

Mercure et amalgames dentaires : état de l'art

Avril 2009

Dernière maj : Décembre 2017

Table des matières

1	Les différentes formes de mercure	4
1.1	Le mercure métallique Hg ⁰	4
1.2	Le mercure inorganique Hg ²⁺	5
1.3	Le mercure organique	5
1.4	L'amalgame dentaire	5
2	L'intoxication au mercure	6
2.1	Généralités	6
2.2	Symptômes possibles	6
2.3	Les amalgames sont instables et libèrent du mercure	7
2.3.1	Les amalgames, première source de mercure inorganique	7
2.3.2	Le mercure s'accumule, mais sans élévation du taux sanguin	8
2.3.3	Autres métaux	9
3	Effets du mercure sur la cellule et les fonctions organiques	9
3.1	Métabolisme	9
3.2	Élimination	10
3.3	Système immunitaire	11
3.4	Reins	12
3.5	Flore bactérienne	13
3.5.1	Résistance au mercure et antibiotiques	13
3.5.2	Conversion vers d'autres formes de mercure	13
3.6	Système reproducteur	14
3.6.1	Développement du Fœtus	14
3.7	Mercure et neurodégénérescence	15
3.7.1	La maladie d'Alzheimer au Japon	16
3.8	Fatigue chronique et troubles de l'humeur	17
3.9	Cellule	17
3.10	Maladies cardio-vasculaires	17
3.10.1	Peroxydation des lipides	17
3.10.2	Inhibition de l'acétylcholine transférase	18
4	Le cas des personnels des cabinets dentaires	18
4.1	Sources de pollution	18
4.2	Conséquences sur le personnel	19

5	Les chélateurs/antagonistes du mercure	20
5.1	DMPS (unithiol)	21
5.2	DMSA (succimer)	21
5.3	EDTA	21
5.4	BAL (dimercaprol)	22
5.5	Acide alpha lipoïque	22
5.6	Autres composés/métaux lourds	22
5.7	Cystéine (NAC)	22
5.8	Sélénium	23
5.9	Zinc	23
5.10	CDP choline	23
5.11	GSH	24
6	Position des autorités sanitaires françaises	24
6.1	Conseil supérieur d'hygiène publique de France	24
6.2	AFSSAPS	24
7	Autres pays	25
7.1	Canada	25
7.2	Australie	26
7.3	Suède	26
7.4	États-Unis	27
8	Fabricants d'amalgames	27
8.1	Société Caulk, fiche technique de sécurité.	28
8.2	Ivoclar/Vivadent	28
8.3	Kerr corp msds. Produit : tytin.	28
9	La méthodologie des études sur les amalgames	29
10	Autres sources francophones avec bibliographie scientifique	30

Résumé

Le mercure est utilisé depuis presque 200 ans dans les amalgames dentaires et depuis leur première utilisation, leur innocuité a été mise en doute. Depuis 2 décennies, différentes recherches ont montré que le mercure de ces amalgames était relargué continuellement dans la bouche, principalement sous forme de vapeur, qui sont ensuite inhalées, absorbées dans les tissus et enfin liées aux protéines de la cellule.

Des controverses plus récentes se sont créées à propos de l'emploi du mercure dans les vaccins (thimerosal) comme agent conservateur et du mercure présent dans la nourriture. La toxicité du mercure est connue, bien que les mécanismes biochimiques par lesquels le mercure interagit dans le corps humain ne soient pas tous élucidés. Si personne ne conteste plus le fait que les amalgames relarguent du mercure dans la bouche des porteurs d'amalgames, la controverse actuelle sur l'innocuité de amalgames porte essentiellement sur la question de la dose minimum pouvant entraîner un effet négatif sur la santé. Cet article propose une bibliographie sur le mercure et/ou les amalgames dentaires. Les articles cités ont été publiés dans des journaux à comité de lecture ou par des organismes de santé publics. Ils sont pour la plupart disponibles sur les bases de données scientifiques en ligne (pubmed, sciencedirect, etc.).

Vous pouvez diffuser et modifier cet article qui est publié sous licence creative commons bysa.

1 Les différentes formes de mercure

1.1 Le mercure métallique Hg₀

Il est utilisé dans les thermomètres, les amalgames dentaires et des applications industrielles et domestiques. Le mercure métal a plusieurs domaines d'applications industrielles :

- l'industrie électrique : piles, lampes, tubes fluorescent, redresseur de courant...
- l'industrie chimique : cathode liquide dans l'électrolyse du chlorure de sodium (production de chlore et soude)
- fabrication d'instrument (baromètre, densimètre, pompes à vide)
- préparation d'amalgames (dentaires et joaillerie)

Le mercure élémentaire Hg₀ est mal absorbé par ingestion mais il est très bien absorbé par inhalation sous sa forme vapeur. Il se volatilise par ailleurs à température ambiante. Une fois absorbé par les poumons, cette forme de mercure liposoluble peut traverser la barrière hématoencéphalique ou pla-

centaire. Oxydé sous forme Hg^{2+} , le mercure peut rester dans le cerveau pendant des années.

1.2 Le mercure inorganique Hg^{2+}

Le mercure inorganique Hg^{2+} (ion mercurique, état d'oxydation +2) ion est présent dans les cosmétiques et les produits ménagers. Il est bien absorbé par ingestion et à travers la peau. Il peut provenir de l'oxydation du mercure vapeur. Sous cette forme, il passe difficilement la barrière hémato encéphalique mais peut être retrouvé dans le cerveau par transformation d'autres formes de mercure où il peut alors rester plusieurs années.

1.3 Le mercure organique

Les deux formes du mercure organique couramment rencontrées sont le méthylmercure (CH_3Hg) provenant essentiellement du poisson et l'éthylmercure ($\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}^+$) utilisé comme agent conservateur dans les vaccins.

1.4 L'amalgame dentaire

Un amalgame dentaire est réalisé par la réaction à froid du mercure liquide sur une poudre métallique qui conduit à la formation d'un alliage cristallisé composé de mercure (50%), d'argent, de cuivre et d'étain. Selon les fabricants, d'autres métaux peuvent être ajoutés. L'amalgame est un alliage de mercure avec un ou plusieurs autres métaux. Le processus de mélange de la poudre de métaux, avec le mercure liquide, ou trituration permet d'obtenir un matériau 'plastique', entre phase solide et liquide. La réaction d'amalgamation, commencée avec la trituration se poursuit dans le temps. On distingue différents types de poudres, selon a composition chimique et morphologique (particules sphéroïdales, copeaux ...). La norme AFNOR NF S 91200 définit quatre types de poudre selon leur composition chimique (Colon et al., 2000). Les poudres dites conventionnelles, élaborées à la fin du XXè et toujours utilisées, contiennent de l'argent (66 75% en poids), de l'étain (2527%), du cuivre (06%) et du zinc (01.9%). Dans les années 60 sont apparues des poudres à phases dispersées, à plus forte teneur en cuivre (28%). Dans les années 70, des poudres pour phases ternaires sont apparues, également avec une forte teneur en cuivre (20%). Enfin, les fabricants peuvent ajouter platine, indium, fluor, palladium, zirconium.

2 L'intoxication au mercure

2.1 Généralités

Dès les débuts de son utilisation en dentisterie, l'amalgame au mercure a été critiqué pour sa toxicité. En 1883 ([Talbot \(1883\)](#)), des cas d'intoxication aux amalgames sont rapportés, avec des symptômes variés : problèmes digestifs (dyspepsie), gonflement de la langue, anxiété, migraine, tremblements, anémie, amaigrissement ...

Le mercure est une substance dont la toxicité est connue depuis fort longtemps. Les mécanismes de toxicité ne sont pas tous connus, mais il semble que l'interaction principale s'effectue par liaison avec les groupes sulfhydryl (groupe « thiols »SH) des enzymes et protéines, provoquant leur précipitation et par conséquent diminuant leur activité. Le mercure diminue les niveaux de glutathion ([Sener et al., 2003](#)), antioxydant clé¹ et vital pour éliminer les métaux lourds. Le métabolisme est alors modifié, provoquant des dommages aux cellules ou des altérations de leur membrane ainsi que des changements dans la synthèse et la structure des acides nucléiques.

Le second mécanisme concerne une augmentation des radicaux libres, générés par de faibles concentrations de mercure, qui provoquent des dommages à l'ADN ([Sener et al., 2003](#)) ou hypersensibilité ([Feuer et Injeyan, 1996](#)). Certains auteurs évoquent le rôle du sélénium, séquestré par le mercure : l'affinité du mercure pour le sélénium (Se-H, séléniol) est en effet un millions de fois plus élevée que pour les groupes sulfures. En se liant au sélénium cellulaire, le mercure modifie la synthèse des enzymes dépendantes du sélénium, les sélénoenzymes qui jouent un rôle important dans la protection contre les dommages oxydatifs ([Raymond et Ralston, 2009](#)).

2.2 Symptômes possibles

L'intoxication au mercure mène à des symptômes très variés, dépendant de chaque individu. D'après Santé Canada ([Canada, 1996](#)), « les premiers signes de l'intoxication par les vapeurs de mercure sont des effets subtils sur le système nerveux central (SNC) » : changements dans la conduction nerveuse périphérique, les électroencéphalogrammes (EEG), les fonctions psychomotrices et les fonctions cognitives.

À l'inverse de l'intoxication aiguë au mercure (hydrargyrisme), les premiers signes d'intoxication chronique par exposition à des bas niveaux de mer-

1. Le couple d'oxydoréduction composé des formes oxydées et réduites du glutathion est très important car il permet les échanges d'électrons (donc d'énergie) à l'intérieur de la cellule.

cure sont plus difficiles à diagnostiquer (non spécificité, effets subcliniques). Hors profession dentaire, l'exposition professionnelle à bas niveau de mercure a cependant permis de mettre en évidence une série de symptômes : effet sur le système immunitaire, effets sur la thyroïde, effets neuropsychologiques (Berlin et al., 1992).

L'intoxication chronique provoque également de l'éréthisme (instabilité émotionnelle, nervosité, insomnie, perte de mémoire, changements de personnalité). À mesure que l'exposition augmente, les effets s'aggravent et peuvent inclure : tremblements, fatigue, ataxie², dépression, irritabilité, pertes de poids, troubles psychologiques, salivation modifiée et gingivite. Les cas les plus sévères peuvent évoluer vers une atteinte cérébrale irréversible et une atteinte rénale. Quant aux sels mercuriques, ils causent une atteinte corrosive du tube digestif, un état de choc et une nécrose tubulaire aigüe du rein (Guerrier, 1997).

L'exposition aigüe aux vapeurs de mercure peut causer : pneumonite chimique (inflammation), bronchite, goût métallique, douleur abdominale, diarrhée, nausées, dyspnée³, léthargie, confusion, irritabilité, problèmes de mémoire, névralgie, somnolence, stomatite, colite (inflammation du côlon), pâleur, fièvre, tremblements, insuffisance rénale (Frackelton et Christensen, 1998). Un autre problème est la persistance des effets nocifs : des études sur des travailleurs ayant été exposés à des vapeurs de mercure (100 µg/L Hg urinaire) ont montré que les symptômes pouvaient persister des années après que l'exposition a cessé. Le mercure s'accumule dans le corps et des symptômes peuvent être corrélés à la charge totale mercurielle du corps.

2.3 Les amalgames sont instables et libèrent du mercure

2.3.1 Les amalgames, première source de mercure inorganique

Au début des années 80, plusieurs laboratoires ont montré que de la vapeur de mercure (Hg_0) est continuellement libérée par les amalgames (Vimy et Lorscheider, 1985). Les niveaux de mercure dans l'air et sanguin sont corrélés à la surface et au nombre d'amalgames des molaires. En outre, ce taux de relargage est nettement augmenté immédiatement après brossage des dents ou mastication (taux de relargage multiplié par 15) (Svare, 1981). Le taux de mercure revient à sa valeur d'avant mastication en 90 min (Lorscheider et al., 1995). La quantité de mercure relâchée par les amalgames peut être très variable d'un individu à un autre et dépend de nombreux paramètres : taux de relargage, d'inhalation, d'absorption, durée de stimulation par mâ-

2. manque de coordination fine des mouvements volontaires

3. difficulté respiratoire avec sensation d'oppression

chage ou brossage des dents... Elle est aggravée en cas de bruxisme ou de consommation de chewing-gum, notamment les anciens fumeurs utilisant des pâtes à mâcher à la nicotine (Barregård et al., 1995). De plus, les quantités moyennes de mercure absorbées varient selon la méthode de mesure. Il n'est donc pas facile de fixer une valeur moyenne de la quantité de mercure relarguée chaque jour.

Un amalgame avec une surface de 0.4 cm^2 peut libérer jusqu'à $15 \mu\text{g Hg/jour}$ par usure mécanique, évaporation et dilution dans la salive (Gross et Harrison, 1989). Concernant la valeur moyenne relarguée dans la bouche de porteurs d'amalgames, la valeur basse serait d'environ $2 \mu\text{g}$ par jour et la valeur haute de $27 \mu\text{g}$ par jour certains individus pouvant présenter des valeurs supérieures à $100 \mu\text{g/jour}$ [ATSDR & Registry 1999]. L'OMS retient une fourchette de $[3-17] \mu\text{g/jour}$ et une valeur moyenne de $10 \mu\text{g/jour}$ (Organization, 1991).

Il semble aujourd'hui admis que les amalgames dentaires soient la première cause d'absorption de mercure dans la population (Guerrier, 1997), devant le poisson et les produits de la mer ($2,3 \mu\text{g/jour}$) ou l'eau ($0,3 \mu\text{g/jour}$) (Organization, 1991) bien que les formes de mercure soient différentes. Par ailleurs, le mercure provenant du poisson semble moins toxique, car il a déjà réagi avec les protéines ou le sélénium contenu dans les tissus de l'animal, à l'inverse des vapeurs de mercure ou du méthylmercure provenant des amalgames.

Le mercure organique peut également provenir de la conversion du mercure inorganique par la flore intestinale (Feuer et Injeyan, 1996). Une étude russe menée sur 75 sujet suggère que les vapeurs de mercure en bouche dépendent davantage du nombre d'amalgames que de de l'âge de ces amalgames (Motorkina et al., 1997). Un autre facteur aggravant le relargage de mercure est la présence de métaux différents en bouche créant un phénomène d'électrolyse : amalgames et couronnes par exemple, mais certaines études ont également mis en évidence ce phénomène entre anciens amalgames et amalgames récemment posés (Ravnholt et Holland, 1988).

2.3.2 Le mercure s'accumule, mais sans élévation du taux sanguin

Différentes études menées par traçage de mercure radioactif sur le mouton, le singe ou l'homme (autopsies) ont mis en évidence l'accumulation du mercure issu des amalgames dentaires (Nylander et al., 1987) notamment dans les reins, le cerveau, le système gastro-intestinal, le foie ou les tissus de la mâchoire. Curieusement, la proportion de mercure dans le lobe occipital est plus faible dans les cas suspectés d'alcoolisme, ce qui pourrait s'expliquer par une inhibition de l'oxydation des vapeurs de mercure.

La première étude de Vimy a été attaquée sur plusieurs points : placement des amalgames en vis à vis, mercure éventuellement avalé lors du placement des amalgames (absence de digue en latex)... Les études menées sur le mouton ont cependant montré que le niveau sanguin de mercure reste bas, indiquant que le taux sanguin de mercure n'est pas un indicateur fiable d'intoxication ou de la charge corporelle totale en mercure (Hahn et al., 1989). Un test de « mobilisation » à l'aide d'un chélateur devrait en effet être utilisé Godfrey (2003).

2.3.3 Autres métaux

Outre le mercure des amalgames, d'autres matériaux peuvent poser problème : l'argent des amalgames, mais aussi le nickel ou le chrome contenus dans les couronnes métalliques. La prévalence de l'allergie au nickel étant élevée dans la population, certains auteurs se sont penchés sur les quantités de nickel dans la salive ou éliminées dans l'urine. Ces quantités sont liées au nombre de restaurations métalliques et le nickel éliminé est significativement plus élevé en présence de couronnes (Chen et al., 2013). L'exposition à long terme à des bas niveaux de nickel ou de chrome peut entraîner une accumulation dans les reins et mener à des dysfonctionnements rénaux. Des problèmes de maladie auto-immune (Strauss et Eggleston, 1985), néphropathie à IgA touchant les reins, ont également été rapportés, avec apparition d'hypertension, microprotéinurie et hématurie⁴. D'une façon générale, l'exposition au nickel de la muqueuse intestinale peut entraîner de la diarrhée, des douleurs abdominales, des gonflements (Picarelli et al., 2011).

Le nickel devrait donc être évité dans la bouche de patients allergiques à ce métal.

3 Effets du mercure sur la cellule et les fonctions organiques

3.1 Métabolisme

L'absorption du mercure métallique est faible par voie digestive (<1%). Sans régurgitation ou aspiration, l'ingestion orale de mercure métallique semble présenter peu de risques (Boyd et al., 2000). Les vapeurs de mercure sont plus problématiques. Approximativement 10% des vapeurs de mercure Hg₀ sont transportées jusqu'aux poumons où 80% du mercure est absorbée

4. Présence de sang dans les urines, indétectable à l'oeil nu dans le cas de la microhématurie

(Lorscheider et al., 1995). Ce mercure est ensuite oxydé dans les cellules en Hg^{2+} . Les ions mercurieux sont par ailleurs mieux assimilés que Hg_0 par voie digestive.

À l'instar des formes organiques, le mercure métallique Hg est soluble dans les lipides et peut traverser les membranes cellulaires, dont la barrière hémato encéphalique (Lorscheider et al., 1995) ce qui explique sa distribution dans le cerveau ou encore le placenta ou le lait maternel. À l'inverse, les ions mercurieux diffusent mal à travers les membranes cellulaires. Une fois oxydé en Hg^{2+} , le mercure ne peut plus retraverser la barrière hématoencéphalique : il s'accumule alors dans le cerveau.

Le mercure se lie aux groupements sulfhydryl (SH) des enzymes ce qui changerait leur conformation et les inactiverait. Le mercure intracellulaire se lie ainsi au glutathion (GSH), principal composé sulfhydryl, aux protéines comportant un groupe cystéine (métallothionéine...) ou à l'albumine. Un autre mécanisme repose sur la rétention du sélénium (Raymond et Ralston, 2009). La concentration de sélénium biodisponible est du même ordre de grandeur que celle du mercure considérée comme toxique. L'affinité du mercure pour le sélénium étant environ 1 millions de fois plus élevée que pour le soufre, il est probable qu'une partie de la toxicité du mercure soit liée à la séquestration du sélénium par ce mercure. La perturbation du métabolisme du sélénium entraîne alors la perturbation de la synthèse de nombreuses enzymes dépendantes du sélénium.

Le mercure interfère ainsi avec l'activité de nombreuses enzymes ou coenzymes. Il peut également remplacer le zinc dans les enzymes activées par cet oligoélément telle la carboxypeptidase ou la créatine kinase (Lauwerys et al., 2007).

Cependant, une fois lié au glutathion, le mercure peut quitter la cellule et se déposer dans d'autres organes ou tissus ou être éliminé.

3.2 Élimination

Le mercure non métabolisé des dérivées organiques subit une excrétion biliaire. Les dérivées minéraux sont excrétés essentiellement par les reins. La demi vie sanguine des dérivés inorganiques présente deux phases (quelques jours et 23 semaines) alors que celle du méthylmercure peut aller jusqu'à 190 jours (Poupon, 2007). Dans les dérivées tissulaires, elles sont variables : de 2 jours pour le poumon à 2 mois pour les reins. Une inconnue subsiste sur la demi-vie dans le cerveau : elle est aussi biphasique avec une seconde demi-vie très longue et inconnue.

D'après (Aposhian et al., 1992), 65% du mercure éliminé par les urines vient des amalgames dentaires et la quantité éliminée est corrélée à la surface

totale des amalgames. Le mercure dans les urines, le sang et les selles diminue quand les amalgames sont enlevés (Molin et al., 1990; Barregård et al., 1995). Un pic de mercure est constaté après les déposes : il se normalise aux valeurs avant dépose 1 mois après l'opération. Des études suivant les patients plusieurs mois après la dépose (excrétion urinaire), confirment que les amalgames sont la première source de mercure, devant l'alimentation (nourriture, boissons) et l'air (Begerow et al., 1994; Sandborgh-Englund et al., 1998). La demie vie du mercure mesurée dans les urines a été estimée à environ 3 mois (respec. 95 et 88 jours). Des mesures effectuées dans le plasma donne des temps plus longs : 12 mois après l'opération, le taux de mercure présent dans le plasma a décré de 50%.

La flore intestinale semble jouer un rôle important dans l'élimination du méthyl mercure. In vitro, elle déméthyle le mercure organique. Le mercure organique est rapidement assimilé par les intestins, mais une partie de ce mercure y revient via la bile (cycle entéro-hépatique). La déméthylation par la flore intestinale produit du mercure inorganique, pauvrement absorbé, dont l'excrétion dans les fèces est alors augmentée. Des expériences ont ainsi été menées chez des souris traitées par antibiotiques, afin d'éliminer la flore intestinale (Rowland, 1988). Les souris ont alors ingéré une dose de méthyl mercure incluant le traceur isotopique ^{203}Hg , afin d'évaluer le mercure par spectrométrie gamma. Les animaux traités par antibiotique ont absorbé et retenu la quasi totalité de la dose, avec une demie vie d'élimination de plus de 100 jours. Ce temps n'était que de 6 jours pour les souris non traitées par antibiotiques. Les doses de mercure dans le cerveau étaient également plus élevées chez les souris traitées, montrant une neurotoxicité accrue.

3.3 Système immunitaire

Des réactions auto-immunes ont été mis en évidence sur la souris, montrant le rôle de l'argent contenu dans les amalgames (Hultman et al., 1994). Chez l'homme, la quantité d'argent dans les selles est également corrélée au nombre d'amalgames dentaires (Skare et Engqvist, 1994). Les métaux (mercure, argent et nickel) contenus dans les amalgames peuvent être un facteur de risques pour les patients à maladie auto-immune (sclérose en plaque, eczéma, thyroïdite auto-immune...). Une étude menée sur 35 patients a montré que ces métaux stimulaient les lymphocytes et que le remplacement des amalgames par des composites ou des céramiques permet d'améliorer les symptômes chez 71% des patients Prochazkova et al. (2004).

Des chercheurs se sont penchés sur les allergies possibles aux métaux, notamment le mercure et le nickel. Le problème est d'autant plus intéressant qu'un métal a priori inoffensif peut devenir toxique ou induire une aller-

gie si l'exposition est chronique. L'hypersensibilité induite par les métaux chez l'homme repose sur la réaction de l'allergène avec la surface de lymphocytes T mémoire sensibilisés par un précédent allergène. Lors du contact avec l'allergène, les cellules mémoire commencent à produire des cytokines (substances messagères) entraînant l'inflammation. Un test baptisé Melisa (memory lymphocyte immuno stimulation assay ou test d'immunostimulation des lymphocytes mémoire) repose sur cette interaction antigène/cellules mémoire. Les chercheurs ont ainsi pu montrer un lien entre le syndrome de fatigue chronique et une hypersensibilité au mercure et au nickel (Sterzl et al., 1999). Pour vérifier cette hypothèse, une partie du groupe hypersensibilisé a subi une dépose des amalgames et subi un nouveau test six mois plus tard, montrant une amélioration des symptômes et une baisse significative dans la réponse des lymphocytes.

Le mercure inorganique perturbe également les macrophages, des globules blancs ayant entre autre un rôle de nettoyage de l'organisme. Ils jouent un rôle important dans les mécanismes de défense antiherpétique. Une étude menée sur la souris a montré que le mercure inorganique inactivait la réponse des macrophages face à l'infection par le virus de herpès (S et al., 1994).

Une étude (Weidinger et al., 2004) menée sur 169 enfants présentant un eczéma atopique (213 témoins) dans le sud de l'Allemagne a également montré un lien entre le mercure dentaire et l'eczéma atopique. Selon les auteurs, le mercure exacerbe les désordres allergiques en augmentant la production de cytokines TH2 et d'immunoglobuline contre des antigènes encore inconnus.

Les amalgames endommagés peuvent poser problème : des symptômes de type grippaux ont été observés sur une patiente jusqu'alors en bonne santé présentant un unique amalgame fêlé (Bamonti et al., 2008). Les symptômes étaient les suivants : température élevée (38,5°C), augmentation de la vitesse de sédimentation, anémie, augmentation des leucocytes, maux de tête, palpitations. Les analyses sanguines et les symptômes se sont régularisés sous trois semaines après retrait de l'amalgame.

3.4 Reins

Différentes études ayant montré que le mercure se concentre dans les reins chez le mouton, le singe ou l'homme, certaines recherches se sont orientées sur les effets du mercure à de telles concentrations. Chez le mouton et le singe, les études montrent une capacité rénale détériorée (baisse de l'albumine, baisse de l'inuline, augmentation du sodium) (Boyd et al., 1991). Les études menées à l'Université de Calgary sur le mouton ont montré que le mercure des amalgames provoquait l'altération de la fonction rénale des sujets expérimentaux jusqu'à 60%. Des teneurs subcliniques en mercure peuvent compromettre les

fonctions rénales et certaines autorités sanitaires jugent préférable de réduire les risques d'exposition chez les patients souffrant déjà de problèmes rénaux en évitant notamment la pose ou la dépose d'amalgames (Canada, 1996).^{5 6}

3.5 Flore bactérienne

3.5.1 Résistance au mercure et antibiotiques

Des bactéries présentes dans l'intestin peuvent développer une résistance au mercure. Ces bactéries sont alors davantage susceptibles de développer une résistance aux antibiotiques. Des expériences menées sur des singes porteurs d'amalgames ont montré une hausse importante de bactéries résistantes au mercure dans la cavité buccale et les intestins, jusqu'à ce que les amalgames soient retirés. La majorité de ces bactéries étaient aussi résistantes aux antibiotiques (Summers et al., 1993). Une étude menée sur 356 patients a montré ce même lien chez l'homme dans le cas de bactéries fécales (Lorscheider et al., 1995). Les micro-organismes ne présentant pas la même résistance aux métaux, il est possible qu'en présence de métal, une espèce devienne dominante dans le milieu. Une étude menée sur différentes levures (*Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* et *Candida tropicalis*) a montré que le mercure était le métal le plus toxique testé (parmi cadmium, arsenic, sélénium et plomb) et que le genre *Candida* était la levure la plus résistante (Berdicevsky et al., 1993).

Une étude menée en 2002 sur 83 enfants montre cependant que la différence de flore (plaque dentaire, salive) entre porteurs d'amalgames et population test était faible (Pike et al., 2002). Une étude portant sur les primates (Summers et al., 1993) arrive à des conclusions opposées : augmentation des streptocoques résistants au mercure après placement d'amalgames. Les auteurs soulignent qu'un des problèmes est l'absence de normes internationales sur le critère de « résistance au mercure » et qu'une grande variété de concentrations en HgCl_2 est utilisée pour caractériser les souches de « sensible » à « résistant ». Des études menées sur la flore intestinale mènent aussi à des résultats contradictoires.

3.5.2 Conversion vers d'autres formes de mercure

Des micro-organismes peuvent modifier la forme du mercure présente dans le milieu en transformant le mercure de la forme organique à la forme inorga-

5. L'immunoglobuline E (IgE) est une classe d'anticorps capables de déclencher des réactions rares mais sévères, de type allergiques immunitaires.

6. i.e. non assimilé à une maladie

nique ou l'inverse. Ainsi les deux espèces de levure *Saccharomyces cerevisiae* et *Candida albicans* peuvent former du mercure organique à partir de chlorure de mercure. La quantité de mercure organique formée est proportionnelle à la quantité de HgCl_2 ajoutée au milieu. Dans tous les cas, *C. albicans* produisait davantage de mercure organique que *S. cerevisiae* (Yannai et al., 1991). Certaines bactéries présentes en bouche ou dans les intestins Rowland et al. (1975) peuvent donc méthyler le mercure inorganique, le rendant hautement absorbable par les intestins.

Des études différenciant la salive des porteurs d'amalgames à des témoins sans amalgames ont montré que le niveau de mercure organique est significativement plus élevé dans la bouche des porteurs d'amalgames (Leistevuo et al., 2001). Les amalgames seraient une source de 2 à 3 μg de mercure organique par jour (Guzzi et al., 2006). Cette forme de mercure est ensuite fortement absorbé au niveau intestinal (à 95%).

3.6 Système reproducteur

Des expositions chroniques au mercure inorganique perturbent le système reproducteur. Différentes études ont montré un effet négatif chez l'animal. Une étude (par questionnaire sur un échantillon de 418 femmes) a également montré que le personnel féminin des cabinets dentaires avait une fertilité réduite (Rowland et al., 1994).

3.6.1 Développement du Fœtus

Les études menées sur le mouton par l'équipe de Vimy ont montré que le mercure était retrouvé dans le fœtus dès le 2e jour suivant le placement des amalgames. Chez la mère, les plus fortes concentrations de mercure se trouvaient dans le foie et les reins, alors que chez le fœtus, le mercure était concentré dans le foie et l'hypophyse. Le taux mercuriel sanguin est plus élevé chez le fœtus que chez la mère. Le lait maternel est également corrélé au nombre d'amalgames de la mère. Les auteurs déconseillent la pose ou la dépose d'amalgame chez la femme enceinte ou allaitante (Vimy et al., 1994).

Certaines forme du mercure sont liposolubles (mercure élémentaire et méthylmercure) et l'exposition chronique à ces éléments mènent à une accumulation dans les tissus riches en lipides comme le cerveau. Le mercure agit de façon plus marqué sur le système nerveux en développement que sur celui de l'adulte. Plusieurs études menées sur l'animal et l'homme ont montré que des doses faibles de mercure in utero pouvaient entraîner des problèmes neurologiques : intelligence réduite, retard d'apprentissage, problèmes de coordination (Berlin et al., 1992; Fredriksson et al., 1992).

3.7 Mercure et neurodégénérescence

Il est aujourd'hui établi que le mercure s'accumule de façon sélective dans le cerveau, notamment dans les zones en lien avec la mémoire. Le mercure pourrait être impliqué dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer, maladie neurodégénérative dont les 3 principaux marqueurs sont :

- hyperphosphorylation de la protéine Tau, molécule essentielle à la stabilité de la tubuline (composant majeur du squelette neuronale)
- dégénérescence neurofibrillaire
- accumulation de la protéine β amyloïde

Dégénérescence neurofibrillaire. Une formation anormale des microtubules (perturbation de la polymérisation liée à la tubuline), caractérisant la maladie d'Alzheimer a été mis en évidence dans le cerveau de rats intoxiqués avec l'ion Hg^{2+} (Pendergrass et al., 1997). Ces effets ont pu être montrés chez le rat avec des expositions à des vapeurs de mercure similaires à celles mesurées dans la bouche d'êtres humains avec amalgames.

La tubuline est en effet un composant majeur de la structure membranaire du neurone. Pendant la croissance normale de la cellule, les molécules tubulaires s'imbriquent bout à bout (polymérisation) pour former les microtubules, protégeant les neurofibrilles (autre protéine structurale de l'axone). Cette polymérisation est liée à l'hydrolyse de la Guanosine triphosphate (GTP) qui fournit l'énergie nécessaire à la polymérisation. In vivo et in vitro, en présence d'une très faible concentration de mercure Hg_0 , la membrane neuronale dégénère, laissant les neurofibrilles dénudées, sans structure protectrice (Leong et al., 2001). Cette étude a montré que le mercure infiltre la cellule et s'attache aux sites réservés à la liaison avec la GTP, empêchant les molécules de s'imbriquer entre elles : les microtubules et le cône axonique se rétractent, les neurofibrilles s'agrègent ou s'emmêlent. Des niveaux de mercure inorganique de 0,02 ng Hg/g mènent ainsi à la destruction totale des microtubules intracellulaires. L'effet n'a pas pu être reproduit avec d'autres métaux lourds. Des lésions semblables ont été observées dans les cerveaux de 80% des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.

Accumulation de la protéine β amyloïde. Le mercure est également un inhibiteur de la créatine kinase, une enzyme cruciale dans la production d'énergie de la cellule. Cette enzyme possède en effet plusieurs groupes sulfhydryl, à l'instar de la glutamine synthétase et de la tubuline. En se liant à ces groupes, le mercure bloque l'activité de cette enzyme (Mutter et al., 2004b). L'inhibition de cette enzyme dans le cerveau mène à une hausse de la production de β amyloïde, un peptide néfaste pour le système nerveux dont l'accumulation est caractéristique de la maladie d'Alzheimer. L'effet général de la bêta amyloïde est d'abaisser l'efficacité de la transmission synaptique

cholinergique notamment en influençant les sites de recapture de la choline. Le mercure est également un inhibiteur puissant de la choline acetyltransférase, enzyme principale de la synthèse de l'acétylcholine (NunesTavares et al., 2008)⁷. Le taux de choline baisse, limitant le taux d'acétylcholine, neurotransmetteur important du système nerveux central, libéré lors de la transmission de l'influx nerveux. Le stress oxydatif et la phosphorylation sont également augmentés de façon significative en présence de mercure (Olivieri et al., 2000). L'étude montre que la mélatonine⁸ limite cet effet in vitro.

Enfin le mercure inorganique est un inhibiteur de la glutamine synthétase, une enzyme qui joue un rôle majeur dans la synthèse de glutamine et provoque une élévation du taux de glutamate, qui devient neurotoxique quand il est en excès.

Il a été également montré que le mercure inorganique perturbe la différenciation des cellules souches neurales : les propriétés morphologiques des astrocytes⁹ sont alors modifiées et la population de neurones est réduite (Cedrola et al., 2003). La plupart des études, celle de Saxe exceptée, montrent que le cerveau des malades d'Alzheimer possède des concentrations en mercure plus élevées que les témoins (Pendergrass et al., 1997). Si l'ensemble de ces études ne permet pas de conclure que la maladie d'Alzheimer est causée par le mercure, il montre toutefois que l'exposition chronique à de faible dose peut être un facteur d'exacerbation des symptômes.

3.7.1 La maladie d'Alzheimer au Japon

La maladie d'Alzheimer est bien plus répandue dans les pays développés que dans les pays pauvres, à l'exception notable du Japon. Les japonais ayant émigré aux États-Unis ont pourtant un risque aussi élevé que les américains de souffrir de cette maladie : une influence de l'environnement est donc envisageable. Le Japon, traumatisé par la catastrophe de Minamata, a choisi de bannir le mercure des soins dentaires : son usage est très restreint et limité à des cas très particuliers.

7. L'acétylcholine est métabolisée à partir de la choline et d'un acétate fourni par l'acétyl-coenzyme A.

8. hormone de régulation des rythmes chronobiologiques, intervient dans les cycles veille/sommeil.

9. Cellule environnant les neurones, assurant leur bon fonctionnement (réparation, barrière, etc.)

3.8 Fatigue chronique et troubles de l'humeur

L'exposition au mercure, même à faible dose, est corrélée à divers troubles neurologique : dépression, anxiété, confusion, difficultés de concentration, tension, fatigue, troubles de l'humeur (Wojcik et al., 2006).

3.9 Cellule

L'exposition au MeHg est associé à une augmentation de la perméabilité de la membrane des mitochondries, des altérations dans le cycle glutamine/glutamate, une production accrue de dérivé réactifs de l'oxygènes (radicaux libres) et par conséquent une augmentation des dommages oxydatifs. Enfin, le MeHg déclenche des mécanismes de rupture qui mènent à des dysfonctionnements cellulaires et la mort de la cellule [?]. Le chlorure de mercure cause également indirectement des anémies par augmentation de l'auto-oxydation de l'hémoglobine(Siblerud, 1990b).

3.10 Maladies cardio-vasculaires

3.10.1 Peroxydation des lipides

Bien que les mécanismes ne soient pas tous élucidés, le mercure est depuis longtemps associé aux maladies cardio-vasculaires chez l'homme. L'association a été montrée dans les cas d'exposition chronique chez des mineurs ou dans des cas d'intoxication par des produits de la mer. Des autopsies ont permis de montrer que le mercure endommage l'épithélium endothélial¹⁰. Une étude menée à l'université du Colorado (Siblerud, 1990a) suggère que les porteurs d'amalgames ont une pression sanguine en moyenne plus élevée, un nombre de globules rouges réduit et souffrent davantage de douleurs thoraciques, de tachycardie, d'anémie ou de fatigue.

En cas de déficit de sélénium, une charge corporelle importante en mercure est un promoteur indirect de la peroxydation lipidique (Seppänen et al., 2004), impliquée dans l'athérosclérose . La grande affinité du mercure pour les composés à groupes thiols (SH), comme le glutathion, la NAC , et l'acide alpha lipoïque réduit grandement les capacités anti oxydante du plasma (Houston, 2011). Une étude finlandaise (Salonen et al., 1995) a ainsi montré qu'une charge corporelle élevée de mercure augmente le risque d'infarctus du myocarde, la peroxydation lipidique due au mercure étant le mécanisme d'action suspecté.

10. L'endothélium vasculaire est la couche la plus interne des vaisseaux sanguins, en contact avec le sang.

La perturbation des fonctions des phospholipases D et A2 par le mercure, sous forme inorganique ou organique est également évoquée comme une possible source de maladie cardio-vasculaires. Ces phospholipases jouent en effet un rôle dans la fonction de barrière des cellules endothéliales vasculaires et la dérégulation de leur activité peut compromettre les fonctions endothéliales et finalement celles des vaisseaux (Mazerik et al., 2007).

3.10.2 Inhibition de l'acétylcholine transférase

L'acétyl choline est un important neurotransmetteur des systèmes nerveux central et périphérique, impliquée dans l'apprentissage, la mémoire ainsi que dans le système nerveux autonome. L'acétylcholine joue également un rôle majeur dans la régulation de la pression sanguine (Olofsson et al., 2016), en modifiant le flux sanguin par changement du diamètre des vaisseaux. C'est un vasodilatateur qui permet de réduire la pression sanguine.

Le mercure est un inhibiteur de l'acétylcholine transférase (Nunes-Tavares et al., 2005), enzyme principale de la synthèse de l'acétylcholine. L'action semble être due à une interaction directe avec les protéines, et l'addition de BAL (chélateur, cf 5.4) rétablit l'activité de l'acétylcholine transférase.

4 Le cas des personnels des cabinets dentaires

4.1 Sources de pollution

Les professionnels sont les plus exposés au mercure de l'amalgame. Les sources de pollution des cabinets dentaires sont multiples : travaux sur amalgames (pose, dépose, polissage, détartrage à ultrason, séparateurs (par manque d'étanchéité), crachoirs, stockage du mercure sans recouvrement... Ces concentrations peuvent atteindre des pics importants dépassant de beaucoup la limite autorisée lors de travaux sur amalgames. Une étude de l'université de Glasgow menée sur 180 cabinets dentaires a ainsi montré que, malgré l'amélioration continue de l'hygiène mercurielle ces 20 dernières années, 70% des cabinets présentaient des valeurs de concentrations mercurielles supérieures aux normes de sécurité autorisées (Ritchie et al., 2004). Hors vaporisation lors des travaux, le mercure s'accumule au niveau de l'amalgamateur et dans les angles, notamment les plinthes et la base du fauteuil. Il est ensuite lentement revaporisé à température ambiante.

4.2 Conséquences sur le personnel

Cette exposition se traduit par des concentrations de mercure dans les urines, dans le sang, dans l'hypophyse (jusqu'à 35 fois plus élevées que dans les groupes témoins...) notablement supérieures à la moyenne de groupes témoins. Dans le cas des dentistes, le taux de mercure dans l'organisme et l'hypersensibilité augmente sensiblement avec les années d'exercice et même les années d'étude (Sénat, 2001; SchachBoos, 2000). Si on trouve des études portant sur des expositions à des niveaux supérieures à $50 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$, l'exposition à des doses inférieures mais chroniques aux marges de sécurité pose des problèmes dans l'évaluation de l'intoxication.

Les tests neurocomportementaux sont des tests conçus pour évaluer différents aspects du système nerveux central : attention, performance motrice, codage perceptif¹¹, apprentissage, mémoire, etc. Ces tests sont assez sensibles pour détecter les effets infracliniques susceptibles d'apparaître à faible exposition. Des tests neurocomportementaux ont ainsi mis en évidence que les vapeurs de mercure, même à faibles doses, sont à l'origine de différents symptômes : troubles de l'humeur (instabilité émotionnelle, irritabilité), dépression, troubles moteurs (coordination, tremblements), troubles cognitifs, déficit d'attention, troubles digestifs, pertes de mémoire, fatigue (Echeverria et al., 1998).

Une étude menée à Singapour (Ngim et al., 1992) s'est également intéressée aux effets d'une exposition chronique à faible dose chez les dentistes (âge moyen : 32 ans, exposition moyenne $14 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$, période moyenne : 5,5 ans). Elle a montré que l'intelligence n'est pas réduite, mais que les dentistes présentaient des différences avec le groupe témoins dans différents domaines : capacités motrices et mémorielles dégradées de façon significative, humeur plus agressive, montrant un possible effet de l'exposition au mercure sur la personnalité. Selon les auteurs, la baisse des capacités motrices et mémorielles pourrait être un signe de dégradation précoce des systèmes nerveux central et périphérique. La dégradation des performances a également été mise en évidence entre les dentistes les moins exposés et les plus exposés : les performances se dégradent notamment avec les années d'exposition, montrant que les résultats ne pouvaient être attribués à un biais lié au groupe témoin.

D'après une étude menée en 2002 sur 180 dentistes (Ritchie et al., 2002), les dentistes ont également 3 fois plus de problèmes de mémoire que le groupe témoin et 10 fois plus de maladies rénales.

L'exposition au mercure entraîne des perturbations dans le cycle menstruel (rallongement du cycle...). Chez l'animal, une intoxication **aigüe** en-

11. façon dont une stimulation perçue va être transformée en message nerveux pour donner lieu à une représentation mentale

traîne malformations congénitales, inhibition de l'ovulation, avortement spontané. . . En Californie, une étude statistique s'est par conséquent intéressée à la fertilité des assistantes dentaires. Elle a été menée sur 418 femmes, le groupe témoin étant constitué d'assistantes ne travaillant pas avec des amalgames. Elle a montré une baisse de la fécondabilité (probabilité de conception à chaque cycle) sur les assistantes très exposées (préparant plus de 30 amalgames par semaines et présentant un facteur d'hygiène mercuriel moins élevé). D'une façon surprenante, les résultats sont contradictoires à faibles expositions, les auteurs avançant l'hypothèse d'une protection par les métaloprotéines produites à ces doses.

Ceci souligne l'intérêt d'une bonne hygiène mercurielle dans un cabinet dentaire (Rowland et al., 1994). Des pistes sont suggérées pour limiter l'exposition au mercure (Ritchie et al., 2004) :

- l'idéal serait d'éviter autant que possible l'amalgame et la recherche d'une alternative bas coût devrait être une priorité.
- la conception des cabinets dentaires devrait être revue afin de minimiser l'accumulation de mercure et de faciliter le nettoyage.
- l'émission quotidienne de mercure dans un cabinet devrait être évaluée et le personnel des cabinets devrait être suivi médicalement dès les années d'études, de façon périodique, pour évaluer d'éventuels symptômes ou désordre qui pourraient être liés aux pratiques du cabinet.
- lors des travaux sur amalgames, il faut utiliser un champ opératoire approprié.

5 Les chélateurs/antagonistes du mercure

La chélation (« kélassion ») est un processus physico-chimique au cours duquel est formé un complexe, le chélate, entre un ligand, dit *chélateur* (ou chélatant), et un cation métallique, alors complexé, dit chélate. Le chélateur forme au moins deux liaisons avec le métal, d'où le nom issu du grec « khêlê » signifiant « pince ».

Les agents chélateurs du mercure sont souvent des composés sulfhydryl, c'est à dire contenant un groupe soufre-hydrogène « SH », appelé également groupe thiol. Les groupements thiols de ces molécules entrent en compétition avec ceux des systèmes enzymatiques pour fixer le mercure. Un « bon » chélateur devrait en principe être hydrosoluble ; un chélateur liposoluble pouvant avoir un effet redistributeur vers les organes ciblés. La chélation présente donc un risque pour la santé, lié à cette redistribution éventuelle du mercure et doit donc être encadrée médicalement.

5.1 DMPS (unithiol)

Le DMPS est un dithiol hydrosoluble qui se lie au mercure inorganique. Grâce à son faible poids atomique, il est facilement filtré par les reins et éliminés par les urines. Il ne chélate pas le mercure dans le cerveau. Le DMPS chélate d'autres métaux, comme l'arsenic, le plomb, le cadmium et le zinc. Il a été utilisé dans le traitement de la maladie de Wilson (accumulation de cuivre dans l'organisme).

Il peut être utilisé en intraveineux ou par voie orale.

5.2 DMSA (succimer)

Le DMSA, chélateur utilisé oralement et présentant une forte odeur de soufre, est utilisé en cas d'intoxications au mercure organique et inorganique. Comme le DMPS, il a un faible poids moléculaire et il est aussi facilement éliminé par les reins. Il ne chélate pas le mercure dans le cerveau. Le DMSA chélate d'autres métaux (arsenic, plomb, cadmium), mais aussi certains minéraux essentiels comme le zinc et le cuivre.

Les patients traités au DMSA peuvent présenter des effets secondaires : désordre gastro intestinal, éruptions cutanées, symptômes grippaux, bilans sanguins modifiés (neutropénie)

Les fonctions rénales et hépatiques devraient être contrôlées avant traitement.

5.3 EDTA

Une étude menée en 1993 a montré que les complexes mercure-EDTA considérés jusqu'alors comme biologiquement inertes ont la capacité de détruire le cytosquelette neuronal (Duhr et al., 1993). La tubuline est un composant majeur du cytosquelette des neurones. Les ions Hg^{2+} inhibent la polymérisation de la tubuline in vitro et in vivo et détruisent les microtubules déjà formés. Cet effet ne peut être inhibé par l'ajout d'EDTA ou d'EGTA qui se lient pourtant avec une grande affinité aux ions Hg^{2+} . Au contraire, les complexes de HgEDTA ou de HgEGTA augmentent l'effet nocif du mercure, en empêchant l'interaction avec la GTP sur la bêta tubuline, étape pourtant essentielle à la polymérisation. Pour les auteurs, l'omniprésence du mercure dans l'environnement et l'utilisation de l'EDTA comme additif alimentaire (E385) et en médecine pose un problème potentiel de santé publique.

5.4 BAL (dimercaprol)

Le dimercaprol est un chélateur bien connu des métaux, utilisé en cas d'ingestion aigüe. Il diminue les effets nocifs du mercure sur l'activité de la choline acetyltransférase en réactivant l'activité de l'acetylCOA (à 70%) et de la choline (à 80%). (NunesTavares et al., 2008). Cependant, sa toxicité est supérieure au DMPS et au DMSA. Il peut notamment élever les niveaux de mercure dans le système nerveux central en cas d'intoxication au mercure organique et exacerber la toxicité (Boyd et al., 2000).

5.5 Acide alpha lipoïque

L'acide alpha lipoïque est un disulfide bien connue en tant qu'anti oxydant. Au niveau intracellulaire, il est réduit en acide dihydrolipoïque (DHLA), un dithiol qui possède une activité antioxydante. Le DHLA peut alors être exporté en dehors des cellules.

l'ALA et le DHLA possèdent tous deux des propriétés de chélation avec différents métaux.

Ses effets protecteur du mercure ont été montrés chez plusieurs mammifères. La dose et la fréquence de traitement semble jouer un rôle important : un dosage inapproprié accroît vraisemblablement la toxicité. Il peut en outre accéder à tous les tissus, y compris ceux du cerveau.

l'ALA est aussi coenzyme pour certains complexes enzymatiques (pyruvate dehydrogenase, ketoglutarate dehydrogenase). Il permet de régénérer la vitamine C et E.

5.6 Autres composés/métaux lourds

5.7 Cystéine (NAC)

La N-acétylcystéine (NAC) est un acide aminé produit par le corps, anti oxydant et précurseur du glutathion réduit. C'est un thiol, qui peut s'oxyder en réduisant la quantité de radicaux libres. Elle est utilisée en cas d'intoxication à l'acétaminophène (paracétamol), comme mucolytique¹² en cassant les pont disulfure du mucus. Son pouvoir chélatant a été signalé, *in vitro* pour l'or et l'argent (Kelly, 1998). Chez la souris, la NAC permet d'accélérer l'excrétion de méthylmercure, mais pas du mercure inorganique

(Ballatori et al., 1998). En protégeant du stress oxydatif, elle a également un rôle de protection indirect signalé dans le cas d'intoxication aigüe au mercure inorganique (Sener et al., 2003).

12. Fluidifiant le mucus, dans le cas de bronchite, sinusite ...

Elle est connue pour stimuler les niveaux de GSH. Certains médecin l'utilisent pour traiter l'intoxication au mercure, car le GSH permet d'augmenter l'excrétion biliaire du méthyl mercure. Cependant, certaines expériences ont montré que la NAC ou le GSH sont impliqués dans les mécanismes de rétention du mercure par le cerveau et les reins.

5.8 Sélénium

Le sélénium affecte la distribution et réduit la toxicité du mercure chez l'animal. Cependant, il exerce une interaction négative avec les agents chélateurs à base de dithiol (DMPS, DMSA).

Sous la forme de sélénocystéine, c'est un composant de plusieurs enzymes (glutathion peroxydase, déiodinase)

La posologie du sélénium est difficile à fixer car la toxicité apparaît à des doses relativement faibles ($\geq 400 \mu\text{g}/\text{jour}$)

5.9 Zinc

Le zinc induit la production de protéines se liant aux métaux, les métallothionéines, qui semblent jouer un rôle neuroprotecteur sur l'exposition aux vapeurs de mercure.

Il est impliqué dans la synthèse et la stabilisation de l'ADN et l'ARN. Il est essentiel à la spermatogénèse, la croissance du fœtus et le développement embryonnaire.

Le zinc est inhibiteur compétitif de l'absorption du cuivre. D'importants apports en zinc peuvent donc perturber l'absorption du cuivre.

5.10 CDP choline

La cytidine-diphosphate-choline (CDP-choline ou citocholine), dérivée de la choline, protège les mitochondries et les reins des dommages liés au mercure (Hg^{2+}) (Buelna-Chontal et al., 2017). La CDP-choline protège la mitochondrie par différents processus : préservation de la capacité à retenir le contenu de la matrice mitochondriale, protection contre la génération de peroxyde d'hydrogène, protection contre la perte du potentiel électrochimique de membrane, protection contre les dommages oxydatifs de l'ADN mitochondrial, et inhibition des interleukines IL-1 et IL-6, marqueurs de réaction inflammatoire aiguë.

Une étude menée sur le cerveau du rat *in vivo* a également montré que la CDP-choline protège des effets neurotoxiques du mercure (Sugianto et al., 2013).

5.11 GSH

6 Position des autorités sanitaires françaises

6.1 Conseil supérieur d'hygiène publique de France

Dans un rapport publié en 1998 (de France., 1998), le CSHPF donne plusieurs informations et émet des recommandations sur l'utilisation des amalgames. Les amalgames dentaires libèrent du mercure sous différentes formes, et cette libération est augmentée par la mastication. Il est conseillé d'éviter la mastication de gomme à mâcher.

L'absorption principale se fait au niveau pulmonaire (mercure métal). Une partie du mercure franchit la barrière hémato-encéphalique et l'oxydation du mercure Hg_0 mène à une accumulation locale. Le rein est le lieu d'accumulation principal. Le mercure métallique passe facilement la barrière placentaire.

Si le taux sanguin n'est pas un bon indicateur, les concentrations sériques, urinaires et tissulaires sont généralement corrélées au nombre d'amalgames. Les taux tissulaires sont corrélés au nombre d'amalgames de la mère mais pas la concentration dans le sang du cordon.

Il ne faut pas placer d'amalgames dentaires au voisinage d'autres restaurations métalliques et réaliser le fraisage et le polissage de l'amalgame sous refroidissement, aspiration et champ opératoire, ces interventions entraînant la libération de mercure.

6.2 AFSSAPS

Le dernier rapport de l'AFSSAPS sur l'amalgame dentaire date de 2005 (actualisé en 2007). Il s'appuie en partie sur le rapport du CSHPF. Ce rapport explique que le mercure est libéré par dissolution/abrasion et peut ensuite atteindre les poumons ou le système digestif. La mastication de chewing gum augmente cette libération (p 18). L'amalgame étant le matériau le plus corrodable, le couplage galvanique avec d'autres métaux va créer des courants au sein de la sphère buccale et accélérer la dégradation de l'amalgame (p 15).

Des particules contenant des phases argent/mercure ou étain/mercure peuvent passer par le système digestif. Au niveau pulmonaire, le mercure est rapidement absorbé, pénétrant dans la circulation générale (p 21). Une libération de vapeur de mercure peut survenir lors de la mise en œuvre clinique (condensation, polissage, dépose). Ces travaux doivent être effectués sous refroidissement, avec aspiration et digue. La pose et plus encore la dépose augmentant la libération de mercure, ces actes doivent être évités chez

la femme enceinte ou allaitante.

Ses propriétés lipophiles permettent sa diffusion dans le cerveau où les ions mercuriques sont piégés et accumulés localement : ceci explique la toxicité du mercure au niveau du cerveau et sa longue demi vie dans cet organe (p 22). De même, une partie du mercure métallique peut passer par diffusion la barrière placentaire : le placenta présente des concentrations de mercure très supérieures à celles du sang maternel et ces concentrations dépendent du nombre d'amalgames de la mère. le mercure est ensuite distribué dans l'organisme foetal, notamment le cerveau (p 24). L'organe le plus touché est le rein, avec des concentrations 10 fois plus élevées chez les porteurs d'amalgames.

Enfin, le document précise que l'implication du mercure libéré par les amalgames en tant qu'un des facteurs étiologiques de la SEP ne peut aujourd'hui être totalement exclue au vu des données épidémiologiques récentes (p47).

Néanmoins, l'AFSSAPS conclut que les concentrations de mercure identifiées ne sont pas de nature à entraîner des effets toxiques sur l'organisme. L'amalgame dentaire reste selon l'agence un matériau de bonne qualité et la balance bénéfice/risque lui reste favorable : ceci justifie le maintien de son utilisation.

7 Autres pays

7.1 Canada

Le mercure est inscrit sur la liste des produits toxiques qui « devront tôt ou tard être éliminés ». Concernant les amalgames, une étude a été faite à l'initiative de Santé Canada en 1995. Menée par le Dr Richardson, elle se base sur la bibliographie existante (pas d'étude en laboratoire). L'auteur conclut à une dose journalière admissible (DJA) de $0,014\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{jour}$ soit environ $1\mu\text{g}$ pour un adulte de 70 Kg. La DJA serait dépassée en moyenne avec 4 amalgames chez l'adulte, 3 pour les adolescents et 1 pour les enfants.

Santé Canada tempère cependant les résultats de ce rapport sur la base des taux urinaires et sanguins et des hypothèses de cette étude permettant d'extrapoler une DJA. Pour Santé Canada, « les critères retenus ne sont pas significatifs et des effets indésirables notables sur le système nerveux central (ou d'autres systèmes du corps) constitueraient des points d'aboutissement appropriés. »

Concernant la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque ou la maladie de parkinson, les données actuelles sont insuffisantes pour confirmer et

des études ultérieures devraient être menées. L'interdiction ou la dépose des amalgames ne paraissent donc pas justifiées « chez les patients qui ne présentent aucun signe d'effets néfastes ».

Toutefois, il existe une faible proportion de gens hypersensibles au mercure et chez lesquels cet élément peut entraîner de graves problèmes de santé même à faibles doses. Santé Canada émet donc les recommandations suivantes :

- Éviter les opérations utilisant des amalgames chez les enfants, les femmes enceintes et chez les personnes souffrant de maladies rénales car le mercure peut traverser la barrière placentaire et peut nuire aux fonctions rénales à des niveaux d'exposition subcliniques.
- Les dentistes devraient utiliser des méthodes permettant de réduire le risque d'exposition aux vapeurs de mercure, tant pour leur patient que pour eux mêmes.
- Ils devraient conseiller aux patients qui risquent de souffrir d'une hypersensibilité allergique au mercure d'éviter les amalgames.
- Éviter le polymétallisme.
- Les dentistes devraient informer les patients sur les avantages et risques de ces matériaux et reconnaître le droit du patient à refuser un traitement utilisant ces matériaux.

7.2 Australie

La dépose des amalgames est efficace pour faire baisser les taux de mercure aux niveaux de personnes sans amalgames (national health and medical council of australia, 1998).

7.3 Suède

La Suède a commandé une étude sur les amalgames dentaires en 1997, complétée et modifiée par un rapport en 2002. Le rapport de 1997 concluait à différents risques concernant le système nerveux central, les reins, le système immunitaire, le développement du fœtus, en particulier le système nerveux. À cause de la variété de réponses à l'exposition chronique, ces risques n'ont cependant pu être montré par des études épidémiologiques. Selon le rapport de 2002 :

- le mercure est un toxique polyvalent agissant à différents niveaux du métabolisme cellulaire, l'amalgame doit être considéré comme un matériau non adapté aux soins dentaires.
- la marge de sécurité admise concernant les niveaux de mercure considérés comme sans danger jusqu'ici était surévaluée.

- la grande variabilité de réponse à l'exposition mercurielle est un problème fondamental pour l'évaluation du risque (études épidémiologiques) et le diagnostic.
- considérant l'influence inhibitrice sur le cerveau en développement, il n'est pas compatible avec les données de la science d'utiliser des amalgames chez l'enfant et la femme en âge de procréer.
- depuis le rapport précédent, 3 nouveaux risques sont apparus dans la littérature scientifique, liés à l'accumulation de mercure dans la rétine, les testicules et la thyroïde. L'information disponible étant insuffisante pour conclure quant à la nocivité, des études supplémentaires devraient être menées sur ces sujets.
- Pour des raisons médicales, l'amalgame devrait être supprimé des soins dentaires dès que possible. Cependant, la dépose des amalgames ne devrait pas être entreprise sans raisons médicales valables : le risque de complications liées à cette dépose excède le risque lié aux amalgames.
- Tout dentiste ou médecin face à un patient à l'état pathologique peu clair ou souffrant d'une maladie auto-immune, devrait considérer que les effets secondaires liés au mercure des amalgames puissent être une cause contribuant aux symptômes.

7.4 États-Unis

OSHA : occupational safety and health authority : limite max $50 \mu\text{m}^{-3}$ pour 40h/semaine

EPA : environmental protection agency $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

ATSDR : Agency for toxic substances and disease registry $0.02 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$. Le mercure est la 3ème substance plus toxique.

WHO1991([Organization, 1991](#)) : eau/air : négligeable, autre nourriture : $0.3 \mu\text{g}/\text{jour}$, produits de la mer $2.3 \mu\text{g}/\text{jour}$, amalgame : $317 \mu\text{g}/\text{jour}$. Le mercure a un NOEL (no observable effects level : niveau d'exposition sans effets observables) de 0.

TDI : tolerable daily intake dose quotidienne tolérable : .

8 Fabricants d'amalgames

Cette section présente les précautions d'emploi et avertissements donnés par les fabricants d'amalgames.

8.1 Société Caulk, fiche technique de sécurité.

Informations tirées de la fiche [Caulk co dispersalloy msds](#) (material safety data sheet 1997).

L'utilisation d'amalgames est déconseillée :

- à proximité ou en contact avec d'autres restaurations métalliques
- chez les patients avec de graves déficiences rénales
- chez les patients allergiques à l'amalgame
- en cas de traitement endodontique
- comme matériau de remplissage d'une couronne moulée
- chez les enfants de moins de 6 ans
- chez les futures mères

Effets secondaires, avertissements. L'exposition au mercure peut causer des irritations de la peau, des yeux, du système respiratoire et des muqueuses. Chez certains sujets, des réactions d'hypersensibilité, des allergies ou des réactions locales ont été observées. Par réactions électrochimiques, un lichen plan des muqueuses peut se développer. Le mercure peut être un sensibilisant pour la peau, les poumons. Il est néphrotoxique et neurotoxique. Après la pose ou la dépose d'amalgames, les concentrations de mercure augmentent dans le sang et les urines. Des effets galvaniques peuvent se produire en présence d'autres métaux.

En cas de persistance des symptômes, l'amalgame devrait être remplacé par un autre matériau. La dépose d'amalgames devrait être évitée afin de limiter l'exposition au mercure, en particulier chez les futures mères.

Précautions. Le nombre d'amalgames sur un patient devrait être limité au strict minimum. L'inhalation de vapeur de mercure par l'équipe du cabinet dentaire devrait être évitée par une manipulation appropriée de l'amalgame, l'utilisation de masques et une ventilation adéquate. Éviter le contact avec la peau et porter des lunettes de sécurité et des gants.

8.2 Ivoclar/Vivadent

L'amalgame doit être évité chez :

- les mères allaitantes et futures mères.
- tous les patients ayant des fonctions rénales réduites.

8.3 Kerr corp msds. Produit : tytin.

Cette [fiche technique](#) se réfère à la partie liquide du produit (mercure) et pourrait ne pas refléter les dangers du produit final. La poudre est considérée comme non dangereuse.

L'intoxication chronique au mercure par ingestion peut provoquer des désordres du système nerveux central. Par inhalation, c'est un sensibilisant, irritant, neurotoxique et néphrotoxique. En cas d'exposition aiguë, l'inhalation de vapeur de mercure peut causer des toux, de la fièvre, des nausées, des vomissements. L'inhalation de vapeur à concentration importante de mercure sur une longue période a des conséquences extrêmement variables : tremblements, salivation, stomatite, perte des dents, lignes bleues sur les gencives, douleurs, engourdissement des extrémités.

En cas de fuite du liquide, isoler la zone et nettoyer immédiatement avec un aspirateur spécial et sans toucher le produit. Recouvrir les gouttelettes avec un produit supprimant les vapeurs de mercure (soufre...) Les vapeurs étant hautement toxiques et irritantes, le produit doit être manipulé avec des lunettes ayant des protections latérales, des gants et dans un local bien ventilé (max : 0.05 mg/m³). Bien se laver les mains après manipulation. Éviter l'exposition non nécessaire.

9 La méthodologie des études sur les amalgames

En 2004, une publication allemande émet l'hypothèse que la plupart des études sur la toxicité des amalgames dentaires comportent plusieurs biais méthodologiques qui pourraient expliquer la controverse ([Mutter et al., 2004a](#)). Les hypothèses de base sont que le passé dentaire devrait être pris en compte et que la concentration de mercure dans les urines ou le sang ne reflètent pas la charge mercurielle dans le corps et n'est pas corrélée à la sévérité des symptômes. La demi vie du mercure dans le sang est courte car le mercure pénètre rapidement dans les tissus : le taux mercuriel sanguin reflète ainsi uniquement l'exposition récente au mercure. En outre, quand l'exposition au mercure s'arrête, la demi vie du mercure dans le cerveau ou les os varie de 1 à 18 ans ([Opitz et al., 1996](#)). Selon les auteurs, la mesure du taux sanguin de mercure, habituellement utilisée ([Bailer et al., 2001](#)), ne peut donc pas être utilisée pour diagnostiquer une intoxication chronique au mercure : en particulier, des personnes présentant le même taux sanguin de mercure peuvent présenter des symptômes complètement différents.

La question est alors de savoir pourquoi les individus réagissent de façons différentes à la même exposition mercurielle. D'autres études fournissent une réponse au moins partielle : les patients souffrant de symptômes liés aux amalgames possèdent plus souvent l'allèle codant pour l'apolipoprotéine E4 (apoE4). La présence de ce gène est par ailleurs un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer. Un lien possible est que l'apoE4 présente une capacité de détoxification du mercure réduite par manque de groupes thiols. À l'in-

verse, l'ApoE2 et l'ApoE3 peuvent lier et donc détoxifier les métaux lourds comme le mercure et le plomb (Godfrey, 2003).

10 Autres sources francophones avec bibliographie scientifique

Le livre de B. Windham (Windham, 2009) est un recueil d'articles sur la toxicité des amalgames (traduit par Isabelle Montigny et André Picot). Malgré quelques citations circulaires (articles donnés en source alors qu'ils se basent sur une autre référence, multipliant les entrées) et des articles quasiment introuvables dans les bases de données, la bibliographie est impressionnante (800 documents compilés). Voir aussi (Daunderer, 1995) : bibliographie plus succincte et recueil d'expériences sur le traitement par DMPS (traduit de l'allemand par H. Glück). Le livre de F. Cambayrac (Cambayrac, 2007) est un peu romancé et manque parfois de précisions, mais la bibliographie est solide. Enfin, le site *Non au mercure dentaire* est depuis fin 2009 alimenté avec des articles sourcés et classés par thèmes. Un article de revue, à l'origine écrit par J. Mütter, est disponible en français sur le site (traduit par J. Chevalier). Concernant l'innocuité des amalgames, voir également le rapport du CSHPF et de l'AFSSAPS, cités plus haut.

Références

- APOSHIAN V, BRUCE D, ALTER W, DART R, HURLBUT K, et APOSHIAN MM. Mercury after administration of 2, 3 dimercaptopropane1 sulfonic acid : Correlation with dental amalgam scor. *The Faseb Journal*, **6** (1992).
- BAILER J, RIST F, RUDOLF A, STAEHLE H, EICKHOLZ P, TRIEBIG G, BADER M, et PFEIFER U. Adverse health effects related to mercury exposure from dental amalgam fillings : Toxicological or psychological causes? *Psychological Medicine*, **31**(2), 255–263 (2001).
- BALLATORI M, LIEBERMAN M, et WANG W. N-acetylcysteine as an antidote in methylmercury poisoning. *Environ Health Perspect.*, **106**(5), 267–271. (1998).
- BAMONTI F, GUZZI G, et FERRERO ME. Cracked mercury dental amalgam as a possible cause of fever of unknown origin : a case report. *Journal of medical case reports*, **2**(1), 72 (2008).

- BARREGÅRD L, SÄLLSTEN G, et JÄRVHOLM B. People with high mercury uptake from their own dental amalgam fillings. *Occup. Environ. Med.*, **52**(8), 124–128 (1995).
- BEGEROW J, ZANDER D, FREIER I, et DUNEMANN L. Long-term mercury excretion in urine after removal of amalgam fillings. *International archives of occupational and environmental health*, **66**(3), 209–212 (1994).
- BERDICEVSKY I, DUEK L, MERZBACH D, et YANNAI S. Susceptibility of different yeast species to environmental toxic metals. *Environmental Pollution*, **80**(1), 41–44 (1993).
- BERLIN M, JUA J, LOGDBERG B, et WARFVINGE K. Prenatal exposure to mercury vapor : Effects on brain development. *Fundamental and Applied Toxicology*, **12**, 7 (1992).
- BOYD AS, SEGER D, VANNUCCI S, LANGLEY M, ABRAHAM JL, et KING LE JR. Mercury exposure and cutaneous disease. *J. Am. Acad. Acad. Dermatol.*, **43**(1; PART 1), 81–90 (2000).
- BOYD ND, BENEDIKTSSON H, VIMY MJ, HOOPER DE, et LORSCHIEDER FL. Mercury from dental "silver" tooth fillings impairs sheep kidney function. american journal of physiology regulatory, integrative and comparative physiology. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **261**(4), 1010–1014 (1991).
- BUELNA-CHONTAL M, FRANCO M, HERNÁNDEZ-ESQUIVEL L, PAVÓN N, RODRÍGUEZ-ZAVALA JS, CORREA F, JASSO R, PICHARDO-RAMOS G, SANTAMARÍA J, GONZÁLEZ-PACHECO H, ET AL.. Cdp-choline circumvents mercury-induced mitochondrial damage and renal dysfunction. *Cell biology international*, **41**(12), 1356–1366 (2017).
- CAMBAYRAC F. *La Vérité Sur Les Maladies Émergentes*. Testez Éditions. (2007).
- CANADA S. L'innocuité des amalgames dentaires. *Prépublication* (1996).
- CEDROLA S, GUZZI S, FERRARI D, GRITTI A, VESCOVI A, PENDERGRASS J, et LAPORTA C. Inorganic mercury changes the fate of murine cns stem cells. *The Faseb Journal*, **17**(8), 869–871 (2003).
- CHEN B, XIA G, CAO XM, WANG J, XU BY, HUANG P, CHEN Y, et JIANG QW. Urinary levels of nickel and chromium associated with dental restoration by nickel–chromium based alloys. *International journal of oral science*, **5**(1), 44–48 (2013).

- COLON P, MESGOUEZ MENEZ C, et PRADELLE PLASSE N. Amalgames dentaires. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (2000).
- DAUNDERER M. *Les Effets Néfastes Des Amalgames. Leur Détection, Leur Thérapie*. Ecomed (1995). ISBN 3-609-62819-7. Traduit de l'allemand par le Dr Henri Gluck.
- DE FRANCE CSDP. Avis relatif à l'amalgame dentaire (bulletin officiel n 98/23) édicté à l'attention des dentiste de france le 19 mai 1998 par le conseil supérieur d'hygiène publique de france). *Prépublication* (1998).
- DUHR E, PENDERGRASS J, SLEVI, J, et BE H. Hgedta complex inhibits gtp interactions with the esite of brain betatubulin. *Toxicol Appl Pharmacol.*, **122**(2), 73–80 (1993).
- ECHEVERRIA D, APOSHIAN H, WOODS J, HEYERB N, APOSHIAN M, BITTNER A, MAHURIN R, et CIANCIOLAD M. Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam hgo : New distinctions between recent exposure and hg body burden. *The Faseb Journal*, **12**, 971–980 (1998).
- FEUER G et INJEYAN HS. Dental amalgam controversy : a review, the. *J. Can. Chiropr. Assoc.*, **40**(3) (1996).
- FRACKELTON J et CHRISTENSEN R. Mercury poisoning and its potential impact on hormone regulation and aging : Preliminary clinical observations using a new therapeutic approach. *Journal of Advancement in Medicine*, **11**(1), 925 (1998). Article de revue.
- FREDRIKSSON A, DAHLGREN L, DANIELSSON B, ERIKSSON P, DENCKER L, et ARCHER T. Behavioural effects of neonatal metallic mercury exposure in rats. *Toxicology*, **74**(2), 151–160 (1992).
- GODFREY ME. Apolipoprotein e genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity. *Journal of Alzheimer's Disease*, **5**(3), 189–195 (2003).
- GROSS MJ et HARRISON JA. Some electrochemical features of the in vivo corrosion of dental amalgams« , journal of applied electrochemistry. *Journal of Applied Electrochemistry*, **19**, 301 (1989).
- GUERRIER P. Guide de gestion du mercure pour les établissement de santé au québec. *Prépublication* (1997).
- GUZZI G, MINOIA G, PIGATTO P, et SEVERI G. Methylmercury, amalgams, and children's health. *Environ Health Perspect.*, **114**(3), A149 (2006).

- HAHN LJ, KLOIBER R, VIMY MJ, TAKAHASHI Y, et LORSCHIEDER FL. Dental "silver" tooth fillings : a source of mercury exposure revealed by wholebody image scan and tissue analysis. *The Faseb Journal*, **3**(14), 2641–2646 (1989).
- HOUSTON MC. Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *The Journal of Clinical Hypertension*, **13**(8), 621–627 (2011).
- HULTMAN P, JOHANSSON U, TURLEY S, LINDH U, ENESTROM S, et POLLARD K. Adverse immunological effects and autoimmunity induced by dental amalgam and alloy in mice. *The Faseb Journal*, **8**(14), 1183–1190 (1994).
- KELLY G. Clinical applications of n-acetylcysteine. *Alt Med Rev*, **3**(2), 114–127 (1998).
- LAUWERYS RR, HAUFROID V, HOET P, et LISON D. *Toxicologie Industrielle Et Intoxications Professionnelles*. Masson (2007).
- LEISTEVUO J, LEISTEVUO T, HELENIUS H, PYY L, ÖSTERBLAD M, HUOVINEN P, et TENOVUO J. Dental amalgam fillings and the amount of organic mercury in human saliva. *Caries Research*, **35**(3), 163–166 (2001).
- LEONG CC, I SN, et LORSCHIEDER FL. Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *Neuroreport.*, pages 733–7 (2001).
- LORSCHIEDER FL, VIMY MJ, et SUMMERS AO. Mercury exposure from "silver" tooth fillings : Emerging evidence questions a traditional dental paradigm. *The Faseb Journal*, **9**(7), 504–508 (1995).
- MAZERIK J, HAGELE T, SHERWANI S, CIAPALA V, BUTLER S, KUPPUSAMY M, HUNTER M, KUPPUSAMY P, MARSH C, et PARINANDI N. Phospholipase a2 activation regulates cytotoxicity of methylmercury in vascular endothelial cells. *International Journal of Toxicology*, **26**(6), 553–569 (2007). doi :10.1080/10915810701707759.
- MOLIN M, BERGMAN B, MARKLUND SL, SCHÜTZ A, et SKERFVING S. Mercury, selenium, and glutathione peroxidase before and after amalgam removal in man. *Acta Odontologica Scandinavica*, **48**(3), 189 (1990).
- MOTORKINA A, BARER G, et AI V. Patterns of mercury release from amalgam fillings into the oral cavity. *Stomatologiia (Mosk)*, **76**(4), 9–11 (1997). Article en russe. Résumé en anglais.

- MUTTER J, NAUMANN J, SADAGHIANI, C H WALACH, et DRASCH G. Amalgam studies : Disregarding basic principles of mercury toxicity. *In Ternational Journal of Hygiene and Environmental Health*, **207**(4), 391–397. (2004a).
- MUTTER J, NAUMANN S J, C R SCHNEIDER, et WALACH H. Alzheimer disease : Mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein e as a moderator. *Neuro Endocrinol Lett.*, **25**(5), 331–339 (2004b).
- NGIM C, FOO S, BOEY K, et JEYARATNAM J. Chronic neurobehavioural effects of elemental mercury in dentists. *Br J Ind Med.*, **49**(11), 782–790 (1992).
- NUNES-TAVARES N, VALVERDE RHF, ARAÚJO GMN, et HASSÓN-VOLOCH A. Toxicity induced by hg²⁺ on choline acetyltransferase activity from e. electricus (l.) electrocytes : the protective effect of 2, 3 dimercapto-propanol (bal). *Medical science monitor*, **11**(4), BR100–BR105 (2005).
- NUNESTAVARES N, VALVERDE R, ARAÚJO G, et HASSÓNVOLOCH A. Toxicity induced by hg²⁺ on choline acetyltransferase activity from e. electricus (l.) electrocytes : the protective effect of 2, 3 dimercaptopropanol (bal). *Med Sci Monit.*, **11**(4) (2008).
- NYLANDER M, FRIBERG L, et LIND B. Mercury concentrations in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings. *Swedish Dental Journal*, **11**(5), 179 (1987).
- OLIVIERI G, BRACK C, MULLER SPAHN F, STAHELIN H, HERRMANN M, RENARD P, BROCKHAUS M, et HOCK C. Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases betaamyloid secretion and tau phosphorylation in shsy5y neuroblastoma cells. *Journal of Neurochemistry*, **74**(1), 231 (2000).
- OLOFSSON PS, STEINBERG BE, SOBBI R, COX MA, AHMED MN, OSWALD M, SZEKERES F, HANES WM, INTROINI A, LIU SF, ET AL.. Blood pressure regulation by cd4+ lymphocytes expressing choline acetyltransferase. *Nature biotechnology*, **34**(10), 1066–1071 (2016).
- OPITZ H, SCHWEINSBERG F, GROSSMANN T, WENDTGALLITELLI M, et MEYERMANN R. Demonstration of mercury in the human brain and other organs 17 years after metallic mercury exposure. *Clinical Neuropathology*, **15**(3), 139 (1996).

- ORGANIZATION WH. Inorganic mercury. environmental health criteria. *Pré-publication* (1991).
- PENDERGRASS J, HALEY B, VIMY M, WINFIELD S, et LORSCHIEDER F. Mercury vapor inhalation inhibits binding of gtp to tubulin in rat brain : Similarity to a molecular lesion in alzheimer diseased brain. *Neurotoxicology*, 31524., **81**(2), 315–324 (1997).
- PICARELLI A, DI TOLA M, VALLECOCCIA A, LIBANORI V, MAGRELLI M, CARLESIMO M, et ROSSI A. Oral mucosa patch test : a new tool to recognize and study the adverse effects of dietary nickel exposure. *Biological trace element research*, **139**(2), 151–159 (2011).
- PIKE R, LUCAS V, STAPLETON P, GILTHORPE MS, ROBERTS G, ROWBURY R, RICHARDS H, MULLANY P, et WILSON M. Prevalence and antibiotic resistance profile of mercuryresistant oral bacteria from children with and without mercury amalgam fillings. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **49**(5), 777–783 (2002).
- POUPON J. L'exposition au mercure en 2007 : Toxicité et prise en charge. *Revue Francophone Des Laboratoires*, page 390 (2007).
- PROCHAZKOVA J, STERZL I, KUCEROVA H, BARTOVA J, et STEJSKAL V. Beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity., the. *Neuroendocrinol Lett.*, **25**(3), 211–218. (2004).
- RAVNHOLT G et HOLLAND RI. Corrosion current between fresh and old amalgam. *Dent Mater.*, **5**(4), 251–254 (1988).
- RAYMOND LJ et RALSTON NVC. Selenium's importance in regulatory issues regarding mercury. *Fuel Processing Technology*, **90**, 1333–1338 (2009).
- RITCHIE K, BURKE F, GILMOUR W, MACDONALD E, IM DALE RH, MCGOWAN D, BINNIE V, COLLINGTON D, et HAMMERSLEY R. Mercury vapour levels in dental practices in body mercury levels of dentists and controls. *British Dental Journal*, **197**(10), 625–632 (2004).
- RITCHIE K, GILMOUR W, MACDONALD E, BURKE F, MC GOWAN D, DALE I, HAMMERSLEY R, HAMILTON R, BINNIE V, et COLLINGTON D. Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. *Occupational and Environmental Medicine*, **59**(5), 287–293 (2002).

- ROWLAND AS, BAIRD DD, WEINBERG CR, SHORE DL, SHY CM, et WILCOX AJ. Effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants., the. *British Medical Journal*, **51**(1), 28–34 (1994).
- ROWLAND I. Interactions of the gut microflora and the host in toxicology. *Toxicol Pathol*, **147**(16) (1988). doi :DOI:10.1177/019262338801600207.
- ROWLAND I, GRASSO P, et DAVIES M. The methylation of mercuric chloride by human intestinal bacteria. *Experientia*, **31**(9), 1064–1065 (1975).
- S EE, CHRISTENSEN, et SC MM. Effect of mercuric chloride on macrophage-mediated resistance mechanisms against infection with herpes simplex virus type 2. *Toxicology*, **9**, 269–287 (1994).
- SALONEN JT, SEPPÄNEN K, NYSSÖNEN K, KORPELA H, KAUKANEN J, KANTOLA M, TUOMILEHTO J, ESTERBAUER H, TATZBER F, et SALONEN R. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern finnish men. *Circulation*, **91**(3), 645–655 (1995).
- SANDBORGH-ENGLUND G, ELINDER CG, LANGWORTH S, SCHÜTZ A, et EKSTRAND J. Mercury in biological fluids after amalgam removal. *Journal of dental research*, **77**(4), 615–624 (1998).
- SCHACHBOOS V. *Évaluation de L'exposition Professionnelle Au Mercure Des Chirurgiens Dentistes*. Thèse de doctorat (2000).
- SÉNAT. Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. *Prépublication* (2001).
- SENER G, SEHIRLI AO, et AYANOGLUDULGER G. Melatonin protects against mercury(ii)induced oxidative tissue damage in rats. *Pharmacology & Toxicology*, **96**(6), 290–296 (2003).
- SEPPÄNEN K, SOININEN P, SALONEN JT, LÖTJÖNEN S, et LAATIKAINEN R. Does mercury promote lipid peroxidation? *Biological Trace Element Research*, **11**(2), 117–32 (2004).
- SIBLERUD R. Relationship between mercury from dental amalgam and the cardiovascular system., the. *Sci Total Environ.*, **99**(1), 23–35 (1990a).
- SIBLERUD RL. Health effects after dental amalgam removal. *Journal of Orthomolecular Medicine*, **5**(2) (1990b).

- SKARE I et ENGQVIST A. Human exposure to mercury and silver released from dental amalgam restorations. *Archives of Environmental Health*, **49**(5), 384–394. (1994).
- STERZL I, PROCHAZKOVA J, HRDA P, BARTOVA J, MATUCHA P, et STEJSKA V. Mercury and nickel allergy : Risk factors in fatigue and autoimmunity. *Neuro Endocrinol. Lett.*, **20**(3), 221–228. (1999).
- STRAUSS F et EGGLESTON D. Iga nephropathy associated with dental nickel alloy sensitization. *American journal of nephrology*, **5**(5), 395–397 (1985).
- SUGIANTO P, AULANNI'AM WM, et MACHFOED M. Neuroprotective effect of citicholine in mercury intoxication. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, **2**, 38–44 (2013).
- SUMMERS AO, WIREMAN J, VIMY MJ, LORSCHIEDER, F L M, B SB LEVY, BENNETT S, et BILLARD L. Mercury released from dental "silver" fillings provokes an increase in mercury and antibioticresistant bacteria in oral and intestinal floras of primates. *Antimicrob Agents Chemother.*, **37**, 825–834. (1993).
- SVARE CW. Effect of dental amalgams on mercury levels in expired air., the. *Journal of Dental Research*, **60**(9), 1668–1671. (1981).
- TALBOT E. Injurious effect of mercury as used in dentistry. *Missouri dent. J*, **15** (1883).
- VIMY MJ, HOOPER DE, KING W, et LORSCHIEDER FL. Mercury from maternal "silver" tooth fillings in sheep and human breast milk. a source of neonatal exposure. *Biol Trace Elem Res.*, **56**(2), 143–152. (1994).
- VIMY MJ et LORSCHIEDER FL. Intraoral air mercury released. from dental amalgam. *Journal of Dental Research*, **64**(8), 1069–1071. (1985).
- WEIDINGER S, KRÄMER U, DUNEMANN L, M M, J R, et & H B. Body burden of mercury is associated with acute atopic eczema and total ige in children from southern germany. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **14**, 457–459 (2004).
- WINDHAM B. *Les Effets Du Mercure Sur Notre Santé*. Lulu.Com (2009). ISBN 978-1-40926-241-1. Traduit par Isabelle Montigny. Préface française par le Professeur André Picot.

WOJCIK DP, GODFREY ME, CHRISTIE D, et HALEY BE. Mercury toxicity presenting as chronic fatigue, memory impairment and depression : Diagnosis, treatment, susceptibility, and outcomes in a new zealand general practice setting (1994-2006). *Neuro Endocrinology Letters*, **27**(4), 415 (2006).

YANNAI S, BERDICEVSKY I, et DUEK L. Transformations of inorganic mercury by candida albicans and saccharomyces cerevisiae. *Applied and Environmental Microbiology*, **57**(1), 245–247. (1991).