Docteur Guy HUEL, toxicologue, Villejuif

Docteur Hartmut Frederic HILDEBRAND, docteur ès sciences naturelles, Lille

Docteur André PICOT, toxicochimiste, Gif-sur-Yvette

Monsieur Georg MARK RICHARDSON, Ph.D., Ottawa, Canada.

L'ensemble du travail a été coordonné par Monsieur Laurent CORTEEL, ingénieur biomatériaux, avec la collaboration de Madame Irma LOUBER, assistante, et sous la direction de Monsieur Fouad TARABAH, chef de l'Unité évaluation et contrôle du marché des dispositifs médicaux. Ont également participé à ce travail :

- de l'Afssaps : Madame Véronique RABILLER, documentaliste scientifique, Monsieur Jacques ROPERS, épidémiologiste, et Monsieur Vincent STRUXIANO, ingénieur biomatériaux,
- de l'Inpes : Madame Béatrice LAMBOY, chargée de recherche.

SOMMAIRE

<i>AVANT-PROPOS</i>	3
<i>COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL</i>	4
<i>SOMMAIRE</i>	6
<i>I. INTRODUCTION</i>	9
<i>II. METHODOLOGIE</i>	10
<i>III. GENERALITES SUR LES AMALGAMES DENTAIRES</i>	11
1. <i>Composition des amalgames</i>	11
1.1. <i>Caractérisation physico-chimique</i>	11
1.2. <i>Classification de Mount et Hume 2002</i>	13
2. <i>Rappels sur la structure et les propriétés des amalgames</i>	13
2.1. <i>La réaction d'amalgamation</i>	13
2.2. <i>Structures et microstructures</i>	13
3. <i>Libération de mercure minéral</i>	14
4. <i>Utilisation des amalgames</i>	14
5. <i>Les données récentes de la littérature</i>	15
5.1. <i>Libération de vapeurs de mercure</i>	15
5.2. <i>Résistance à la dégradation dans le milieu buccal</i>	15
5.3. <i>Incidence des couplages galvaniques</i>	15
5.4. <i>Pouvoir bactéricide des produits de corrosion</i>	16
<i>IV. ABSORPTION ET DISTRIBUTION DU MERCURE DANS L'ORGANISME</i>	18
1. <i>Libération et devenir immédiat du mercure</i>	18
1.1. <i>Particules d'amalgame</i>	18
1.2. <i>Absorption digestive</i>	19
1.3. <i>Absorption pulmonaire</i>	19
1.4. <i>Estimation des quantités de mercure libérées par les amalgames dentaires dans la cavité buccale</i>	19
1.5. <i>Calcul des quantités absorbées</i>	20
2. <i>Distribution du mercure inorganique dans l'organisme</i>	21
2.1. <i>Voie pulmonaire</i>	21
2.2. <i>Voie digestive</i>	21
2.3. <i>Distribution tissulaire</i>	22
2.3.1. <i>Mercure métal</i>	22
2.3.2. <i>Mercure ionisé</i>	22
2.4. <i>Concentrations tissulaires</i>	22
2.5. <i>Demi-vies tissulaires</i>	22
2.6. <i>Effets du retrait des amalgames sur les concentrations</i>	23
2.7. <i>Passage transplacentaire</i>	23
2.7.1. <i>Sang du cordon</i>	23
2.7.2. <i>Placenta</i>	24

2.7.3. Fœtus.....	24
2.8. Lait maternel.....	24
V. MARQUEURS DU MERCURE ISSU DES AMALGAMES.....	28
1. Critères de qualité d'un marqueur biologique.....	28
1.1. Potentiel informatif et spécificité.....	28
1.2. Faisabilité.....	28
2. Sang.....	29
2.1. Sang total.....	29
2.2. Plasma et sérum.....	29
3. Urine.....	30
3.1. Urine.....	30
3.2. Tests de provocation.....	31
4. Salive.....	32
5. Cheveux.....	32
6. Selles.....	33
7. Marqueurs indirects.....	33
7.1. Porphyrines urinaires.....	33
7.2. Marqueurs d'atteinte rénale.....	33
8. Marqueurs et symptômes attribués aux amalgames.....	34
VI. VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE POUR LES DIFFERENTES FORMES CHIMIQUES DU MERCURE.....	35
1. Valeurs toxicologiques de référence pour le mercure inorganique.....	36
2. Valeurs toxicologiques de référence pour le mercure élémentaire (Hg⁰).....	36
3. Valeurs toxicologiques de référence pour le mercure mercurique.....	37
4. Valeurs toxicologiques de référence pour le méthylmercure (MeHg).....	38
VII. ASPECTS CLINIQUES : ANALYSE DES LIENS DE CAUSALITE.....	40
1. Effets locaux.....	40
1.1. Les tatouages de la gencive.....	40
1.2. Le galvanisme buccal.....	40
1.3. Les réactions lichénoïdes buccales (RLB).....	40
2. Effets systémiques.....	42
2.1. Effets rénaux.....	42
2.1.1. Approche toxicologique.....	42
2.1.2. Approche immunologique.....	43
2.1.3. Conclusions sur les effets rénaux.....	43
2.2. Troubles neurocomportementaux.....	43
2.2.1. Le mercure des amalgames dentaires peut-il être responsable de maladies neurologiques ?.....	43
2.2.2. Mercure des amalgames et troubles subjectifs divers.....	44
2.3. Maladies neurodégénératives.....	46
2.3.1. Mercure des amalgames et sclérose en plaques.....	46
2.3.2. Mercure des amalgames, performances cognitives et démence d'Alzheimer.....	47
3. Que penser de l'étude de Tübingen ?.....	49
4. Chélation et exposition au mercure des amalgames.....	51

VIII. DONNEES REGLEMENTAIRES NATIONALES ET INTERNATIONALES	53
1. L'amalgame dentaire en Europe	53
1.1. Positionnement de la Commission européenne.....	54
1.2. La réglementation en France	55
2. L'amalgame dentaire dans le reste du monde	56
2.1. L'Organisation mondiale de la santé et l'amalgame.....	56
2.2. La réglementation aux Etats Unis et au Canada	56
IX. REGLES D'HYGIENE DU CABINET DENTAIRE	59
X. MATERIOVIGILANCE	60
XI. PROTOCOLE D'EXAMEN MULTIDISCIPLINAIRE	61
1. Courrier de convocation.....	63
2. Examen médical.....	64
3. Test.....	73
4. Explications concernant le questionnaire de l'examen médical	75
5. Modèle d'ordonnance	76
6. Laboratoires assurant le dosage du mercure plasmatique et urinaire	77
7. Examen bucco-dentaire	78
8. Explications concernant le questionnaire de l'examen bucco-dentaire.....	87
9. Allergologues.....	89
XII. CONCLUSIONS	90
XIII. RECOMMANDATIONS	91
XIV. GLOSSAIRE	93
XV. BIBLIOGRAPHIE	95
XVI. ANNEXES	104

I. INTRODUCTION

La sécurité d'emploi des amalgames dentaires a fait l'objet d'une évaluation bibliographique par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHHPF) en 1998. Dans son rapport, ce conseil concluait* que l'apport de mercure lié à l'amalgame en bouche est insuffisant pour produire des effets pathologiques dose-dépendants et qu'aucun effet toxique systémique imputable aux amalgames n'avait jusqu'alors été rapporté dans la littérature scientifique. Cependant, le CSHHPF recommandait d'utiliser de nouveaux amalgames en capsules prédosées. Sur la base de cette recommandation, le Directeur général de l'Afssaps a interdit, par décision* du 14 décembre 2000, l'importation, la mise sur le marché et l'utilisation des amalgames dentaires qui n'étaient pas conditionnés sous forme de capsules prédosées. Il imposait également la mention de certaines précautions d'utilisation dans la notice d'instruction des amalgames mis sur le marché.

En 2003, plusieurs faits ont conduit l'Afssaps à faire un nouveau point sur ce sujet. D'une part, quelques publications n'avaient pas été prises en compte en 1998 par le CSHHPF. D'autre part, de nouveaux articles ont été publiés depuis cette date. Enfin, l'Afssaps a reçu dans le même temps un certain nombre de déclarations de matériovigilance de personnes qui présentaient des troubles qu'elles estimaient liés à la présence d'amalgames dentaires.

Pour structurer son analyse, l'Afssaps a donc, dans un premier temps, souhaité réaliser une actualisation des connaissances pour fixer, en deuxième étape, des critères rigoureux de validation et d'analyse de ces déclarations. Pour cela, l'Afssaps a mis en place un groupe de travail par décisions* de création et de nomination en date du 5 août 2003. Ce groupe s'est constitué autour de 14 experts indépendants possédant des compétences en odontologie, en biométrie, ou en clinique. Initialement créé pour une durée d'un an, il a été renouvelé* le 30 juillet 2004. La Direction générale de la santé, l'Institut de veille sanitaire, et l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments ont également participé aux réunions du groupe. D'autres experts et de nombreuses institutions ont été sollicités, parmi lesquelles l'Académie de médecine qui a publié en avril 2003 un rapport et des recommandations*. Au niveau international, le groupe a interrogé l'ensemble des autorités compétentes européennes, ainsi que la Food and Drug Administration.

Ce rapport de synthèse constitue une réactualisation du rapport du CSHHPF en se limitant aux amalgames dentaires.

Seule la problématique liée aux amalgames dentaires a donc été prise en compte par le groupe de travail. Les conséquences sanitaires d'une exposition au mercure d'origine professionnelle, alimentaire, environnementale ou industrielle, ne figurent pas dans ce rapport. En effet, il convient de rappeler que le mercure existe sous différentes formes chimiques aux propriétés toxico-cinétiques et aux effets toxiques différents ; les risques sont donc totalement différents selon le mode d'exposition et ne peuvent en aucun cas être transposés d'un contexte à un autre ou extrapolés à partir d'une exposition professionnelle par exemple. Par ailleurs, les risques liés aux biomatériaux alternatifs à l'amalgame n'ont pas été pris en compte dans cette étude car là aussi, il s'agit d'une problématique différente.

* = documents disponibles au chapitre XVI.

II. METHODOLOGIE

Suite à la définition des sources* documentaires à consulter, le groupe a analysé la bibliographie ainsi sélectionnée en utilisant deux grilles* de lecture permettant de définir un niveau de preuve. Lors de réunions mensuelles, l'analyse réalisée par chaque expert et sa discussion ont abouti à des avis collectifs sur les articles évalués. Ce travail a permis de sélectionner 269 articles publiés de 1997 à 2003 qui ont été classés au départ en 3 catégories selon les avis du groupe. Une liste 1* regroupe des articles scientifiques originaux apportant des résultats fondés sur une méthodologie respectant les règles de la méthode expérimentale. Une liste 2* rassemble des articles originaux pour lesquels le niveau de preuve n'atteignait pas ce niveau scientifique et qui n'ont donc pas été retenus dans ce rapport. Une troisième* liste d'articles réunit des documents de synthèse ou des revues générales, jugés pertinents. Certains articles antérieurs à 1997 ont été également repris pour la clarté de l'exposé. Enfin, les articles parus en 2004 ont été analysés par le groupe.

A l'issue de cette analyse bibliographique, l'Afssaps, en application de l'article L. 5311-1 du Code de la santé publique a organisé une réunion d'information le 2 décembre 2003 avec des associations d'usagers du système de santé.

Son objectif était de présenter la synthèse des nouvelles informations dans les domaines de l'odontologie, la biométrie et la clinique. Le programme* de la réunion a été rédigé sous forme de questions afin d'aborder plus concrètement le problème. La synthèse bibliographique a été exposée par cinq experts du groupe de travail.

Chaque module de présentation abordant un point spécifique de la problématique a été suivi de questions-réponses. A la fin de cette séance, les participants ont élargi le débat et apporté des informations que le groupe a pu prendre en compte dans la suite de son travail.

Sur la base de cette revue bibliographique, des commentaires des participants, et de l'évaluation des déclarations de matériovigilance documentées (cf. chapitre X), le groupe a défini un protocole d'examen multidisciplinaire décrivant les examens cliniques et toxicologiques à mettre en œuvre pour les personnes qui présentent des troubles qu'elles estiment liés à la présence d'amalgames dentaires (cf. chapitre XI). Ces examens, réalisés grâce à la mise en place d'un réseau d'odontologues et de médecins experts en toxicologie, doivent permettre à l'Afssaps, sur le moyen terme, de recueillir des informations sur ce sujet.

Enfin, le groupe de travail a également établi des recommandations qui figurent au chapitre XIII. Celles-ci ont été validées par la Commission nationale de matériovigilance de l'Afssaps. Elles sont destinées aux professionnels de santé, particulièrement aux chirurgiens-dentistes ainsi qu'au public.

* = documents disponibles au chapitre XVI.

III. GENERALITES SUR LES AMALGAMES DENTAIRES

Les amalgames dentaires n'ont pas fondamentalement évolué au cours de ces dernières années. Cependant, les recommandations du CSHPF de 1998 et la décision de l'Afssaps du 14 décembre 2000 rendant obligatoire le conditionnement sous forme de capsules prédosées, ont eu pour conséquence des résultats plus constants dans la mise en œuvre de ces matériaux et la disparition des amalgames conventionnels du marché français. Les amalgames actuellement commercialisés sont dits « non gamma 2 » et présentent des caractéristiques plus intéressantes dans le domaine de la résistance à la corrosion et de la résistance mécanique.

1. Composition des amalgames

1.1. Caractérisation physico-chimique

Les poudres pour amalgames ne sont pas constituées de métaux purs mais d'une combinaison d'argent, d'étain et de cuivre sous forme de phases binaires.

Après mélange avec le mercure, les phases binaires réagissent partiellement pour donner naissance à de nouvelles phases dont certaines contiennent du mercure.

Argent-étain :

Une réaction péritectique à 480°C permet de donner naissance à la phase gamma (γ) Ag_3Sn . Cette phase gamma constitue la phase prépondérante des poudres pour amalgames conventionnels. Elle est également le constituant principal de la poudre des alliages à haute teneur en cuivre.

Cuivre-étain :

Les poudres pour amalgame dentaire contiennent la phase Cu_3Sn ou phase epsilon (ϵ) tandis que l'amalgame voit apparaître la phase Cu_6Sn_5 ou phase éta prime (η').

Les poudres pour amalgame H.C.S.C. (High Copper Single Composition) sont constituées, après traitement thermique, d'un mélange de phase Cu_3Sn et de phase Ag_3Sn . La composition de la poudre permet donc de calculer la proportion relative des phases.

Si nous prenons pour exemple la poudre de l'alliage Tytin® dont la composition en pourcentages pondéraux est la suivante : Ag : 59,4 ; Sn : 27,8 ; Cu : 13 ; nous obtenons une proportion relative en poids d'environ 80 % de phase γ pour 20 % de phase ϵ .

Argent-cuivre :

Le diagramme Ag-Cu est la représentation parfaite d'un diagramme eutectique. L'eutectique AgCu est utilisé sous forme de particules sphériques dans les alliages à phase dispersée. Ces particules sphériques sont alors mélangées à des copeaux d'une poudre conventionnelle.

Argent-mercure :

La phase gamma 1 (γ_1) formée au cours de l'amalgamation correspondrait pour certains auteurs à la formule Ag_3Hg_4 [Weryha et Krist, 1926]. Enfin, selon Frankel et Frankuchen [1952], la formule serait Ag_2Hg_3 .

Etain-mercure:

La phase gamma 2 présente dans les amalgames dentaires conventionnels correspond à la formule $Sn_{7-8}Hg$ sans qu'il soit possible de déterminer plus précisément la formulation. Parmi les propriétés physiques, nous signalerons la faible résistance à l'échauffement des phases gamma 1 et gamma 2 puisque Vermeersch et coll. [1980] constatent une libération de mercure aux environs de 77°C. Ces phases feront donc l'objet de toutes les précautions lors du polissage qui doit éviter tout échauffement.

Les poudres interviennent sur les propriétés de l'amalgame par leur composition chimique, leur morphologie, leur granulométrie, leur état de surface. Chacune de ces caractéristiques influence, de

façon considérable, les propriétés physiques et les qualités de manipulation de l'amalgame. [Davies et Kuhn, 1984].

On peut classer ces poudres en fonction de leur **morphologie** ainsi qu'en fonction de leur **composition chimique**.

La morphologie permet de distinguer des particules sous forme de copeaux, polyédriques, qui résultent de l'usinage d'un barreau issu de la coulée initiale. Ces particules se caractérisent par un état de surface très irrégulier, une géométrie mal contrôlée, une granulométrie variée définie par des tamisages successifs. Ces poudres, qui seules répondent au terme de *limailles*, se caractérisent par une faible réactivité avec le mercure associée à une résistance importante à la condensation. Cette morphologie est celle qui exige la plus grande quantité de mercure pour réaliser la réaction d'amalgamation. [Craig, 1997].

Les particules sphériques résultent d'un procédé d'atomisation utilisé couramment au niveau industriel pour élaborer des poudres métalliques destinées à de hautes technologies (frittage, contacts électriques, informatique). La géométrie de ces particules est parfaitement contrôlée de même que leur état de surface très régulier. Ces particules sont généralement élaborées sous atmosphère inerte (azote, argon) ce qui limite considérablement la présence d'oxydes en surface. Elles sont très réactives ce qui implique une cinétique de prise élevée avec une quantité de mercure limitée pour obtenir l'amalgamation.

Les particules sphéroïdales sont voisines des particules sphériques dans leur processus d'élaboration. Cette morphologie permet de concilier l'état de surface des particules sphériques avec une résistance à la condensation plus proche de celle des particules en copeaux. Certains fabricants, compte tenu des propriétés spécifiques de chaque morphologie de particule proposent des poudres sous forme d'associations de différentes morphologies (sphères et copeaux, particules sphéroïdales et copeaux, sphères et particules sphéroïdales).

La composition chimique permet de distinguer trois familles de poudres pour amalgame dentaire :

Les poudres conventionnelles qui entrent dans le cadre de la spécification N°1 de l'ADA éditée en 1934. Cette formulation issue des travaux de Black [1896] qui restait commercialisée en France avant 1998 a ensuite fortement régressé puis a disparu du fait de l'obligation d'une présentation en capsules prédosées. Ces poudres sont composées d'argent, d'étain et de cuivre. La teneur en cuivre ne peut excéder 6 % en valeur pondérale. Au sein de cette poudre, l'argent est combiné à l'étain pour former la phase Ag_3Sn ; le cuivre est combiné à l'étain sous forme de phase Cu_3Sn . Cette dernière phase se trouve donc en très faible quantité à la fois si l'on considère qu'il y a combinaison de 3 atomes de cuivre pour un d'étain et que la quantité de cuivre reste limitée au maximum à 6 %.

Les poudres pour alliages à phase dispersée qui sont apparues, en 1963, suite aux travaux d'Innes et Youdelis. [Innes et Youdelis, 1963] Ces poudres sont hétérogènes puisqu'elles associent des particules d'une poudre conventionnelle sous forme de copeaux à des particules sphériques constituées d'un binaire eutectique argent/cuivre. La poudre, destinée à être amalgamée, est obtenue en mélangeant 2 parties d'alliage conventionnel pour une partie d'eutectique argent/cuivre.

Les poudres pour alliages ternaires qui sont consécutives aux travaux d'Asgar en 1974. On justifie cette appellation par le fait que ces poudres sont, en général, composées de trois constituants répartis de façon identique dans toutes les particules. On emploie également pour ces poudres le terme anglo-saxon « H.C.S.C. » pour High Copper Single Composition que l'on peut traduire par « haute teneur en cuivre et composition uniforme ». Ces poudres sont constituées comme les poudres conventionnelles des phases Ag_3Sn (γ), et Cu_3Sn (ϵ) [Cruickshanks-Boyd, 1982] mais par rapport à ces poudres conventionnelles qui contiennent au maximum 6 % de cuivre et donc très peu de phase Cu_3Sn , les deux phases sont en quantité appréciable puisque la quantité de cuivre peut atteindre 20 %.

Il est possible pour les fabricants de procéder à des adjonctions d'éléments tels que l'indium, le platine, le palladium, le zirconium, le fluor.

Les traitements thermiques pratiqués sur les poudres, dans le cas des copeaux, sont, avant tout, des traitements d'homogénéisation. Ils ont pour but de détériorer volontairement l'état de surface des

sphères afin qu'une couche d'oxyde en surface ralentisse les processus de diffusion. [Bracho-Troconis, 2000].

L'état de surface des particules sphériques est plus lisse et régulier que celui des copeaux. La mouillabilité par le mercure sera améliorée et la cinétique de réaction toujours plus rapide.

1.2. Classification de Mount et Hume 2002

- Alliages à faible teneur en cuivre limaille
- Alliages à faible teneur en cuivre sphères
- Alliages à forte teneur en cuivre limaille
- Alliages à forte teneur en cuivre sphères
- Alliages ternaires mixtes à forte teneur en cuivre Ag-Sn-Cu
- Alliage binaire mixte à forte teneur en cuivre Ag-Cu

Dans cette classification, le terme « mixte » correspond à la co-existence de particules sphériques et de limaille.

2. Rappels sur la structure et les propriétés des amalgames

2.1. La réaction d'amalgamation

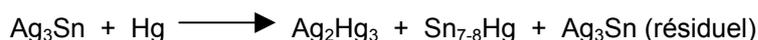
C'est la réaction à froid du mercure liquide sur une poudre métallique qui conduit à la formation d'un alliage solide cristallisé.

Cette élaboration d'un nouvel alliage métallique, à froid, va impliquer une faible stabilité sur le plan thermodynamique. La réaction est partielle et les phases initialement présentes dans la poudre constituent la trame autour de laquelle les nouvelles phases s'organisent.

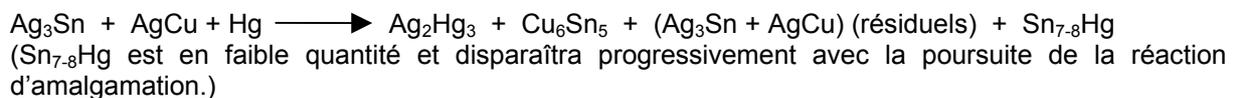
Cristallisation des différentes phases en fonction du type de poudre :

Selon les différents types de poudre, Marshall et coll. [1987] décrivent les réactions suivantes (non équilibrées) :

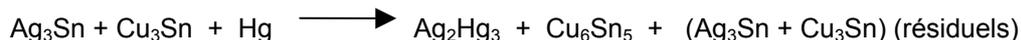
Amalgame conventionnel



Amalgame à phase dispersée



Amalgame HCSC



2.2. Structures et microstructures

Après amalgamation, 35 à 50 % du volume final de l'amalgame sera constitué de fractions de particules d'alliage non réactives maintenues ensemble par la matrice de phase gamma 1 [Mount et Hume, 2002]. La qualité de la condensation va intervenir sur la présence de vides au sein de la structure. Ces porosités seront des sites de corrosion localisée autant en surface du matériau qu'au sein de la structure [Mount et Hume, 2002 ; Wing et Ryge, 1965].

3. Libération de mercure minéral

Le mercure des amalgames fait partie intégrante du matériau après la réaction d'amalgamation sous forme de composé argent-mercure ou sous forme de composé étain-mercure.

Une libération de vapeurs de mercure peut survenir, lors de la mise en œuvre clinique, pendant la condensation, le polissage ou la dépose des amalgames si ces dernières opérations ne sont pas exécutées sous refroidissement. [Osborne, 2001].

En dehors de la mise en œuvre clinique, une faible libération de vapeurs de mercure peut intervenir à la température buccale. Cette libération dépend du nombre de restaurations et de l'importance des interfaces avec le milieu buccal.

La corrosion des amalgames entraîne la destruction préférentielle de la phase étain-mercure au sein des amalgames conventionnels (ancienne génération). Ces amalgames ont aujourd'hui disparu du marché français. Un nombre élevé de patients est cependant, en France, porteur de ce type de matériau.

La corrosion des amalgames non gamma 2 entraîne la destruction préférentielle d'une phase non mercurielle (cuivre – étain). Pour sa part, la phase argent-mercure est, parmi les différentes phases constitutives, une des plus résistantes à la corrosion.

La dégradation par usure ou la libération de débris d'amalgame entraîne la libération de particules comportant des phases binaires argent-mercure ou étain-mercure susceptibles de passer par les voies digestives.

Ces différents modes de libération du mercure minéral sont résumés en figure 1.

4. Utilisation des amalgames

Les études publiées font état d'une diminution de l'utilisation des amalgames, en particulier aux Etats Unis [Berry, 1998], liée à une régression de la maladie carieuse, aux évolutions des restaurations adhésives et à une demande esthétique des patients. L'utilisation de l'amalgame dans les restaurations des dents postérieures qui était de 85 % en 1988 a décliné à un niveau de 58 % en 1997. Le rapport coût/longévité conduit, cependant, une majorité de dentistes américains à choisir l'amalgame en première intention dans 73 % des cas. Le devenir de l'amalgame est davantage lié à l'évolution des matériaux alternatifs adhésifs qu'à la présence de mercure dans l'alliage [Berry, 1998 ; Wahl, 2001]. La dépose des amalgames occasionne une perte de tissus dentaires sains moins importante que pour les autres matériaux de restauration [Szep, 2002].

En France, il est difficile d'obtenir des informations parfaitement quantifiées quant au nombre d'obturations réalisées à l'aide d'amalgames.

A ce jour, cependant, en se référant au document de la CNAMTS publié en juillet 2003 intitulé "Fréquence des actes bucco-dentaires selon les libellés de la classification commune des actes médicaux (CCAM)", le nombre total d'obturations coronaires réalisées en un an par l'ensemble des chirurgiens dentistes de France est de 27 millions. Ce nombre inclut toutes les obturations, y compris celles réalisées avec des composites, des ciments verres ionomères, des inlays ou onlays. Sur ces 27 millions d'obturations, plus de 7 millions concernent des incisives ou des canines : ces dents sont rarement obturées à l'amalgame. Il reste donc un peu moins de 20 millions d'obturations coronaires concernant des prémolaires ou des molaires. Si 70 % des dents postérieures sont restaurées à l'amalgame, on aboutit à 14 millions d'amalgames réalisés par an en France, ce qui correspond à une consommation de 14 tonnes de mercure par an (poids moyen d'un amalgame = 2 g dont 50 % de mercure).

5. Les données récentes de la littérature

Les études récentes de biomatériaux publiées sur les amalgames s'orientent de plus en plus vers des facteurs en relation avec les propriétés biologiques de ces matériaux : libération de vapeur de mercure, résistance à la dégradation dans le milieu buccal, incidence des couplages galvaniques, pouvoir bactéricide des produits de corrosion.

5.1. Libération de vapeurs de mercure

La libération de vapeurs de mercure durant la première semaine suivant la pose de l'amalgame est influencée par la morphologie des poudres constitutives. Ainsi, les poudres sphériques permettent de diminuer la libération de vapeurs de mercure [Neme, 2002]. En effet, le mercure est un liquide peu mouillant, l'état de surface très régulier des particules sphériques favorise l'étalement du mercure sur la surface des particules ce qui permet des ratios mercure/poudre plus favorables (moins de 40 % pondéraux de mercure pour certaines formules d'alliage sphérique contre 50 % pour des poudres sous forme de copeaux). Par ailleurs, considérant que la cinétique de réaction sera plus rapide, le mercure diffuse plus rapidement vers le cœur des particules de poudre. Le mercure se trouvera, de ce fait, plus rapidement lié à l'argent pour former la phase gamma 1 argent-mercure.

Les études portant sur l'adjonction de palladium, en faible quantité, dans la composition de la poudre (0,5 % en poids) mettent en évidence une diminution de la libération de vapeurs de mercure durant les étapes de mise en œuvre clinique du matériau [Neme, 1999]. Le coût élevé du palladium limite cependant l'utilisation de cet élément d'addition.

Depuis longtemps, il est établi que la libération de vapeurs de mercure à partir des amalgames dentaires est ralentie par la présence d'une couche d'oxydes en surface [Ferracane, 1993]. C'est la raison qui justifie de ne pas repolir les surfaces des anciennes obturations à l'amalgame. Enfin, il semble que la présence de films liquides tels que le film salivaire limite la libération de vapeurs de mercure au sein de la cavité buccale. [Mahler, 2002].

5.2. Résistance à la dégradation dans le milieu buccal

La dégradation des amalgames dans le milieu buccal est la conséquence de phénomènes de corrosion électrochimique, de dégradation mécanique (abrasion, fluage) et d'association de ces éléments (fatigue corrosion, corrosion sous contrainte).

L'évolution de la réaction d'amalgamation permet de mettre en évidence une amélioration du comportement électrochimique après 24 heures [Walker, 2003]. La résistance à la dégradation du matériau dans le milieu buccal par corrosion s'améliore dans le temps [Colon, 2003] sur 10 années pour les formulations d'amalgames non gamma 2 étudiées.

La présence de zinc, limitée à certaines formules d'amalgames, a été discutée, en particulier lors d'une étude récente [Lobner, 2003] confirmant, in vitro, la cytotoxicité de cet élément. Par ailleurs, la résistance à la corrosion est affectée par la présence de cet élément [Walker, 2003].

L'adjonction de 0,5 % de palladium permet une amélioration de la résistance à la corrosion [Neme, 1999 ; Colon, 2003].

5.3. Incidence des couplages galvaniques

Un certain nombre de travaux de recherches concernent les couplages galvaniques. L'amalgame étant l'alliage le plus corrodable parmi ceux utilisés dans le milieu buccal, le couplage va nécessairement accélérer la vitesse de dégradation de l'amalgame d'autant plus que la surface du ou des amalgames sera réduite comparée à celle des alliages de métaux plus nobles. Par ailleurs les couplages galvaniques occasionnent des courants au sein de la sphère buccale qui peuvent être à l'origine de sensations désagréables (goût métallique, brûlures, picotements). L'évolution de la

pratique odontologique avec en particulier la présence de titane dans le milieu buccal résultant de la mise en place d'implants ou de restaurations prothétiques en titane conduisent à évaluer les couplages galvaniques entre amalgames et titane. L'étude de Horasawa et coll. conclut à la présence de courants galvaniques de faible intensité entre amalgames d'argent et titane [Horasawa, 1999]. Les couplages avec les alliages d'or donnent lieu aux courants les plus élevés pouvant provoquer des phénomènes douloureux pendant les premières heures suivant la mise en place de ces amalgames. [Walker, 2003].

5.4. Pouvoir bactéricide des produits de corrosion

La confirmation du pouvoir antibactérien des composants des amalgames dentaires est confirmée par une étude de Morrier et coll. [1998] sur *Streptococcus mutans* et *Actinomyces viscosus*, bactéries dont le rôle a été largement démontré dans l'initiation et le développement de la maladie carieuse.

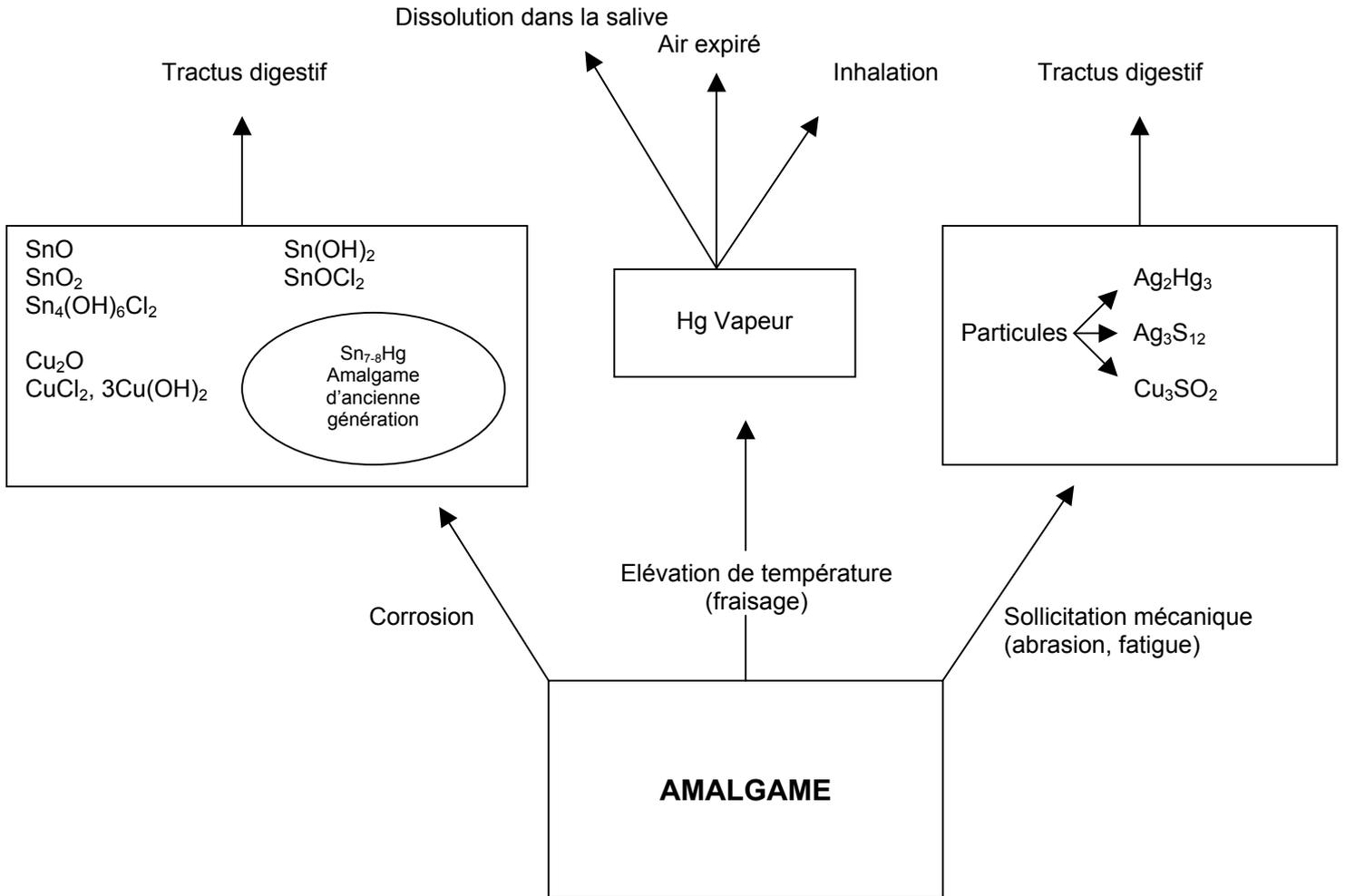


Figure 1. Libération de mercure minéral.

IV. ABSORPTION ET DISTRIBUTION DU MERCURE DANS L'ORGANISME

Les données du CSHPF de 1998

Les amalgames dentaires libèrent du mercure sous formes métallique, ionique et particulaire au contact de la salive. Cette libération est augmentée lors de la mastication. La biodisponibilité du mercure varie selon la forme et la voie d'absorption, respiratoire ou digestive. Elle est forte pour les vapeurs de Hg métal au niveau pulmonaire et faible à très faible pour les autres. Les quantités absorbées par jour calculées sont en moyenne de 5 µg/j et presque toujours inférieures à 30 µg/j.

Dans la circulation sanguine, le mercure métallique Hg⁰ est rapidement oxydé en ions Hg⁺⁺ mais une partie franchit la barrière hémato-encéphalique. Dans le cerveau, Hg⁰ est oxydé conduisant à une accumulation locale de mercure. Les concentrations sériques, urinaires et tissulaires sont généralement corrélées au nombre d'amalgames. Le rein est le lieu de stockage principal (50-90 % du pool total). L'élimination est essentiellement rénale. Le mercure métallique passe facilement la barrière placentaire.

1. Libération et devenir immédiat du mercure

La figure 2 (cf. fin du chapitre) schématise la libération du mercure des amalgames et ses voies d'absorption. Dans la bouche, l'amalgame est en contact direct avec la salive et la libération de ses constituants va donc se faire au travers de celle-ci. Deux modes de libération vont intervenir :

- **par dissolution** ; du mercure métal (Hg⁰) va migrer de l'amalgame vers la salive. A partir de la salive, le mercure métal pourra suivre trois voies distinctes : passer dans l'air endo-buccal, être oxydé *in situ* en ions mercuriques (Hg⁺⁺) ou rester en l'état dans la salive et être dégluti avec elle ;
- **par abrasion** ; notamment lors de la mastication, des particules d'amalgame vont être arrachées et être entraînées par la salive.

Le mercure présent dans la salive sous forme de Hg⁰, Hg⁺⁺ et de particules va, lors de la déglutition, atteindre le tube digestif. Parallèlement, le mercure présent à l'état de vapeur dans l'air endo-buccal va être soit exhalé, soit atteindre le poumon, soit encore, être dégluti et rejoindre l'appareil digestif.

La libération de mercure est favorisée par la mastication. Ainsi, deux études de 1996 ont montré que la mastication régulière de pâte à mâcher ou de chewing-gum à base de nicotine augmente les taux plasmatiques et urinaires de mercure [Garnier, 1998]. Aucune étude récente n'a cependant abordé cet aspect.

1.1. Particules d'amalgame

La présence de particules dans la salive est bien établie [Garnier, 1998] mais son importance était jusqu'ici mal connue. Une étude de 1999 a tenté de quantifier ce phénomène [Lygre, 1999]. Ces auteurs ont mis en œuvre une étude de spéciation afin de distinguer certaines formes de mercure présentes dans la salive. En effet, le dosage du mercure salivaire fait le plus souvent appel à une minéralisation préalable de l'échantillon qui transforme la totalité du mercure présent en ions minéraux Hg⁺⁺. Lygre et coll. ont recueilli la salive après mastication chez 49 sujets porteurs d'amalgames et ont dosé le mercure et l'argent totaux après minéralisation ; les taux de ces deux métaux étaient corrélés. Parallèlement, chez 6 sujets, la salive obtenue après mastication a été centrifugée. L'étude du culot de centrifugation a mis en évidence des particules au sein desquelles du mercure, de l'argent et du cuivre ont été identifiés. Le dosage du mercure et de l'argent dans le surnageant (formes solubles) a montré, qu'après mastication, 90 % du mercure salivaire se trouve sous forme de particules d'amalgame. Ainsi, un dosage de mercure total dans la salive prend en compte les particules d'amalgame dont on sait que leur biodisponibilité est très faible (cf. chapitre 1.2), surestimant la quantité de mercure réellement absorbée. Ce phénomène est particulièrement marqué après mastication.

1.2. Absorption digestive

L'absorption du mercure métal et particulaire est très faible (< 1 %) et celle du mercure mercurique est comprise entre 5 à 10 % [Garnier, 1998].

Engqvist et coll. [1998] ont montré que des particules d'amalgames de diamètre identique à celles retrouvées dans la salive sont stables pendant une semaine dans l'acide chlorhydrique à pH 1, condition observée au niveau de l'estomac. In vivo, ces auteurs ont fait ingérer à deux volontaires de petites quantités de mercure sous diverses formes (particules d'amalgames, mercure métallique dissous, ions Hg^{++}) et ont dosé les différentes formes excrétées dans les selles. Les principaux résultats dans les selles sont les suivants :

- les particules sont retrouvées en grande partie inchangées ; seul 7 % en moyenne du mercure particulaire est oxydé en ions Hg^{++} ;
- les ions Hg^{++} ingérés sont excrétés à plus de 80 % ;
- le mercure métal Hg^0 dissous est excrété sous forme de mercure mercurique à 40 % ;
- on ne retrouve pas de mercure métal Hg^0 dans les selles, hormis celui contenu dans les particules d'amalgame.

Dans un second temps de l'étude, l'élimination dans les selles des différentes espèces de mercure a été quantifiée chez 6 porteurs d'amalgames dont la principale source de mercure était leurs amalgames dentaires, et 1 sujet sans amalgame. Le mercure fécal total variait de 0,08 $\mu g/g$ de poids sec (chez le sujet sans amalgame) à 4,0 $\mu g/g$ de poids sec. Chez les porteurs d'amalgames, la majorité du mercure retrouvé dans les selles était sous forme ionisée (Hg^{++}) et 20 % en moyenne se trouvait sous forme de particules. D'autre part, le méthylmercure était indétectable (< 1 ng/g) ce qui indique que le méthylmercure alimentaire absorbé est déméthylé avant son excrétion.

1.3. Absorption pulmonaire

Il semble bien établi que 25 % du mercure libéré sous forme vapeur à partir des amalgames l'est pendant une période de respiration orale dont la moitié est inhalée, soit 12,5 %. Au niveau pulmonaire, 80 % de ce mercure inhalé est absorbé par un phénomène de diffusion rapide. Au final, on calcule ainsi que 10 % (12,5 % x 80 %) seulement du mercure libéré sous forme vapeur est absorbé par le poumon [Garnier, 1998].

Ces données n'ont pas été remises en cause depuis et même ont été confirmées par l'International Programme on Chemical Safety de 2003 [IPCS, 2003].

1.4. Estimation des quantités de mercure libérées par les amalgames dentaires dans la cavité buccale

Tous les auteurs s'accordent sur l'existence d'une corrélation positive entre la quantité de mercure vapeur présente dans la cavité buccale sur une période donnée et le nombre ou les surfaces d'amalgame. Cependant, les quantités libérées sont plus difficiles à déterminer. Les controverses concernent les techniques de mesure et le traitement des valeurs. Les teneurs en mercure déterminées dans la cavité buccale seront interprétées différemment selon qu'il s'agit de l'air intra-buccal ou de l'air expiré. La concentration de mercure intra-buccale a souvent été considérée comme identique à la concentration en mercure de la pièce où s'effectuent les mesures. En réalité, la quantité de mercure présente dans l'air intra-buccal ne correspond pas à une concentration mais à un flux de libération de mercure par les amalgames en fonction d'un temps donné indépendamment du débit respiratoire à travers la cavité buccale.

Plusieurs facteurs influent sur les quantités de mercure libérées par les amalgames tels que la présence d'oxyde en surface, la corrosion, la composition de l'amalgame, la présence d'autres alliages métalliques dans la cavité buccale, la mastication, le bruxisme, les habitudes alimentaires, le brossage dentaire et la présence de bactéries. Les facteurs amplificateurs les plus importants sont la mastication de pâtes à mâcher et le brossage dentaire. Les différents auteurs s'accordent sur une évaluation moyenne de mercure vapeur libéré de 20 $\mu g/jour$. Par des méthodes de calcul appropriées,

Bergdahl [1998] estime l'apport du mercure libéré par les amalgames à 0,2 µg/jour et par surface, soit 3 µg/jour pour une moyenne de 15 surfaces d'amalgame.

Récemment, des études ont démontré la libération de vapeurs de mercure par le peroxyde utilisé au cours de séances d'éclaircissement des dents. L'application de peroxydes sur des obturations a des effets directs sur des amalgames. Après traitement par un gel contenant 10% de peroxyde de carbamide, on a noté une augmentation des taux de mercure et d'argent au voisinage de la surface de l'obturation, tandis que les taux d'étain et de cuivre sont diminués [Rotstein, 1997 et 2000]. In vitro, le peroxyde de carbamide favorise la libération de mercure des amalgames. La réaction est limitée par le biofilm dentaire [Steinberg, 2003]. Les amalgames sont, cependant, susceptibles de libérer du mercure jusqu'à 80 heures après le traitement éclaircissant [Robertello, 1999].

Dans la cavité buccale, le mercure inorganique issu de l'amalgame se trouve sous forme vapeur (Hg^0), sous forme ionique (Hg^{2+}) et sous forme combinée à d'autres métaux quand il s'agit de particules d'amalgame. Dans la salive, on retrouvera des particules d'amalgame, du mercure ionique et 75 % du mercure vapeur libérés par les amalgames mais aussi le mercure provenant du fluide gingival, de la sécrétion salivaire et des cellules épithéliales exfoliées. Les particules d'amalgame contiennent 90 % du mercure salivaire [Lygre, 1998]. La salive sera déglutie et l'absorption du mercure sera de l'ordre de 7 % au niveau gastro-intestinal.

Des théories ont été avancées sur la méthylation par les bactéries de la cavité buccale du mercure inorganique libéré par les amalgames. Leistevuo et coll. [2001] ont déterminé les concentrations de mercure organique et inorganique salivaires dans une population de 187 sujets porteurs d'amalgames, comparée à des groupes de patients sans amalgames ou ayant fait déposer des amalgames. Cette étude met en évidence des concentrations plus élevées de mercure inorganique et organique chez les porteurs d'amalgames ainsi qu'une différence statistiquement significative de la concentration de mercure organique entre les porteurs d'amalgames et les sujets sans amalgames. La proportion de mercure organique est, en moyenne, de 7 % du mercure total chez les porteurs d'amalgames. A l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve formelle -avec des techniques permettant de le doser spécifiquement- que le méthylmercure est formé *in situ* par les bactéries de la flore buccale en quantité significative.

Plusieurs méthodes de calcul ont été proposées pour estimer les quantités de mercure libérées par les amalgames puis absorbées par l'organisme : les moyennes des estimations des quantités absorbées unanimement acceptées sont de 3 à 4 µg/jour [Richardson, 1995]. Dans les modèles qui ne sont plus contestés, de Olsson et Bergmann [1992, 1997] et celui de Richardson [1995], 75 % du mercure vapeur libéré par les amalgames est dissous dans la salive, 12,5 % est exhalé et 12,5 % est inhalé puis absorbé à 80 % au niveau pulmonaire. Ces résultats montrent que seulement 10 % environ du mercure vapeur total libéré par les amalgames est absorbé au niveau du tractus respiratoire et 5,25 % environ au niveau gastro-intestinal.

Ces données peuvent constituer un cadre fiable quant à la quantité de mercure absorbée par l'organisme due aux amalgames. Ces doses sont très en deçà de celles pouvant entraîner des effets sub-toxiques.

1.5. Calcul des quantités absorbées

Basées sur les taux d'absorption des différentes formes de mercure (cf. supra), de nombreuses études ont tenté d'estimer les quantités de mercure réellement absorbées par l'organisme. Ces données ont été analysées dans plusieurs documents récents (tableau I).

Tableau I. Estimations des quantités de mercure provenant des amalgames absorbées quotidiennement en µg/j (moyenne et valeurs extrêmes).

Source	Inhalation	Voie digestive	Total	Référence
OMS	2,2 [0,3 – 6,1]	1,0	3,0 (max : 9,3)	WHO, 1997
CSHPF			5,0 (max : 30)	Garnier, 1998
ATSDR			< 10	ATSDR, 1999

Selon l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR, 1999], le mercure inorganique provenant d'autres sources représenterait 2,6 µg/j et le méthylmercure, provenant essentiellement de l'alimentation et notamment des poissons, représenterait 5 µg/j. Le total du mercure ainsi absorbé serait en moyenne de 17,6 µg/j, valeur très inférieure à la valeur acceptable de 40 µg/j définie par l'OMS.

Récemment, Bergdahl [1998] a confirmé que l'apport est de 0,2 µg/j et par surface d'amalgame soit 3 µg/j pour une moyenne de 15 surfaces. De même, Sandborgh-Englund [1998] a conclu que pour 20 à 35 surfaces, le mercure absorbé varie de 5 à 9 µg/j.

Selon les valeurs calculées par l'OMS en 1997, il faudrait environ 530 amalgames pour atteindre des concentrations de mercure urinaire égales à 30 µg/g créatinine pour lesquelles on a pu observer un effet biologique.

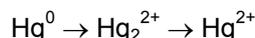
Ainsi, toutes les études confirment que la quantité de mercure provenant des amalgames réellement absorbée est, en moyenne, de 5 µg/j et que celle-ci reste très en deçà des valeurs reconnues comme toxiques.

2. Distribution du mercure inorganique dans l'organisme

La figure 3 (cf. fin du chapitre) schématise l'absorption, la distribution et l'excrétion du mercure issu des amalgames.

2.1. Voie pulmonaire

Au niveau pulmonaire, le mercure sous forme vapeur, est rapidement et largement (80 %) absorbé. Une partie de ce mercure métallique (Hg^0) est transformée localement en mercure mercurique (Hg^{2+}) qui pénètre également dans la circulation générale. Dans le sang, et notamment dans les globules rouges, Hg^0 est rapidement oxydé en mercure mercurique par des catalases [Counter et Buchanan, 2004] :



Il existe aussi une possibilité de passage de Hg^{2+} sanguin vers le poumon où une réduction en Hg^0 permet son élimination dans l'air exhalé. La voie pulmonaire est une voie mineure d'élimination.

2.2. Voie digestive

Ainsi qu'il a été décrit précédemment (cf. chapitre 1.2), trois formes de mercure issu des amalgames sont retrouvées dans le tube digestif : mercure métal, particules et ions mercuriques Hg^{2+} . Chez les porteurs d'amalgames et, en l'absence d'autres sources de mercure, Hg^{2+} représente la forme majoritaire (75 %) retrouvée dans les selles, les 25 % restants étant représentés par des particules. Contrairement à ce qui est observé lors d'ingestion massive de mercure métallique, lorsqu'il est sous forme dissoute, la majorité du mercure métal est oxydé en Hg^{2+} . La plus grande partie des particules d'amalgames sont peu modifiées lors du transit digestif.

Seul le mercure mercurique Hg^{2+} est absorbé en quantité notable – de l'ordre de 10 % – et rejoint la circulation sanguine.

2.3. Distribution tissulaire

2.3.1. Mercure métal

Dans la circulation sanguine, le mercure métal subit une oxydation rapide sous l'action de catalases. Cependant, une fraction de ce mercure métallique, grâce à sa lipophilie, diffuse rapidement au travers de certaines barrières tissulaires : hémato-encéphalique, placentaire... Cette propriété explique sa distribution dans le cerveau, le placenta ou le lait maternel. Au sein de ces tissus, Hg^0 est transformé en Hg^{++} sous l'action de catalases. Les ions mercuriques hydrophiles ne peuvent retraverser ces barrières et sont donc piégés et accumulés localement dans les lysosomes. Ce phénomène explique la toxicité du mercure au niveau du cerveau ainsi que sa longue demi-vie dans cet organe. De même, une partie du mercure métallique peut passer la barrière placentaire et être oxydé en mercure mercurique.

2.3.2. Mercure ionisé

Une petite fraction des ions Hg^{++} peut passer du sang au placenta. Ces ions pénètrent aussi dans différents tissus notamment au niveau du rein. Dans cet organe, les ions Hg^{++} se lient aux métallothionéines (MT), protéines de bas poids moléculaire qui ont un rôle de détoxification des métaux lourds. L'immobilisation du mercure par les MT dans le rein fait que ce dernier présente 50 à 90 % du stock de l'organisme en mercure. Le mercure est finalement excrété par l'urine. Lors de l'administration d'un chélateur, c'est principalement la mobilisation du stock rénal qui entraîne une augmentation du mercure urinaire. Le mercure ionisé peut aussi être excrété dans les selles.

2.4. Concentrations tissulaires

Les concentrations dans la salive, le sang et l'urine sont détaillées dans le chapitre V « Marqueurs du mercure issu des amalgames ».

Bien qu'il existe, le plus souvent, une corrélation avec le nombre d'amalgames, l'impact sur les concentrations en mercure tissulaire varie selon l'organe considéré.

- **Cerveau.** Selon une étude de 1987, [Nylander, 1987 dans Garnier, 1998] les concentrations chez les sujets porteurs d'amalgames sont 2 fois plus élevées que chez les sujets sans amalgames, 12,3 ng/g versus 6,7 ng/g. Cependant, une étude plus récente réalisée sur 101 sujets [Saxe, 1999] n'a pas mis en évidence de différence significative de concentrations dans le cerveau entre les porteurs d'amalgames et les non-porteurs. Il convient de noter que les concentrations retrouvées dans le cerveau des porteurs d'amalgames sont environ mille fois inférieures à celles observées en présence de signes cliniques d'intoxication au mercure (4 000 à 106 000 ng/g).
- **Rein.** Le rein représente le principal organe de stockage du mercure où il est majoritairement lié aux métalloprotéines. Les concentrations sont influencées, en partie, par l'alimentation, après déméthylation du méthylmercure [Barregard, 1999], mais surtout par le mercure inorganique. L'impact des amalgames sur les concentrations tissulaires du rein est plus marqué que pour les autres organes. Ainsi, celles-ci sont environ dix fois supérieures chez les porteurs d'amalgames (49 ng/g versus 433 ng/g) [Nylander, 1987 in Garnier, 1998]. Peu de nouvelles données ont été publiées depuis 1998. L'étude de Barregard [1999] menée chez des donneurs de rein, a montré que le cortex rénal de sujets avec amalgames dentaires présentait des teneurs médianes supérieures à celles des sujets sans amalgame, respectivement 470 ng/g (n = 20) et 150 ng/g (n = 6), en accord avec les données connues. Dans cette même étude, des concentrations plus élevées ont été observées chez les femmes (540 ng/g vs 160 ng/g pour les hommes) ainsi que chez les consommateurs réguliers de poissons.

2.5. Demi-vies tissulaires

Dans le sang, la demi-vie d'élimination est biphasique avec une première phase rapide (3 à 5 j) et une seconde phase plus lente.

Dans l'urine, on observe une phase unique de décroissance avec une demi-vie variant de 50 à 100 j [Garnier, 1998].

Dans les tissus, la demi-vie la plus courte est observée pour le poumon (2 jours). Le cerveau présenterait une cinétique d'élimination biphasique avec une première phase de 20 jours et une seconde beaucoup plus longue encore mal connue.

La demi-vie dans le rein (60 jours) est identique à celle du corps entier confirmant la prédominance de cet organe dans le stock total de l'organisme.

Ces données sont résumées dans le tableau II suivant :

Tableau II. Demi-vies du mercure dans le sang, l'urine et quelques tissus [IPCS, 2003].

Organe	Demi-vie (en jours)	
	1 ^{ère} phase	2 ^{de} Phase
Poumon	2	/
Cerveau	20	Non déterminée
Sang et plasma	3 – 5	15 – 30
Rein	60	/
Corps entier	60	Non déterminée

2.6. Effets du retrait des amalgames sur les concentrations

Le retrait des amalgames augmente la concentration intra-orale mais cette augmentation est actuellement limitée ($< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) si toutes les précautions sont prises lors de la dépose. L'excrétion urinaire est transitoirement accrue avec un pic entre 5 et 10 jours. Par la suite, on observe une décroissance lente des concentrations urinaires (9 à 12 mois) [Garnier, 1998].

Dans une étude analytique, le mercure sanguin, sérique et urinaire a été dosé chez 12 sujets avant le retrait de leurs amalgames et de façon répétée par la suite sur une période 4 mois ($n = 12$) ou 3 ans ($n = 8$) [Sandborgh-Englund, 1998]. Le retrait des amalgames a provoqué une augmentation transitoire du mercure sanguin et plasmatique (pic entre 3 et 48 h). Cette augmentation était très faible : $0,14 \mu\text{g}/\text{l}$ dans le sang total et $0,26 \mu\text{g}/\text{l}$ dans le plasma. Par la suite, la décroissance dans le plasma était bi-exponentielle avec des demi-vies de $0,9 - 16 \text{ j}$ et $21 - 121 \text{ j}$. Cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation transitoire dans l'urine où la décroissance était mono-exponentielle ($1/2$ vie : $35 - 67$ jours).

2.7. Passage transplacentaire

Comme il a été dit précédemment, le mercure à l'état élémentaire (Hg^0) est lipophile ce qui lui permet de traverser aisément la barrière placentaire. Le passage des ions Hg^{2+} est beaucoup plus faible [Garnier, 1998 ; Counter et Buchanan, 2004].

2.7.1. Sang du cordon

La concentration de mercure total du sang du cordon est sensiblement égale à celle du sang total maternel [Ask, 2002] qui est principalement reliée à la consommation de poisson (cf. chapitre V). Ainsi, les concentrations de mercure total dans le sang de cordon ne sont pas corrélées au nombre d'amalgames mais principalement à la consommation de poissons de la mère. Le mercure inorganique représente en moyenne $1/10^{\text{e}}$ seulement du mercure total dans le sang de cordon et est corrélé avec le nombre d'amalgames [Ask-Björnberg, 2003]. Dans cette étude, menée chez 123 femmes, la concentration moyenne du mercure inorganique est d'environ $0,2 \mu\text{g}/\text{L}$ pour 10 amalgames.

2.7.2. Placenta

Récemment, Ask [2002] a montré que le placenta présente des concentrations de mercure très supérieures à celles observées dans le sang maternel ou dans le sang de cordon. Le mercure contenu dans le placenta est, pour 60 %, sous forme de méthylmercure d'origine alimentaire. Celui-ci est corrélé au taux sanguin maternel. Le mercure inorganique placentaire augmente selon le nombre d'amalgames de la mère [Ask, 2002].

2.7.3. Fœtus

Chez le fœtus, il existe une corrélation entre le mercure placentaire et le nombre d'amalgames dentaires de la mère [Garnier, 1998 ; Counter et Buchanan, 2004]. Il n'a pas été observé de corrélation entre les malformations fœtales et les concentrations placentaires, hépatiques, rénales en mercure chez les fœtus [Scaal, 1998].

Chez l'animal, l'exposition aux vapeurs de mercure des femelles gestantes se traduit par des concentrations tissulaires fœtales les plus élevées dans les reins, puis dans le foie et dans les poumons alors que les concentrations dans le cerveau restent faibles [ATSDR, 1999]. Les valeurs élevées dans le foie du fœtus par rapport à l'adulte s'expliquent par la présence de métallothionéines dans cet organe en concentration supérieure chez le fœtus par rapport à l'adulte. Cette répartition tissulaire chez le fœtus a été confirmée chez la ratte. Chez cet animal, la pose d'amalgame se traduit par une accumulation dans le rein et le foie du fœtus, mais pratiquement pas dans le cerveau [Takahashi, 2001].

2.8. Lait maternel

Le passage du mercure inorganique vers le lait se ferait grâce à un transport actif saturable : le rapport lait/plasma diminue avec la concentration de mercure dans le plasma [Oskarson, 1996]. Le passage du mercure dans le lait est dépendant des liaisons aux protéines. La diminution et la variation de composition des protéines du colostrum vers le lait mature s'accompagne d'une baisse du mercure [Dorea, 2004].

Vimy [1997] a mesuré le mercure dans le lait maternel de femmes porteuses ou non d'amalgames. Chez les premières, le mercure est significativement plus élevé mais la différence, attribuable aux amalgames, représente 0,09 µg/l soit 38 % du mercure total.

Selon Oskarson [1996], six semaines après la naissance, le mercure inorganique représente 50 % du mercure contenu dans le lait maternel et il est significativement corrélé au mercure inorganique sanguin.

Drexler et Schaller [1998] ont étudié chez 145 femmes allaitantes la concentration de mercure total dans le sang maternel, ainsi que dans le lait à la première semaine d'allaitement et lors du deuxième mois. Lors de la première semaine d'allaitement, la concentration en mercure est trois fois et demie supérieure à celle du sang, mais elle revient à des valeurs comparables lors du deuxième mois. Une corrélation entre la teneur en mercure du lait et les amalgames est retrouvée pour le lait lors de la première semaine mais ne l'est plus lors du deuxième mois, alors qu'une corrélation avec la consommation de poisson est observée pendant les deux périodes (tableau III). Les auteurs en concluent que la concentration du mercure du lait maternel est principalement influencée par l'alimentation.

Tableau III. Concentration en mercure total dans le sang et le lait maternel et corrélation avec le nombre d'amalgames et la consommation de poisson. D'après Drexler et Schaller, 1998.

	n	Mercure total (µg/l) Médiane et extrêmes	Corrélation avec	
			Amalgames	Consommation de poissons
Sang maternel	145	0,25 [<0,25 - 2,5]		
Lait 1^{ère} semaine d'allaitement	116	0,90 [<0,25 - 20,3]	+	+
Lait deuxième mois	84	0,25 [< 0,25 - 11,7]	-	+

Une étude similaire de Drasch en 1998 montre une corrélation positive entre le nombre d'amalgames et la concentration de mercure dans le lait (tableau IV).

Cependant, les concentrations mesurées sont similaires, voire inférieures, à celles de préparations commerciales de lait infantile. D'autre part, la concentration en mercure chute très rapidement entre le 2^e et le 3^e jour après l'accouchement et est principalement influencée par l'alimentation.

Tableau IV. Concentrations de mercure dans le lait maternel selon le nombre d'amalgames (1^{er} échantillon recueilli entre J₂ et J₆). Adapté d'après [Drash, 1998].

	Nombre d'amalgames	n	Mercure (µg/l)	
			Médiane	Extrêmes
Lait maternel	Tous	46	0,37 ^(a)	< 0,2 – 6,68
	0	23	< 0,2 ^(a)	< 0,2 – 1,78
	1 - 4	6	0,57	0,24 – 1,15
	5 - 7	10	0,50	< 0,2 – 2,31
	> 7	7	2,11	1,13 – 6,68
Laits commerciaux		9	0,76	0,4 – 2,5

a : 13 laits avaient une concentration inférieure à 0,2 µg/l (limite de détection)

Apports chez le nourrisson par le lait maternel :

L'apport par le lait maternel est faible : 0,075 µg/j [Vimy, 1997], 0,80 µg/kg/semaine [Drasch, 1998], 0,3 µg/kg/j [ATSDR, 1999]. Certains laits de vache présentent des concentrations égales ou supérieures au lait maternel notamment dans le cas où les vaches ont reçu une alimentation comportant de la chair de poisson, source de méthylmercure [Dorea, 2004]. L'apport en mercure par le lait maternel reste faible et ne remet pas en cause l'allaitement maternel compte tenu des nombreux avantages de ce dernier [Drasch, 1998]. Cependant, en raison de l'augmentation transitoire du mercure sanguin lors de la pose d'amalgames, celle-ci est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante [Vimy, 1997 ; ATSDR, 1999].

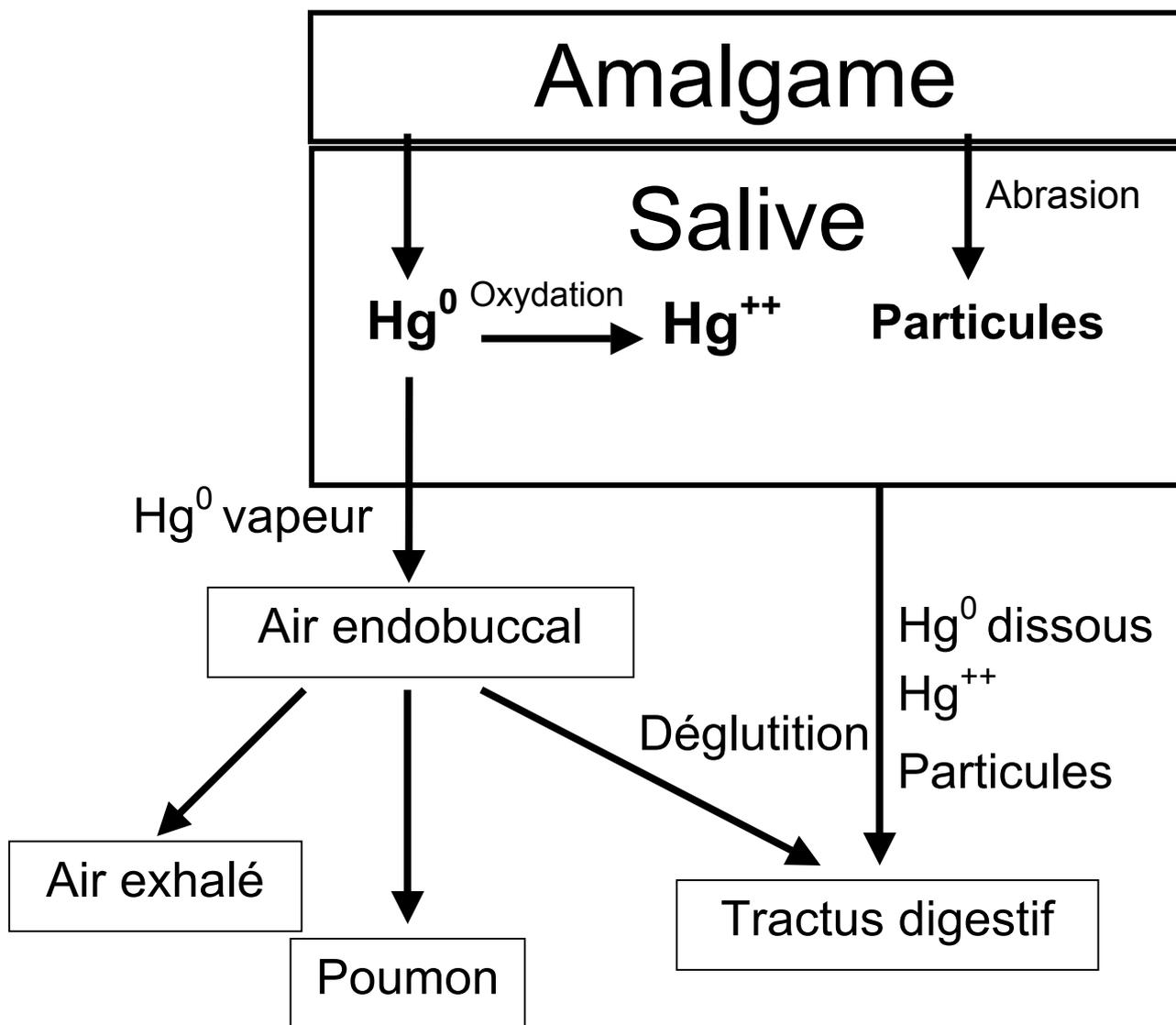


Figure 2. Devenir immédiat des différentes espèces de mercure libérées par les amalgames.

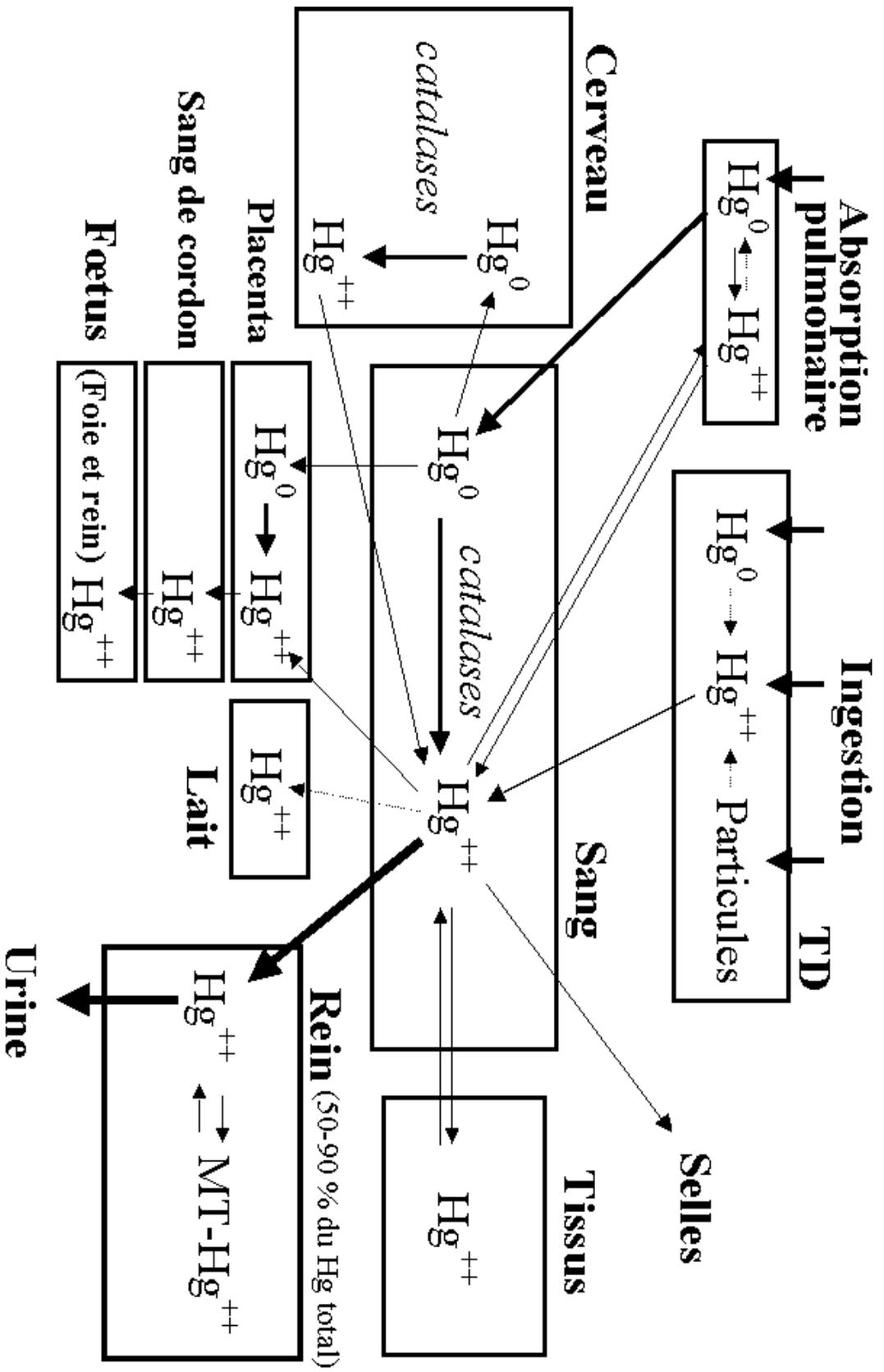


Figure 3. Représentation schématique de la distribution du mercure dans l'organisme. L'épaisseur des flèches indique l'importance des transferts.

TD : tube digestif, Hg^0 : mercure métallique, Hg^{++} : mercure inorganique ionisé, MT : métallothionéines

V. MARQUEURS DU MERCURE ISSU DES AMALGAMES

Les données du CSHPF de 1998

Le mercure dans le sang total est un mauvais indicateur de l'exposition au mercure inorganique quand elle est faible. Il n'est pas significativement augmenté chez les porteurs d'amalgames. Le mercure plasmatique et le mercure urinaire sont bien corrélés au nombre d'amalgames. La pose et la dépose d'amalgames augmente transitoirement l'excrétion urinaire de mercure. Le mercure salivaire est augmenté chez les porteurs d'amalgames notamment lors de la mastication mais il n'y a pas de corrélation nette avec les concentrations plasmatique ou urinaire. Dans les tissus, le mercure est plus élevé chez les porteurs d'amalgames notamment dans le rein mais aussi, dans une moindre mesure, dans le cerveau. Enfin, les taux tissulaires fœtaux sont corrélés au nombre d'amalgames de la mère mais non la concentration dans le sang de cordon.

1. Critères de qualité d'un marqueur biologique

Avant d'étudier les marqueurs utilisables pour mesurer le passage du mercure des amalgames dans le corps et ses effets potentiels sur l'organisme, il paraît nécessaire de rappeler quelques notions sur les marqueurs biologiques [Garnier et Poupon, 2004].

1.1. Potentiel informatif et spécificité

Un marqueur biologique d'une substance donnée doit permettre d'évaluer l'exposition à cette substance, de quantifier ou d'estimer sa concentration dans l'organisme et, si possible, la concentration de la partie biologiquement active.

On distingue les marqueurs directs (dosage de la substance elle-même ou de ses métabolites dans un milieu donné) et les marqueurs indirects (dosage d'une molécule dont la concentration est modifiée par la présence de la substance étudiée). Dans ce dernier cas, on parle aussi d'indicateur d'effet.

Le choix pertinent d'un marqueur nécessite de connaître au préalable plusieurs paramètres :

- La toxicocinétique et le métabolisme de la substance. Ces paramètres vont permettre de connaître, selon la voie de pénétration, la répartition de la substance et son éventuelle transformation dans l'organisme et ainsi, de choisir le milieu de dosage le plus représentatif et la forme à doser. Dans le cas d'une exposition discontinue, ils déterminent aussi le moment du prélèvement.

- La toxicodynamie qui permet d'identifier les modifications induites par la substance (toxicité) et de proposer le dosage de molécules indicatrices d'effets toxiques. Le dosage de tels indicateurs permet, en outre, de corrélérer le niveau d'exposition ou la concentration de la substance dans l'organisme aux effets toxiques observés.

1.2. Faisabilité

Le choix final d'un marqueur dépend, en premier, de son potentiel informatif (voir paragraphe précédent) mais aussi de la faisabilité de son dosage. Plusieurs critères sont à prendre en compte pour cela :

- Prélèvement

Le milieu choisi doit être facile d'accès et permettre un prélèvement fiable et reproductible. D'une manière générale, le sang représente un milieu idéal : son prélèvement est bien codifié et sa composition est globalement homogène d'un individu à l'autre et d'un moment à un autre. L'urine présente des variations de composition importantes qui exigent soit le recueil sur 24 heures soit le dosage simultané de la créatinine afin de normaliser l'excrétion. Les cheveux et la salive posent des problèmes de standardisation du prélèvement. Les tissus ne sont utilisés que de façon ponctuelle et en cas de nécessité absolue. Les études post-mortem permettent d'étudier des tissus inaccessibles par ailleurs (cerveau).

La contamination du prélèvement est un obstacle majeur pour la détermination de certains métaux, qu'elle soit due à l'échantillon (cheveux par exemple) ou au matériel utilisé. Enfin la conservation doit maintenir son intégrité et celle de la substance à doser.

- **Dosage**

Le choix de la substance à doser et du milieu est conditionné par l'existence de méthodes suffisamment sensibles, spécifiques et fiables. De plus, pour être utilisées en routine, ces méthodes doivent être aisées à mettre en œuvre, rapides et d'un coût acceptable.

- **Assurance qualité**

Toute analyse présente un risque potentiel d'erreur, qu'elle soit systématique ou aléatoire, ainsi qu'une incertitude qui n'est jamais nulle. La mise en œuvre de procédures de qualité doit permettre de les minimiser mais l'utilisation de contrôles de qualité internes ou externes (circuits de comparaison inter-laboratoires) reste la meilleure façon de s'assurer de la fiabilité des résultats. L'absence de tels contrôles, pour certaines substances ou pour certains types de prélèvements rend leur utilisation plus délicate et les résultats plus sujets à caution.

- **Interprétation**

L'obtention d'un résultat chiffré doit permettre sa comparaison à des valeurs de référence bien établies et représentatives de l'individu (sexe, âge, etc.) et du milieu analysé. Le marqueur idéal devra avoir été bien étudié, au préalable, dans une population témoin représentative et ses variations devront être les plus faibles possibles dans cette population, ceci afin de mettre aisément en évidence des baisses ou des augmentations. Nombre de marqueurs ne présentent pas de telles valeurs de référence ce qui, malheureusement pour les personnes concernées, rend les résultats non interprétables.

L'interprétation doit aussi tenir compte de la marge de concentration existante entre les valeurs concernant les individus non exposés et les concentrations pour lesquelles un effet biologique est observé. Une augmentation de la concentration d'une substance, si elle signe une imprégnation, ne signifie pas obligatoirement l'apparition d'une toxicité. C'est pourquoi pour nombre de substances toxiques, il a été défini des concentrations limites acceptables chez les personnes exposées (voir le chapitre VI, paragraphe 3.1).

2. Sang

Dans le sang, le mercure inorganique se répartit de façon égale entre le plasma et les érythrocytes alors que le mercure organique s'accumule à plus de 90 % dans les érythrocytes.

2.1. Sang total

Lors des faibles expositions au mercure métal ou inorganique, son dosage dans le sang total reflète essentiellement l'apport alimentaire de mercure organique. C'est donc un marqueur peu sensible du mercure issu des amalgames. Il est toutefois possible de mettre en évidence une faible corrélation entre le nombre d'amalgames ou de surfaces et la concentration de mercure dans le sang total [Kingman, 1998 ; Drexler, 1998 ; Mc Grother, 1999 ; Apostoli, 2002] bien que celle-ci ne soit pas toujours retrouvée [Zimmer, 2002].

Les valeurs de références de la population générale et les concentrations observées chez les personnes sans amalgames sont indiquées dans les tableaux V et VI.

2.2. Plasma et sérum

Il existe une corrélation positive entre le nombre d'amalgames et le mercure plasmatique [Garnier, 1998] qui est confirmée par plusieurs études [Sandborgh-Englund, 1998 ; Bergdahl, 1998 ; Ganss, 2000 ; Schuur, 2000 ; Mortada, 2002]. Le dosage du mercure plasmatique chez 135 femmes suédoises a permis à Bergdahl et coll. de calculer l'apport dû aux amalgames ; il est égal à 0,2 µg/jour par surface soit, pour une moyenne de 15 surfaces, 3 µg/jour. Dans ces conditions, le mercure inorganique plasmatique augmente de 0,1 nmol/l (0,02 µg/l) par surface d'amalgame mais il existe des

variations individuelles considérables [Bergdahl, 1998]. Ces auteurs ont aussi montré que le méthylmercure représenterait 50 % du mercure sérique et que sa concentration est influencée par la consommation de poissons mais non par la présence d'amalgames. Ceci semble montrer l'absence de méthylation notable du mercure inorganique.

Sandborgh-Englund et coll. ont étudié, chez 12 sujets, l'effet de la dépose des amalgames sur les concentrations plasmatiques. Celle-ci entraîne une augmentation faible et transitoire du mercure sanguin (0,7 nmol/l) et plasmatique (1,3 nmol/l) avec un pic situé entre 3 et 48 h.

Par la suite, on observe une décroissance bi-exponentielle des concentrations plasmatiques avec des demi-vies de 0,9 – 16 jours et 21 – 121 jours.

Les valeurs de références de la population européenne sont indiquées dans le tableau V.

3. Urine

Le mercure urinaire (mercuriurie) est essentiellement sous forme inorganique. Son dosage est réalisé le plus souvent sur un échantillon d'urine et sa concentration rapportée à celle de la créatinine. Le mercure urinaire est le marqueur utilisé en médecine du travail pour la surveillance de l'exposition professionnelle au mercure métal ou inorganique, notamment chez les ouvriers [Garnier, 2000].

3.1. Urine

La corrélation entre le mercure urinaire et le nombre d'amalgames en bouche est bien établie. Elle est confirmée par plusieurs études récentes [Bratel, 1997 ; Drexler, 1998 ; Lygre, 1998 ; Kingman, 1998 ; Schuurs, 2000 ; Ganss, 2000 ; Zimmer, 2002 ; Apostoli, 2002a,b].

La mastication du chewing-gum augmenterait la mercuriurie [Garnier, 1998] mais ceci n'a pas été retrouvé par l'étude de Soleo [1998]. Dans cette étude, la mercuriurie (moyenne et extrêmes) était de 1,11 µg/g créatinine [0,30 – 2,64] avec mastication de chewing-gum (n = 24) et de 1,01 µg/g créatinine [0,30 – 3,25] sans mastication (n = 74).

D'autres facteurs augmentent le mercure urinaire : la consommation de poisson (due à une déméthylation du méthylmercure alimentaire) et le tabagisme [Apostoli, 2002a]. La mercuriurie est négativement corrélée à la consommation d'alcool [Kingman, 1998].

Sur 1 127 adultes, Kingman et coll. [1998] ont calculé que 10 surfaces d'amalgames entraînent une augmentation du mercure urinaire de 1 µg/l soit 0,6 µg/g créatinine.

Même si elles sont supérieures à celles des sujets sans amalgames, les mercuriuries observées chez les porteurs d'amalgames restent très inférieures aux concentrations pouvant avoir un effet toxique (50 µg/g créatinine) ou biologique (30 µg/g créatinine) [Gottwald, 2001 ; Kingman, 1998].

Les valeurs de références de la population générale et les concentrations observées chez les personnes sans amalgames sont indiquées dans les tableaux V et VI.

Rapporté à la créatinine urinaire, le mercure urinaire est inférieur à 5 µg/g créatinine (2,8 nmol/mmeole créatinine) [Garnier, 2000].

Tableau V. Valeurs de référence du mercure sanguin et urinaire de la population générale européenne.

Référence (Pays)	Moyenne ou médiane (a)	5 ^e -95 ^e percentiles	Extrêmes	Effectif
Sang total				
Minoia, 1990 (Italie)	5,3 µg/l 26,4 nmol/l	1,7 – 9,8 µg/l 8,5 – 49 nmol/l	0,5 – 17,3 µg/l 2,5 – 86,2 nmol/l	368
Grandjean, 1992 (Danemark)	1,4 µg/l 6,9 nmol/l	< 1,0 – 3,6 µg/l < 5 – 18 nmol/l		198
White, 1998 (Royaume-Uni)	1,08 µg/l ^(a) 5,4 nmol/l ^(a)	0,13 – 3,9 µg/l 0,6 – 19,4 nmol/l	0,1 – 5,4 µg/l 0,5 – 26,9 nmol/l	99
Sérum				
Minoia, 1990 (Italie)	2,1 µg/l 10,5 nmol/l	0,6 – 3,8 µg/l 3 – 19 nmol/l	0,39 – 4,8 µg/l 1,9 – 23,9 nmol/l	349
Urine				
Minoia, 1990 (Italie)	3,5 µg/l 17,4 nmol/l	0,04 – 7,0 µg/l 0,5 – 35 nmol/l	0,3 – 16,5 µg/l 1,5 – 82,3 nmol/l	380
White, 1998 (Royaume-Uni)	< 0,5 µg/l ^(a) < 2,5 nmol/l ^(a)		< 0,5 – 10,0 µg/l < 2,5 – 50 nmol/l	172 (90 sont < 0,5 µg/l)

(a) : médiane

Tableau VI. Comparaison des concentrations du mercure sanguin et urinaire en µg/l (sauf ^(a)).chez les sujets porteurs ou non d'amalgames dentaires.

Référence	Sans amalgame				Avec amalgames			
	Moy.	Médiane	Extrêmes	Effectif	Moy.	Médiane	Extrêmes	Effectif
Sang total								
Kingman, 1998	2,58	1,58		22	2,3-2,9 ^(b)	1,5-2,4 ^(b)		1 051
Vamnes, 2003		2,5		19		5,4		41
Urine								
Kingman, 1998	0,70	0,51		22	1,7-5,9 ^(b)	1,2-5,2 ^(b)		1 051
Lygre, 1998		1,6 ^(a)		19		3,5 ^(a)		124
Vamnes, 2000		1,4 ^(a)		19		4,6 ^(a)		41
Pesch, 2002 (enfants)	0,34	0,18	< 0,1 – 5,3	150	0,67	0,42	< 0,1 – 4,16	74
Levy, 2004 (enfants)	0,61 ^(a)	0,44		26	1,70 ^(a)	1,41		34

(a) : µg/g créatinine ; (b) : selon le nombre d'amalgames

3.2. Tests de provocation

De nombreuses études ont tenté d'évaluer l'intérêt de l'administration d'un chélateur afin de révéler avec plus de sensibilité une charge excessive en mercure de l'organisme. Les deux produits les plus utilisés sont le DMPS (2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate, CH₂SH-CHSH-CH₂SO₃⁻, Na⁺), non commercialisé en France et aux Etats-Unis (Dimaval[®] en Allemagne) et le DMSA (acide meso-2,3-dimercaptosuccinique) ou succimer commercialisé en France sous le nom de Succipital[®]. Ces deux produits sont administrables par voie orale.

La biodisponibilité par voie orale du DMPS est variable (de l'ordre de 50 %). Le DMPS peut provoquer des effets secondaires (réactions cutanées et immuno-allergiques, nausées, vertiges, asthénie)

[Aposhian, 1992]. L'injection IV provoque une chute tensionnelle et une irritation au point d'injection. Des incidents sérieux ont également été rapportés après administration orale de DMSA [Archbold, 2004].

Le test de mobilisation consiste à mesurer le mercure urinaire avant le test, puis, après administration orale de DMPS (le plus souvent 300 mg), à doser le mercure sur les urines recueillies pendant un temps variable selon les protocoles (30 min, 2 h, 6 h, ...).

Il est bien établi que l'augmentation du mercure urinaire après chélateur est plus forte chez les sujets sans amalgame. Toutefois, parmi les porteurs d'amalgames, l'excrétion n'est pas plus élevée chez les sujets rapportant des troubles attribués aux amalgames [Vamnes, 2000 ; Schuurs, 2000 ; Archbold, 2004]. Ce test de provocation ne semble donc pas permettre de révéler une surcharge mercurielle particulière qui serait responsable de troubles chez certains porteurs d'amalgames.

En raison du manque de standardisation des tests et de validation de l'interprétation des résultats d'une part, et en l'absence d'étude concluant à leur potentiel informatif d'autre part, l'utilisation des tests de provocation n'apporte actuellement aucune information supplémentaire pour le diagnostic d'une toxicité liée aux amalgames dentaires. Le risque d'effets indésirables doit les faire réserver au traitement d'intoxications en milieu hospitalier.

4. Salive

Le mercure salivaire a diverses origines (amalgames, excrétion salivaire, desquamation des cellules épithéliales) et se présente sous différentes formes (Hg métal, ions Hg^{++} , particules). Les particules sont notamment produites en quantités plus importantes lors de la mastication. Tout ceci explique pourquoi les concentrations observées dans la salive sont extrêmement variables et très dépendantes du protocole – actuellement non standardisé – utilisé pour leur recueil.

Le mercure salivaire est évidemment plus élevé chez les porteurs d'amalgames et les concentrations peuvent être extrêmement élevées notamment en présence de particules. Il a déjà été dit que le mercure non particulaire représente une petite fraction seulement du mercure total (cf. chapitre IV, paragraphe 1.1). Il existe, par ailleurs, une corrélation statistique entre le mercure total et le nombre d'amalgames [Kraus, 1997 ; Pizzichini, 2000] bien que, d'un individu à l'autre, de très grandes variations de concentrations (de 0 à plusieurs centaines de $\mu g/l$) peuvent être observées pour un même nombre d'amalgames [Kraus, 1997].

Les différences de biodisponibilité des différentes formes de mercure de la salive (celle des particules étant très faible) font que la salive ne reflète pas la quantité réellement absorbée et ne peut donc pas servir de marqueur de l'imprégnation de l'organisme.

Ainsi, Zimmer [2002] ne retrouve pas de corrélation entre le mercure salivaire et le mercure dans le sang total ou l'urine. Ganss [2000] retrouve une corrélation faible mais significative entre le mercure salivaire (salive spontanée ou obtenue après mastication) et le mercure sérique. Toutefois, la faiblesse de la corrélation observée ne permet pas de l'utiliser, à l'échelon individuel, pour prédire, à partir des concentrations salivaires, celles du sérum.

En conclusion, le mercure salivaire est très peu informatif et sans intérêt même après stimulation par mâchage.

Tests de stimulation salivaire :

Les examens basés sur les mesures de mercure urinaire avant et après mastication pratiqués par quelques personnes sont avant tout destinés à impressionner les patients par les quantités de mercure - qualifiées de considérables - relarguées par leurs amalgames, signes selon eux d'une imprégnation profonde et délétère de l'organisme. Ce qui semble les dispenser de tout dosage plus pertinent (plasma ou urine) qui infirmerait systématiquement cette hypothèse. Le diagnostic d'intoxication ainsi infailliblement posé permet aux mêmes thérapeutes de proposer au patient convaincu une prise en charge (chélations et dosages répétés) souvent longue, coûteuse et inutile, voire dangereuse.

5. Cheveux

Les nombreux problèmes analytiques liés à ce milieu (modalités de prélèvement, contaminations, difficulté de l'analyse, contrôle de qualité peu développé) rendent ce dosage et l'interprétation des résultats très délicats en dehors d'un nombre très limité de cas particuliers. De plus, les variations de concentrations entre individus sont plus grandes que pour la plupart des autres milieux. Enfin, le

cheveu est essentiellement un marqueur du mercure organique (méthylmercure). Les concentrations dans les cheveux ne reflètent donc pas l'exposition au mercure élémentaire ou inorganique (IPCS, 2003). Tout ceci fait que ce marqueur ne devrait pas être utilisé pour la mise en évidence du mercure issu des amalgames.

Malgré ces limitations bien connues, les bilans élémentaires dans les cheveux, dont on peut légitimement se demander la cause première de leur prescription, se pérennisent.

6. Selles

Le dosage du mercure dans les selles reflète essentiellement le mercure des amalgames non absorbé : 90-100 % des particules et du mercure métal (vapeurs) et 80-90 % du mercure mercurique, ainsi que le mercure d'origine alimentaire (cf. chapitre IV, paragraphe 1.2). Compte tenu, en outre, de l'hétérogénéité des selles, de la difficulté de leur analyse et de l'absence de valeurs de référence fiables, ce marqueur ne présente aucun intérêt ni pour l'évaluation des apports en mercure ni pour celle de la charge en mercure de l'organisme.

7. Marqueurs indirects

7.1. Porphyrines urinaires

Les porphyrines sont des intermédiaires de la synthèse de l'hème. Wada [1969] a montré une corrélation entre la coproporphyrine et le mercure urinaire mais son augmentation, non spécifique, est influencée par d'autres substances (composés organiques, métaux, médicaments, certaines pathologies...).

Selon Woods [1996], il existerait un profil particulier d'excrétion des porphyrines urinaires qui serait spécifique d'une exposition chronique au mercure inorganique ou organique chez l'animal comme chez l'Homme. Ce profil se caractérise par une augmentation associée de la coproporphyrine et de la pentacarboxy porphyrine et l'apparition d'une nouvelle forme dénommée précoproporphyrine. Cet auteur a étudié le profil des porphyrines urinaires chez des dentistes [Woods, 1993]. Selon leur taux de mercure urinaire, ceux-ci ont été répartis en deux groupes : Hg U < 1 µg/l et Hg U > 20 µg/l (moyenne = 38,4, extrêmes : 20,3- 135,6). Bien que la concentration de mercure soit près de 40 fois plus élevée dans le second groupe, l'augmentation des porphyrines n'est que de 1,8 pour la pentacarboxy porphyrine, de 3,8 pour la précoproporphyrine et de 3,2 pour la coproporphyrine. Ces résultats montrent la faible sensibilité de ce marqueur par rapport au dosage du mercure urinaire. De même, Woods et ses collaborateurs ont tenté de mettre en évidence une relation entre les porphyrines urinaires et la charge en mercure de l'organisme révélée par le test au DMPS [Gonzalez-Ramirez, 1995]. Les résultats obtenus chez des témoins, des dentistes et des assistantes dentaires ne montrent pas de relation entre les taux moyens de mercure urinaire pré et post test d'une part et les concentrations de porphyrines urinaires d'autre part. Une corrélation est cependant observée, chez les sujets exposés, entre la coproporphyrine et la quantité de mercure excrétée après DMPS ; toutefois, compte tenu de la taille des effectifs (5 dentistes et 10 assistantes), ces résultats doivent être confirmés.

Les travaux de Woods n'ont, à ce jour, pas été validés par d'autres équipes et le manque de spécificité est un problème qui nécessite que le mercure urinaire soit dosé en parallèle [ATSDR, 1999]. Selon l'état de l'art, l'affirmation d'une exposition au mercure et, plus grave, d'une intoxication, sur le seul profil des porphyrines urinaires semble très critiquable.

7.2. Marqueurs d'atteinte rénale

L'intoxication avérée au mercure se traduit par une atteinte rénale responsable notamment de l'augmentation de certaines enzymes rénales dans l'urine (NAG, γGT). Ces marqueurs ne sont pas utilisés en première intention car les concentrations en mercure observées chez les porteurs d'amalgames, en l'absence de toute autre source d'exposition au mercure, sont trop faibles pour provoquer des effets rénaux [Garnier, 2000] (voir aussi le chapitre VII.2.1).

8. Marqueurs et symptômes attribués aux amalgames

De nombreuses études récentes ont tenté de mettre en évidence une différence de concentration en mercure dans le sang, l'urine ou la salive chez les porteurs d'amalgames présentant des symptômes attribués à leurs amalgames et les porteurs « sains ». Aucune différence significative n'a été retrouvée dans le sang ou l'urine [Bratel, 1997 ; Lygre, 1998 ; Ganss, 2000 ; Schuurs, 2000 ; Vamnes, 2000 ; Gottwald, 2001 ; Zimmer, 2002 ; Gottwald, 2002] ou dans la salive [Ganss, 2000 ; Gottwald, 2002 ; Zimmer, 2002] confirmant ainsi les données antérieures.

Langworth et coll. [2002] ont mesuré le mercure dans le sang, le plasma et l'urine de 428 patients adressés par leurs dentistes à la « clinique de l'amalgame » à Huddinge. Chez ces patients, les concentrations de mercure étaient normales dans les trois milieux étudiés.

D'une façon générale, il n'existe pas de corrélation entre la fréquence des symptômes décrits et les concentrations de mercure retrouvées [Ahlqwist, 1999 ; Schuurs, 2002].

VI. VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE POUR LES DIFFERENTES FORMES CHIMIQUES DU MERCURE

La toxicité du mercure dépend beaucoup de la nature de l'espèce chimique sous laquelle il pénètre dans l'organisme, puis dans les organes cibles. En conséquence, des valeurs toxicologiques de référence (VTR) ont été établies pour diverses formes – espèces chimiques – du mercure par des agences nationales et internationales d'évaluation du risque. Les VTR peuvent prendre la forme d'une dose ou une concentration de référence (RfD ou RfC), d'un niveau de risque minimum acceptable (MRL), d'une concentration tolérable dans l'air (TCA), d'une dose hebdomadaire tolérable (DHTP), ou d'une dose journalière tolérable (DJT).

Les VTR correspondent toutes à des niveaux d'expositions qui ne sont pas susceptibles de créer un risque toxique appréciable pour la population générale - y compris ses groupes les plus sensibles - en cas d'exposition prolongée. Elles sont toujours dérivées de la plus petite dose (concentration) n'ayant pas permis d'observer un effet nocif (no observable adverse effect level, no observable adverse effect concentration, NOAEL, NOAEC) ou de la plus petite dose (concentration) ayant permis d'observer un effet nocif (lowest observable adverse effect level, lowest observable adverse effect concentration, LOAEL, LOAEC). L'effet critique retenu est toujours l'effet le plus sensible dans l'espèce la plus sensible, en l'absence de données adéquates et suffisantes sur les effets chez l'homme. Les VTR comportent des facteurs de sécurité et/ou des facteurs d'incertitude pour tenir compte de la variabilité entre l'animal et l'homme (facteur inter-spécifique) et entre les individus au sein d'une même espèce (facteur intra-spécifique). Ces facteurs prennent en compte les différences de distribution du toxique et de son métabolisme (composante toxico-cinétique) et les différences interindividuelles de sensibilité au toxique (composante toxico-dynamique). En cas de besoin, un facteur supplémentaire d'incertitude peut être introduit lorsque la fiabilité des données scientifiques ayant servi de base à l'évaluation ne satisfait pas complètement les évaluateurs (exemples : biais expérimentaux, insuffisances méthodologiques, données analytiques incomplètes ou mal adapté, etc.).

Les VTR actuelles de quelques espèces chimiques du mercure sont données dans le tableau VII suivant.

Tableau VII. Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les diverses espèces chimiques du mercure (*)

Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Mercuré inorganique (Hg I)				
OMS	Inhalation	20	Valeur guide = 1.10^{-3} mg/m ³	2000
Mercuré élémentaire (Hg⁰)				
US EPA	Inhalation	30	RfC = 3.10^{-4} mg/m ³	1995
ATSDR	Inhalation	30	MRL = 2.10^{-4} mg/m ³	2001
RIVM	inhalation	30	TCA = 2.10^{-4} mg/m ³	2001
Mercuré mercurique (Hg II)				
ATSDR	Ingestion	100	MRL = 7.10^{-3} mg/kg/j (aiguë)	2001
ATSDR	Ingestion	100	MRL = 2.10^{-3} mg/kg/j (sub-chronique)	2001
US EPA	Ingestion	10	RfD = 3.10^{-4} mg/kg/j	1995
Méthylmercuré (MeHg)				
ATSDR	Ingestion	4,5	MRL = 3.10^{-4} mg/kg/j	2001
FAO/OMS (JECFA)	Ingestion	6,4	DHTP = $1,6.10^{-3}$ mg/kg/j	2003
US EPA	Ingestion	10	RfD = 10^{-4} mg/kg/j	2001
Mercuré total (Hg-T)				
OMS	Ingestion	ND	DJT = 6.10^{-4} mg/kg/j	1996

(*) au 1^{er} septembre 2004

La coexistence de plusieurs VTR pour une seule espèce chimique du mercure s'explique par le fait que chaque instance utilise une méthodologie qui lui est propre pour réaliser son évaluation alors même que toutes se fondent sur les mêmes résultats publiés d'études expérimentales ou d'enquêtes épidémiologiques.

La VTR ne doit pas être confondue avec le niveau d'exposition minimum susceptible d'entraîner des effets en cas d'exposition chronique. Elle ne constitue pas une limite de toxicité et son dépassement transitoire, compte tenu de l'emploi de plusieurs facteurs de sécurité, n'a pas nécessairement de traduction toxicologique.

1. Valeurs toxicologiques de référence pour le mercure inorganique

• OMS

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé en 2000 une valeur guide annuelle de 1.10^{-3} mg/m³ pour le mercure inorganique inhalé, pour l'essentiel sous forme de mercure élémentaire (Hg⁰) qui est basée sur un LOAEL de 22,5 µg/m³ pour l'apparition **d'effets infra-cliniques sur le rein**.

Facteur d'incertitude : Un facteur de 20 est appliqué : un facteur 10 pour l'incertitude liée à la population hautement sensible et un facteur de 2 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL.

$$\text{Valeur guide} = 22,5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 1/20 = 1,12. \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ (arrondi à } 1 \mu\text{g}/\text{m}^3)$$

2. Valeurs toxicologiques de référence pour le mercure élémentaire (Hg⁰)

Les VTR du mercure élémentaire (Hg₀) se réfèrent à une exposition par inhalation. Aucune agence d'évaluation n'a fixé de VTR, pour cette espèce chimique, en cas d'exposition par voie orale.

• US-EPA

L'instance d'évaluation de l'agence américaine de protection de l'environnement (US EPA – IRIS) a proposé, dès 1995, une RfC de 3.10^{-4} mg/m³ pour l'exposition chronique au mercure élémentaire par voie respiratoire. Cette valeur a été établie à partir d'études épidémiologiques menées chez des ouvriers exposés [Fawer, 1983 ; Piikivi et Tolonen, 1989 ; Piikivi et Hanninen, 1989 ; Ngim, 1992 ; Liang, 1993]. **L'effet critique observé était une atteinte du système nerveux central et périphérique** (troubles de la mémoire, manque d'autonomie, tremblements de la main, etc.). L'étude principale retenue est celle de Fawer et coll. [1983] dans laquelle les ouvriers étaient exposés à une concentration de mercure élémentaire moyenne de 0,025 mg/m³ qui a été retenue comme LOAEL. Ce qui a permis, après ajustement du volume inhalé en 24 h de déterminer un LOAEL.

$$\text{LOAEL(ADJ)} = 0,025 \times 10 / 20 \times 5 / 7 = 0,009 \text{ mg}/\text{m}^3 \text{ soit } 9 \mu\text{g}/\text{m}^3.$$

Deux études plus récentes [Liang, 1993 ; Ngiam, 1992] ont permis d'établir des LOAEL relativement proches (12 µg/m³ et 6 µg/m³). La valeur proposée par Fawer et coll. a donc été conservée car elle correspond à la médiane.

Facteurs d'incertitude : Un facteur de 30 (10 x 3) a été appliqué. Il comporte un facteur 10 pour protéger l'ensemble de la population et un facteur 3 pour combler le manque de données (notamment d'éventuels effets à long terme sur la reproduction et le développement). On a :

$$\text{RfC} = 9 \times 1/30 = 3.10^{-4} \text{ mg}/\text{m}^3$$

• ATSDR

Aux États-Unis toujours, l'ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry) a établi en 2001 un MRL de 2.10^{-4} mg/m³ pour l'exposition chronique au mercure élémentaire par inhalation. Cette valeur a été également déterminée à partir de l'étude de Fawer et coll. [1983]. Un LOAEL de 0,026 mg/m³ a été retenu. Contrairement à l'EPA, l'ATSDR ne tient pas compte du volume d'air inhalé mais de la durée d'exposition lors de l'ajustement du LOAEL.

$$\text{LOAEL(ADJ)} = 0,026 \times (8 / 24) \times (5 / 7) = 0,0062 \text{ mg}/\text{m}^3$$

Facteurs d'incertitude : Un facteur de 30 a été appliqué. Un facteur de 3 pour l'utilisation d'un LOAEL et non d'un NOAEL et un facteur de 10 pour la différence de sensibilité au sein de la population humaine. L'ATSDR juge ce niveau suffisamment bas pour prévenir tout effet sur le développement neurologique chez le fœtus et des enfants en bas âge qui représentent le sous-groupe le plus sensible.

$$\text{MRL} = 6,2 \cdot 10^{-3} \times 1 / 30 = 2 \cdot 10^{-4} \text{ mg/m}^3$$

• RIVM

Aux Pays-Bas, l'Institut National de Santé Publique et d'Environnement (RIVM) a établi une concentration tolérable dans l'air (TCA) de $2 \cdot 10^{-4} \text{ mg/m}^3$ pour une exposition chronique par inhalation au mercure élémentaire [Baars, 2001]. Cette valeur est issue d'une étude épidémiologique chez des individus exposés chroniquement aux vapeurs de mercure [Fawer, 1983]. Un LOAEL de $0,026 \text{ mg/m}^3$ a été déterminé pour l'**effet neurotoxique périphérique** (tremblements modérés de la main) associé à une augmentation de la concentration sanguine du mercure (mercurémie). Pour une exposition continue, un LOAEL de $0,006 \text{ mg/m}^3$ a été retenu.

Facteur d'incertitude : Un facteur de 30 est appliqué. Un facteur 3 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL et un facteur 10 pour la différence de sensibilité au sein de la population humaine.

$$\text{TCA} = 0,006 \text{ mg/m}^3 \times 1/30 = 2 \cdot 10^{-4} \text{ mg/m}^3$$

En conclusion, sur la base d'un volume inhalé de 16 m^3 par jour chez l'adulte, les différentes VTR peuvent être atteintes par inhalation de quantités de Hg_0 variant de $3,2$ à $16 \mu\text{g/j}$ (16 correspond à la VTR OMS du mercure inorganique). Ces valeurs sont à mettre en rapport avec les quantités estimées de Hg_0 libéré par les amalgames généralement comprises entre 1 et $3 \mu\text{g/j}$ [Ekstrand, 1998 ; Mackert et Berglund, 1997].

3. Valeurs toxicologiques de référence pour le mercure mercurique

• ATSDR

L'ATSDR a établi en 2001 deux niveaux de risques minimum (MRL) pour le mercure mercurique par ingestion l'une pour l'exposition aiguë et l'autre pour l'exposition sub-chronique. Toutes deux considèrent l'effet néphrotoxique observé chez le rat, après administration répétée de chlorure mercurique en solution aqueuse par gavage pendant 2 semaines (exposition aiguë) et 26 semaines (exposition sub-chronique) [NTP, 1993].

Dans l'étude portant sur l'exposition aiguë, un NOAEL pour la réduction du poids relatif du rein de $0,93 \text{ mg Hg/kg/j}$ a été identifié et transposé pour une exposition continue 7j/7 en NOAEL(ADJ) de $0,66 \text{ mg/kg/j}$

Facteur d'incertitude : Un facteur 100 est appliqué : un facteur 10 pour la différence de sensibilité entre le rat et l'homme et un facteur 10 pour la différence de sensibilité au sein de la population humaine.

$$\text{MRL} = (0,66 \text{ mg/kg/j}) / 100 = 0,0066 \text{ mg/kg/j (arrondi à } 0,007 \text{ mg/kg/j)}$$

Dans l'étude portant sur l'exposition sub-chronique un NOAEL pour l'atteinte du tubule rénal de $0,23 \text{ mg Hg/kg/j}$ a été identifié et transposé pour une exposition continue 7j/7 en NOAEL(ADJ) de $0,16 \text{ mg/kg/j}$

Facteur d'incertitude : Le même facteur 100 est appliqué : un facteur 10 pour la différence de sensibilité entre le rat et l'homme et un facteur 10 pour la différence de sensibilité au sein de la population humaine.

$$\text{MRL} = (0,16 \text{ mg/kg/j}) / 100 = 0,0016 \text{ mg/kg/j (arrondi à } 0,002 \text{ mg/kg/j)}$$

• US-EPA

Cette agence a calculé une dose de référence (RfD) pour le mercure mercurique ingéré qui se fonde plus particulièrement sur les **effets immuno-néphrotoxiques** observés, au décours de plusieurs

études chez le rat de souche Brown Norway, un modèle animal de glomérulo-néphrite auto-immune (U.S. EPA. 1987). Les LOAEL identifiés étaient compris entre 0,226 mg/kg/j et 0,633 mg/kg/j.

Facteur d'incertitude : Un facteur 1000 est appliqué. Un facteur 10 la transposition d'un LOAEL en NOAEL, un facteur 10 pour la différence de sensibilité entre le rat et l'homme et un facteur 10 pour la différence de sensibilité au sein de la population humaine.

RfD = 3.10^{-4} mg/kg/j

4. Valeurs toxicologiques de référence pour le méthylmercure (MeHg)

Le MeHg constitue une forme chimique beaucoup plus toxique que Hg_0 pour la population générale. La principale sinon l'unique source d'exposition significative réside dans la consommation de poissons prédateurs sauvages. L'effet critique retenu est un ralentissement du développement cognitif du jeune enfant après exposition maternelle durant la période fœtale. Il n'y a pas de VTR pour l'inhalation, celle-ci ne pouvant être significative qu'en laboratoire.

• US-EPA

L'EPA (IRIS) propose une valeur de RfD de 10^{-4} mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale au méthylmercure [2001]. Plusieurs études épidémiologiques menées dans trois localisations différentes (les îles Seychelles, les îles Féroé et la Nouvelle Zélande) ont permis d'établir une RfD de 10^{-4} mg/kg/j [Myers, 1997 ; Myers et Davidson, 1998 ; Davidson, 1995 a,b, 1998 ; Grandjean, 1997]. Les concentrations de mercure présentes dans le sang (mercurémie) et dans les cheveux des mères exposées ont été utilisées comme marqueurs d'imprégnation. L'EPA utilise l'analyse de type Benchmark Dose (BMD). La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose benchmark (BMDL 05) a été calculée. Les études réalisées aux îles Féroé prennent en compte la concentration de mercure (en $\mu\text{g/l}$) dans le sang des mères. Pour le calcul de la dose de méthylmercure ingérée, l'EPA choisit le modèle toxicocinétique à un seul compartiment. Ce modèle, qui semble approprié, a pour équation :

$$D = (c \times b \times V) / (A \times f \times bw)$$

où

D = apport alimentaire journalier de méthylmercure ($\mu\text{g/kg/j}$)

c = concentration de mercure dans le sang ou BMDL 05 ($\mu\text{g/l}$)

b = constante d'élimination ($0,014 \text{ j}^{-1}$)

V = volume du compartiment sanguin (5 l)

A = fraction de la dose ingérée absorbée dans le tube digestif (0,95)

f = fraction de la dose absorbée présente dans le compartiment sanguin (0,059)

bw = poids corporel (dans ce cas 67 kg)

Pour chaque résultat des différentes épreuves neuro-psychologiques, un apport journalier moyen de méthylmercure de $1,16 \mu\text{g/kg/j}$ (valeurs entre 0,857 et $1,472 \mu\text{g/kg.j}$) a été dérivé.

Facteurs d'incertitude : Un facteur de 10 ($3,2 \times 3,2$) a été appliqué. Il comprend : a) un facteur 3,2 pour la variabilité du facteur permettant de passer de l'apport alimentaire à la teneur en mercure du sang et b) un facteur 3,2 pour la variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques.

$$\text{RfD} = 1,16 \mu\text{g/kg/j} \times 1/10 = 1,16.10^{-4} \text{ mg/kg/j}$$

• FAO/OMS (JECFA)

Au cours de sa 61^{ème} session en 2003, le JECFA a révisé la dose hebdomadaire tolérable à titre provisoire (DHTP) du mercure sous forme de MeHg [Jecfa 2003]. Dans le souci d'apporter une précaution supplémentaire vis-à-vis de l'impact potentiel du méthylmercure sur le développement neurologique du fœtus, il a abaissé la DHTP de $200 \mu\text{g}$ de MeHg par semaine soit $3,3 \mu\text{g}$ de MeHg/kg/semaine fixée par l'OMS en 1972 et prorogée jusqu'en 2000 et du MeHg à $1,6 \mu\text{g/kg/semaine}$.

Les derniers résultats de l'étude des Seychelles sur les enfants à l'âge de 9 ans (108 mois), confirment l'absence d'association entre l'exposition maternelle au MeHg via une consommation de 12 repas de poisson par semaine et le développement neurologique des enfants déjà relevée à 6, 19, 29 et 66 mois. Toutefois, de nouvelles analyses statistiques ont été réalisées pour estimer le poids d'un certain nombre de facteurs, autres que l'exposition au MeHg (exemple : exposition aux

polychlorobiphényles (PCB)), dans la survenue d'effets néfastes sur le développement neurologique au sein de la cohorte des Iles Féroé. Elles mettent en évidence l'absence de rôle propre des PCB présents dans la chair des mammifères marins dans les effets sur le développement cognitif des enfants observés évalués par une batterie de tests cognitifs, démontrant un effet propre et spécifique du MeHg [Grandjean, 2003].

Le JECFA a calculé, de manière récursive, un NOAEL de 1,5 µg de MeHg/kg/j. En état d'équilibre, cet apport correspondrait à une concentration dans le sang maternel de 0,056 mg/l et à une concentration de mercure capillaire chez les mères de 14 mg/kg. Cette valeur est la moyenne arithmétique de la dose sans effet déduite de l'étude des Seychelles (12 mg/kg) et de celle des îles Féroé (15,3 mg/kg).

Facteur d'incertitude : un facteur de sécurité de 6,4 (2 x 3,2) a été appliqué à la NOAEL. Il comprend : a) un facteur de d'incertitude de 2, pour tenir compte de la variabilité inter-individuelle de la relation entre la concentration de MeHg mesurée dans les cheveux et celle mesurée dans le sang. En effet, ni l'étude des Féroé ni celle des Seychelles ne permettent d'établir un facteur de transposition mercure du cheveu maternel-mercure du sang maternel et b) un facteur de correction par défaut de 3,2 (10^{0,5}) pour tenir compte de la variabilité inter-individuelle (composante pharmacocinétique) de la relation entre l'apport alimentaire en MeHg et la concentration mesurée dans le sang.

D'où une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) pour le MeHg de 1,5 / 6,4 x 7 jours = 1,6 µg/kg/semaine. En revanche, la DHTP du Hg total n'a pas été réévaluée.

• RIVM

Aux Pays-Bas, le RIVM a établi une TDI de 1.10⁻⁴ mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale au mercure organique [Baars, 2001]. Cette valeur est issue de l'étude épidémiologique de Davidson et coll. [1998] sur les enfants nés de mères exposées aux Seychelles. Un NOAEL de 1,3 µg/kg/j pour les effets sur le développement a été retenu.

Facteur d'incertitude : Un facteur de 10 est appliqué pour prendre en compte la variabilité au sein de la population.

$$TDI = 1,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j} \times 1/10 = 0,13 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j} \text{ (arrondi à } 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j})$$

Aux États-Unis, l'ATSDR (Agency of Toxic Substances and Disease Registry) a, quant à elle, établi en 2001 un niveau de risque minimum (MRL) de 3.10⁻⁴ mg/kg/j. Cette valeur a été tirée de l'étude de Davidson et coll. [1998]. Les doses ingérées ont été évaluées à partir des concentrations de mercure capillaire des mères (moyenne = 6,8 mg/kg), mais aucun effet significatif du mercure n'ayant été observé, la concentration la plus élevée de mercure capillaire, soit 15,3 mg/kg, a été choisie comme NOAEL. En utilisant un facteur de transposition mercure capillaire-mercure total sanguin de 250, la concentration critique de méthylmercure dérivée dans le sang est :

$$C = 1/250 \times 15,3 \times 1 / 1000 \times 1000 = 0,061 \text{ mg/l}$$

A partir des concentrations du sang maternel, un NOAEL de 0,0013 mg/kg/j a ainsi été déterminé.

Facteur d'incertitude : Un facteur de 4,5 (3 x 1,5) a été appliqué au NOAEL, pour produire une dose journalière tolérable (DJT)

$$DJT = 1,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j} \times 1 / 4,5 = 2,8 \cdot 10^{-4} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j} = 3 \cdot 10^{-4} \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$$

VII. ASPECTS CLINIQUES : ANALYSE DES LIENS DE CAUSALITE

1. Effets locaux

Les tatouages de la gencive, le galvanisme buccal, certaines formes de lichen plan ainsi que des sensations de brûlure de la bouche ou de la langue ont été attribuées à la présence d'amalgame dans la cavité buccale.

1.1. Les tatouages de la gencive

Des pigmentations localisées au niveau de la gencive au voisinage de restaurations à l'amalgame ont été décrites depuis de nombreuses années. Ces pigmentations correspondent à des dépôts métalliques liés à une corrosion galvanique des amalgames dentaires et autres restaurations dentaires. Les examens histopathologiques des biopsies de ces pigmentations montrent la présence de macrophages, de lésions granulomateuses, fibromateuses et inflammatoires [Veron, 1984 ; Forsell, 1998]. Seuls l'argent et le soufre ont été détectés par microanalyse [Veron, 1984]. Cependant, une autre équipe a révélé la présence de particules d'amalgames contenant du mercure, du zinc, du cuivre, mais aussi du selenium [Forsell, 1998]. Ces pigmentations qui vont du violet au brun sombre restent considérées comme des lésions bénignes de surcharge lysosomiales, surtout inesthétiques.

1.2. Le galvanisme buccal

Certains patients porteurs de restaurations métalliques, dont des amalgames, se plaignent de courants électriques intra-buccaux, de goût métallique, de sensations de brûlures de la bouche ou de la langue et parfois d'autres symptômes non spécifiques buccaux ou à distance.

Les symptômes buccaux peuvent être attribués à des phénomènes de corrosion et à la dissolution des ions métalliques dans la salive. Le diagnostic peut être posé à partir d'observations cliniques, et dans une certaine mesure, confirmé par la mesure du courant électrique intra-buccal. Dans une certaine mesure seulement car plusieurs études épidémiologiques montrent que les patients qui souffrent de galvanisme buccal ne présentent aucune différence dans la mesure des courants électriques par rapport au groupe témoin [Anusavice, 1993].

Bergdahl et coll. [1995], dans une étude chez les patients souffrant de sensations de brûlure de la bouche, montrent que 27 % sont guéris par traitement cognitif. Cette affection touche essentiellement les femmes, dans la majorité des cas, en période postérieure à la ménopause et présentant une anémie ferrique, une hypersensibilité au mercure et une forte incidence de troubles psychiques et psychosomatiques.

1.3. Les réactions lichénoïdes buccales (RLB)

Les relations étiopathogéniques entre les RLB et les amalgames ont été beaucoup étudiées. Parmi ces lésions, le lichen plan buccal (LPB) est bien caractérisé cliniquement et histologiquement. Lorsqu'elles sont atrophiques, ces lésions sont généralement blanches ou rouges, mais lorsqu'elles sont érosives, ulcéreuses ou vésiculeuses, le centre de la lésion est jaune et sa périphérie est rouge. Le LPB est une lésion de la muqueuse buccale localisée au voisinage proche d'une ou plusieurs obturations dentaires. Son développement est souvent associé à la présence d'une ou plusieurs obturations à l'amalgame. Les études bibliographiques montrent une corrélation entre le LPB et une sensibilisation au mercure. Des incertitudes subsistent sur l'étiologie de certaines RLB, mais l'amalgame semble jouer un rôle important dans le développement du LPB érosif. La dépose des amalgames entraîne, dans la majorité des cas, une amélioration ou une disparition des signes cliniques. En présence de RLB, il est recommandé cependant d'avantager la suppression des facteurs locaux irritatifs (plaque dentaire) et traumatiques (phénomène de Koebner) avant d'envisager la dépose des amalgames.

Afin d'évaluer la valeur diagnostic des patch tests à l'amalgame et au mercure inorganique, Dunsch et coll. [2003] ont effectué une étude qui a porté sur 134 patients présentant 467 RLB classées selon des critères cliniques et histologiques. Les résultats montrent :

- une amélioration chez 97 % des patients après la dépose des amalgames avec une guérison totale chez 30 % des patients. Par contre, en absence de dépose des amalgames, les améliorations ne sont observées que chez 7 % des patients ;
- une disparition de 60 % des lésions après dépose des amalgames ;
- un impact faible de la dépose des amalgames chez les patients présentant un lichen plan (LP) cutané associé ;
- une guérison totale plus fréquente chez les patients avec un patch test à l'amalgame positif que chez les patients avec un patch test négatif.

Les auteurs concluent que la dépose des amalgames est indiquée chez tous les patients porteurs de RLB symptomatiques associées à des amalgames et en absence de LP cutané.

Contrairement aux nombreux effets indésirables du mercure des amalgames dentaires, suspectés mais non prouvés, le rôle d'une sensibilisation à ce métal paraît important dans l'entretien, et peut-être l'apparition, d'un lichen plan buccal (LPB) [Koch et Bahmer, 1999 ; Laine, 1997 ; Martin, 2003 ; McGivern, 2000 ; Pang et Freeman, 1995 ; Pecegueiro, 1999 ; Wong et Freeman, 2003 ; Yiannias, 2000]. Le lichen est une pathologie dermatologique fréquente dans la population affectant souvent la muqueuse buccale. Son mécanisme demeure inconnu et son traitement s'avère souvent difficile. L'aggravation des lésions par des facteurs irritants est bien démontrée (phénomène de Koebner). La guérison spontanée est possible. De nombreuses publications, avant 1998, avaient déjà établi une relation entre le LPB et une sensibilisation immunologique au mercure. Depuis, ces données ont été confirmées par des études prospectives, portant sur un nombre de patients (80 à 120) suffisant pour en tirer des conclusions statistiques pertinentes [Laine, 1997 ; Martin, 2003 ; Wong et Freeman, 2003]. Selon les études, 16 à 64 % des patients ayant un LPB ont une sensibilisation au mercure, ce qui est un pourcentage très supérieur aux chiffres de la population générale estimés à environ 4 % [Wong et Freeman, 2003].

La corrosion de l'amalgame paraît un facteur de risque important pour la sensibilisation [Martin, 2003]. Ainsi, la présence d'un LPB chez un sujet ayant un amalgame dentaire, mérite que soit posée la question sur la responsabilité de cet amalgame [Yiannias, 2000]. Le bilan allergologique est basé sur des tests épicutanés (patch-tests) dont la lecture s'effectue 48h et 96h après et parfois même jusqu'à une à deux semaines [Koch, 1999]. En cas de positivité de ces tests, la question suivante est d'établir la responsabilité de l'amalgame et donc l'indication de sa suppression éventuelle. Les études prospectives permettent aujourd'hui d'affirmer que la probabilité d'une guérison du LPB, après suppression de l'amalgame, est d'autant plus élevée (entre 40 et 90 %), que l'amalgame est situé juste en regard du LPB [Koch, 1999 ; Laine, 1997 ; Wong et Freeman, 2003]. En revanche, si les tests cutanés sont négatifs et/ou si le LPB n'est pas en regard de l'amalgame, sa suppression est inutile puisque l'on sait, par ailleurs, que la guérison spontanée survient dans près de 20 % des cas. Il n'y a donc pas alors de justification à intervenir sur ces amalgames en l'absence des deux conditions précédentes (contiguïté et sensibilisation).

Il est intéressant de constater, dans la littérature scientifique récente, qu'une sensibilisation à d'autres métaux (nickel, or, zinc, etc) peut être considérée comme équivalente à celle du mercure. Cependant, les observations sont encore trop rares pour en tirer une conclusion définitive [Koch, 1999 ; Laine, 1997 ; Ido, 2002 ; Möller, 2002 ; Wöhrl, 2001]. Les tests épicutanés avec le ou les allergènes suspectés restent la méthode diagnostique de référence pour l'ensemble des pathologies reposant sur une sensibilisation de type IV, c'est à dire dépendante des lymphocytes T4 et T8, en l'absence de tout anticorps spécifique [Büdingner, 2000 ; Elves, 1977]. Certains auteurs ont proposé une technique in vitro, le test Melisa, qui consiste à prélever des lymphocytes du sang circulant et à les cultiver en présence de l'allergène suspecté (mercure ou autre allergène) [Stejskal, 1994 ; Valentine-Thorn et Schiwara, 2003]. En cas de sensibilisation, les lymphocytes prolifèrent en culture, ce qui se mesure par marquage radio-actif ou par analyse des substances (cytokines) libérées par ces lymphocytes activés (Elispot) [Lindemann, 2003]. La technique Melisa est connue depuis plus de 30 ans sous la dénomination de test de transformation lymphoblastique (TTL). Ce TTL a pratiquement été abandonné, dans ce domaine, en raison de son coût, de sa sensibilité et sa spécificité insuffisantes et des risques pour l'environnement des marqueurs radio-actifs. La sensibilité et la spécificité de ce test,

dans le cadre du mercure, n'atteint pas celle des tests épicutanés [Stejskal, 1994 ; Valentine-Thon et Schiwara, 2003 ; Lindemann, 2003]. De plus, les tests épicutanés permettent sans coût supplémentaire de tester simultanément un plus grand nombre d'allergènes dont les autres métaux et d'autres biomatériaux. Par analogie avec l'eczéma allergique de contact au nickel, sujet bien documenté dans la littérature, on peut considérer que la sensibilisation au mercure procède des mêmes mécanismes [Büdingner, 2000]. Une étude récente démontre que les lymphocytes TCD4⁺ circulants (sanguins) isolés chez des sujets non allergiques au nickel et cultivés en présence de métal prolifèrent in vitro, d'autant plus que le nombre de lymphocytes "régulateurs" (TCD4⁺-CD25⁺) est faible [Cavani, 2003]. Il paraît aussi établi que les lymphocytes TCD8⁺ sensibilisés sont les principaux responsables des lésions cutanées d'eczéma chez des sujets allergiques au nickel [Büdingner, 2000 ; Cavani, 2003]. La différence entre sujets non allergiques et patients allergiques au nickel paraît dépendre entièrement d'une anomalie des lymphocytes T "régulateurs" spécifiques du nickel chez les sujets allergiques [Cavani, 2003].

En conclusion, une sensibilisation au mercure des amalgames dentaires peut être associée à un LPB. En l'état actuel des connaissances, la suppression de l'amalgame, dans le but de guérir le lichen, n'est alors justifiée que si l'amalgame est situé directement en regard de la lésion muqueuse.

2. Effets systémiques

2.1. Effets rénaux

De 50 à 90 % de la charge en mercure de l'organisme transite par le rein, sous forme de mercure ionisé (Hg⁺⁺). Il peut s'y combiner de façon réversible à des metallothionéines avant d'être éliminé dans les urines [Zalups, 2000]. Une corrélation entre le mercure urinaire et le nombre d'amalgames est constamment retrouvée. L'analyse de fragments de ponction-biopsies rénales réalisées en vue d'une transplantation chez 36 donneurs sains suédois a tenté d'analyser l'influence du port d'amalgames en bouche et de la consommation de poissons sur la teneur en mercure du parenchyme rénal [Barregard, 1999] : cette concentration était plus élevée en présence d'amalgames (taux médian : 0,47 µg/g de rein, n = 20) qu'en leur absence (médiane : 0,15 µg/g, n = 6) ; le taux médian était de 1,2 µg/g chez des consommateurs fréquents de poisson (n = 2) et de 0,27 µg/g chez 8 sujets mangeant du poisson moins d'une fois par semaine.

2.1.1. Approche toxicologique

En 1998, une revue [Ekstrand, 1998] des risques potentiels de l'exposition au mercure des amalgames dentaires conclut à l'absence d'effet indésirable rénal, en se basant en particulier sur la mesure de marqueurs de la fonction rénale avant et après retrait des amalgames. Les auteurs citent un travail expérimental datant de 1995 chez le mouton, où une baisse du débit de filtration glomérulaire a été constatée mais sans anomalie à l'examen histologique des reins. Une même approche expérimentale a été menée chez le rat, ne montrant également pas de lésion histologique rénale [Galić, 1999].

Cependant, Mortada et coll. [2002] concluent dans une étude transversale portant sur 101 adultes en bonne santé à la possibilité d'une atteinte rénale liée à la présence d'amalgames dentaires. En effet, dans un groupe de 49 porteurs d'amalgames, ils constatent une augmentation statistiquement significative de l'excrétion urinaire d'albumine et de plusieurs marqueurs de la fonction tubulaire rénale. L'albuminurie est cependant trop faible pour être interprétée et reste dans des valeurs parfaitement normales (3,42 ± 2,21 vs 6,66 ± 1,74 µg/g de créatinine urinaire) ; les marqueurs tubulaires étudiés se trouvent eux aussi dans les limites de la normale (NAG : 2,2 ± 0,54 vs 3,01 ± 1,15 ; γGT : 24 ± 6,96 vs 32,94 ± 9,94 U/g de créatinine) et leurs augmentations sont trop minimes pour permettre de conclure à une atteinte rénale organique.

Enfin, la seule étude épidémiologique de grande envergure actuellement disponible [Bates, 2004] ne retient pas d'association entre le port d'amalgames et une insuffisance rénale : depuis 1918, l'armée néo-zélandaise dispose d'un service de soins dentaires qui lui est propre, centralisant et archivant les soins donnés et le suivi des personnes traitées. Bates et coll. rapportent les résultats de cette cohorte

de 29 680 personnes traitées de 1977 à 1997 dans des conditions permettant de connaître avec précision l'exposition aux amalgames dentaires. Cette étude rétrospective ne montre pas d'association entre la présence d'amalgames et des diagnostics de néphrite (RR 0,82 ; IC 95 % : 0,69 – 0,97), d'insuffisance rénale aiguë (RR 0,91 ; IC 95 % : 0,74 – 1,12) ou d'insuffisance rénale chronique (RR 0,80, IC 95 % : 0,74 – 1,12). Comme dans toutes les études rétrospectives, des biais sont possibles, en particulier dus à l'élimination d'observations incomplètes. Cependant, l'importance des effectifs et l'étroitesse des intervalles de confiance est rassurante sur la validité de ces résultats.

2.1.2. Approche immunologique

De longue date, il est connu que certaines souches de rats ou de souris développent une maladie auto-immune génétiquement déterminée avec dépôts intra-rénaux d'immun-complexes dans les semaines suivant la mise en place d'amalgames dentaires libérant du mercure. Une même observation a été faite chez des souris génétiquement sensibles avec des amalgames ne contenant que de l'argent. Plus récemment, Hultman et coll. [1998] ont comparé les réponses immunitaires à la mise en place d'amalgames (reproduisant la charge en métal apportée par des soins dentaires chez l'Homme) dans une souche d'animaux « sensibles » au mercure (rats Brown Norway) et une souche « résistante » au mercure (rats Lewis). Après 3 semaines, seuls les Brown Norway augmentent leurs taux plasmatiques d'IgE et présentent des dépôts d'immun-complexes (IgG et complément C₃) dans les glomérules rénaux et dans les parois des artérioles de divers organes.

Ce remarquable modèle expérimental fait poser la question du risque pour l'Homme de développer ces anomalies immunitaires lorsqu'il porte des amalgames dentaires libérant du mercure inorganique capté par le rein et qu'il est génétiquement prédisposé à développer ces réactions immunes. Plusieurs études ont recherché des marqueurs d'une sensibilisation au mercure susceptible de saisir cette prédisposition : l'étude de la prolifération lymphocytaire *in vitro* en réponse au HgCl₂ [Cederbrant, 1999] et la recherche d'une réactivité *in vitro* au HgCl₂ des lymphocytes de patients atteints de lésions buccales en contact avec des amalgames [Loftenius, 1999] n'ont pas permis de caractériser une réponse particulière à certains sujets. De même, la comparaison des réponses lymphocytaires au mercure chez des patients atteints ou non de divers symptômes, rassemblés sous le nom de « maladie des amalgames », ne montre pas de différence [Henderson, 2001].

2.1.3. Conclusions sur les effets rénaux

L'ensemble de ces données n'est pas en faveur d'une toxicité rénale des quantités de mercure libéré par les amalgames dentaires. Malgré la négativité des études cherchant à relier une pathologie immune à une sensibilisation au mercure, malgré l'absence d'événements rénaux qui puissent en suggérer la survenue en clinique, un rapport remis au gouvernement suédois en 2003 évoquait cependant la possibilité d'une prédisposition génétique à une réactivité anormale au mercure chez environ 1 % de la population [Berlin, 2003]. Cette notion apparaissait dans les recommandations de bon usage des amalgames dentaires émises en 1998 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Elle relève plus du principe de précaution que d'une réalité clinique.

2.2. Troubles neurocomportementaux

2.2.1. Le mercure des amalgames dentaires peut-il être responsable de maladies neurologiques ?

Aucune étude épidémiologique sur la population générale ne permet de définir un groupe à risque particulier pour l'effet neurotoxique de Hg⁰, contrairement au MeHg. A priori, le fœtus et le nourrisson constituent le groupe à risque. Le cerveau fœtal, apparaît plus sensible que celui de l'adulte en raison de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique en cours d'installation, et aussi parce que le cerveau fœtal est le siège d'une intense synthèse protéique très sensible à l'inhibition par le mercure. Les niveaux d'accumulation potentiellement dangereux dans l'espèce humaine ne sont pas connus.

Ask et coll. [2002] ont étudié les relations entre les niveaux d'accumulation du mercure inorganique et du méthylmercure dans le placenta, le sang du cordon et le sang maternel. Chez un groupe de 119 femmes de Stockholm ont été dosés le Hg inorganique ($Hg_0 + Hg(II)$) et le méthylmercure (MeHg) dans le placenta, le sang du cordon et le sang maternel. Les auteurs ont observé que la teneur de mercure inorganique du placenta augmente significativement avec le nombre d'amalgames ($p < 0,001$); tout en restant faible ($\sim 2 \mu g/kg$ pour 10 amalgames et plus) et sans signification toxicologique. La teneur en Hg inorganique du sang du cordon était très voisine de la teneur du sang maternel, mais il n'y avait pas de corrélation entre les teneurs de Hg inorganique et MeHg dans le placenta. Cette étude a démontré qu'une fraction du Hg inorganique - probablement sous forme Hg_0 - du sang maternel passe par diffusion la barrière placentaire et est ensuite distribuée dans l'organisme fœtal, notamment le cerveau. Par ailleurs, elle montre aussi que le mercure inorganique et le MeHg du sang fœtal ont des origines différentes.

2.2.2. Mercure des amalgames et troubles subjectifs divers

2.2.2. Mercure des amalgames et symptômes divers associés à des troubles psychiques

L'existence de troubles psychiques, de nature diverse, chez certains sujets « présumés sensibles » est d'analyse difficile. En effet, certains des effets imputés au mercure ne sont pas toujours retrouvés dans les expositions professionnelles et il n'y a, le plus souvent, pas d'indication par le biais des marqueurs classiques, du niveau d'imprégnation par le mercure, de sorte qu'aucune relation effet-dose ne peut être établie. Ces symptômes, que certains auteurs anglo-saxons qualifient de « maladie des amalgames », sont-ils réellement attribuables au mercure ou reflètent-ils des maladies somatiques non diagnostiquées ou des troubles psychiques ?

Bagedahl-Strindlund et coll. [1997] ont tenté de caractériser le profil psychiatrique et psychologique de personnes rapportant des troubles liés aux amalgames. Dans leur étude, 67 patients ayant consulté en 1992-1993 pour des symptômes qu'ils attribuent aux amalgames ont été comparés à 64 témoins recrutés aléatoirement parmi les habitants de Stockholm. Chez les « patients », on a observé un taux particulièrement élevé de troubles psychiques : troubles dépressifs ou anxieux, troubles psychosomatiques (89% vs 6%), ainsi que des traits de personnalité particulière : anxiété (somatique, sociale), tension musculaire, faible socialisation, irritabilité, culpabilité. De plus, fut constatée une fréquence accrue de dysfonctionnement de l'articulation temporo-maxillaire (33 % vs 9 %).

En Allemagne, Melchart et coll. [1998] ont étudié une cohorte de 6744 sujets d'âge moyen ayant consulté un praticien entre avril 1995 et août 1995. Pour chacun des 34 cabinets dentaires associés à l'étude, les 250 premiers patients ont répondu à un questionnaire regroupant 48 symptômes classés en 4 niveaux d'intensité (absent, léger, modéré ou sévère). Ayant commencé tardivement l'étude, certains cabinets n'ont pas atteint le nombre de 250 patients. Les résultats obtenus sur un sous-échantillon relativement homogène de 4787 personnes de 21 à 60 ans ont montré que près d'une personne sur cinq (19,5 %) rapportait plus de 20 symptômes avec une moyenne de 13,1 symptômes. Les symptômes les plus fréquemment rapportés étaient de l'irritabilité (50,7 %), de l'agitation (49,5 %), de la fatigue (46,4 %), et des maux de tête (45 %). Certains patients ont décrit des symptômes plus nombreux et plus intenses avant la dépose des amalgames. Toutefois, l'analyse statistique n'a pas montré de corrélation significative entre le nombre d'amalgames et le nombre, la nature, et l'intensité moyenne des symptômes rapportés.

D'autres études réalisées à la même époque n'ont pas révélé de relations entre 30 symptômes ou plaintes diverses. Ahlqwist et coll. [1999] n'ont pas trouvé, au sein d'une population de 1462 femmes d'âge moyen suivies pendant 20 ans, de relation entre le nombre de symptômes et de plaintes rapportées en 1974-75, 1980-81, et la concentration sérique de mercure. Par ailleurs, aucune association n'a été retrouvée entre le mercure sérique et l'incidence de pathologies majeures telles que l'infarctus du myocarde ($n = 87$), fatal ($n = 39$) ou non, les accidents vasculaires cérébraux ($n = 77$), le diabète ($n = 77$), ou les cancers ($n = 208$). Une corrélation négative significative ($p < 0,05$), a été observée entre le nombre de décès et la concentration du mercure dans le sérum.

Stromberg et coll. [1999] n'ont observé aucune augmentation de la prévalence de symptômes regroupés en 13 catégories à la suite de l'inhalation répétée d'air contenant des concentrations de Hg_0 de 0, 25, 50, 100 et 200 $\mu g/m^3$ (doses inhalées de 0,6, 1,2, 2,5, 5 et 10 μg) selon une séquence

d'exposition randomisée au sein d'un groupe de 39 sujets porteurs de plusieurs surfaces recouvertes d'amalgames ($m = 32,5 \pm 12,5$) et se considérant comme victimes de la « maladie des amalgames ».

Bailer et coll. [2001] ont tenté de comparer les symptômes somatiques et psychiques ainsi que la prévalence de certains troubles psychiques (trouble dépressifs et troubles somatoformes), et le fonctionnement psychologique au sein d'un groupe de 40 personnes s'estimant victimes des amalgames versus un groupe de 43 témoins n'ayant pas de plainte, mais présentant le même nombre moyen d'obturations à l'amalgame. Tous les sujets inclus dans l'étude ont subi un bilan odontologique, médical, une évaluation psychologique par un clinicien spécialiste et ont rempli plusieurs questionnaires psychiatriques. Une analyse de la concentration du mercure total du sang, de l'urine et de la salive a également été réalisée. L'analyse des réponses apportées par les patients et par les témoins à divers questionnaires d'évaluation psychiatrique, indique une différence significative au niveau des symptômes (somatiques, dépressifs, anxieux, de somatisation, obsessionnels), de la prévalence des troubles psychiques (troubles somatoformes), et du fonctionnement psychologique (sensibilité à l'environnement, sensation de faiblesse) chez les sujets du groupe incriminant l'amalgame (voir tableau VIII). Ces facteurs psychologiques étaient corrélés au nombre et à l'intensité des symptômes somatiques rapportés. De tels résultats suggèrent, selon les auteurs, que les patients faisant une relation entre leurs pathologies et l'amalgame présentent une tendance naturelle à la somatisation.

Tableau VIII. Comparaison de l'intensité des symptômes inexpliqués, des facteurs de risques psychologiques et des indicateurs d'imprégnation par le mercure chez des patients et des témoins (d'après Bailier et coll. [2001])

	Patients (n = 40) (m ± sd)	Témoins (n = 43) (m ± sd)	p
Symptômes (SLC-90-R) ¹			
score de somatisation	57,6 ± 13,6	45,7 ± 10,4	< 0,05 ²
score obsessionnel-compulsif	56,6 ± 11,6	47,1 ± 13,7	< 0,05 ²
score GSI ³	54,4 ± 12,6	46 ± 13,8	> 0,05 ²
score PSDI ⁴	57,8 ± 9,65	51,5 ± 11,9	> 0,05 ²
score PST ⁵	52,6 ± 12,3	45 ± 13,5	> 0,05 ²
score BDI ⁶	9,2 ± 6,5	4,7 ± 5,7	< 0,05 ²
score SOMS ⁷	13,5 ± 8,1	5,1 ± 3,8	< 0,05 ²
score d'anxiété (STAI) ⁸	58,1 ± 8,01	50,9 ± 9,81	< 0,05 ²
score de sensibilité à l'environnement (ESQ) ⁹	12 ± 4,81	7,58 ± 4,71	< 0,05 ²
score de sensation de faiblesse (CABAH 3) ¹⁰	9,1 ± 3,9	5,21 ± 3,29	< 0,05 ²
Hg sang (µg/l)	2,93 ± 2,90	2,64 ± 2,17	> 0,05 ¹¹
Hg urine (µg/g créatinine)	2,33 ± 2,80	2,24 ± 2,93	> 0,05 ¹¹
Hg salive (µg/l)	107 ± 97	100 ± 123	> 0,05 ¹¹

¹, SLC-90-R = Symptom Checklist-90-Revised ; ² comparaison multiples après analyse de covariance ; ³ GSI = Global Sensitivity Index ; ⁴ PSI = Positive Syndrom Distress ; ⁵ PST = Positive Symptom Total ; ⁶ BDI = Beck Depression Inventory ; ⁷ SOMS = Screening for Somatization Symptoms ; ⁸ STAI = State-Trait Anger Expression Inventory ; ⁹ ESQ = Environmental Sensitivity Questionnaire ; ¹⁰ CABAH 3 = Cognitions About Body And Health-Body Weakness ; ¹¹ test t de Student-Fisher

Gottwald et coll. [2001], ont étudié les paramètres toxicologiques, allergologiques, et psychologiques de patients se plaignant de leurs amalgames et les ont comparés à ceux des témoins présentant le même nombre d'obturations à l'amalgame mais n'ayant pas de plaintes. Un groupe de 40 « patients » et 40 témoins, appariés par le nombre d'amalgames et pour le sexe, ont subi un test cutané au mercure et aux autres métaux présents dans les amalgames (argent, cuivre, étain, zinc). Les participants ont renseigné des questionnaires psychiatriques (SCL-90 évaluant différents symptômes ; BDI évaluant les symptômes dépressifs) et ont été soumis à une évaluation clinique (entretien par un psychologue). De plus, les concentrations de mercure dans le sérum, l'urine de 24 heures et la salive ont été mesurées. Aucune différence entre les moyennes des concentrations de mercure des cas et

des témoins n'a été mise en évidence dans le sérum (0,65 µg/l vs 0,51 µg/l, $p > 0,05$) et l'urine (0,95 µg/l vs 0,95 µg/l, $p > 0,05$). La concentration du mercure dans la salive était significativement plus basse chez les cas que chez les témoins (39,5 µg/l vs 83,4 µg/l, $p < 0,05$) en raison de la présence de deux valeurs « aberrantes » dans ce dernier groupe. En revanche les fréquences des symptômes psychiatriques (de somatisation, obsessionnels, dépressifs, anxieux, hostilité, détresse), ainsi que de score de dépression et des troubles somatoformes de type somatisation étaient plus élevés chez les cas que chez les témoins ($0,001 < p < 0,01$). Les auteurs suggèrent que le traitement adéquat des patients présentant ces plaintes liées aux amalgames dentaires relève d'une psychothérapie ou d'un traitement psychiatrique.

Plus récemment, Zimmer et coll. [2002], ont comparé un groupe de femmes rapportant des symptômes estimés sévères ($n = 40$) à un groupe de femmes témoins ($n = 43$) présentant un nombre comparable d'amalgames (9 vs 9) et de surfaces amalgamées (18,5 vs 16, $p > 0,05$). Les concentrations de mercure dans le sang, l'urine et la salive ont été déterminées. Aucune différence significative n'a été notée entre les cas et les témoins pour la mercurémie (2,93 µg/l vs 2,64 g/l, $p > 0,05$), la mercuriurie (2,33 µg/g de créatinine vs 2,24 g/g de créatinine) et la concentration de mercure salivaire (107 g/l vs 100 g/l, $p > 0,05$). Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la teneur en mercure de la salive et les indicateurs habituels que sont d'une part la mercurémie, et d'autre part la mercuriurie.

Nerdrum et coll. [2004] ont eu pour objectif de comparer l'évolution dans le temps de la fréquence des symptômes somatiques et psychiques chez des personnes « présumées sensibles » ayant fait réaliser une dépose de tous leurs amalgames dentaires ($n = 76$), et chez des sujets suivis pour des troubles divers par des praticiens de médecine alternative ($n = 51$) ou par des praticiens de médecine conventionnelle ($n = 51$). Un quatrième groupe de sujets asymptomatiques ($n = 44$) porteurs d'un nombre identique d'amalgames et suivis par des dentistes constituait le groupe témoin. L'évaluation des symptômes a été réalisée par comparaison des scores de réponses à des questionnaires psychométriques standardisés (Eysenck Personality Questionnaire, General Health Questionnaire, Toronto Alexithymia Scale) renseignés par les sujets eux-mêmes. Sept ans après dépose des amalgames, les divers scores de symptômes rapportés par les sujets « sensibles », s'ils étaient plus faibles qu'avant dépose, n'étaient pas moins élevés que dans les deux groupes suivis pour des troubles divers en médecine conventionnelle ou alternative et demeuraient significativement plus élevés que pour le groupe témoin. Bien qu'étant seulement indicative du fait de sa méthodologie, notamment l'absence de randomisation, cette étude suggère que les symptômes rapportés par les sujets sensibles ne sont pas dus à la présence en bouche des amalgames.

Ainsi, les marqueurs validés de l'imprégnation mercurielle, plus particulièrement la mercuriurie, ne témoignent pas d'une accumulation plus importante du mercure chez les sujets symptomatiques. En revanche, les études rassemblées dans ce paragraphe indiquent que ces sujets, ayant en commun des traits psychologiques et comportementaux tels que l'anxiété et la somatisation, peuvent relever d'un examen médical spécialisé. Ces mêmes études se limitent à des comparaisons de groupes sans satisfaire à la méthodologie plus rigoureuse d'un essai clinique. Les conclusions qui en découlent ne peuvent faire état que de différences moyennes observées entre des échantillons de population et non à des relations de causalité. Les personnes « présumées sensibles » sont néanmoins bien caractérisées :

- elles présentent plus fréquemment des troubles psychiques avec anxiété et dépression ;
- ces personnes ont significativement plus de symptômes psychiatriques tels que : somatisation, symptômes obsessionnels, symptômes anxieux, symptômes dépressifs ;
- un certain nombre de fonctionnements psychologiques sont plus fréquents chez les personnes « présumées sensibles » : tension nerveuse, faible socialisation, irritabilité, sentiment de culpabilité, sensibilité à l'environnement, sensation de faiblesse.

2.3. Maladies neurodégénératives

2.3.1. Mercure des amalgames et sclérose en plaques

Bangsi et coll.[1998] ont étudié les facteurs de risque de la sclérose en plaques (SEP) dans la région de Montréal. Le groupe des cas comportait 200 sujets parmi les cas diagnostiqués de 1991 à 1994.

Pour 143 d'entre eux, les informations sur l'état dentaire ont été obtenues auprès des dentistes. Les sujets témoins (n = 202) ont été appariés aux cas par le sexe et par l'âge. Les sujets ont répondu à un questionnaire de 150 rubriques. Le nombre moyen d'amalgames n'était pas significativement différent entre les cas et les témoins (9,36 vs 8,91, $p > 0,05$). L'analyse de risque par la méthode des odd-ratios après ajustement selon l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et la consommation de tabac, n'a pas non plus mis en évidence d'association avec le nombre d'amalgames ou leur date de pose et la survenue d'une SEP.

McGrother et coll. [1999] ont réalisé une étude cas-témoins pour évaluer le degré d'association entre la SEP et la présence de caries dentaires et d'amalgames, chez des femmes âgées de 25 à 65 ans. Les cas (n = 39) présentaient un ensemble d'anomalies neurologiques, et un diagnostic probable ou définitif de sclérose en plaques établi par un neurologue. Les sujets témoins (n = 62) ont été tirés au sort parmi les patients du médecin généraliste de chacun des cas. Un bilan odontologique complet a été effectué et le statut de mercure a été déterminé par un dosage urinaire et un dosage sanguin. Le calcul des odd-ratios (OR) a montré que la SEP était faiblement associée (OR = 1,09, IC 95 % = [1,00 -1,18], $p = 0,049$) au nombre de caries, de dents manquantes, ou obturées mais pas au nombre d'amalgames considéré isolément (OR = 0,96, IC 95 % = [0,87-1,06], $p > 0,05$). Ces résultats sont à considérer avec prudence, compte-tenu du faible effectif étudié. Les valeurs moyennes de mercuriurie (1,65 $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour les cas vs 1,83 $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour les témoins, $p > 0,05$) et de mercurémie (8,91 nmol/l pour les cas vs 8,58 nmol/l pour les témoins, $p > 0,05$) ne différaient pas significativement entre les groupes. Cependant, chez les cas comme chez les témoins, la mercurémie était corrélée positivement au nombre de dents obturées par des amalgames ($p < 0,01$).

En Italie, Casetta et coll. [2001] ont réalisé une étude cas-témoin incluant 132 sujets atteints de SEP depuis moins de 16 ans et 423 témoins appariés par l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Aucun accroissement significatif lié au nombre de caries (OR = 1,4, IC 95 % = [0,6-3,3]) ou à celui des amalgames dentaires (OR = 1,04, IC 95 % = [0,54-2]) n'a été noté.

Bates et coll. [2004] ont réalisé la plus vaste étude épidémiologique, à ce jour, des effets de l'exposition au mercure des amalgames sur la mortalité. Sur une cohorte de 20000 personnes des forces armées néo-zélandaises dont l'histoire odontologique (soins dentaires, nombre et date de pose des amalgames) et médicale étaient connues avec précision, les causes de mortalité ont été analysées. Bien que soumis aux biais classiques des analyses rétrospectives et aux limitations liées aux caractéristiques démographiques de la cohorte (âge de sortie peu élevé), les résultats indiquent que les amalgames ne sont pas associés à un risque accru de mortalité par maladies rénales ou neurologiques. Toutefois, le risque relatif par amalgame de SEP est proche de la signification statistique (R = 1,24, IC 95 % = [0,99-1,53], $p = 0,06$).

L'implication du mercure libéré par les amalgames en tant qu'un des facteurs étiologiques de la SEP ne peut donc aujourd'hui être totalement exclue au vu des données épidémiologiques récentes. Ces résultats doivent être interprétés avec circonspection dans la mesure où, d'une part, la prévalence de la SEP est fortement liée à des facteurs génétiques, géographiques, environnementaux ainsi qu'à l'exposition à de nombreux agents pathogènes (notamment des virus et des bactéries) et, d'autre part, le rôle éventuel du mercure dans le phénomène de démyélinisation des neurones n'est pas établi.

2.3.2. Mercure des amalgames, performances cognitives et démence d'Alzheimer

L'atteinte du système nerveux central et du système nerveux périphérique ainsi que les manifestations de la toxicité neuro-comportementale de Hg_0 sont observées dans les expositions professionnelles, à long terme, pour des concentrations ambiantes excédant 20 $\mu\text{g/m}^3$ d'air. Trois types d'effets infra-cliniques sont observés : a) des symptômes psychosomatiques (insomnie, perte d'appétit, salivation), b) des modifications comportementales (fatigue, irritabilité, inattention) et c) des effets moteurs (perte progressive de la dextérité, de la coordination et de l'équilibre, tremor). Ces effets peuvent être accompagnés d'une perte progressive de la mémoire et des capacités logiques. La plupart des études concernent des expositions chroniques et élevées dans l'industrie (électrolyse des chlorures alcalins,

fabrication d'instruments au mercure, etc.) et sont associées à des valeurs de mercuriurie de 50 à 200 µg/l. On ne connaît pas encore le seuil au-delà duquel ces effets apparaissent.

- Performances cognitives :

Trois travaux ont porté sur les expositions professionnelles.

Meyer-Baron et coll. [2002] ont soumis à une méta-analyse 12 études sur un total de 44 publiées rapportant les résultats de 14 tests neuro-comportementaux. L'effectif rassemblé comportait 686 ouvriers exposés dans diverses industries et 579 témoins. Chez les exposés, la méta-analyse a montré des performances diminuées dans 8 épreuves sur 20, l'exposition au Hg⁰ affectant surtout l'attention, la mémoire et la précision des mouvements. Cet effet est apparu dose-dépendant. La mercuriurie moyenne associée à ces effets a été estimée entre 18 et 30 µg/g de créatinine, selon les épreuves, sans qu'un seuil puisse être établi. L'exposition chronique à Hg⁰ caractérisée à des niveaux d'excrétion urinaire inférieurs 35 µg/g créatinine¹, pourrait entraîner des altérations neuro-comportementales.

Echeverria et coll. [1998] ont étudié la relation effet-dose entre la mercuriurie et les réponses à une batterie de tests neuro-comportementaux ainsi qu'à des tests de coordination des mouvements et de dextérité, chez un groupe de sujets « exposés » constitué de 34 dentistes et 15 assistantes. Les participants ont répondu à un questionnaire d'évaluation de l'humeur et de divers symptômes. Le niveau d'exposition au mercure a été déterminé par la mercuriurie spontanée et la mercuriurie provoquée par l'acide DL-2,3-dimercapto-1-propanesulfonique ou DMPS (300 mg, per os). Les résultats indiquent que tous les effets neurotoxiques du mercure et les symptômes rapportés ne sont pas corrélés avec la même force à la mercuriurie spontanée ($m \pm sd = 0,9 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$) reflétant l'exposition récente ou à la mercuriurie provoquée ($9,1 \pm 6,9 \mu\text{g/l}$) considérée comme un indicateur de l'exposition à plus long terme. Les auteurs suggèrent que des effets du mercure, qu'ils qualifient de subtils, pourraient se produire pour des valeurs de la mercuriurie rencontrées au sein de la population générale ($< 5 \mu\text{g/g}$ de créatinine).

Ritchie et coll. [2002] ont réalisé en Écosse une enquête sur les effets de l'exposition au mercure chez les dentistes basée, d'une part, sur l'analyse d'un questionnaire de santé (maladies et symptômes rapportés) et, d'autre part, les résultats d'une batterie standard de 8 tests psychomoteurs. Un groupe de praticiens ($n = 180$) constituant le groupe « exposés » a été comparé à un groupe témoin constitué d'universitaires ($n = 180$). L'imprégnation du mercure a été caractérisée par la mercuriurie et la concentration du mercure total dans les phanères (cheveux, poils pubiens et ongles de la main et du pied). La mercuriurie chez les dentistes était en moyenne 4,2 fois plus élevée que chez les témoins (2,58 nmol/mmol de créatinine vs 0,37 nmol/mmol de créatinine, $p < 0,01$). Le groupe des dentistes a présenté une fréquence plus grande des troubles de la mémoire (25,9 % vs 9,4 %) et des maladies rénales (6,5 % vs 0,6 %, $p < 0,01$), mais ces effets n'étaient pas corrélés significativement à la mercuriurie. Dans 2 épreuves psychométriques sur 8, des scores inférieurs ont été observés chez les dentistes, mais cette différence a disparu après ajustement selon l'âge et le sexe. Les auteurs concluent que les troubles de la mémoire et les maladies rénales rapportées par les dentistes ne peuvent s'expliquer uniquement par l'exposition à Hg₀.

Dans le cadre d'une étude générale du vieillissement, Nitschke et coll. [2000] ont étudié la fréquence des altérations cognitives et des démences séniles chez des sujets âgés de 70 à 103 ans ($n = 300$) répartis en trois groupes de cent en fonction de l'état de la dentition (100 édentés, 100 non porteurs d'amalgames et 100 porteurs d'amalgames dentaires). Les résultats de 14 tests cognitifs ne différaient pas entre les trois groupes. Toutefois, les sujets porteurs d'amalgames dentaires ont montré des niveaux plus élevés de raisonnement et de connaissance que les sujets non porteurs d'amalgames et les sujets édentés. Sur les 35 cas de démence diagnostiqués, aucune différence n'a été observée entre les trois groupes en termes de fréquence et de sévérité. Cependant, l'effectif étudié est faible.

¹ cette valeur se situe en deçà des limites biologiques indicatives en Allemagne (100 µg/g de créatinine), en France (50 µg/g de créatinine) et correspond à la recommandation de l'ACGIH aux États-Unis (35 µg/g de créatinine)

- Maladie d'Alzheimer :

Saxe et coll. [1999] ont conduit une étude cas-témoin pour évaluer la relation entre la maladie d'Alzheimer, l'historique détaillé des amalgames (pose, réparation, retrait, section, surfaces obturées, position et durée en bouche) et l'accumulation de mercure dans le cerveau. Les cas et les témoins présentaient l'ensemble des critères histo-pathologiques de la maladie d'Alzheimer. Des dosages de mercure dans différentes aires cérébrales ont été réalisés par spectrométrie d'activation neutronique chez les cas (n = 68) et chez les témoins (n = 33). Aucune différence significative de statut dentaire, de nombre, de surface et de durée en bouche des amalgames n'a été observée entre les cas et les témoins (p > 0,05). Les cas et les témoins ne différaient pas non plus par la concentration de mercure dans le cerveau, à l'exception de la région olfactive (30,9 ng/g vs 14 ng/g, p < 0,05).

Compte tenu de l'âge de sortie de la cohorte, on ne peut tirer de conclusion de l'étude néo-zélandaise précédemment citée dans le cas de la démence d'Alzheimer et celui de la maladie de Parkinson [Bates, 2004].

Les résultats de ces études ne confirment pas l'hypothèse selon laquelle la présence d'amalgames faciliterait la détérioration des performances cognitives à long terme et la survenue de démence et, en particulier, la maladie d'Alzheimer.

3. Que penser de l'étude de Tübingen ?

- Field study on the mercury content of saliva, Krauss P, Deyhle M, Maier KH, Roller E, Weiss HD, Clédon Ph, Toxicological and environmental chemistry, 1997, 63, 29-46
- Une deuxième partie de l'étude aurait dû porter sur les aspects épidémiologiques en relation avec les accumulations de mercure mais cette partie n'a pas été publiée. Un document en version française intitulé « Etude de Tübingen concernant les amalgames dentaires première & deuxième partie signé du groupe de recherches en analyses de l'environnement de l'Université de Tübingen Dr E. Roller, Dr H.D. Weiss et K.H. Maier » a été porté à la connaissance du groupe de travail. A la suite de l'article, on trouve 23 pages numérotées correspondant à la seconde partie de l'étude sous le titre : « Relation entre la concentration en mercure dans la salive et des symptômes pathologiques déterminés ».

Dans la controverse scientifique vigoureuse autour de la toxicité du mercure libéré par les amalgames dentaires, l'étude de Tübingen tient une place centrale : elle est considérée par les détracteurs des amalgames comme une preuve épidémiologique indiscutable de leur nocivité. Quels sont les résultats obtenus et en quoi sont-ils utiles à l'évaluation des risques ?

Il n'est pas inutile de rappeler que quelques 20000 participants ont été recrutés par voie d'annonce dans un magazine (Eltern) en décembre 1995 et ont reçu le matériel de prélèvement ainsi qu'un questionnaire de santé moyennant le paiement d'un droit de participation à une association pour l'enfance, l'environnement et la santé (MOMO). Ce mode de recrutement inhabituel induit une sur-représentation des femmes (> 59 %), et, plus particulièrement, de celles en âge de procréer ; l'objectif initial de l'étude était, en effet, d'étudier les troubles de la fertilité-fécondité en relation avec la présence éventuelle de métaux lourds dans l'organisme. Les tranches inférieures à 25 ans et supérieures à 50 ans, pour lesquelles le nombre d'amalgames est en moyenne plus faible, sont fortement sous-représentées.

Par ailleurs, il n'est pas précisé clairement quels ont été les critères d'exclusion (pathologies préexistantes, traitements médicamenteux et exposition professionnelle ou de loisir au mercure, consommation d'alcool, de tabac, etc.). Aucune donnée sur les sources d'apport alimentaire de mercure (consommation de poissons et produits de la mer) n'est incluse dans le questionnaire fourni aux participants. L'absence de bilan odontologique détaillé constitue un défaut méthodologique majeur : les sujets ont déclaré eux-mêmes le nombre d'amalgames en bouche sur le questionnaire de santé. La nature des amalgames employés, les dates de pose ou de dépose ne sont donc pas connues. Le questionnaire de santé ne fait aucunement référence à l'hygiène buccodentaire.

Cette étude se divise en deux parties bien distinctes dont seule la première, qui rapporte la distribution des teneurs de mercure de la salive en fonction du nombre d'amalgames, a été publiée [Krauss., 1997]. Les résultats concernent 17351 sujets inclus parmi les 20000 sollicités, entre janvier et avril 1996. La présentation des données est faite sous forme de graphiques. Il n'y a pas de tableaux de valeurs joints indiquant les principaux paramètres de distribution des valeurs et le degré de signification statistique des résultats. Une relation étroite et quasi linéaire entre le nombre d'amalgames en bouche et les concentrations médianes de mercure salivaire avant et après mastication, est montrée – ce qui est attendu et confirmé par diverses études- mais ni le coefficient de régression ni les intervalles de confiance et de prédiction ne sont mentionnés, ce qui est paradoxal en raison de l'extrême variabilité des valeurs de mercure salivaire au sein de l'échantillon.

Il existe à l'heure actuelle un consensus international sur le fait que le mercure salivaire, surtout après stimulation par mastication, est un marqueur très peu informatif car soumis à une dispersion considérable. Il est, de plus, très mal corrélé aux autres indicateurs reconnus que sont les mercures sanguin et urinaire [Ekstrand, 1998 ; Ganss, 2000 ; Zimmer, 2003].

Les auteurs ont ensuite tenté d'évaluer l'apport de mercure pour la population adulte de l'étude en intégrant l'apport lié au mercure libéré dans la salive par les amalgames. Selon leur évaluation, 30 % des individus de la population étudiée dépasseraient la dose hebdomadaire tolérable (DHTP) du mercure « total » soit 300 µg/semaine et, pour 3,5 % d'entre eux, l'apport dépasserait trois fois la valeur de la DHTP. L'estimation de l'apport total de mercure d'origine environnementale hors amalgames (air + eau et boissons + aliments = 12 µg/jour) est raisonnable, mais le calcul de l'apport lié à la libération de mercure par les amalgames (fraction de l'air buccal inhalé + mercure salivaire) apparaît fortement surévalué. Les auteurs ont utilisé une valeur constante de débit de salive et de concentration de mercure salivaire pour les périodes sans mastication (22 heures/jour) et avec mastication (2 h/jour). Ils ont aussi ignoré que la DHTP prend en compte la forme chimique du mercure dans l'alimentation (mercure divalent (Hg II) fortement lié à des molécules organiques, complexes organiques du méthylmercure dans la chair des poissons ou d'autres produits de la mer) et non pas la forme élémentaire à l'état dissous ou sous forme de particules d'amalgames. La biodisponibilité du mercure des particules d'amalgames drainées par la salive est très faible. Lygre et coll. [1999] ont montré que près de 90 % du mercure salivaire après mastication était associé à des particules sédimentables par simple centrifugation à basse vitesse (3400 x g pendant 30 minutes). Ces résultats sont en accord avec ceux d'Engqvist et coll. [1998] qui ont montré qu'au moins 80 % des particules d'amalgames ingérées étaient retrouvées intactes dans les selles, alors que seulement 7 % du mercure était retrouvé sous forme de composés de Hg II dont le facteur d'absorption intestinale est inférieur à 10 %.

La seconde partie, non publiée à ce jour, traite de l'analyse des réponses au questionnaire de santé et tente d'établir la relation entre la fréquence de 30 symptômes, dont seulement 10 sont des effets cliniques rencontrés dans les expositions professionnelles au mercure élémentaire, et la teneur en mercure de la salive. Parmi ces 30 items, un seul item désigné comme « stérilité involontaire » concerne les troubles de la fertilité/fécondité, objectif initial de l'étude. Les réponses ont été analysées à l'aide de tests statistiques non paramétriques mais seule l'existence, ou non, d'une différence significative entre les neuf groupes d'âge ou bien d'une corrélation significative avec la concentration du mercure dans la salive après mastication est mentionnée, et non le niveau de signification ce qui rend impossible toute analyse des résultats présentés. Selon les auteurs, la concentration de mercure salivaire est en relation avec la fréquence des symptômes au niveau de la cavité buccale, du système nerveux central et du tractus gastro-intestinal. Toujours selon les auteurs, le point fort de leur étude repose sur l'utilisation du mercure salivaire et non du nombre d'amalgames car le mercure salivaire est une valeur inconnue des sujets au moment où ils remplissent les questionnaires ce qui empêche tout biais. En fait, ce biais existe bien car les patients connaissent leur nombre d'amalgames puisqu'ils les ont comptés et l'étude a montré une parfaite relation entre le mercure salivaire et le nombre d'amalgames. Ainsi, si les patients sont influencés par leur nombre d'amalgames et surestiment leurs symptômes, on retrouvera ce biais quand on reliera le mercure salivaire et les symptômes. Ceux qui auront déclaré plus de symptômes parce qu'ils ont plus d'amalgames sont ceux qui auront aussi les taux de mercure les plus élevés (en moyenne).

Un questionnaire additionnel a été envoyé aux 348 personnes parmi les 20000 sollicitées ayant déclaré ne porter aucun amalgame. Parmi celles-ci, 230 avaient fait déposer leurs amalgames. Dans

50 % des cas les symptômes rapportés n'étaient pas améliorés et dans 11 % des cas, ils étaient aggravés, ceci étant lié selon les auteurs, aux pratiques insuffisantes des dentistes lors de la dépose.

En conclusion, cette étude qui souffre d'insuffisances méthodologiques majeures, n'a qu'une utilité marginale pour l'appréciation du risque lié à la libération de mercure par les amalgames dentaires. Les résultats, non publiés dans une revue scientifique, mettant en relation des symptômes avec la présence d'amalgames dentaires, n'apportent pas la preuve du caractère dangereux de ces derniers.

4. Chélation et exposition au mercure des amalgames

La chélation peut-elle avoir un intérêt thérapeutique dans le cas de l'exposition au mercure libéré par les amalgames ?

Le sel de sodium de l'acide DL-2,3-dimercapto-1-propanesulfonique ou DMPS (n° CAS 4076-02-2) et l'acide *meso*-2,3-dimercaptosuccinique ou DMSA (n° CAS 304-55-2) sont deux dithiols connus pour former des complexes stables avec des ions métalliques toxiques comme Hg(II), mais aussi As(III), et Pb(II). Ils se lient également avec des ions métalliques divalents à caractère indispensable tels que Cu(II) et Zn(II).

Il est admis qu'environ 80 % de Hg⁰ atteignant l'alvéole pulmonaire est absorbé au niveau de la membrane des pneumocytes du fait de son caractère lipophile. Dans le compartiment sanguin Hg⁰ est oxydé rapidement en Hg(II) par la catalase des globules rouges. Une fraction seulement de mercure inhalé sous forme de vapeur est susceptible de passer la barrière hémato-encéphalique pour s'accumuler dans le cerveau sous forme de complexes stables (R-Hg-R') avec des ligands tels que les thiolates (R-S⁻). Pour que la chélation soit efficace, il faut non seulement que l'agent chélateur ait une affinité supérieure vis à vis d'Hg(II) que ces ligands biologiques, mais aussi qu'il puisse atteindre les organes et sites intracellulaires de fixation d'Hg(II) en quantité suffisante, avant que le complexe ne soit excrété dans le milieu extracellulaire.

On considère que le DMPS, ligand le plus utilisé en cas d'intoxication aiguë, ne pénètre pas dans le cerveau en quantité suffisante pour abaisser significativement la concentration du mercure inorganique en cas d'exposition chronique chez le rat [Aposhian, 1996 ; Pingree, 2001].

Schuurs et coll. [2000] ont administré à un groupe de 120 patients, rapportant un ou plusieurs symptômes attribués à la présence d'amalgames, du DMPS (300 mg per os) ou un placebo. La mercuriurie et la concentration plasmatique du mercure ont été mesurées avant et après traitement. Aucune différence entre la mercuriurie médiane des sujets symptomatiques et des sujets asymptomatiques n'a été mise en évidence avant (1,7 vs 1,5 µg/g de créatinine, p > 0,05) et après administration de DMPS (6,1 vs 5,9 µg/g de créatinine, p > 0,05). Aucune différence de concentration plasmatique de mercure n'a été notée avant ou après traitement, que les sujets aient été symptomatiques ou non. L'administration de DMPS n'a donc pas permis de discriminer les patients symptomatiques des autres. Par ailleurs, des effets indésirables ont été signalés chez 42 % de sujets traités au DMPS et 27 % des sujets du groupe placebo.

Vamnes et coll. [2003] ont évalué l'excrétion de mercure dans l'urine induite par le DMPS chez de sujets porteurs amalgames rapportant ou non des troubles. L'étude comportait, 19 sujets n'ayant jamais porté d'amalgames, 21 sujets porteurs asymptomatiques d'amalgames, 20 sujets porteurs d'amalgames rapportant des troubles et 20 sujets ex-porteurs d'amalgames, la dépose étant intervenue 31,5 mois en moyenne avant l'étude. Tous les sujets ont reçu du DMPS par voie intraveineuse (2mg/kg). La mercurémie et la mercuriurie ont été mesurées 30 min après, durant la période 2 h - 24 h après l'injection. Chez les sujets n'ayant jamais porté d'amalgames, la mercurémie de base était plus faible que chez l'ensemble des porteurs d'amalgames. L'injection de DMPS a entraîné une baisse rapide de la mercurémie de 24 à 30 %, de même amplitude dans les différents groupes de sujets porteurs d'amalgames. Les quantités excrétées dans l'urine par les sujets asymptomatiques et par les sujets symptomatiques ne différaient pas significativement.

Si la mercuriurie était plus élevée chez les porteurs d'amalgames – fait régulièrement constaté - elle ne l'était pas davantage chez les sujets symptomatiques que chez les sujets sains. Selon les auteurs,

une fraction très minoritaire du Hg excrété rapidement après administration de DMPS provient du compartiment sanguin (sérum), l'essentiel provenant du rein.

Ces deux études montrent que la mercuriurie provoquée par l'administration de DMPS ne permet pas de discriminer les porteurs d'amalgames symptomatiques des autres. Par ailleurs, le mercure chélaté semble être majoritairement d'origine rénale ; il est donc douteux que l'administration de DMPS puisse faire baisser la charge de mercure d'autres organes cibles, en particulier le cerveau et faire régresser des troubles neurologiques.

En outre, l'utilisation d'un chélateur, qui n'est pas dénuée de risque, n'est pas validée dans cette situation par une autorisation de mise sur le marché (AMM).

VIII. DONNEES REGLEMENTAIRES NATIONALES ET INTERNATIONALES

Actuellement, les amalgames dentaires sont disponibles et employés dans tous les pays du monde. Dans la mesure où ils sont appliqués à l'homme à des fins médicales, ils sont des dispositifs médicaux. En application de la règle 8, alinéa 3, de l'annexe IX de la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux, les amalgames dentaires sont des dispositifs médicaux de classe IIa. Pour l'apposition du marquage CE, le fabricant doit faire intervenir un organisme notifié, organisme européen indépendant.

1. L'amalgame dentaire en Europe

L'utilisation des amalgames à des fins de soins dentaires ne fait l'objet d'aucune interdiction formelle. Cependant, 4 états de l'Union européenne ont pris des dispositions limitant l'utilisation de l'amalgame dentaire. Ces restrictions sont essentiellement fondées sur des motifs environnementaux. Il s'agit de l'Allemagne, du Danemark, de la Norvège et de la Suède.

Les recommandations sont globalement les mêmes, les contre-indications d'usage concernent les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les patients souffrant de troubles rénaux.

En avril 2002, le gouvernement suédois a chargé un « special investigator » de proposer des mesures afin de faire avancer les connaissances sur les problèmes de santé liés aux amalgames. Cet investigateur devait notamment faire une synthèse des données récentes, c'est-à-dire de novembre 1997 à novembre 2002. Cette analyse venait en complément de celle effectuée en 1997 par le Swedish Council for Planning and Coordination of Research. L'ensemble de ce travail a été confié à Maths Berlin, Professeur Emérite ayant dirigé le groupe de travail de l'OMS sur le mercure inorganique en 1991, dont les conclusions ont été présentées devant une commission chargée de faire des critiques et commentaires à la suite desquels le présent rapport a été rédigé sous la signature de Maths Berlin. L'étude bibliographique a porté sur 936 références sélectionnées par Medline parmi lesquelles environ 700 ont été retenues après lecture du résumé.

A maintes occasions, le gouvernement suédois a exprimé son intention d'interdire l'utilisation des amalgames mais une telle interdiction n'a pas été mise en œuvre. Depuis le 1^{er} janvier 1999, les caisses suédoises d'assurance maladie ne remboursent plus les obturations dentaires à l'amalgame. Cette volonté a été renforcée par les conclusions de Maths Berlin de la « Dentalmaterial Kommission ». En effet, les conclusions publiées dans son rapport datant du 6 février 2003 intitulé « Mercury in dental filling materials- an updated risk analysis in environmental medical terms » [Berlin, 2003] sont défavorables aux amalgames dentaires.

On notera que dans les arguments soutenant la conclusion de M. Berlin, la plupart des points démontrés ou même seulement probables se rapportent à des études menées chez des personnes soumises à une exposition professionnelle (l'exposition ancienne pouvant être sous-estimée). Les autres points relèvent soit d'études *in vitro* soit menées chez l'animal. Dans les 2 cas, les expositions sont supérieures à celles observées chez les porteurs d'amalgames. Enfin, certains points sont des constats dont on ne peut déduire aucun argument de prédiction de la toxicité des amalgames. La conclusion tranche notablement avec le corps du rapport qui est beaucoup plus nuancé : à plusieurs reprises M. Berlin reconnaît l'absence de preuve de l'implication des amalgames mais ceci disparaît totalement dans la conclusion. Il s'agit donc plus d'une recommandation de suppression extrapolée à partir de la toxicité connue du mercure.

Le rapport de Maths Berlin est le seul à condamner sans nuance l'utilisation des amalgames dentaires alors que tous ceux publiés ces dernières années par les différentes instances nationales y sont favorables et ne déconseillent leur usage que pour des situations particulières (femme enceinte, insuffisance rénale par exemple).

1.1. Positionnement de la Commission européenne

Dès 1994, sous l'influence des mesures prises par la Suède et l'Allemagne, la Commission européenne a souhaité examiner les risques sanitaires éventuels associés à l'amalgame dentaire. Si un consensus est obtenu sur l'utilisation de l'amalgame, alors pourrait être prise une décision réglementaire à l'échelle de la communauté sur son usage. Dans un espace où les dispositifs médicaux circulent librement, ces produits doivent faire l'objet d'une même approche réglementaire, ainsi un produit ne peut être interdit dans un pays et autorisé dans les autres. En application des dispositions européennes, la décision finale de la Commission européenne sur la question aura force de loi pour tous les pays.

Un rapport réalisé par un groupe de travail ad hoc sur l'amalgame dentaire mandaté par la Commission européenne a été publié en 1998 [Commission européenne, 1998]. Les conclusions résumées sont les suivantes :

- le mercure libéré par les amalgames ne présente pas de risque inacceptable pour la population générale ;
- les concentrations de mercure associées aux amalgames dentaires mesurées dans les tissus, le sang et les urines sont très en deçà des niveaux des effets toxiques systémiques dose-dépendants ;
- les réactions locales à l'amalgame dentaire et aux autres matériaux de restauration peuvent certes se produire mais sont relativement rares ;
- aucune évidence scientifique n'a pu démontrer des effets néfastes de l'amalgame sur la fertilité ou la santé pré- et postnatale. Des précautions d'usage sont à prendre avec l'utilisation de tous les matériaux dentaires pendant la grossesse ;
- aucune indication de remplacement d'une obturation à l'amalgame n'a pu être établie excepté dans le cas d'un diagnostic confirmé d'allergie à ce matériau.

Les recommandations sont la poursuite des recherches sur la dégradation des amalgames, l'identification des groupes à risques, l'évaluation des matériaux alternatifs à l'amalgame et l'amélioration de la coopération entre les différents centres de recherche.

D'une manière plus générale, sur le mercure, la Commission européenne a publié, le 28 janvier 2005, une communication expliquant sa stratégie [Commission européenne, 2005]. Les buts de la Commission sont de :

- réduire les émissions de mercure ;
- réduire la mise en circulation du mercure dans la société en jugulant l'offre et la demande ;
- déterminer le devenir à long terme des excédents de mercure et des réservoirs de mercure de la société (produits encore en usage ou stockés contenant du mercure) ;
- prévenir l'exposition au mercure ;
- améliorer la compréhension de la problématique du mercure et de ses solutions ;
- soutenir et encourager les initiatives internationales dans le domaine du mercure.

Concernant le mercure des amalgames dentaires, la Commission écrit :

- « La principale source d'exposition au mercure pour la majorité de la population des pays développés réside dans l'inhalation de la vapeur de mercure provenant des amalgames dentaires. Quant à l'exposition au méthylmercure, elle est liée le plus souvent au régime alimentaire. Le méthylmercure s'accumule et se concentre surtout dans la chaîne alimentaire aquatique, rendant particulièrement vulnérables les populations à forte consommation de poisson et de fruits de mer. »
- « Certains États membres considèrent les amalgames dentaires comme une source importante d'émission de mercure, notamment par l'intermédiaire de la chirurgie dentaire et de la crémation. Le traitement des déchets d'amalgames dentaires est régi par la législation communautaire relative aux déchets.
Action 4. La Commission dressera en 2005 un bilan de la mise en œuvre par les États membres des règles communautaires relatives au traitement des déchets d'amalgames dentaires et prendra ensuite les mesures qui s'imposent pour en assurer une application correcte. »

- « Dans la mesure où l'industrie du chlore et de la soude abandonne progressivement l'usage du mercure, les amalgames dentaires sont appelés à devenir la principale utilisation du mercure dans l'UE. Il convient, dès lors, de réexaminer la question des substituts possibles. La question est d'autant plus importante que les États membres peuvent encourager les substituts, mais que les dispositions relatives aux amalgames dentaires dans la directive concernant les dispositifs médicaux limitent la possibilité d'adopter des mesures restrictives à l'échelon national.
Action 6. À court terme, la Commission demandera au groupe d'experts «Dispositifs médicaux» d'évaluer l'utilisation du mercure dans les amalgames dentaires et demandera l'avis du Comité scientifique des risques sanitaires et environnementaux, afin de pouvoir se prononcer sur l'opportunité de nouvelles mesures législatives. »

1.2. La réglementation en France

En France, la réglementation de l'usage du mercure est ancienne mais, jusqu'à très récemment, ne portait pas sur l'amalgame dentaire. Cette réglementation a évolué d'abord de façon indirecte puis explicite. L'arrêté* ministériel du 30 mars 1998 ne réglemente pas l'usage de l'amalgame, mais seulement les déchets d'amalgame en imposant aux cabinets dentaires de se doter d'un séparateur destiné à collecter de tels déchets. Le 18 mai 1998, le CSHPF a émis un avis relatif à l'amalgame dentaire dans lequel il formule des recommandations pour les patients, les professionnels et les pouvoirs publics. La première réglementation spécifique a été adoptée par décision* de l'Afssaps du 14 décembre 2000 qui impose l'utilisation des amalgames conditionnés en capsules prédosées.

Le Sénat et l'Assemblée nationale en session ordinaire du 6 avril 2001 ont adopté un rapport sur les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé présenté par l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques [Miquel, 2001]. Les principales conclusions de l'Office sont que :

- l'Office ne peut que confirmer que la grande majorité des études internationales consacrées à l'amalgame dentaire dénie les effets néfastes, sur la santé des patients, des doses de libération de mercure. L'Office regrette que la poursuite des débats sur ce sujet sort, parfois, du strict champ scientifique ;
- l'Office rappelle que la diffusion de certaines études sur Internet ne peut, en aucun cas, suffire à leur conférer une légitimité. L'Office appelle à une grande vigilance quant aux études qui n'ont jamais été cautionnées par un comité de lecture, voire même, cas rarissime, ont été refusées par l'Université ;
- l'Office regrette, toutefois, que cette question sur la nocivité éventuelle de l'amalgame soit trop souvent considérée, par un grand nombre de professionnels, comme anecdotique ou fantaisiste. De nombreux témoignages concordants sur l'amélioration apportée ou ressentie après la dépose des amalgames doivent être considérés ;
- l'Office considère que les deux matériaux, amalgame et composite ont leur place dans les modes de traitement des caries dentaires ;
- l'Office souhaite que la pose d'amalgame soit réservée aux cas qui ne peuvent être traités par des composites, c'est à dire pour lesquels les risques sont supérieurs aux bénéfices (traitement des grandes cavités) ;
- l'Office déplore que les inconvénients de l'amalgame soient, le plus souvent, occultés. L'Office n'exclut pas que la pose d'amalgame ait été dictée par des considérations éloignées du seul critère thérapeutique. L'Office s'inquiète des recommandations de pose d'amalgames lorsque le praticien est "pressé" ;
- l'Office rappelle que les composites ne peuvent être considérés comme de purs produits de substitution de l'amalgame. Ses changements fréquents sont le signe d'une technique hésitante. Le principe de précaution devrait s'appliquer autant pour le composite dont on ne connaît pas tous les effets secondaires possibles, que pour l'amalgame, technique éprouvée ;
- le choix en faveur des composites ne peut aller jusqu'à proposer le remplacement des amalgames anciens par de nouveaux composites. La pose et la dépose d'amalgames sont deux moments critiques, de nature à libérer des vapeurs mercurielles préjudiciables à la santé du patient.

* = documents disponibles au chapitre XVI.

L'Académie nationale de médecine s'est également préoccupée par le sujet et a publié un rapport* le 1^{er} avril 2003 qui reprend les conclusions du CSHPF avec des recommandations destinées aux professionnels et aux patients [Boudène, 2003].

Recommandations pour les patients

- Utilisation exclusive des amalgames non gamma 2.
- Utilisation exclusive des amalgames sous forme de capsules prédosées.
- Proscrire l'emploi d'une condensation à ultrasons.
- Eviter pose et dépose d'amalgame chez la femme enceinte ou allaitante.
- Eviter la pose d'un amalgame au voisinage d'autres restaurations métalliques.

Recommandations pour les professionnels

- L'interdiction de l'emploi des amalgames dentaires ne se justifie pas.
- Le retrait systématique des amalgames en bouche ne se justifie pas.
- C'est un matériau de choix en cas de forte prévalence carieuse chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune.
- Son retrait se justifie en cas de lésion lichénoïde.

2. L'amalgame dentaire dans le reste du monde

2.1. L'Organisation mondiale de la santé et l'amalgame

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a organisé, en mars 1997, une rencontre internationale d'experts à Genève. Les principales conclusions du document publié en 1997 [OMS, 1997] sont les suivantes :

- l'amalgame dentaire est considéré comme sûr et efficace ;
- le risque d'effets iatrogènes est très faible pour tous les matériaux de restauration et n'est pas plus élevé pour l'amalgame que pour les matériaux à base de résine ;
- il n'existe aucune preuve scientifique indiquant que des symptômes généraux peuvent être soulagés en remplaçant des obturations à l'amalgame par d'autres biomatériaux ;
- l'utilisation d'amalgame dentaire chez les enfants et les femmes enceintes est déconseillée.

2.2. La réglementation aux Etats Unis et au Canada

Les Etats-Unis d'Amérique ont activement élaboré puis appliqué une politique sur l'amalgame dentaire qui n'exige ni la restriction de son utilisation ni sa recommandation en se fondant sur un rapport [United States Public Health Service, 1993] qui comprend un bilan complet des avantages et des risques de l'amalgame dentaire et des matériaux de restauration de remplacement. Le Service de santé publique (Public Health Service) des Etats-Unis réitère, depuis de nombreuses années, ses conclusions sur la non existence de preuves scientifiques qui justifieraient de limiter, voire de supprimer, l'usage clinique de l'amalgame dentaire ou encore de recommander le remplacement des obturations à l'amalgame existantes sauf s'il existe des signes évidents d'allergie ou d'intolérance chez les patients.

L'Association dentaire américaine a publié dans *Lancet* en décembre 2002 des recommandations sous le titre « Should amalgam fillings be removed ? » [Folwaczny et Hickel, 2002] :

- la dépose systématique des restaurations à l'amalgame ne doit pas être réalisée sous prétexte d'une éventuelle participation de ces matériaux à une pathologie systémique ;
- les matériaux de substitution (or, composite) peuvent également avoir des effets toxiques et génotoxiques.

La Conférence de consensus de dentisterie pédiatrique qui s'est tenue les 15 et 16 avril 2002 à San Antonio au Texas a émis les conclusions selon lesquelles la littérature dentaire soutient l'innocuité et l'efficacité des amalgames dentaires dans toutes les tranches de la population. Et plus encore, elle soutient l'utilisation de l'amalgame dans les cas suivants:

- restauration de classe I des dents temporaires et permanentes,
- restauration de classe II des molaires temporaires et permanentes ainsi que des prémolaires,
- restauration de classe V des dents temporaires et permanentes postérieures.

La question de l'amalgame dentaire a attiré l'attention générale au Canada suite à la publication d'un rapport par le Bureau des matériels médicaux de santé en 1995. Le « rapport Richardson » qui préconisait de restreindre l'usage de l'amalgame pour prévenir les effets nocifs du mercure a fait l'objet de nombreuses critiques du fait des méthodes et sources de données utilisées dans les principaux calculs des doses absorbées. La réaction a été la publication, en 1996, d'un rapport et d'un énoncé de principe par Santé Canada sur l'innocuité des amalgames dentaires, assorti de restrictions recommandant d'éviter son emploi lorsque cela est possible pour la restaurations des dents temporaires, chez la femme enceinte et chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale.

Le Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec a publié un rapport en 1997 [Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec, 1997]. Les conclusions sont :

- les données actuelles ne permettent pas de déterminer si l'amalgame dentaire représente un risque significatif pour la santé de la population, excepté dans des cas relativement rares d'allergie ou d'hypersensibilité à l'amalgame ;
- les avantages éventuels d'un retrait des amalgames intacts et de leur remplacement par d'autres matériaux sont très incertains. En outre, les effets indésirables éventuels des matériaux de remplacement ne sont pas bien définis ;
- le recours plus important à des pratiques dentaires préventives et conservatrices devrait être encouragé pour réduire l'exposition inutile au mercure qui découle des amalgames dentaires.

En conclusion, l'utilisation de l'amalgame a fait l'objet de peu de restriction à travers le monde comme le confirme Burke [2004] dans le tableau IX.

Tableau IX. Position réglementaire de l'amalgame selon les gouvernements et/ou les agences représentatives de plusieurs pays :

Pays Nom de l'agence	Commentaires des gouvernements ou de l'agence représentative
Allemagne Bundesministerium für Gesundheit	L'amalgame contient du mercure et d'autres métaux. Les produits doivent répondre aux exigences essentielles, réglementées, et reconnues par tous les pays de l'Union européenne. Actuellement l'institution fédérale pour les médicaments et les produits médicaux n' a pu justifier la suspicion que le mercure des amalgames présente une influence négative sur la santé. Chez les femmes enceintes, les soins de restaurations doivent être évités. Chez les femmes enceintes en cours de traitement, les amalgames ne devraient pas être posées ou déposées. Sur le sujet, il n'y a aucune preuve que le mercure des restaurations d'amalgame de la mère pourrait causer un risque pour la santé de l'enfant. Les atteintes rénales importantes représentent une contre-indication relative pour l'utilisation de l'amalgame.
Angleterre Department of Health, London	L'amalgame est un dispositif médical et relève donc de la réglementation des dispositifs médicaux. Tous les dispositifs doivent répondre à des exigences de sécurité. Une manière est de se conformer aux normes techniques harmonisées. Il n'y en a aucune pour l'amalgame dentaire.
Australie Australian Dental Council (CDA)	Le CDA n'a pas une politique, en tant que telle, spécifique à l'utilisation de l'amalgame dentaire.

Danemark Danish Environmental Protection Agency	Les obturations à l'amalgame sur des molaires sont permises jusqu'à nouvel ordre.
Etats-Unis Food and Drug administration (FDA)	La FDA et d'autres organismes des Etats-Unis continuent d'étudier la sécurité de l'amalgame utilisé dans les restaurations dentaires. Aucune étude scientifique valide n'a jamais prouvé que les amalgames présentent un risque pour les patients, excepté quelques rares cas d'allergie.
Finlande National Institute for Medicine, Medical Devices, Helsinki	Aucune réglementation spécifique. Aucune donnée exacte sur l'utilisation des amalgames, mais seulement quelques chiffres disponibles. Sur 4000 clients d'un fournisseur majeur, seulement 50 clients commandent des amalgames.
Irlande Dental Council, Dublin	Il n'y a aucune loi ou règlement spécifique concernant l'utilisation de l'amalgame dentaire en Irlande.
Japon Japan Dental Association	Le Japon n'a aucune réglementation interdisant ou limitant la pose des restaurations dentaires d'amalgame. En raison de l'utilisation répandue des résines composites, les amalgames ne sont plus actuellement beaucoup utilisés.
Norvège Norwegian Directorate for Health and Social Welfare	Les guides proposés encouragent les dentistes à réduire au maximum l'utilisation des amalgames en employant des alternatives autant que possible. Le désir de réduire l'utilisation des amalgames n'est pas basé sur un fait particulier mais sur une évaluation globale et une expérience acquise depuis 1991.
Suède National Board of Health and Welfare, Stockholm	Puisque l'amalgame est un produit marqué CE par un organisme notifié de l'union européenne, il n'y a pas de réglementation spécifique concernant son utilisation en Suède. Cependant, le gouvernement suédois a supprimé l'amalgame du système de remboursement. Il existe, de plus, un accord entre les fournisseurs de produits dentaires et le ministère des affaires sociales de ne pas employer l'amalgame sur des patients âgés de moins de 20 ans. L'office national de la santé et du bien-être recommande de ne pas déposer des restaurations d'amalgame pendant la grossesse.

IX. REGLES D'HYGIENE DU CABINET DENTAIRE

Afin de limiter au maximum la concentration de mercure dans l'atmosphère des cabinets dentaires, les règles d'hygiène et les bonnes pratiques suivantes doivent être respectées :

- 1 Le stockage des capsules d'amalgames doit se faire dans un endroit frais et ventilé.
- 2 Travailler dans des locaux ventilés. Le cabinet dentaire doit être aéré plusieurs fois dans la journée. En cas de ventilation mécanique contrôlée (VMC), les bouches d'aération d'air propre doivent être situées dans les zones dites protégées et les bouches d'extraction d'air vicié, au dessus des zones potentiellement contaminées.
- 3 Les matériaux de revêtement des locaux (sols, murs, plafonds) doivent être facilement lessivables et non poreux. Les matériaux textiles ainsi que l'utilisation des aspirateurs ménagers dans la salle de soins sont à proscrire.
- 4 En application de l'arrêté du 30 mars 1998 relatif à l'élimination des déchets d'amalgames issus des cabinets dentaires, les déchets solides et liquides d'amalgames dentaires sont séparés des autres déchets dès leur production. Les capsules après utilisation et l'excédent d'amalgame doivent être stockés dans un conteneur adapté avec un système de fermeture solide et étanche. De plus, les cabinets dentaires doivent, depuis le 7 avril 2001, être équipés d'un séparateur d'amalgames pour retenir les résidus d'amalgames dentaires évacués dans le circuit d'eaux usées. Il est recommandé d'installer ce séparateur à distance du poste de soins et d'en assurer une maintenance régulière adaptée à l'exercice du praticien.
- 5 Avant stérilisation des instruments à usage multiple, s'assurer qu'ils sont débarrassés de tout débris notamment de tout débris d'amalgames à leur surface.

X. MATERIOVIGILANCE

Dans le cadre de la matériovigilance, l'Afssaps a reçu une centaine de déclarations faisant état de « présomptions d'intoxication aux métaux lourds » susceptibles de mettre en cause l'utilisation du mercure dans les obturations dentaires.

La plupart de ces déclarations reprenaient une lettre type rappelant les articles du Code de la santé publique relatifs à la matériovigilance et aux obligations réglementaires de l'Afssaps, et ne contenaient aucune description, même sommaire, des pathologies des déclarants. Concernant les autres déclarations, dans la très grande majorité des cas, il n'a pas été possible de retrouver le type et/ou les références des amalgames mis en cause. Ces déclarations n'ont donc pas pu être instruites par la matériovigilance.

Au final, huit de ces déclarations présentaient des informations susceptibles d'être exploitées. Les éléments de ces dossiers ont été étudiés par les experts du groupe de travail. Leur analyse a été, en fait, difficile, car les données cliniques étaient généralement incomplètes.

Les données analytiques sont très variables. Certains dossiers en contiennent très peu, d'autres sont pléthoriques. D'une manière générale, on regrette qu'à l'exception de quelques dosages effectués dans le sang ou l'urine, la majorité des analyses réalisées sont peu pertinentes et ne permettent pas d'apprécier la charge réelle de l'organisme : déterminations multi-élémentaires dans les cheveux (alors que celui-ci n'est pas un marqueur du mercure minéral), dosage dans la salive avant et après mastication, les selles et l'urine après chélateur. En outre, beaucoup de compte rendus, notamment ceux émanant de la société Eco-nutri-santé, ne sont pas conformes aux exigences du guide de bonne exécution des analyses ou GBEA applicables aux laboratoires d'analyse biomédicale (absence d'indication de la technique d'analyse, pas de signature du biologiste, présentation ambiguë des résultats). De plus, dans ces mêmes compte rendus, les valeurs de référence indiquées sont celles obtenues chez des sujets ne portant pas d'amalgame ce qui rend les résultats ininterprétables.

Au total, il convient de noter qu'aucun dossier ne comporte un élément biométrieologique permettant d'affirmer une intoxication par les métaux constitutifs des amalgames.

L'analyse de ces huit dossiers n'a donc pas permis d'établir de relation entre les pathologies présentées par les déclarants et la présence d'amalgames dentaires dans leur bouche. En aucun cas, elles ne permettent de conclure à la responsabilité des amalgames dans les pathologies (allant du trouble du sommeil à des maladies auto-immunes ou neurodégénératives) qui leur sont imputées. La multiplicité des mécanismes physiopathologiques intervenant dans ces pathologies est en défaveur d'un lien de causalité univoque avec le mercure.

Le groupe de travail, préoccupé par la gravité de certaines pathologies, regrette que l'ensemble des déclarations reçues par la matériovigilance soient aussi peu informatives. Afin de permettre à l'avenir une exploitation rigoureuse et standardisée des notifications, le groupe de travail a élaboré un protocole de recueil des données cliniques et toxicologiques.

Par ailleurs, d'une façon générale, dans le cadre du système de déclaration* d'incidents de matériovigilance, il est rappelé aux chirurgiens-dentistes qu'ils ont l'obligation légale de signaler à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé toute survenue d'un incident ou risque d'incident grave lors de l'utilisation d'un dispositif médical (cf. <http://afssaps.sante.fr/htm/10/mv/indmv.htm>).

XI. PROTOCOLE D'EXAMEN MULTIDISCIPLINAIRE

L'objectif de ce protocole est de proposer un examen multidisciplinaire aux personnes qui présentent des troubles qu'elles estiment liés à la présence d'amalgames dentaires. Pour ce faire, l'Afssaps crée un réseau couvrant l'hexagone au niveau des régions où sont implantés des services hospitaliers d'odontologie. Dans chacune d'elles, un binôme, composé d'un odontologiste et d'un médecin expert en toxicologie ou en pharmacovigilance, fera un bilan et un diagnostic de l'état du patient. Les médecins appartiennent à l'un des 13 centres antipoison de France, à un centre de toxicovigilance ou encore à un centre régional de pharmacovigilance pour les régions où il n'y a ni centre antipoison, ni centre de toxicovigilance. L'Afssaps a sollicité l'ensemble des référents par un courrier postal et une réunion d'information a été organisée dans ses locaux. Les professionnels de santé seront informés de l'existence de cette liste de référents régionaux pour les questions liées au mercure des amalgames dentaires par leurs Conseils de l'ordre.

Prise de contact avec les patients

Les personnes qui présentent des troubles qu'elles estiment liés à la présence d'amalgames dentaires seront orientées par leur médecin ou leur chirurgien-dentiste vers le référent médecin le plus proche. Une fois contacté par le patient, le référent médecin appellera son binôme référent odontologiste pour convenir d'un rendez-vous. L'idéal serait que le patient voie les deux référents dans la même journée en débutant par le référent médecin. Les référents s'étant mis d'accord sur la date et l'heure des consultations, le référent médecin enverra une convocation au patient selon le modèle proposé au paragraphe 1. Ce courrier précisera les rendez-vous avec les deux référents et la nature des documents nécessaires (bilan dentaire radiologique rétroalvéolaire long cône si possible et panoramique, ainsi que les résultats biologiques antérieurs). Si le patient n'a pu faire des contrôles radiologiques odontologiques récents, il sera nécessaire de les faire sur place.

Ces dispositions sont proposées afin de limiter les déplacements au patient, mais elles peuvent être modulées selon les circonstances.

Déroulement des consultations

Le jour des consultations, le référent médecin reçoit le patient et effectue l'examen clinique selon les protocoles figurant aux paragraphes 2 et 3. Une aide concernant le questionnaire de l'examen médical figure au paragraphe 4. Le référent médecin remettra au patient, à l'issue de la consultation, une ordonnance calquée sur le modèle figurant au paragraphe 5. Le patient pourra se rendre dans un laboratoire de son choix en ramenant les urines de 24 heures recueillies après une semaine sans consommation de poisson. Il faudra par ailleurs lui préciser que le coût des dosages sanguins et urinaires de mercure sera à sa charge. La liste des laboratoires de toxicologie est mentionnée au paragraphe 6.

Une fois sa consultation terminée, le référent médecin envoie au référent odontologiste, par fax ou courriel, en respectant la règle de confidentialité, les comptes rendus de l'interrogatoire du patient et de l'examen clinique accompagnés, si possible, de quelques commentaires.

Après avoir pris connaissance des éléments disponibles, le référent odontologiste réalisera l'examen odontologique selon le protocole figurant au paragraphe 7. Une aide concernant le questionnaire de l'examen bucco-dentaire figure au paragraphe 8.

Au vu de ces examens, les référents orienteront, si nécessaire, le patient vers un spécialiste (allergologue, neurologue, néphrologue, gastro-entérologue, psychiatre) et pourront prescrire des examens complémentaires, dont les résultats seront annexés au dossier du patient.

Remarque concernant une éventuelle consultation allergologique :

De nombreuses publications, avant 1998, ont établi une relation entre le lichen plan buccal (LPB) et une sensibilisation immunologique au mercure. Le bilan allergologique est donc basé sur des tests

épicutanés (patch-tests). Leur lecture s'effectue 48h à 96h après la pose, voire une à deux semaines plus tard. On conseille, en général, d'effectuer les patch-tests dont la liste figure ci-dessous qui regroupe un certain nombre de métaux également responsables du LPB des amalgames, moins souvent cependant que le Hg et ses sels.

Patch-tests pour amalgames (seringue remplie de vaseline avec un pourcentage défini d'allergène) :

Mercure inorganique à 0,5 %
Chlorure de mercure (HgCl₂) à 0,1 %
Chlorure de mercure ammoniacal (HgNH₂Cl) à 1 %
Chlorure d'étain (SnCl₄) à 2,5 %
Etain (Sn) à 5 %
Thimérosal à 0,1 % ou thiomersal
Nitrate d'argent (AgNO₃) à 1 %
Chlorure de palladium (PdCl₂) à 1 % ou 2 %
Chlorure de zinc (ZnCl₂) à 2,5 %
Aurothiosulfate de sodium [AuNa₃(SO₃)₂] à 2 %

Une éventuelle allergie à l'ensemble des métaux présents dans les amalgames dentaires devant être recherchée, un patch test au chlorure de cuivre à 2,5 % doit également être réalisé. Il faut noter que les allergies au cuivre, zinc et étain sont rarissimes.

Pour une orientation adéquate des patients, le paragraphe 9 propose, à titre indicatif, une liste des allergologues qui ont à leur disposition ces patch-tests. En effet, beaucoup d'allergologues ne font pas de patch-tests ou n'ont à leur disposition qu'une batterie de patch tests restreinte (la batterie standard européenne comprend 23 à 35 tests et le mercure n'y figure pas). Ce dernier apparaît dans la batterie "soins dentaires" (30 allergènes). Compte tenu du prix élevé des ces allergènes et surtout de leur péremption rapide (1 an), les allergologues libéraux n'ayant pas un recrutement suffisant dans ce domaine n'ont que rarement à leur disposition ce type de tests. Il en est de même pour les dermatologues libéraux qui ne pratiquent pas systématiquement des patch-tests et encore moins ceux de la batterie « dentaire ». En pratique, il faut orienter le patient dans les services de dermatologie hospitaliers en possession ou en capacité de se procurer ce type de tests.

Les tests épicutanés avec le ou les allergènes suspectés restent la méthode diagnostique de référence pour l'ensemble des pathologies reposant sur une sensibilisation de type IV, c'est à dire dépendante des lymphocytes T4 et T8, en l'absence de tout anticorps spécifique.

En conclusion, une sensibilisation au mercure des amalgames dentaires peut être associée à un LPB. En l'état actuel des connaissances, la dépose d'un amalgame n'est justifiée que si l'amalgame est situé directement en regard de la lésion muqueuse.

Information centralisée à l'Afssaps et retour d'informations vers le patient

Une fois les résultats et les comptes rendus reçus, les référents médecin et odontologiste rédigeront une conclusion concertée. L'un des deux référents transmettra ensuite à l'Afssaps les formulaires des examens médical et odontologique ainsi que leur conclusion à l'adresse suivante :

Afssaps / DEDIM / DSM / UECM-DM
M. Laurent Corteel
143/147 bd Anatole France
93285 Saint-Denis cedex

Le dossier médical du patient est à conserver par les référents selon les règles de l'archivage appliquées par l'établissement de santé.

Le patient sera informé par écrit de la conclusion concertée.

Un an après la mise en place de ce protocole d'examen multidisciplinaire, le groupe de travail amalgames dentaires mis en place à l'Afssaps et initiateur de cette démarche, se réunira pour évaluer

les données reçues de la part du réseau national des référents. Un retour d'information vers les référents sera organisé.

Estimation du coût pour les patients

Les consultations ainsi que les bilans radiologiques sont pris en charge par les organismes d'assurance maladie publiques ou privées. Les dosages du mercure plasmatique et urinaire ne sont pas pris en charge à ce jour et sont estimés à 54 € (BHN 100 = 27 x 2).

1. Courrier de convocation

Madame, Monsieur,

Vous avez demandé à bénéficier d'une consultation pluridisciplinaire visant à identifier la possibilité d'une relation entre vos amalgames dentaires et les troubles de votre état de santé.

Pour cela vous serez examiné successivement par deux praticiens : un médecin et un chirurgien dentiste, qui se concerteront au terme de ces consultations.

Afin de limiter vos déplacements et donc de gagner en temps et efficacité, il est essentiel que vous vous rendiez à ces consultations avec un **dossier médical complet** comprenant

- l'ensemble des résultats d'analyses biologiques que vous avez pu effectuer avant et depuis l'apparition des troubles dont vous vous plaignez, si toutefois de telles analyses sont disponibles. D'autres types d'analyses pourraient être prescrites au terme de la consultation par le médecin qui vous examinera ;
- tout résultat d'exploration fonctionnelle en votre possession,
- toute attestation médicale relative aux troubles dont vous souffrez,
- tout document radiologique en votre possession.

Pour l'examen dentaire,

- Nous vous demandons de vous munir d'un **bilan radiographique** récent (bilan long cône) que vous ferez effectuer au besoin avant la consultation chez votre praticien habituel, ou dans un cabinet de radiologie.
- Nous attirons votre attention sur le fait que tous les cabinets de radiologie ne sont pas équipés pour ce type d'examen qui seul apporte des informations indispensables. Les radiographies panoramiques permettent un début d'évaluation, mais ne sont pas suffisamment précises.
- Éventuellement, nous vous demandons d'apporter les moulages de vos arcades dentaires susceptibles d'informer le chirurgien dentiste sur les anomalies de position de vos dents, les abrasions et sur les troubles d'articulé que vous pouvez avoir.

Renseignements concernant vos consultations :

	Examen médical	Examen odontologique
Nom du praticien		
Date de la consultation		
Horaire		
Adresse		

Dans l'attente de ces consultations, recevez, Madame, Monsieur, mes salutations distinguées.

2. Examen médical

Date |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Coordonnées du médecin qui réalise l'examen :

- nom :
- adresse professionnelle :
- téléphone :
- e-mail :

1. PATIENT

Nom :

Prénom :

Adresse

Code postal : |_|_|_|_|_|

Ville :

Téléphone :

E-Mail :

1.1. Date de naissance : Jour |_|_| Mois |_|_| 19|_|_|

1.2. Sexe : Masculin Féminin

1.3. Profession :

Profession actuelle	Profession antérieure
<p>● Détailler l'activité:</p> <p>Depuis quelle date ? mois _ _ année _ _ _ _ </p> <p>● Nombre d'années dans l'activité : _ _ ans</p>	<p>Nb d'années depuis la fin de cette activité: _ _ ans</p> <p>● Nombre d'années dans l'activité : _ _ ans</p>

1.3.1. Secteurs d'activité avec possible exposition mercurielle :

- Instruments de mesure et de contrôle contenant du mercure :
 Personnel usine fabrication de ces instruments
 Personnel de laboratoire en contact avec ces instruments
 Personnel hospitalier en contact avec ces instruments
 Vétérinaire, éleveur
- Amalgames dentaires :
 Personnel usine fabrication d'amalgames
 Chirurgien-dentistes
 Personnel auxiliaire cabinet dentaire
- Personnel travaillant dans des usines :
 d'électrolyse des chlorures alcalins
 de fabrication de piles
 de fabrication tubes fluorescents et lampes UV
 de l'industrie chimique synthèse de composés mercuriels, désulfuration de produits organiques par l'oxyde mercurique
 agrochimiques utilisant des sels de mercure comme conservateur
 de chimie pharmaceutique. Préciser le type de produits fabriqués
- Personnel usine d'élimination des déchets
 Personnel usine récupération du mercure (piles, contacteur au mercure, ...)
 Personnel d'entretien d'usine d'incinération d'ordures ménagères
 Personnel travaillant dans un crématorium
 Personnel en contact avec l'élimination de vieilles peintures ou apprêts de bois de coques de bateau
- Bijoutier
 Restaurateur d'antiquités
 Manufacturier de dorure et d'argenture à chaud
 Personnel d'entretien de phares ou ancien gardien de phare
- Ancien technicien pompes à vide à diffusion (dans usine fabrication d'ampoules électriques, de tubes lumines, de tubes à rayons X, de lampes radios et TV)
 Utilisateur de pigments au mercure (cinabre par exemple)
 Personnel travaillant les peaux
 Orpailleur
 Mineur ou machiniste dans une exploitation de gisement de mercure
 Opérateur aux fourneaux d'extraction du mercure à partir du cinabre

1.3.2. Situation professionnelle actuelle :

- en activité
- Chômeur inscrit ou non à l'ANPE
- Etudiant, élève, en formation, en stage non rémunéré
- Retraité(e) (ancien salarié) ou préretraité(e)
- Retiré(e) des affaires (ancien agriculteur, ancien artisan, ancien commerçant...)
- Femme ou homme au foyer
- Autre inactif (y compris les titulaires d'une pension de réversion ou invalide)
- arrêt maladie

1
2
3
4
5
6
7
8

1.3.3. Niveau d'étude

- n'a jamais été scolarisé mais a appris à lire et écrire
- scolarité arrêtée à l'école primaire
- 1er cycle des études secondaires (*6ème à la 3ème*)
- 2ème cycle des études secondaires (*2de à Terminale*)
- enseignement technique (*BEP, CAP*)
- études supérieures
- autres (*préciser*) :

1
2
3
4
5
6
7

1.4. Coordonnées du médecin traitant :

Dr

Rue :

Code postal : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Ville

Téléphone :

Fax :

E-mail :

1.5. Coordonnées du chirurgien-dentiste traitant :

Dr

Rue :

Code Postal : |_|_|_|_|_|_|_|_|

Ville :

Téléphone :

Fax :

E-mail :

1.6. Patient adressé par (cf. paragraphe 4 pour explication) :

Mr, Mme, Mle :

Adresse :

Fonction (médecin, dentiste,...) :

Institution, association :

1.7. Motif de la consultation (cf. paragraphe 4 pour explication ; rubrique à remplir en fin de consultation lorsque vous aurez cerné le but de la démarche du patient):

2. ANTECEDENTS

2.1. Médicaux et histoire de la maladie :

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| - reflux gastro-oesophagien : | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| - vomissements fréquents (spontanés ou provoqués) : | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| Portez-vous des prothèses métalliques : | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |

2.2. Chirurgicaux :

2.3. Événements ayant été à l'origine d'un stress important (ex. : décès, maladie, changement professionnel, divorce, ...) :

2.4. Consultations médicales préalables (par ordre chronologique) :

2.5. Traitements antérieurs médicamenteux, homéopathiques, phytothérapeutiques, "détoxifiants", chélateurs, vaccins... (préciser leur tolérance et/ou efficacité)

2.6. Traitements actuels en cours :

3. MODE DE VIE

3.1. Situation matrimoniale et nombre d'enfants :

3.2. Alimentation (régimes particuliers, compléments alimentaires, boissons, ...)

Consommation de poisson ces 2 dernières années :

A quelle fréquence ?

Jamais	Moins d'1 fois par mois	Entre et 1 et 3 fois par mois	1 fois par semaine	Entre 2 et 5 fois par semaine	1 fois par jour	Plusieurs fois par jour
1	2	3	4	5	6	7

Quelles espèces de poissons sont le plus fréquemment consommées ?

Consommation de fruits de mer (*moules, huîtres, autres coquillages, crustacés*)

A quelle fréquence ?

Jamais	Moins d'1 fois par mois	Entre et 1 et 3 fois par mois	1 fois par semaine	Entre 2 et 5 fois par semaine	1 fois par jour	Plusieurs fois par jour
1	2	3	4	5	6	7

3.3. Lieu d'habitation (signaler la proximité par rapport à une usine d'incinération, un crématorium, une décharge, une usine sidérurgique, ...) :

3.4. Travaux dans le logement ces deux dernières années

oui non

Précisez :

3.5. Avez-vous cassé, au cours de l'année où vos symptômes se sont déclarés, un thermomètre à mercure ou un appareil renfermant du mercure ?

oui

non

Si oui, comment a-t-été traité le problème ?

3.6. Activités de loisirs : préciser les activités (et leur fréquence) ainsi que l'exposition potentielle à des produits tels que solvants, peintures, pesticides, ...

4. EXAMEN CLINIQUE

Poids : _____ Taille : _____
 Puls : _____/min – Tension Artérielle : _____ / _____ mmHg

4.1. Système nerveux :

4.1.1. Force motrice :

- main serrée normalement oui non

4.1.2. Fonction cérébelleuse :

- le patient marche :
 - l'équilibre est normal oui non
 - le balancement des bras est normal oui non
- la marche pointe d'un pied touchant le talon de l'autre est normale oui non
- la marche sur la pointe des pieds est normale oui non
- la marche sur les talons est normale oui non
- l'épreuve de Romberg est négative oui non

4.1.3. Vision et motricité oculaire :

- champ visuel normal oui non
- motricité oculaire normale oui non
- nystagmus oui non

4.1.4. Evaluation de la coordination :

- Mouvements rythmiques alternant rapides :
 - l'épreuve "main-cuisse" (cf. paragraphe 4 pour explication) est normale oui non
 - l'épreuve des marionnettes est normale oui non
 - l'épreuve "doigts-pouce" (cf. paragraphe 4 pour explication) est normale oui non

- Evaluation d'un mouvement d'un point à un autre (cf. paragraphe 4 pour explication), yeux ouverts :
 - mouvement précis oui non
 - mouvements réguliers oui non
 - tremblement intentionnel oui non

- Evaluation d'un mouvement d'un point à un autre, yeux fermés :
 - mouvements précis oui non
 - déviation oui non
 - Si oui, déviation : répétée oui non
 - stable d'un côté oui non

si oui lequel :

- Tremblement à la manœuvre des bras tendus : oui non
- Tremblement dans les mouvements volontaires de la face (commissures labiales, paupières) oui non

4.1.5. Sensibilité discriminative (cf. paragraphe 4 pour explication) :

- Le test d'identification d'un objet est normal oui non
- Le test de discrimination de deux points est normal oui non
(cf. paragraphe 4 pour explication)
- Le test de localisation d'un point (cf. paragraphe 4 pour explication) est normal oui non
- Le test d'extinction (cf. paragraphe 4 pour explication) est normal oui non

4.1.6. Fonctions cognitives :

Epreuve des 5 mots (cf. paragraphe 4 pour explication) :

score d'apprentissage/5

score de mémoire/5

4.1.7. Autres tests = échelle HAD (cf. paragraphe 4 pour explication) :

- Test de dépression latente : score : /21
- Test d'anxiété latente : score :/21

4.2. Examen cutané / ORL :

Peau :

Ongles :

Bouche :

4.3. Examen somatique général :

Conclusion de l'examen clinique

Examens spécialisés préconisés (noter les résultats de ces examens)

- Neurologique
- Dermatologique
- Psychiatrique
- Autre

Remettre au patient une ordonnance pour faire réaliser un dosage **plasmatique** et urinaire du Hg (sur **urines de 24 heures**) et lui demander de ne pas consommer de poisson pendant 8 jours au minimum avant le prélèvement. Demander également **la microalbuminurie et la créatininurie sur les urines de 24 heures, ainsi que la protéinurie en cas de réaction positive à la bandelette.**

Laboratoire où a été réalisé le dosage du mercure :

Résultats

Plasma

Urines de 24h

Volume urinaire total :

Microalbuminurie par 24h :

Protéinurie par 24h en cas de réaction positive à la bandelette :

Créatininurie par 24h :

Rapport protéinurie/créatininurie :

Mercuriurie par 24h :

Joindre par ailleurs les documents fournis par le patient concernant les dosages antérieurs réalisés sans et/ou avec chélation.

3. Test

ECHELLE HAD de A.S. ZIGMOND et R.P. SNAITH (traduction française : J.P. LEPINE)

NOM

PRENOM

SEXE AGE DATE

Les médecins savent que les émotions jouent un rôle important dans la plupart des maladies. Si votre médecin est au courant des émotions que vous éprouvez, il pourra mieux vous aider. Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif. Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres imprimés à la gauche du questionnaire. Lisez chaque série de questions et soulignez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire ; votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

	A	1. Je me sens tendu ou énervé
	3	La plupart du temps
	2	Souvent
	1	De temps en temps
	0	Jamais
D		2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :
0		Oui, tout autant
1		Pas autant
2		Un peu seulement
3		Presque plus
	A	3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver
	3	Oui, très nettement
	2	Oui, mais ce n'est pas trop grave
	1	Un peu, mais cela ne m'inquiète pas
	0	Pas du tout
D		4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses :
0		Autant que par le passé
1		Plus autant qu'avant
2		Vraiment moins qu'avant
3		Plus du tout
	A	5. Je me fais du souci :
	3	Très souvent
	2	Assez souvent
	1	Occasionnellement
	0	Très occasionnellement
D		6. Je suis de bonne humeur :
3		Jamais
2		Rarement
1		Assez souvent
0		La plupart du temps
	A	7. Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :
	0	Oui, quoi qu'il arrive
	1	Oui en général
	2	Rarement
	3	Jamais
D		8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :

3		Presque toujours
2		Très souvent
1		Parfois
0		Jamais
	A	9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :
	0	Jamais
	1	Parfois
	2	Assez souvent
	3	Très souvent
D		10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
3		Plus du tout
2		Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
1		Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
0		J'y prête autant d'attention que par le passé
	A	11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :
	3	Oui, c'est tout à fait le cas
	2	Un peu
	1	Pas tellement
	0	Pas du tout
D		12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :
0		Autant qu'avant
1		Un peu moins qu'avant
2		Bien moins qu'avant
3		Presque jamais
	A	13. J'éprouve des sensations soudaines de panique :
	3	Vraiment très souvent
	2	Assez souvent
	1	Pas très souvent
	0	Jamais
D		14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :
0		Souvent
1		Parfois
2		Rarement
3		Très rarement

Maintenant vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions.

4. Explications concernant le questionnaire de l'examen médical

Patient adressé par

Préciser le circuit ayant conduit le patient à consulter (journaux, internet, bouche à oreille, médecin, dentiste, ...).

Motif de la consultation

- Préciser le contexte de la consultation.
Ex. : patient porteur d'une pathologie organique (SEP, SLA, intolérance au gluten, ...) ou troubles dispersés sans facteur étiologique connu ou découverte récente d'une pathologie, etc.
- Préciser le but de la consultation (demande de prescription d'un chélateur, soulagement, acquiescement à l'automédication, etc.).

- Préciser la spécificité (patient fixé dans ses plaintes – recherche d'un responsable – incrédulité devant des résultats de dosages etc.).

Epreuve "main - cuisse"

Frapper la cuisse alternativement avec la paume puis le dos de la main aussi rapidement que possible. Evaluer chaque main séparément.

Epreuve "doigts - pouce"

Toucher rapidement chacun des doigts avec le pouce. Evaluer chaque main séparément.

Evaluation d'un mouvement d'un point à un autre

On demande au sujet de toucher l'index de l'examineur puis son propre nez alternativement plusieurs fois. L'examineur déplace ensuite son doigt de divers côtés de façon à ce que le patient soit obligé de changer de direction pour toucher l'index en étendant complètement le bras. Observer la précision et la régularité des mouvements et soyez attentif à l'apparition de tout tremblement.

Puis l'examineur garde le doigt fixe et quand le patient l'a touché puis touché son nez plusieurs fois, on lui demande de fermer les yeux et de poursuivre ses mouvements.

Sensibilité discriminative

Yeux fermés : On demande au patient d'identifier un objet placé dans sa main.

Discrimination de 2 points

Utiliser un trombone déplié pour exercer un stimulus simple puis double au niveau de la pulpe des doigts. Demander au sujet qui a les yeux fermés d'identifier le type de stimulus (simple ou double).

Localisation d'un point

Toucher un point de la peau du sujet qui, les yeux fermés, devra montrer l'endroit touché.

Test d'extinction

On stimule en même temps des zones correspondantes des 2 côtés du corps. Normalement le sujet ressent les 2 stimuli.

Epreuve des 5 mots (test de dépistage des troubles cognitifs joint au document).

Echelle HAD (dépression /anxiété)

Calculer le score d'anxiété en additionnant les chiffres de la colonne de droite (sous « A ») et le score de dépression en additionnant les chiffres de la colonne de gauche (sous « D »).

Total anxiété : /21.

Total dépression : /21.

5. Modèle d'ordonnance

Le référent médecin remettra au patient, à l'issue de la consultation, une ordonnance calquée sur le modèle suivant :

Nom	Prénom
Urines de 24 heures :	
- Volume urinaire total	
- Créatinurie par 24 heures	
- Microalbuminurie par 24 heures	

- Protéinurie par 24 heures en cas de réaction positives à la bandelette
- Rapport : protéinurie / créatinurie
- Prélever échantillon de 20 ml d'urines pour dosage du mercure.

Sang :

Dosage PLASMATIQUE du mercure (prélèvement sur tube hépariné, pas de centrifugation)

Les tubes pour dosages urinaire et plasmatique du mercure sont à adresser à :

.....
(préciser le nom d'un des 4 laboratoires figurant au paragraphe 6)

L'ensemble des résultats est à adresser au Dr.....

6. Laboratoires assurant le dosage du mercure plasmatique et urinaire

1. Ile-de-France

Laboratoire de Toxicologie Biologique, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75475 Paris cedex 10

Responsable : Joël Poupon

Tél. : 01 49 95 66 00, fax : 01 49 95 65 71, e-mail : joel.poupon@lrb.ap-hop-paris.fr

Laboratoire Pasteur Cerba, rue de l'Equerre, Les Béthunes - Saint Ouen L'Aumône 95066 Cergy-Pontoise cedex 9

Responsable : Didier Olichon

Tél. : 01 34 40 21 31, fax : 01 34 40 20 19, e-mail : dolichon@pasteur-cerba.com

2. Est

CHU de Reims, Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, Hôpital maison blanche, 45 rue Cognac Jay, 51092 Reims cedex

Responsable : H. Millart

Tél. : 03 26 78 75 31, fax : 03 26 78 84 56, e-mail : hmillart@chu.reims.fr

3. Ouest

Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie, Groupe hospitalier du Havre, BP 24, 76083 Le Havre cedex

Responsable : Jean-Pierre Goullé

Tél. : 02 32 73 32 23, fax : 02 32 73 32 38, e-mail : jgouille@ch-havre.fr

Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie, CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49033 Angers cedex 01

Responsable : Anne Le Bouil

Tél. : 02 41 35 36 44, fax : 02 41 35 48 77, e-mail : anlebouil@chu-angers.fr

4. Centre

Service de Pharmaco-Toxicologie, CHRU Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex

Responsable : Gérard Lachatre

Tél. : 05 55 05 61 40, fax : 05 55 05 61 62, e-mail : lachatre@unilim.fr

7. Examen bucco-dentaire

Cet examen dentaire a deux objectifs. Il se veut le plus complet possible afin de recueillir le maximum d'éléments susceptibles de permettre un diagnostic et constituer éventuellement une base de données exploitable de cas cliniques clairement documentés pour l'analyse globale des pathologies ou symptômes attribués par certains patients à la présence d'amalgames dentaires.

Nom du patient	
-----------------------	--

Date de l'examen	
-------------------------	--

Nom du praticien odontologiste	
---------------------------------------	--

Documents apportés par le patient le jour de l'examen

Radiographie panoramique	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Bilan long cône	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Tomographies des ATM	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Scanner	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Moulages	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
Bilan sanguin	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>

Courrier d'un confrère médecin ou odontologiste oui non
 Autre (préciser)

Date de la dernière consultation odontologique :
 moins de 6 mois moins de 2 ans plus de 2 ans

Symptomatologie décrite par le patient au niveau de la sphère buccale :

.....

Formule dentaire

- Rayer les dents absentes d'un trait
- Entourer les dents piliers de bridge en représentant les pontiques par deux traits horizontaux.
- Utiliser en regard des numéros d'identification des dents les cases libres pour noter les symboles suivant : CC couronne coulée, CCM couronne céramo-métal, Ag amalgame, INL : inlay, TAT : tatouage ...
- En cas de prothèse amovible, noter PA en regard des dents remplacées par la prothèse.
- Autres annotations possibles dans ces cases libres en précisant si nécessaire l'abréviation utilisée.

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	18

55	54	53	52	51	61	62	63	64	65			

85	84	83	82	81	71	72	73	74	75

48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Hygiène bucco-dentaire

Satisfaisante

Perfectible

Inadaptée

Utilisation de bain de bouche

oui non

Prothèses

Présence d'une prothèse adjointe maxillaire

oui non

Partielle résine châssis métal

CrCo Précieux

Totale résine châssis métal

Présence d'une prothèse adjointe mandibulaire

oui non

Partielle résine châssis métal

CrCo Précieux

Totale résine châssis métal

Prothèse transitoire oui non

Traitement orthodontique en cours oui non

Multibague

Amovible

Grilles détaillées à renseigner pour les seuls éléments qui se révèlent lors de l'examen clinique importants

Maxillaire

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Pulpée																
Dépulpée																
Symptomatique																
Asymptomatique																
Lésion carieuse primaire																
Lésion carieuse secondaire																

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Erosion																
Face O																
Face M																
Face D																
Face V																
Face L																
Abrasion / attrition																
Face O																
Face M																
Face D																
Face V																
Face L																
Amalgame																
Face O																
Face M																
Face D																
Face V																
Face L																
Aspect satisfaisant																
Dégradé																
A remplacer																
Date de mise en place																
Réf du matériau																
Fabricant																
Dénom commerciale																
N° lot																
Composite																
Face O																
Face M																
Face D																
Face V																
Face L																
Aspect satisfaisant																
Dégradé																
A remplacer																
Date de mise en place																
Réf du matériau																
Fabricant																
Dénom commerciale																
N° lot																
Indéterminé																
Ciment verre																

céramique																
Elément prothétique unitaire																
CC																
CCM																
CCC																
Métal précieux																
Métal non précieux																
Réf																
Indéterminé																
Pilier de bridge																
CC																
CCM																
CCC																
Métal précieux																
Métal non précieux																
Réf																
Prothèse adjointe																
Support de crochet ou d'appuis occlusal																
Nature du métal																
Fixture																
Prothèse implanto-portée																
Métal précieux																
Métal non précieux																
Indéterminé																
Lésions osseuses angulaires																
Support osseux																
Mobilité																
Tatouage en regard de restaurations																

Mandibule

	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Pulpée																
Dépulpée																
Symptomatique																
Asymptomatique																
Lésion carieuse primaire																
Lésion carieuse secondaire																

Erosion																
Face O																
Face M																
Face D																
Face V																
Face L																
Abrasion / attrition																
Face O																
Face M																
Face D																
Face V																
Face L																
Amalgame																
Face O																
Face M																
Face D																
Face V																
Face L																
Aspect satisfaisant																
Dégradé																
A remplacer																
Date de mise en place																
Réf du matériau																
Fabricant																
Dénom. commerciale																
N° lot																
Composite																
Face O																
Face M																
Face D																
Face V																
Face L																
Aspect satisfaisant																
Dégradé																
A remplacer																
Date de mise en place																
Réf du matériau																
Fabricant																
Dénom. commerciale																
N° lot																
Ciment verre ionomère																
Face O																
Face M																
Face D																

Face V																	
Face L																	
Aspect satisfaisant																	
Dégradé																	
A remplacer																	
Date de mise en place																	
Réf du matériau																	
Fabricant																	
Dénom. commerciale																	
N° lot																	

	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Inlay																
OR																
Non précieux																
Indéterminé																
Face O																
Face M																
Face D																
Face V																
Face L																

Inlay Onlay céramique																
Face O																
Face M																
Face D																
Face V																
Face L																
Lésion d'origine endodontique																
Racine V																
Racine L																
Racine MV																
Racine DV																
Monoradiculée																
Traitement endo.																
Complet																
Incomplet																
Densité satisfaisante																
Densité insuffisante																
Dépassement ligament																
Dépassement tissu osseux																
Dépassement Sinus																
Ancrage radiculaire																
Screw post																
Laiton doré																
Titane																
NiCR																
Indéterminé																
ICore																
Fibre de carbone ou céramique																
Elément prothétique unitaire																
CC																

CCM																	
CCC																	
Métal précieux																	
Métal non précieux																	
Réf																	
Pilier de bridge																	
CC																	
CCM																	
CCC																	
Métal précieux																	
Métal non précieux																	
Réf																	
Prothèse adjointe																	
Support de crochet ou d' appuis occlusal																	
Fixture																	
Prothèse implanto- portée																	
Métal précieux																	
Métal non précieux																	
Indéterminé																	

	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	
Examen parodontal																	
Poches parodontales Moins de 3mm																	
Plus de 3mm																	
Support osseux																	
Mobilité																	
Tatouage en regard de restaurations																	

Examen gnathologique

Classe I mol et can	
Classe 2 div 1	
Classe 2 div 2	
Classe 3	

	À Droite	À Gauche
Douleurs ATM		
Oui		
Non		
Craquements		
Oui		
Non		
Déviation à l'ouverture		
Oui		
Non		
Déviation à la fermeture		
Oui		
Non		

Ouverture buccale	Normale		Insuffisante		Hyperlaxité	
--------------------------	---------	--	--------------	--	-------------	--

Mesure du débit salivaire selon le protocole suivant :

PROTOCOLE DE RECUEIL DE LA SALIVE STIMULEE, MESURE DU DEBIT

La salive est prélevée au moins 2 heures après un repas. Le patient devra se brosser les dents à l'aide d'une brosse à dent sans dentifrice ou se rincer correctement la bouche.

- 15 minutes avant le prélèvement, il doit boire un verre d'eau afin de favoriser la salivation. La salive prélevée est la salive totale stimulée. Le patient doit mâcher un petit bout de Parafilm® (environ 3 cm²) qui va activer la salivation.
- Le recueil doit être d'au minimum 3 ml de salive totale.
- Le temps de prélèvement doit être noté afin de permettre de calculer le flux salivaire.

Page 3 :

Il est certain que tous les points mentionnés ne sont pas à compléter systématiquement. En revanche, tout élément que le clinicien peut juger important doit pouvoir figurer clairement.

A titre d'exemple, la nature précise du matériau et plus encore le numéro de lot sont rarement connus ; cependant, dans l'hypothèse où cette information est disponible, il est essentiel de la voir figurer.

Certains éléments concernant l'évaluation des restaurations restent subjectifs et nécessitent un calibrage de l'investigateur tel que :

- « aspect satisfaisant » : restauration fonctionnelle, absence de symptomatologie pulpaire,
- « à remplacer » :
 - perte partielle de la restauration,
 - fracture de la restauration,
 - fracture d'une paroi dentaire,
 - symptomatologie pulpaire en relation avec la présence de la restauration,
 - récurrence carieuse,
 - forme anatomique compromettant la fonction,
 - débordement proximal de plus de 0,5mm,
 - exposition marginale de la jonction amélo-dentinaire.

Page 7 :

L'évaluation d'un traitement endodontique doit être complète si une symptomatologie est éventuellement en rapport avec une thérapeutique endodontique.

Page 9 :

Pour l'examen gnathologique, dans un contexte de normalité, il est inutile de détailler l'examen.

Page 10 :

Les études prospectives permettent aujourd'hui d'affirmer que la probabilité d'une guérison du LPB, après suppression de l'amalgame, est d'autant plus élevée (entre 40 et 90 %), que l'amalgame est situé juste en regard du LPB. En cas de tests positifs, la responsabilité de l'amalgame dans l'étiologie du LPB doit être établie, car cela peut entraîner éventuellement la dépose de l'amalgame dentaire.

En revanche, si les tests cutanés sont négatifs et/ou si le LPB n'est pas en regard de l'amalgame, sa dépose est inutile. En effet, une guérison spontanée du LPB survient dans près de 20 % des cas. Il n'y a donc pas de justification à intervenir sur ces amalgames en l'absence des deux conditions précédentes (contiguïté et sensibilisation).

9. Allergologues

Nom de l'allergologue	Coordonnées
Dr. JUILLARD	Service Dermatologie-Vénérologie Hôpital Emile Muller 20 ave du Dr. R. Laennec BP 1370 68070 MULHOUSE CEDEX
Dr. LAVAUD	CHU de Reims Rue du Gal Koenig 51100 REIMS
Pr. LEYNADIER	Centre d'Allergie Hôpital Tenon 4 rue de la Chine 75970 PARIS CEDEX 20
Pr. NICOLAS	Unité d'Immuno-allergologie Pavillon Dufour Service du Pr. Pacheco CH Lyon Sud 165 chemin du Grand Revoyet 69495 PIERRE BENITE CEDEX
Pr. WALLAERT	Service d'Allergologie Hôpital Albert Calmette Clinique des maladies respiratoires Bd du Pr. Jules Leclercq 59037 LILLE CEDEX

Sur la base des informations portées à la connaissance de l'Afssaps, il semble que les allergènes cités dans le protocole soient uniquement disponibles chez le Laboratoire Destaing sous les références suivantes :

Allergènes	Références du Laboratoire Destaing
	2208 route de Grasse, Espace Antibes 06600 Antibes Tél. : 04 97 21 10 50 Fax : 04 97 21 10 45 E-mail :: contact@destaing.com Site internet : www.destaing.com
Mercure inorganique à 0,5 %	M005
Chlorure de mercure (HgCl ₂) à 0,1 %	M004
Chlorure de mercure ammoniacal (HgNH ₂ Cl) à 1 %	M022
Chlorure d'étain (SnCl ₄) à 2,5 %	à se procurer ailleurs ou à fabriquer
Etain (Sn) à 5 %	T008
Thimérosal à 0,1 % ou thiomersal	T007
Nitrate d'argent (AgNO ₃) à 1 %	S007
Chlorure de palladium (PdCl ₂) à 1 % ou 2 %	P001
Chlorure de zinc (ZnCl ₂) à 2,5 %	à se procurer ailleurs ou à fabriquer
Aurothiosulfate de sodium [AuNa ₃ (SO ₃) ₂] à 2 %	G005

XII. CONCLUSIONS

Les amalgames dentaires, à base de mercure et d'argent, constituent des matériaux d'obturation utilisés pour le traitement des lésions carieuses des prémolaires et molaires depuis plus de 150 ans. Il s'agit de dispositifs médicaux de classe IIa dont l'efficacité thérapeutique, et en particulier l'action bactériostatique, est reconnue. Dans certaines indications, et en considérant leur rapport coût/bénéfice, ces matériaux restent actuellement irremplaçables notamment pour les populations où le risque carieux est important, y compris les enfants, pour les lésions de moyenne et grande étendue, et pour les restaurations sous-gingivales.

Les amalgames ont fait l'objet de nombreux travaux, notamment pour évaluer leur toxicité car ils sont accusés périodiquement d'être à l'origine de divers troubles.

Ils libèrent de faibles quantités de mercure, sous différentes formes physico-chimiques, qui sont partiellement absorbées par l'organisme. La dose quotidienne absorbée est généralement inférieure à 5 µg. L'apport de mercure lié à l'amalgame dans la cavité buccale est insuffisant pour produire les effets pathologiques dose-dépendants observés, par exemple, après exposition professionnelle au mercure.

Chez des souches d'animaux génétiquement sensibles, des atteintes rénales glomérulaires de mécanisme immunotoxique non dose-dépendantes ont été décrites. On ne peut exclure que de telles atteintes puissent être observées chez certains porteurs d'amalgames, mais aucune publication ne confirme cette hypothèse.

Selon les données scientifiques publiées depuis 1998, les symptômes décrits par certaines personnes comme étant la conséquence de la présence d'amalgames dans leur bouche ne sont pas attribuables au mercure mais reflètent des maladies somatiques non diagnostiquées ou des troubles psychiques, voire psychiatriques.

Une sensibilisation d'un patient au mercure de l'amalgame peut se manifester par la survenue de rares lésions locales lichénoïdes. Toutefois, ces effets peuvent également être observés avec d'autres types de matériaux en bouche.

Les porteurs d'amalgames présentent, en moyenne, des concentrations sanguines, sériques, urinaires et tissulaires de mercure significativement augmentées par rapport aux non porteurs mais celles-ci restent très en deçà des concentrations pour lesquelles des effets toxiques ou biologiques peuvent être observés, par exemple chez des personnes exposées professionnellement. Aucun marqueur biologique traduisant une atteinte rénale, immunologique ou métabolique n'a été, à ce jour, décrit.

La dépose systématique des obturations n'assure pas la disparition des symptômes. La prise de chélateurs ne semble pas sans risques pour la santé des patients qui s'y soumettent.

Du fait des quantités de mercure manipulées dans les cabinets dentaires, des recommandations pour les professionnels doivent être rappelées. L'arrêté* du 30 mars 1998 relatif à l'élimination des déchets d'amalgames issus des cabinets dentaires a pour objectif de limiter les rejets de mercure des amalgames dans l'environnement.

Les matériaux alternatifs à l'amalgame restent actuellement plus complexes et plus coûteux à mettre en œuvre avec une longévité moindre. Par ailleurs, dans l'état actuel des connaissances, ces matériaux semblent moins biocompatibles que les amalgames. Dans ce domaine, les progrès sont rapides (améliorations des caractéristiques mécaniques, d'adhérence, de durabilité et de biocompatibilité) mais à ce jour, les avantages à long terme de ces matériaux alternatifs à l'amalgame n'ont pas été établis par des études d'un niveau de preuve suffisant.

* = documents disponibles au chapitre XVI.

XIII. RECOMMANDATIONS

Le texte qui suit est une actualisation du texte de l'avis de 1998 du Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

LE GROUPE DE TRAVAIL RECOMMANDE

Etant donné l'évaluation du rapport bénéfice/risque réalisée à partir des données disponibles, l'amalgame dentaire doit être considéré comme un matériau d'obturation de bonne qualité, ce qui justifie le maintien de son utilisation en chirurgie dentaire. Il importe cependant de rappeler un certain nombre de dispositions réglementaires et de précautions d'emploi :

Règles de bon usage :

- 1 L'amalgame reste le matériau le mieux adapté pour la restauration des dents permanentes postérieures en cas de prévalence carieuse élevée et de lésions multiples et étendues, notamment chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. En cas de petites lésions, les techniques adhésives, mettant en œuvre des polymères dédiés à cette technique, constituent une alternative.
- 2 Il faut éviter de placer des amalgames dentaires au voisinage direct d'autres restaurations métalliques afin ne pas augmenter le risque de corrosion. En particulier, il faut proscrire la mise en place d'amalgames au contact direct d'éléments en alliage de métaux précieux ou d'ancrages en laiton doré.
- 3 La pose et plus encore, la dépose des amalgames augmentent sensiblement la libération de mercure. Par précaution, ces actes doivent être évités, sauf indication particulière, chez la femme enceinte, en raison d'une plus grande sensibilité du fœtus, ou allaitante. Chez la mère portant des amalgames, l'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué.
- 4 Le retrait systématique des amalgames dans la population générale ne se justifie pas. Néanmoins, la présence de lésions lichénoïdes localisées au contact direct d'amalgames peut justifier la dépose d'obturations par ailleurs satisfaisantes.
- 5 Compte tenu de la libération des vapeurs de mercure provoquées par l'action de peroxydes sur les amalgames, il est déconseillé d'effectuer l'éclaircissement des dents postérieures présentant de telles reconstitutions.
- 6 Les amalgames dentaires ne doivent pas être utilisés chez des patients ayant des antécédents d'allergie au mercure avérés et identifiés par patch tests.
- 7 Chez les patients dont le rein est fragilisé par un antécédent de glomérulonéphrite, les amalgames dentaires sont, par précaution, contre indiqués.
- 8 Les amalgames de type gamma 2 ayant disparu du marché, seuls sont actuellement utilisés les amalgames non gamma 2 qui ont des performances et une longévité supérieures à celle des amalgames d'ancienne génération et qui sont plus résistants à la corrosion. De plus, en application de la décision du 14 décembre 2000 relative à l'interdiction d'importation, de mise sur le marché et d'utilisation de certains amalgames dentaires prise par le directeur général de l'Afssaps, les amalgames doivent être utilisés sous un conditionnement en capsules pré-dosées.
- 9 La condensation de l'amalgame doit être effectuée par les moyens classiques (fouloir) sans utiliser de condenseur à ultrasons afin d'éviter la formation d'aérosols.
Si le fraisage et le repolissage de l'amalgame sont pratiqués, ils doivent toujours être réalisés sous irrigation, aspiration et autant que possible avec un champ opératoire, de préférence la digue.

Hygiène du cabinet dentaire :

- 10 Afin de limiter autant que possible la concentration de mercure dans l'atmosphère des cabinets dentaires, les règles d'hygiène et les bonnes pratiques* doivent être respectées.

Recueil d'informations :

- 11 Les personnes qui présentent des troubles qu'elles estiment liés à la présence d'amalgames dentaires doivent consulter leur chirurgien-dentiste et/ou leur médecin traitant qui sont invités à les orienter vers les consultations multidisciplinaires spécialisées mises en place par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Ces consultations permettront à l'agence de recueillir des informations standardisées qui feront l'objet d'évaluation périodique.
- 12 Par ailleurs, il est recommandé aux chirurgiens-dentistes de noter dans le dossier des patients la marque et le numéro de lot des amalgames mis en place et de tenir ces références à disposition des patients qui le demandent.

Vigilance :

- 13 D'une façon générale, dans le cadre du système de déclaration d'incidents de matériovigilance, il est rappelé aux chirurgiens-dentistes qu'ils ont l'obligation légale de signaler à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé toute survenue d'un incident ou risque d'incident grave lors de l'utilisation d'un dispositif médical (cf. <http://afssaps.sante.fr/htm/10/mv/indmv.htm>).

Dispositions générales :

- 14 Bien que plusieurs études aient montré une diminution de la prévalence des caries chez l'enfant et l'adolescent, 80 % des lésions carieuses peuvent être évitées chez cette population. Il est donc nécessaire de poursuivre et d'intensifier une politique de prévention et de traitement précoce de la carie dentaire. Par ailleurs, le taux de carie augmente pour les personnes âgées qui présentent des caries du collet, difficiles à traiter par des amalgames. Une politique de prévention doit être également mise en oeuvre chez les personnes âgées. L'amalgame dentaire est donc actuellement de moins en moins utilisé en raison de la diminution de la prévalence des caries chez l'enfant et l'adolescent, du changement de profil des indications chez les personnes âgées mais aussi en raison du développement des matériaux alternatifs plus esthétiques à base de polymères.
- 15 Des stratégies d'innovation, de développement et d'évaluation des matériaux alternatifs à l'amalgames doivent être soutenues conjointement par l'industrie et les organismes de recherche scientifique. Le groupe de travail souligne la nécessité d'une évaluation biologique rigoureuse de ces matériaux alternatifs à l'amalgame et de la mise en place d'études cliniques du rapport bénéfice/risque de ces matériaux à long terme.

* cf. chapitre IX du présent rapport

XIV. GLOSSAIRE

Définitions

Amalgame, alliage de mercure et de métaux divers employé pour obturer les cavités dentaires

Chélateur, substance chimique formant avec des ions métalliques des complexes stables de faible toxicité et facilement éliminables par voie rénale.

Couplage galvanique, courant électrique résultant de la mise en contact de deux métaux ou alliages de potentiel électrique différent aboutissant à l'oxydation anodique de l'alliage présentant le potentiel le plus bas.

Eutectique, alliage de composés définis caractérisé par une température de fusion inférieure à celle de ses constituants.

Fatigue-corrosion, dégradation par un double mécanisme : corrosion et contrainte mécanique ; les paramètres de la dégradation par corrosion sont modifiés par l'action d'une contrainte cyclique et réciproquement. En pratique, la dégradation est accentuée par rapport à ce qu'elle serait sous l'action d'un seul de ces mécanismes.

Frittage, opération effectuée dans la métallurgie des poudres pour réaliser par chauffage une agglomération des produits traités afin de leur donner une cohésion et une rigidité suffisante.

Glomérulonéphrite, atteinte inflammatoire et/ou immunitaire du glomérule rénal, menant à sa sclérose fibreuse et à l'insuffisance rénale.

Péritectique, transformation structurale survenant lors de la solidification d'un alliage aboutissant à la formulation d'un composé défini.

Restauration coronaire, restauration par un matériau biocompatible d'une perte de substance dentaire intéressant la couronne d'une dent.

Spéciation, séparation et identification des différentes formes chimiques d'un élément présentes dans un échantillon. Ex. : Hg⁰, Hg⁺⁺, méthyl-Hg...

Sigles et abréviations

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADA	American Dental Association
Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (USA)
BMD	Benchmark Dose (dose repère)
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CV	Coefficient de variation
DGS	Direction générale de la santé
DHTP	Dose hebdomadaire tolérable provisoire
DJT	Dose journalière tolérable
DMPS	2,3-dimercapto-1-propanesulfonate de sodium
DMSA	Acide meso-2,3-dimercaptosuccinique
EPA	Environmental Protection Agency (USA)
ET	Écart type
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HCSC	High copper single composition
IC	Intervalle de confiance (IC ₉₅ : intervalle de confiance à 95 %)
INRS	Institut national de recherche et sécurité

InVS	Institut de veille sanitaire
IV	Intra-veineuse
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IRIS	Integrated Risk Information System (USA)
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LOAEC	Lowest observable adverse effect concentration (CMNENO ou concentration minimum entraînant un effet nocif observé)
LOAEL	Lowest observable adverse effect level (DMENO ou dose minimum entraînant un effet nocif observé)
LPB	Lichen plan buccal
MA	Moyenne arithmétique
MeHg	Méthylmercure
MG	Moyenne géométrique
MRL	Minimum Risk Level (niveau de risque minimum)
MT	Métallothionéines
NAG	N-acétyl- β -glucosaminidase
Nb., n	Nombre (effectif)
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (USA)
NOAEC	No observable adverse effect concentration (CMSENO ou concentration maximum sans effet nocif observé)
NOAEL	No observable adverse effect level (DMSENO ou dose maximum sans effet nocif observé)
OD	Odd-ratio (rapport des cotes ou risque relatif)
OMS	Organisation mondiale de la santé (WHO en anglais)
OSHA	Occupational Safety & Health Administration
PO	Per Os (par voie orale)
ppb	Parties par milliard (= $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou ng/g)
ppm	Parties par million (= mg/kg ou $\mu\text{g}/\text{g}$)
RfC	Concentration de référence
RfD	Dose de référence
RIVM	Institut néerlandais national de la santé publique et de l'environnement
RR	Risque relatif
Sd	Standard deviation (écart type)
SEM	Standard Error of the Mean (erreur standard de la moyenne)
SEP	Sclérose en plaques
TCA	Tolerable Concentration in the Air (concentration tolérable dans l'air)
TDI	Tolerable daily intake
TTL	Test de transformation lymphoblastique
VTR	Valeurs toxicologiques de référence
WHO	World Health Organization (OMS en français)

Unités

Milli (m) : 10^{-3} (1 mg = millièème de gramme)

Micro (μ) : 10^{-6} (1 μg = millionième de gramme)

Nano (n) : 10^{-9} (1 ng = milliardième de gramme)

μg , $\mu\text{g}/\text{L}$, $\mu\text{g}/\text{g}$ Microgramme, par litre, par gramme

μmole , $\mu\text{mol}/\text{L}$, $\mu\text{mol}/\text{g}$ Micromole, par litre, par gramme

ppm : parties par million (= mg/kg ou $\mu\text{g}/\text{g}$)

ppb : parties par milliard (= $\mu\text{g}/\text{kg}$ ou ng/g)

Facteurs de conversion pour le mercure (masse atomique : 200,59)

$\mu\text{g} \times 0,005 = \mu\text{mole}$

$\mu\text{mole} \times 200,59 = \mu\text{g}$

XV. BIBLIOGRAPHIE

Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L, Gergdahl IA, Schutz A. Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases : results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontol Scand* 1999;57:168-74

Aposhian HV, Bruce DC, Alter W, Dart RC, Hurlbut KM, Aposhian MM. Urinary mercury after administration of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid: correlation with dental amalgam score. *Faseb J* 1992;6:2472-6

Aposhian MM, Maiorino RM, Xu Z, Aposhian HV. Sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) treatment does not redistribute lead or mercury to the brain of rats. *Toxicology* 1996;109:49-55

Apostoli P, Cortesi I, Mangili A, Elia G, Drago I, Gagliardi T et coll. Assessment of reference values for mercury in urine : the results of an Italian pol. *Sci Total Environ* 2002 april;289(1-3):13-24

Apostoli P, Colombi A, Buratti M, Elia G, Flore C, Carta P et coll. Evaluation of the dose of mercury in exposed and control subjects. *Med Lav* 2002 May-Jun;93(3):159-75

Archbold GP, McGuckin RM, Campbell NA. Dimercaptosuccinic acid loading test for assessing mercury burden in healthy individuals. *Ann Clin Biochem* 2004;41:233-6

Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M. Inorganic and methyl mercury in placentas of Swedish women. *Environ Health Perspect* 2002;110:523-6

Ask Björnberg K, Vahter M, Petersson-Grawé K, Glynn A, Cnattingius S, Darnerud PO et coll. Methyl mercury and inorganic mercury in swedish pregnant women and in cord blood : Influence of fish consumption. *Environ Health Perspect* 2003;111:637-41

ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry). Toxicological Profile for Mercury (Update). *US Department of Health & Human Services* 1999:617

Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, Van Appeldorn ME, Meijerink MCM et coll. Re-evaluation of human-toxicological permissible maximum levels. RIVM report 2001;711701 025, RIVM

Bailer J, Rist F, Rudolf A, Staehle HJ, Eickholz P, Triebig G, Bader M. Adverse health effects related to mercury exposure from dental amalgam fillings: toxicological or psychological causes. *Psychol Med* 2001;31:255-63

Bagedahl-Strindlund M, Ilie M, Furhoff AK, Tomson Y, Larsson KS, Sandborgh-Englund G, Torstenson B, Wretling K. A multidisciplinary clinical study of patients suffering from illness associated with mercury release from dental restorations : psychiatric aspects. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:475-82

Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, Al-Rawi NY et coll. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1973;181:230-41

Bangsi D, Ghadirian P, Ducic S, Morisset R, Ciccocioppo S, McMullen E et coll. Dental amalgam and multiple sclerosis : a case-control study in Montreal. *Canada Int J Epidemiol* 1998;27:667-71

Barregard L, Svalander C, Schutz A, Westberg G, Sallsten G, Blohme I et coll. Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of the general Swedish population : a study of biopsies from living kidney donors. *Environ Health Perspect* 1999;107:867-71

Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohorts study. *Int J Epidemiol* 2004;33:1-9

Bergdahl IA, Schutz A, Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L, Lissner L et coll. Methylmercury and inorganic mercury in serum - correlation to fish consumption and dental amalgam in a cohort of women born in 1922. *Environ Res* 1998;77:20-4

Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome : a controlled study. *J Oral Pathol Med* 1995;24:213-5

Berlin M. Mercury in dental-filling materials - an updated risk analysis in environmental medical terms : an overview of scientific literature published in 1997-2002 and current knowledge. *The Dental Material Commission Care and Consideration* 2003;33p

Berry TG, Summitt JB, Chung AKH, Osborne JW. Amalgam at the new millennium. *JADA* 1998;129:1547-56

Bjorkman L, Sandborgh-Englund G, Ekstrand J. Mercury in saliva and feces after removal of amalgam fillings. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;144:156-62

Black GV. Physical properties of silver-tin amalgams. *Dent Cosmos* 1896;38:965

Boudène C. Rapport au nom de la Commission II (Thérapeutique-Pharmacologie-Toxicologie) sur la toxicité des amalgames dentaires au mercure. Académie nationale de médecine. 1^{er} avril 2003;12p

Bracho-Troconis C, Colon P, Bartout JD, Bienvenu Y. Influence of thermal treatments on Ag Sn Cu powders in order to reduce mercury contents in dental amalgam. *J Mater Sci Mater Med* 2000;11:1-9

Büdinger L, Hertl M, Büdinger L. Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy* 2000;55:108-15

Burke FJ T. Amalgam to tooth-coloured materials-implications for clinical practice and dental education : governmental restrictions and amalgam-usage survey results. *Journal of Dentistry* 2004;32:343-350

Casetta I, Invernizzi M, Granieri E. Multiple sclerosis and dental amalgam: case-control study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 2001;20:134-7

Cavani A, Nasorri F, Ottaviani C, Sebastiani S, De Pità O, Girolomoni G. Human CD25⁺ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. *J Immunol* 2003;171:5760-8

Cederbrant K, Gunnarson LG, Hultman P, Norda R, Tibbling-Grahn. In vitro lymphoproliferative assays with HgCl₂ cannot identify patients with systemic symptoms attributed to dental amalgam. *J Dent Res* 1999;78:1450-8

Colon P, Pradelle-Plasse N, Galland J. Evaluation of the long term corrosion behaviour of dental amalgams : influence of palladium addition and particle morphology. *Dent Mater* 2003;19:232-9

Commission européenne. Dental amalgam. *A report with reference to The Medical Devices Directive 93/42/EEC from an Ad Hoc Working Group mandated by DGIII of The European Commission* 1998;137p

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. L'innocuité de l'amalgame dentaire – Etat actuel des connaissances. *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec CETS 97-3 RF* 1997;90p

Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;198:209-30

Craig RG. *Restorative Dent Mater* 10^{ème} Ed. St Louis Mosby 1997:584pp

Cruickshanks-Boyd DW. Physical metallurgy of dental amalgams. Part 1: particle size analysis and phase content of amalgam alloys. *J Dent* 1982;10:207-16

Davidson PW, Myers PW, Cox C. Neurodevelopmental test selection, administration, and performance in the main Seychelles child development study. *Neurotoxicology* 1995a;16:665-76

Davidson PW, Myers GJ, Cox C. Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion : Outcomes at 19 and 29 months. *Neurotoxicology* 1995b;16:677-88

Davidson PW, Myers GJ, Cox C. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: Outcomes at 66 months of age in the Seychelles child development study. *J Am Med Assoc* 1998;280:701-7

Davies EH, Kuhn AT. The morphological characterization of dental amalgam alloy powders. *Biomaterials* 1984;5:314-8

Dorea JG. Mercury and lead during breast-feeding. *Br J Nutr* 2004;92:21-40

Drasch G, Aigner S, Roider G, Staiger F, Lipowsky G. Mercury in human colostrum and early breast milk. Its dependence on dental amalgam and other factors. *J Trace Elem Med Biol* 1998;12: 23-27

Drexler H, Schaller KH. The mercury concentration in breast milk resulting from amalgam fillings and dietary habits. *Environ Res* 1998;77:124-9

Echeverria D, Aposhian HV, Woods JS, Heyer NJ, Aposhian MM, Bittner jr AC et coll. Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg⁰: new distinctions between recent exposure and Hg body burden. *FASEB J* 1998;12:971-80

Ekstrand J, Bjorkman L, Edlund C, Sandborgh-Englund G. Toxicological aspects on the release and systemic uptake of mercury from dental amalgam. *Eur J Oral Sci* 1998;106:678-86

Elves MW. Transformation in the presence of metals of lymphocytes from patients with total joints. *J Path* 1977;122:35-41

Engqvist A, Colmsjo A, Skare I. Speciation of mercury excreted in feces from individuals with amalgam fillings. *Arch Environ Health* 1998;53:205-13

Fawer RF, De Ribaupierre U, Guillemin MP, Berode M, Lobe M. Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *J Ind Med* 1983;40:204-8

Ferracane JL, Nakajima H, Okabe T. Enhanced evaporation of mercury from amalgam by roentgen ray diffraction. *J Am Dent Assoc* 1952;44:542

Ferracane JL, Nakajima H, Okabe T. Enhanced evaporation of mercury from amalgams in non oxidizing environments. *Dent Mater* 1993;9:300-5

Folwaczny M, Hickel R. Should amalgam fillings be removed ? *The Lancet* 2002;360:2081

Frankel C, Frankuchen I. Investigation of the chemistry of dental amalgam by roentgen ray diffraction. *J Am Dent Assoc* 1952;44:542

Friberg L, Nordberg G, Vouk V. Handbook of the toxicology of metals. Berlin M. Mercury. Amsterdam : *Elsevier* 1979:503-30

Furhoff AK, Tomson Y, Ilie M, Bagedahl-Strindlund M, Larsson KS, Sandborgh-Englund G, Torstenson B, Wretling K. A multidisciplinary clinical study of patients suffering from illness associated with release of mercury from dental restorations. Medical and odontological aspects. *Scand J Prim Health Care* 1998 Dec;17(2):247-52

- Galić N, Prpie-Mehičić G, Prester L, Blanuša M, Knić Ž, Fenenčić Ž. Dental amalgam mercury exposure in rats. *BioMetals* 1999;12:227-31
- Ganss C, Gottwald B, Traenckner I, Kupfer J, Eis D, Monch J et coll. Relation between mercury concentrations in saliva, blood, and urine in subjects with amalgam restorations. *Clin Oral Investig* 2000;4:206-11
- Garnier R. Toxicité des amalgames pour les porteurs. In : L'amalgame dentaire et ses alternatives. Evaluation et gestion du risque. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. *Lavoisier Tec&Doc* 1998:43-65
- Garnier R. Mercure. In : *Toxicologie clinique*. 5^e édition. Bismuth Ch. (Ed), Masson, Paris, 2000.
- Garnier R, Poupon J. Biométrie de l'exposition aux métaux. Communication orale, Congrès de la SFT, Paris, novembre 2004.
- Gonzalez-Ramirez D, Maiorino RM, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut KM, Junco-Munoz P, Aposhian MM, Dart RC, Diaz Gama JH, Echeverria D, Woods JS, Aposhian HV. Sodium 2-3 dimercaptopropyl-1 sulfonate challenge test for mercury in humans. II. Urinary mercury, porphyrins and neurobehavioral changes of dental workers in Monterrey, Mexico. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:264-74
- Gottwald B, Traenckner I, Kupfer J, Ganss C, Eis D et coll. "Amalgam disease"- poisoning, allergy, or psychic disorder ? *Int J Hyg Environ Health* 2001;204:223-9
- Gottwald B, Kupfer J, Traenckner I, Ganss C, Gieler U. Psychological, allergic and toxicological aspects of patients with amalgam-related complaints. *Psychother psychosom* 2002;71:223-32
- Grandjean P, Guldager B, Birk Larsen I, Jorgensen, PJ, Holmstrup P. JOEM, Placebo Response. *Environ Disease*, 1997 août (antérieur à 1998 et figure dans le rapport du CSHPF);39:707-14
- Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, Steuerwald U, Heinzow B, Needham LL, Jorgensen PJ et coll. Attenuated growth of breast-fed children exposed to increased concentrations of methylmercury and polychlorinated biphenyls. *FASEB J* 2003;17:699-701
- Grandjean P, Nielsen GD, Jørgensen PJ, Horder M. Reference intervals for trace elements in blood: Significance of risk factors. *Scand J Clin Lab Invest* 1992;52:321-37
- Henderson DC, Clifford R, Young DM. Mercury – reactive lymphocytes in peripheral blood are not a marker for dental amalgam associated disease. *J Dent* 2001;29:469-74
- Hock C, Drasch G, Golomgowski S, Muller-Spahn F, Willershausen-Zonnchen B, Schwarz P et coll. Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105:59-68
- Horasawa N, Takahashi S, Marek M. Galvanic interaction between titanium and gallium alloy or dental amalgam. *Dent Mater* 1999;15:318-22
- Hultman P, Lindh U, Hörsted-Bindslev P. Activation of the immune system and systemic immune-complex deposits in Brown Norway rats with dental amalgam restorations. *J. Dent. Res* 1998;77:1415-25
- Ido T, Kumakiri M, Kiyohara T, Sarwai T, Hasegawa Y. Oral lichen planus due to zinc in dental restorations. *Contact Dermatitis* 2002;47:51
- Innes DBK, Youdelis WG. Dispersion strengthened amalgams. *J Can Dent Assoc* 1963;29:587
- IPCS (International Programme on Chemical Safety). Concise International Chemical Assessment Document n° 50 Elemental mercury and inorganic mercury compounds : Human health aspects. *WHO* Geneva 2003

- Kingman A, Albertini T, Brown LJ. Mercury concentrations in urine and whole blood associated with amalgam exposure in a US military population. *J Dent Res* 1998;77(3):461-71
- Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metal used in dental restorations : a clinical, allergological and histologic study. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:422-30
- Krauss P, Deyhle M, Maier KH, Roller E, Weiss HD, Clédon Ph. Field study of the mercury content of saliva. *Toxicol Environ Chem* 1997;63:29-46
- Kurland LT, Faro SN, Siedler H. Minamata disease. The outbreak of a neurologic disorder in Minamata, Japan, and its relationship to the ingestion of seafood contaminated by mercuric compounds. *World Neurology* 1960;1:370-91
- Langworth S, Bjorkman L, Elinder CG, Jarup L, Savlin P. Multidisciplinary examination of patients with illness attributed to dental fillings. *J Oral Rehabil* 2002;29:705-13
- Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis* 1997;36:141-6
- Letz R, Gerr F, Bragle D, Green RC, Watkins J, Fidler AT. Residual neurologic deficits 30 years after occupational exposure to elemental mercury. *Neurotoxicology* 2000;21:459-74
- Liang YX, Sun RK, Sun Y, Chen ZQ, Li LH. Psychological effects of low exposure to mercury vapor : Application of a computer-administered neurobehavioral evaluation system. *Environ Res* 1993;60:320-7
- Lindemann M, Böhmer J, Zabel M, Grosse-Wild H. ELISpot : a new tool for the detection of nickel sensitization. *Clin Exp Allergy* 2003;33:992-8
- Lobner D, Asrari M. Neurotoxicity of dental amalgam is mediated by zinc. *J Dent Res* 2003;82:243-6
- Loftenius A, Skoglund A, Ekstrand J, Hovmark A, Möller E. No evidence for specific in vitro lymphocyte reactivity to HgCl₂ in patients with dental amalgam related contact lesions. *J Oral Pathol Med* 1999;28:364-70
- Luglie PF, Frulio A, Campus G, Chessa G, Fadda G, Dessole S. Dossaggio del mercurio nel liquido amniotico umano ("Mercury dosage in human amniotic fluid"). *Minerva Stomatol* 2000;49:155-61
- Lygre GB, Gronningsaeter AG, Gjerdet NR. Mercury and dental amalgam fillings. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118:1698-701
- Lygre GB, Hol PJ, Eide R, Isrenn R, Jerdet NR. Mercury and silver in saliva from subjects with symptoms self-related to amalgam fillings. *Clin Oral Investig* 1999;3:216-8
- Mahler DB, Adey JD, Simms LE, Marek M. Influence of liquid films on mercury vapors loss from dental amalgam. *Den Mater* 2002;18:407-12
- Marshall GW, Marshall SJ, Letzel H, Vrijhoef MMA. Microstructures of Cu-rich amalgam restorations with moderate deterioration. *Dent mater* 1987;3:135-43
- Martin MD, Broughton S, Drangsholt M. Oral lichen planus and dental materials: a case-control study. *Contact Dermatitis* 2003;48:331-6
- Mc Givern B, Pemberton M, Theaker ED, Buchanan JAG, Thornhill MH. Delayed and immediate hypersensitivity reactions associated with the use of amalgam. *Br Dental J* 2000;188:73-6
- Mc Grother CW, Dugmore C, Phillips M J, Raymond NT, Garrick P, Baird WO. Multiple sclerosis, dental caries and fillings : a case-control study. *Br Dent J* 1999;187:261-4

- Melchart D, Wuhr E, Weidenhammer W, Kremers L. A multicenter survey of amalgam fillings and subjective complaints in non-selected patients in the dental practice. *Eur J Oral Sci* 1998;106:770-7
- Meyer Baron M, Schaeper M, Seeber A. A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational exposure. *Arch Toxicol* 2002;76:127-36
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 1990;95:89-105
- Miquel G. Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques 2001;360p
- Möller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis* 2002;47:63-6
- Morrier JJ, Suchett-Kaye G, Nguyen D, Rocca JP, Blanc-Benon J, Barsotti O. Antimicrobial activity of amalgams, alloys and their elements and phases. *Dent Mater* 1998;14:150-7
- Mortada WI, Sobh MA, El-Degrawy MM, Farahat SE. Mercury in dental restoration : is there a risk of nephrotoxicity ? *J Nephrol* 2002;15:171-6
- Mount GJ, Hume WR. Préservation et restauration de la structure dentaire. Traduction Française par Tennenbaum H. et Haikel Y. 1^{ère} éd De Boeck Université Paris 2002;p272
- Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye C, Palumbo C, Cernichiari E et coll. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003;36:1686-92
- National Toxicology Programm. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Mercuric Chloride (CAS No. 7487-94-7) in F344 Rats and B6C3F₁ Mice (Gavage Studies).1993, Technical Report Series n° 408, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services (http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/LT_rpts/tr408.pdf)
- Neme AL, Wagner WC, O'Brien WJ. Effects of palladium addition on emission of mercury vapour from dental amalgam. *Dent Mater* 1999;15:382-9
- Neme AL, Maxson BB, Linger JB, Abbott LJ. An in vitro investigation of variables influencing mercury vapour release from dental amalgam. *Oper Dent* 2002;27:73-80
- Nerdrum P, Malt UF, Høglend P, Oppedal B, Gundersen R, Holte M et coll. A 7-year prospective quasi-experimental study of the effects of removing dental amalgam in 76 self-referred patients compared with 146 controls. *Psychosom Res* 2004;57:103-11
- Ngim CH, Foo SC, Boey KW, Jeyaratnam J. Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. *Br J Ind Med* 1992;49:782-90
- Nitschke I, Müller F, Smith J, Hopfenmüller W. Amalgam fillings and cognitive abilities in a representative sample of the elderly population. *Gerodontology* 2000;17:39-44
- OMS. Dental amalgam and alternative direct restorative materials. Consensus statement on dental amalgam. *WHO/ORH/AMAL/97.2* Geneva 1997;246p
- OMS. International Programme on Chemical Safety Environmental Health Criteria 101 : Methylmercury. *WHO* Geneva 1990
- OMS/FAO. Summary and conclusions of the sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO. Expert Committee on Food Additives (JEFCA). Rome, 10-19 June 2003

- Oskarson A, Schütz A, Skerfving S, Hallen IP, Ohlin B, Lagerkvist BJ. Total and inorganic mercury in breast milk and blood in relation to fish consumption and amalgam fillings in lactating women. *Arch Environ Health* 1996;51:234-41
- Pang BK, Freeman S. Oral lichenoid lesions caused by allergy to mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis* 1995;33:423-7
- Pecegheiro M, Sachse MF, Amaro J, Farinha P, Fonseca I. Oral lichen planus versus oral lichenoid eruption as a manifestation of contact allergy. *Contact Dermatitis* 1999;40:333-4
- Piikivi L, Hanninen H. Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:69-74
- Piikivi L, Tolonen U. EEG findings in chloralkali workers subjected to low long term exposure to mercury vapor. *Br J Ind Med* 1989;46:370-5
- Piikivi L. Cardiovascular reflexes and low long-term exposure to mercury vapor. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:391-5
- Pingree SD, Simmonds PL, Woods JS. Effects of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) on tissue and urine mercury levels following prolonged methylmercury exposure in rats. *Toxicol Sci* 2001;61:224-33
- Pizzichini M et coll. Salivary mercury levels in healthy donors with and without amalgam fillings. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 2000;42:88-93
- Ritchie KA, Gilmour WH, Macdonald EB, Burke FJ, McGowan DA, Dale IM et coll. Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. *Occup Environ Med* 2002;59:287-93
- Robertello FJ, Dishman MV, Sarrett DC, Epperly AC. Effect of home bleaching products on mercury release from an admixed amalgam. *Am J Dent* 1999 12:227-230
- Rodvall Y, Ahlbom A, Pershagen G, Nylander M, Spannare B. Dental radiography after age 25 years, amalgam fillings and tumours of the central nervous system. *Oral Oncol* 1998;34:265-9
- Rotstein I, Mor C, Arwaz JR. Changes in surface levels of mercury, silver, tin, and copper of dental amalgam treated with carbamide peroxide and hydrogen peroxide in vitro. *Oral Surg, Oral Med, Oral Radiol Endod* 1997 83:506-509
- Rotstein I, Dogan H, Avron Y, Shemesh H, Steinberg D. Mercury release from dental amalgam after treatment with 10% carbamide peroxide in vitro. *Oral Surg, Oral med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod* 2000 89:216-219
- Sandborgh-Englund G, Elinder CG, Langworth S, Schutz A, Ekstrand J. Mercury in biological fluids after amalgam removal. *J Dent Res* 1998;77:615-24
- Saxe S, Wekstein M, Kryscio R, Henry R, Cornett C, Snowdon D et coll. Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *J Am Dent Assoc* 1999;130:191-9
- Scaal M, Schweinsberg F, Kaiserling E. Mercury concentrations in fetuses with malformations. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1998;201:413-21
- Schionning J, Larsen J, Eide R. A stereological study of dorsal root ganglion cells and nerve root fibers from rats exposed to mercury vapor. *Acta Neuropathol* 1998;96:185-90
- Schuurs A, Exterkate R, TenCate B. Biological mercury measurements before and after administration of a chelator (DMPS) and subjective symptoms allegedly due to amalgam. *Eur J Oral Sci* 2000;108:511-22

Soleo L, Elia G, Apostoli P, Vimercati L, Pesola G, Gagliardi T et coll. The influence of amalgam fillings on urinary mercury excretion in subjects from Apulia (southern Italy). *G Ital Med Lav Ergon* 1998;20:75-81

Sörensen F, Larsen J, Eide R, Schionning J. Neuron loss in cerebellar cortex of rats exposed to vapor : a stereological study. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000;100:95-100

Steinberg D, Blank O, Rotstein I. Influence of dental biofilm on release of mercury from amalgam exposed to carbamide peroxide. *J Biomed Mat Res* 2003 15:627-631

Stejskal VDM, Cederbrant K, Lindval A, Forsbeck M. Melisa-an in vitro tool for the study of metal allergy. *Toxicol in Vitro* 1994;8:991-1000

Stromberg R, Langworth S, Soderman E. Mercury inductions in persons with subjective symptoms alleged to dental amalgam fillings. *Eur J Oral Sci* 1999;107:208-14

Sutow EJ, Maillet WA, Taylor JC, Hall GC. In vivo galvanic currents of intermittently contacting dental amalgam and other metallic restorations. *Dent Mater* 2004;20:823-31

Sware CW, Peterson LC, Reinhardt JW, Boyer DB, Franck CW, Gay DD et coll. The effect of dental amalgams on mercury levels in expired air. *J Dent Res* 1981;60:1668-71

Szep S, Baum C, Alamouti C, Schmidt D, Gerhardt T, Heidemann D. Removal of amalgam, glass ionomer cement and compomer restorations: changes in cavity dimensions and duration of the procedure. *Oper Dent* 2002;27:613-20

Takahashi Y, Tsuruta S, Hasegawa J, Kameyama Y, Yoshida M. Release of mercury from dental amalgam fillings in pregnant rats and distribution of mercury in maternal and fetal tissues. *Toxicology* 2001;163:115-26

Takeuchi T. Neuropathology of Minamata disease in Kumamoto : especially at the chronic stage. In : Roizin L, Shiraki H, Grcevic N. *Neurotoxicology. New York : Raven Press* 1977:235-46.

United States Public Health Service. Dental amalgam: A scientific review and recommended Public Health Service Strategy for Research, Education and Regulation. Final report of the subcommittee on risk management of the committee to coordinate environmental health and related programmes. *US Government Printed Office* 1993

Urban P, Lukas E, Nerudova J, Cabelkova Z, Cikrt M. Neurological and electrophysiological examinations on three groups of workers with different levels of exposure to mercury vapors. *Eur J Neur* 1999;6:571-7

U.S. EPA. Peer Review Workshop on Mercury Issues. Summary Report. Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH. October 26-27, 1987.

Valentine Thorn E, Schiwara HW. Validity of Melisa for metal sensitivity testing. *Neuroendocrinol Lett* 2003;24:57-64

Vahter M, Akesson A, Lind B, Bjors U, Schutz A, Berglund M. Longitudinal study of methyl and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ Res* 2000;84:186-94

Vamnes JS, Eide R, Isrenn R, Hol PJ, Gjerdet NR. Diagnostic value of a chelating agent in patients with symptoms allegedly caused by amalgam fillings. *J Dent Res* 2000;79:868-74

Vamnes JS, Eide R, Isrenn R, Hol PJ, Gjerdet NR. Blood mercury following DMPS administration to subjects with and without dental amalgam. *Sci Total Environ* 2003;308:63-71

Vermeersch AG, Vrijhoef MMA, Spanauf AJ. L'amalgame dentaire. Berlin : *Quintessenz Verlags - GmbH* 1980;107-52

- Vimy MJ, Hooper DE, King WW, Lorscheider FL. Mercury from maternal "silver" tooth fillings in sheep and human breast milk. A source of neonatal exposure. *Biol Trace Elem Res* 1997;56:143-52
- Wada O, Toyokawa K, Suzuki T, Suzuki S, Yano Y, Nakao K. Response to a low concentration of mercury vapor: Relation to human porphyrin metabolism. *Arch Environ Health* 1969;19:485-8
- Wahl MJ. Amalgam--Resurrection and redemption Part 1: The clinical and legal mythology of anti-amalgam. *Quintessence Int* 2001;32:525-35
- Wahl MJ. Amalgam--resurrection and redemption. Part 2: The medical mythology of anti-amalgam. *Quintessence Int* 2001;32:696-710
- Walker RS, Wade AG, Iazzetti G, Sarkar NK: Galvanic interaction between gold and amalgam ; effect of zinc, time and surface treatments. *JADA* 2003;134:1463-7
- Warfvinge K, Hua J, Berlin M. Mercury distribution in the rat brain after mercury vapour exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992;117:46-52
- Warfvinge K. Mercury distribution in the mouse brain after vapour exposure. *Int J Exp Pathol* 1995;76:29-35
- Warfvinge K. Mercury distribution in the neonatal and adult cerebellum after vapor exposure of pregnant squirrel monkeys. *Environ Res* 2000;83:93-101
- Warfvinge K, Bruun A. Mercury distribution in the squirrel monkey retina after in utero exposure to vapor. *Environ Res* 2000;83:102-9
- Weryha A, Krist Z. *Compt Rend Soc Polon Phys* 1926;7:57-63
- Wing G, Ryge G. Setting reactions of spherical-particle amalgams. *J Dent Res* 1965;44:1325-33
- Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarish R. Oral symptoms due to zinc as a minor component of dental amalgam. *Contact Dermatitis* 2001;44:252-3
- Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis* 2003;48:74-9
- Woods JS. Altered porphyrin metabolism as a biomarker of mercury exposure and toxicity. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:210-5
- Woods JS, Martin MD, Naleway CA. Urinary porphyrin profiles as a biomarker of mercury exposure: studies on dentists with occupational exposure to mercury vapor. *J Toxicol Environ Health* 1993;40:235-46
- Yiannias JA, El Azhary RA, Hand JH, Pakzad SY, Rogers RS. Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:177-82
- Zalups KR. Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacol Rev* 2000;52:113-143
- Zimmer H, Ludwig H, Bader M, Bailer J, Eickholz P, Staehle HJ et coll. Determination of mercury in blood, urine and saliva for the biological monitoring of an exposure from amalgam fillings in a group with self-reported adverse health effects. *Int J Hyg Environ Health* 2002;205:205-11