

Le mercure des amalgames dentaires

Actualisation des données

Avril 2015

AVANT-PROPOS

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a notamment pour mission de procéder à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des dispositifs médicaux. Ces évaluations aboutissent en particulier à l'élaboration de recommandations d'utilisation de ces produits de santé.

L'objectif principal de telles recommandations à visée de sécurité sanitaire est de fournir aux professionnels de santé et aux patients 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 publiées le 11 décembre 2014 sur le site de l'Agence¹. Elles font suite à l'avis de la commission de prévention des risques du 23 octobre 2014, et s'appuient sur des données issues de la littérature et de l'analyse du marché présentées dans le présent rapport.

¹ Document à l'attention des professionnels de santé :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7cacb0593aa9f8ebd9b176c65ff98890.pdf

Document à l'attention des patients :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0b5892a526480ba401d0ccc3fd4ee0e2.pdf

RESUME

L'objet du présent rapport porte sur le mercure contenu dans les amalgames dentaires.

Il présente, au travers d'un rapport de l'INSERM² (Institut national de la santé et de la recherche médicale), l'analyse exhaustive de la littérature ainsi que celle des données relatives à l'existence ou non de liens entre le mercure des amalgames dentaires et les pathologies observées entre 2003 et 2014.

Un état des lieux de l'utilisation de l'amalgame dentaire dans la pratique est également abordé, complété par les dernières avancées scientifiques dans le domaine. Les principaux biomatériaux alternatifs disponibles sont également décrits.

Au regard de l'analyse épidémiologique menée, l'examen des dernières publications scientifiques sur la période de 2003 à 2014, n'a pas permis à ce jour d'établir formellement un lien entre le mercure des amalgames dentaires et les pathologies observées.

Cette conclusion est en cohérence avec l'opinion émise par le SCENIHR (comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux) dans son rapport³ sur les amalgames dentaires et leurs alternatives, abordé dans ce document.

Les travaux menés et les documents analysés dans le cadre du présent rapport ont contribué à renforcer les recommandations de l'ANSM émises en 2005. Ces recommandations d'utilisation des amalgames dentaires ont été formulées en 2 messages distincts l'un à l'attention des professionnels de santé et l'autre à l'attention des patients.

Ainsi, malgré l'absence d'éléments formels de nature à remettre en cause le rapport bénéfice/risque des amalgames dentaires à base de mercure, l'Agence a réaffirmé sa volonté de voir réduire de façon importante l'utilisation des amalgames à base de mercure dans le cadre du traitement de la carie dentaire. A ce titre, l'Agence précise que les amalgames ne doivent être réservés qu'à des situations cliniques particulières pour lesquelles les autres techniques ne peuvent être utilisées. Elle souligne la nécessité de l'information complète du patient avant tout acte de restauration dentaire. Néanmoins le meilleur moyen d'éviter leur utilisation reste la prévention de la carie dentaire par le respect des règles d'hygiène buccodentaire qui doivent être rappelées systématiquement aux patients.

² F.Salvo, A. Pariente, B. Bégaud, Sécurité des amalgames dentaires contenant du Mercure : Analyse des données de la Littérature à partir d'une revue systématique des publications effectuées entre 2003 et 2014 – Inserm U657 – Université de Bordeaux – CHU de Bordeaux. Annexe II

³ Preliminary opinion on the safety of dental amalgam and alternative dental restoration materials for patients and users. SCENIHR, August 2014.

http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_046.pdf

SOMMAIRE

Liste des sigles et des abréviations :.....	
I. Introduction.....	5
II. Documents de référence.....	7
III. Littérature.....	7
A. Rapport de l'Inserm.....	7
1. Objectif.....	7
2. Méthodologie.....	8
3. Conclusions.....	8
B. Avis préliminaire du SCENIHR en 2014.....	9
C. Convention de Minamata.....	10
IV. Les matériaux alternatifs à l'amalgame disponibles.....	11
A. Matériaux utilisés en technique directe.....	11
1. Composites et compomères.....	11
2. CVI traditionnels et CVIMAR.....	12
B. Matériaux utilisés en technique semi-directe et indirecte.....	12
V. Résultats de l'enquête auprès des fabricants.....	14
A. Usage de l'amalgame en France et quantité de mercure associée.....	14
B. Autres matériaux de restauration utilisés en technique directe en France.....	15
C. Conclusions de l'enquête.....	16
VI. Discussion.....	18
VII. Conclusion.....	20
ANNEXES.....	21
Annexe I - Bibliographie.....	22
Annexe II - Rapport de l'Inserm.....	23
Annexe III - Liste des fabricants sollicités pour l'enquête.....	83
Annexe IV - Questionnaire enquête Fabricants.....	84
Annexe V.....	89
Recommandations, à l'attention des professionnels de santé, à respecter lors de l'utilisation des amalgames dentaires.....	89
Annexe VI.....	90
Informations à l'attention des patients sur les amalgames dentaires.....	92

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

- Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
- Amalgames : Amalgames dentaires contenant du mercure.
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.
- BPA : Bisphénol A.
- CFAO : Conception et Fabrication Assistées par Ordinateur.
- Comident : Comité de coordination des activités dentaires.
- CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France.
- CVI : Ciments Verres Ionomères.
- CVIMAR : Ciments Verres Ionomères Modifiés par Addition de Résine.
- Hg : Mercure.
- Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale.
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
- SCENIHR : *Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks* (comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux)
- t : Tonne.

I. Introduction

L'amalgame dentaire est un matériau résultant d'une réaction d'amalgamation entre une poudre d'alliage métallique (argent, étain, cuivre et zinc) et du mercure liquide. Dans les formulations actuelles, le mercure représente environ 40-50% en masse du mélange final. L'amalgame, utilisé depuis plus de 150 ans en odontologie conservatrice, est indiqué pour l'obturation coronaire en technique directe des cavités dentaires consécutives à l'élimination de tissu carié. Les très bonnes propriétés mécaniques, le pouvoir bactériostatique, les facilités de manipulation et le faible coût des amalgames en ont fait un matériau de choix pour certaines indications.

Toutefois, la toxicité connue du mercure et la demande croissante de restaurations esthétiques ont conduit ces dernières décennies au développement de nouveaux matériaux de restauration.

Ce document a été élaboré par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) afin notamment de réaliser un état de l'art des publications scientifiques pertinentes parues depuis 2003 relatives aux amalgames dentaires contenant du mercure.

En 1998, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) a publié une première étude bibliographique sur la sécurité d'emploi des amalgames dentaires, selon laquelle l'apport de mercure des amalgames dentaires n'était pas suffisant pour générer des pathologies doses dépendantes, et il n'avait pas été rapporté jusqu'alors dans la littérature d'effets toxiques systémiques imputables aux amalgames dentaires.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a été sollicitée pour mettre à jour ces résultats et a publié un nouveau rapport en 2005, avec une mise à jour de la bibliographie scientifique sur la période 1997-2003 et la prise en compte des déclarations de matériovigilance. Ce rapport concluait à l'absence de lien établi entre la présence en bouche d'amalgames au mercure et les symptômes ou pathologies systémiques observés chez les porteurs de ces amalgames. Une série de recommandations de bon usage de l'amalgame avait alors été publiée. Par ailleurs, une restriction d'utilisation des amalgames dentaires à leur forme encapsulée⁴ a également été instaurée.

En 2008, la Commission Européenne a publié sur cette problématique un rapport intitulé « *The safety of dental amalgam and alternative dental restoration materials for patients and users* » élaboré par un comité scientifique indépendant, le *Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risk* (SCENIHR), préalablement soumis à consultation publique. A cette époque, l'examen des connaissances scientifiques a conduit ce comité à des conclusions en cohérence avec celles publiées auparavant par l'Afssaps.

Depuis, d'autres données scientifiques ont été publiées. Ainsi, en 2011, l'Afssaps a débuté des travaux d'évaluation et de mise à jour de la bibliographie sur les amalgames dentaires. En mai 2013, ces travaux ont été présentés à la commission de prévention des risques des produits de santé au sein de l'Agence. Cette commission a souhaité les compléter par une analyse exhaustive des données de la littérature afin de déterminer l'existence ou non de liens entre le mercure dentaire et les pathologies observées chez les porteurs d'amalgames dentaires. Cette mission a donc été confiée à l'unité 657 de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) qui a réalisé une revue systématique de la littérature publiée entre 2003 et 2014 (cf. : Annexe II)⁵.

Cette actualisation et l'analyse de la bibliographie avaient pour objectif de déterminer s'il existait de nouvelles données susceptibles de remettre en question le rapport bénéfice/risque des amalgames dentaires, leur sécurité d'emploi, et par conséquent d'actualiser les recommandations émises par l'Agence.

⁴ En application de la décision du 14/12/2000 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.

⁵ Sécurité des amalgames dentaires contenant du Mercure : analyse des données de la littérature à partir d'une revue systématique des publications effectuées entre 2003 et 2014, Rapport effectué à la demande de l'ANSM par Dr Salvo, Dr Pariente et Pr Bégaud, version du 24 juillet 2014

Par ailleurs, pour compléter cette étude, et afin d'estimer avec précision l'utilisation actuelle de l'amalgame dans la pratique dentaire en France, ainsi que la place prise par les matériaux alternatifs, l'Agence a interrogé en 2011 le Comité de coordination des activités dentaires (Comident), ainsi que les fabricants mettant sur le marché français des amalgames et/ou des matériaux alternatifs.

De plus, le présent document prend en compte les informations issues de :

- La Convention de Minamata⁶, préconisant des restrictions d'utilisation du mercure, notamment contenu dans les amalgames, qui a été signée par plus d'une centaine de pays dont la France depuis octobre 2013, et ratifiée par 10 pays à ce jour.
- L'avis préliminaire du SCENIHR sur la sécurité d'utilisation des amalgames dentaires et de leurs alternatives chez les patients et utilisateurs (avis préliminaire du SCENIHR adopté le 26 août 2014 actuellement en consultation publique).

Il convient de rappeler que le mercure existe sous différentes formes chimiques aux propriétés toxicocinétiques et aux effets toxiques différents :

- Le mercure élémentaire, ou métal,
- Le mercure inorganique, impliqué dans les expositions professionnelles et concerné par le sujet des amalgames dentaires,
- Le mercure organique (méthyl-mercure par exemple) résultant de la transformation du métal par des micro-organismes. Il est l'agent impliqué dans les intoxications chroniques alimentaires, en particulier lors de la consommation de poissons et de crustacés.

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.

Ainsi, l'objet du présent rapport et celui de l'équipe de l'Inserm est le mercure contenu dans les amalgames dentaires. Les risques liés à une exposition mercurielle environnementale, industrielle, alimentaire ou professionnelle font l'objet de publications spécifiques par d'autres institutions.

⁶ http://www.mercuryconvention.org/Portals/11/documents/conventionText/Minamata%20Convention%20on%20Mercury_f.pdf

II. Documents de référence

L'objectif de ce rapport est de réaliser un état de l'art de toutes les publications scientifiques et données pertinentes parues entre 2003 et 2014 relatives aux amalgames dentaires contenant du mercure. Les documents de référence sur lesquels s'appuie ce rapport sont listés dans le tableau 1. Les autres supports ayant contribué à l'élaboration de ce rapport sont listés en annexe I.

Tableau 1 - Documents de référence

Référence	Documents
[R1]	Sécurité des Amalgames Dentaires contenant du Mercure : Analyse des données de la Littérature à partir d'une revue systématique des publications effectuées entre 2003 et 2014 – Inserm U657 – Université de Bordeaux – CHU de Bordeaux. Annexe II
[R2]	Preliminary opinion on the safety of dental amalgam and alternative dental restoration materials for patients and users. SCENIHR, August 2014. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_046.pdf
[R3]	Convention de Minamata sur le Mercure – Octobre 2013. http://www.mercuryconvention.org/Portals/11/documents/conventionText/Minamata%20Convention%20on%20Mercury_f.pdf
[R4]	The safety of dental amalgam and alternative dental restoration materials for patients and users – SCENIHR, may 2008. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_016.pdf

III. Littérature

A. Rapport de l'Inserm

1. Objectif

A la demande de l'ANSM, une analyse des données de la littérature a été réalisée par l'équipe Inserm unité 657 de pharmaco-épidémiologie⁷ dirigée par le Professeur Bégaud au CHU de Bordeaux. Cette revue systématique des publications effectuées entre 2003 et 2014 avait pour objectif d'analyser les données de la littérature concernant les risques potentiels liés au port d'amalgames dentaires contenant du mercure. Le lien de causalité entre le port d'amalgame dentaire et les symptômes et pathologies décrites dans les publications ont été analysés.

Les conséquences sanitaires d'une exposition au mercure d'origine professionnelle, alimentaire, environnementale ou industrielle n'entrent pas dans le champ de ce rapport.

Le rapport est disponible en annexe II. Il décrit l'ensemble des articles sélectionnés et analysés, les requêtes utilisées pour l'identification des articles, les motifs éventuels d'exclusion, et les modalités d'évaluation de la qualité des études sélectionnées. La méthodologie suivie par l'équipe de l'Inserm est résumée ci-dessous.

⁷ Unité de recherche en pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations

2. Méthodologie

Cette revue systématique ne porte que sur les risques d'effets observés liés au mercure présent dans les amalgames dentaires chez les personnes portant de telles restaurations et non sur le mécanisme d'action potentiellement responsable de ces effets.

Les bases de données médicales et scientifiques MEDLINE, SCOPUS et ISI Web of Science ont été interrogées en utilisant les mots clés suivants : « amalgames dentaires (*dental amalgams*) » et « effet indésirable (*adverse event*) ».

Au total, la recherche a identifié 916 références bibliographiques. Après suppression des doublons et application des critères d'exclusion présentés dans le tableau 2, 45 articles ont été finalement sélectionnés pour ce rapport bibliographique.

Tableau 2 - critères de sélection des articles (inclusions et exclusions) retenus par l'Inserm

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Méta-analyses et revues (systématiques ou narratives)	Etudes <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>
Essais cliniques	Publications de cas cliniques
Etudes épidémiologiques concernant les risques systémiques et locaux liés aux amalgames.	Etudes traitant des risques environnementaux, liés à l'exposition alimentaire, liés à l'exposition professionnelle.

Les 45 articles sélectionnés ont été classés et analysés selon le type de risques identifiés et le type d'étude. Au final, les risques suivants ont été évalués :

- Risques neurologiques, neurophysiologiques et développementaux : 21 études, dont 2 essais cliniques, 1 revue systématique, 13 études observationnelles, 5 revues narratives.
- Risques dermatologiques et allergiques : 9 études, dont 1 revue systématique, 7 études observationnelles de type cohorte, 1 revue narrative.
- Risques néphrologiques : 7 études, dont 2 essais cliniques, 3 études observationnelles, 2 revues narratives.
- Autres risques, tels que troubles endocriniens, troubles immunitaires, effets indésirables divers et état de santé général : 13 études, dont 2 essais cliniques, 9 études observationnelles, 2 revues narratives.

Pour chaque étude et catégorie de risque, une conclusion reposant sur l'analyse des articles sélectionnés a été présentée.

3. Conclusions

Les informations suivantes concernant la sécurité des amalgames dentaires contenant du mercure peuvent être retenues de l'analyse des articles :

Le risque de réaction dermatologique locale liée au port d'amalgame apparaît « probable voire établi » (cf. rapport Inserm p33).

Le manque de données objectives et l'absence d'arguments probants ne permettent pas de statuer définitivement sur les risques neurologiques ou de sclérose en plaques, ni sur l'impact sur la fonction rénale, ni sur un éventuel rôle délétère sur la santé des enfants et des adultes, ni sur les bénéfices d'un retrait des amalgames.

L'équipe de l'Inserm estime que les risques de sclérose en plaques et d'atteinte rénale pourraient bénéficier d'études complémentaires.

Par ailleurs, d'après les articles sélectionnés, l'exposition aux amalgames dentaires chez les enfants nés de mère exposée n'apparaît pas être associée à :

- Une atteinte de la fonction neurologique chez des enfants de 6 à 12 ans ;

- Un éventuel impact sur le développement mental et psychomoteur de l'enfant à 9 et 30 mois ;
- Une prématurité, un petit poids de naissance ou un retard de développement du langage chez les enfants de femmes exposées avant ou pendant leur grossesse ;
- Une modification, chez l'adulte, du score de mémoire globale ou à un déficit cognitif ou à des troubles de la coordination (visiomotrice et visiospatiale) ;
- L'existence de neuropathies ;
- Des résultats de tests neuropsychologiques anormaux.

A l'issue de cette revue de la littérature, les données disponibles apparaissent à ce jour globalement rassurantes en ce qui concerne la sécurité d'utilisation des amalgames dentaires.

B. Avis préliminaire du SCENIHR en 2014⁸

Le comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux, le SCENIHR, est un comité consultatif indépendant mis en place par la Commission européenne. Il émet des avis scientifiques sur la sécurité d'utilisation de catégories de produits de santé et propose le cas échéant des préconisations quant à leurs indications ou leurs restrictions d'usage.

Le SCENIHR a rendu en 2008 un avis sur la sécurité d'utilisation des amalgames et des matériaux alternatifs dans la restauration dentaire pour les patients et leurs utilisateurs, sous forme d'un rapport intitulé *The safety of dental amalgam and alternatives dental restoration materials for patients and users*. Cet avis a été mis à jour en 2014 afin de prendre en compte les données plus récentes de la littérature. Ce document présente les informations sur la composition, la toxicité, l'exposition et les effets indésirables associés aux amalgames dentaires contenant du mercure et aux matériaux alternatifs.

En 2008, le SCENIHR concluait ainsi que les produits de restauration dentaires sont des matériaux sûrs, associés à un faible taux d'effets indésirables locaux et non associés à d'éventuelles maladies systémiques.

L'avis préliminaire émis en 2014 apporte quant à lui de nouvelles informations, telle que l'hypothèse d'une prédisposition génétique à une sensibilité individuelle à la toxicité mercurielle. Ce rapport précise que l'incidence des effets indésirables locaux, telles que les réactions allergiques, consécutifs à la pose d'un amalgame, est faible (<0.3%). De plus, lorsqu'ils surviennent, ces événements sont rapidement pris en charge et traités.

Bien que le mercure élémentaire soit un neurotoxique reconnu, et les risques avérés pour la fonction rénale du mercure inorganique, l'analyse des articles sélectionnés n'a pas permis de prouver l'existence de liens entre la présence en bouche d'amalgames et le diagnostic de pathologies neurologiques, psychologiques ou psychiatriques, et néphrologiques.

Ces conclusions sont cohérentes avec les conclusions de l'analyse bibliographique menée par l'Inserm.

De nouveaux matériaux alternatifs sont décrits, tels que les Ormocers®. Les alternatives proposées ont toutes leurs avantages et leurs risques propres mais les données disponibles n'ont pas encore de recul suffisant au regard de l'exposition à long terme. Le comité précise également que la formulation exacte des matériaux alternatifs n'est pas toujours révélée par les fabricants. Certaines substances ont un risque cytotoxique ou mutagène reconnu, bien que les données actuelles ne permettent pas de le démontrer. Des réactions allergiques locales sont néanmoins observées. Le comité préconise d'intensifier la recherche et le développement de nouveaux dispositifs biocompatibles ainsi que la recherche sur les facteurs de susceptibilité individuelle aux composants des matériaux de restauration dentaire.

En conclusion, le SCENIHR dans son avis préliminaire considère qu'il n'y a pas de preuve à ce jour justifiant d'écarter l'utilisation des amalgames au mercure dans le traitement des pathologies dentaires. L'exposition au mercure étant plus importante lors de la pose ou la dépose, le retrait systématique des amalgames déjà en place et cliniquement satisfaisants n'est pas justifié sauf en cas d'allergie avérée à l'un des composants de l'amalgame.

D'autre part, l'utilisation de l'amalgame ou de tout autre matériau de restauration, est à envisager avec précaution chez la femme enceinte.

⁸ http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_046.pdf

Il est en outre précisé que le choix du matériau de restauration doit être basé sur les caractéristiques cliniques de chaque patient (dent temporaire ou définitive, restaurations à l'amalgame déjà présentes en bouche, allergie au mercure ou à d'autres composants d'un matériau de restauration, grossesse, état de la fonction rénale).

Par ailleurs, il est expliqué que l'amalgame reste le matériau le plus approprié en cas de lésions multiples et de risque carieux important.

Aucune recommandation générale d'utilisation spécifique des amalgames ou de leurs alternatives n'est proposée par le SCENIHR mais il peut être préconisé de privilégier les alternatives en première intention sur les dents de lait et chez la femme enceinte, afin également de respecter les termes de la convention de Minamata visant à réduire le mercure de l'environnement.

C. Convention de Minamata⁹

S'inscrivant dans une démarche globale de réduction des risques pour l'Homme et les écosystèmes dus aux rejets de mercure liés à l'activité humaine dans l'environnement, le Programme des Nations Unies pour l'Environnement a mené des négociations en vue d'élaborer une convention internationale sur la limitation de l'usage du mercure. Celles-ci ont abouti à la signature d'un traité en octobre 2013 (Minamata, Japon). Cette convention prend en considération les risques d'exposition environnementaux et alimentaires, ainsi que ceux liés à l'utilisation des amalgames dentaires au mercure. La convention de Minamata comprend des recommandations relatives à l'usage des amalgames dentaires, listées dans la figure 1 :

Produits contenant du mercure ajouté	Dispositions
Amalgames dentaires	<p>Les mesures qu'une Partie doit prendre pour éliminer progressivement l'utilisation d'amalgames dentaires doivent tenir compte de sa situation nationale et des orientations internationales pertinentes et comprendre deux ou plusieurs des mesures suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> i) Définir des objectifs nationaux de prévention des caries et de promotion de l'hygiène dentaire pour réduire autant que possible le besoin de restauration dentaire; ii) Définir des objectifs nationaux visant à réduire autant que possible leur utilisation; iii) Promouvoir l'utilisation de matériaux de restauration dentaire économiques et cliniquement efficaces qui ne contiennent pas de mercure; iv) Promouvoir les activités de recherche-développement axées sur des matériaux de restauration dentaire de qualité qui ne contiennent pas de mercure; v) Encourager les organisations professionnelles représentatives et les écoles de médecine dentaire à éduquer et former les professionnels du secteur dentaire et les étudiants à l'utilisation de matériaux de restauration dentaire sans mercure et à la promotion des meilleures pratiques de gestion; vi) Décourager les polices d'assurance et programmes qui privilégient les amalgames plutôt que les matériaux de restauration dentaire sans mercure; vii) Encourager les polices d'assurance et programmes qui favorisent l'utilisation de matériaux de restauration dentaire de qualité sans mercure; viii) Restreindre l'utilisation d'amalgames dentaires à leur forme encapsulée; ix) Promouvoir l'utilisation des meilleures pratiques environnementales dans les établissements de soins dentaires afin de réduire les rejets de mercure et de composés du mercure dans l'eau et le sol.

Figure 1 - recommandations de la convention de Minamata relatives aux amalgames dentaires.

Un certain nombre de ces recommandations ont déjà été adoptées par la France, telle que la restriction d'utilisation des amalgames dentaires à leur forme encapsulée¹⁰.

⁹ http://www.mercuryconvention.org/Portals/11/documents/conventionText/Minamata%20Convention%20on%20Mercury_f.pdf

¹⁰ En application de la décision du 14/12/2000 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.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000587174>

IV. Les matériaux alternatifs à l'amalgame disponibles

La toxicité connue du mercure et la demande croissante de restaurations esthétiques ont conduit, ces dernières décennies, au développement de nouveaux matériaux de restauration dentaire.

Il convient de distinguer les matériaux utilisés en technique directe comme les amalgames, des matériaux de restauration utilisés en technique indirecte :

Technique directe : La technique directe consiste à placer un matériau en phase plastique dans la cavité résiduelle et de l'y faire durcir. Cette technique a l'avantage d'être rapide et simple. Elle ne fait pas intervenir le prothésiste.¹¹

Technique indirecte : La technique indirecte consiste à prendre l'empreinte de la cavité destinée à être obturée et à l'envoyer au prothésiste. Ce dernier façonne la pièce qui sera ensuite scellée ou collée par le dentiste lors d'une seconde séance. Les restaurations en technique indirecte ne sont prises en charge que partiellement par les organismes d'assurance maladie obligatoire.¹²

A. Matériaux utilisés en technique directe

Les matériaux suivants ne contiennent pas de mercure et peuvent constituer une alternative aux amalgames pour les mêmes indications cliniques (traitement de la carie dentaire) et la même technique d'utilisation c'est-à-dire la technique directe.

1. Composites et compomères

Les composites sont des matériaux composés d'une matrice organique résineuse (Bis-GMA ou Uréthanes), de charges (Silice, verres métaux lourds, ou plus récemment les céramiques pour les Ormocers®) et d'un agent de couplage (silane). Des contrôleurs de viscosité, des agents de polymérisation et divers additifs sont ajoutés et confèrent au matériau final des propriétés mécaniques et esthétiques intéressantes pour la restauration dentaire. Les composites présentent par exemple une résistance à la traction supérieure à celle des amalgames à l'exception de certains types de composites (composites micro-chargés et composites fluides). Il faut noter cependant que les informations relatives à la composition et à la présence de bisphénol A (BPA) manquent parfois. Selon la réglementation relative aux dispositifs médicaux, les fabricants ne sont en effet pas obligés d'indiquer la composition complète du produit sur l'étiquetage.

Pour atteindre sa rigidité finale, le matériau nécessite une phase de polymérisation, principalement réalisée par photopolymérisation, par le biais d'une lampe à photopolymériser. La résine composite n'adhère pas naturellement à la surface dentaire et l'utilisation d'un système adhésif est donc nécessaire.

Le retrait de polymérisation des résines composites à base de matrice acrylique est responsable de la moindre étanchéité de ces matériaux à moyen terme, et donc d'un risque plus élevé de récurrence carieuse. Le résultat final est une obturation esthétique (« couleur dent »).

Les propriétés mécaniques des résines composites varient en fonction de la proportion des différents constituants, de l'emplacement de la cavité (molaire, prémolaire...), du type de lampe à photopolymériser et des conditions de travail en termes d'humidité. En effet, le risque de récurrence est important si les étapes de collage et de polymérisation ne sont pas réalisées correctement. Ces techniques esthétiques adhésives nécessitent une grande rigueur et sont très sensibles aux conditions opératoires. La phase de collage étant sensible à l'humidité, l'utilisation d'une digue dentaire s'avère nécessaire.

¹¹ Reconstitution d'une dent par matériau incrusté (inlay-onlay) – Rapport d'évaluation technologique, Haute Autorité de Santé, Service évaluation des actes professionnels, juillet 2009

¹² Reconstitution d'une dent par matériau incrusté (inlay-onlay) – Rapport d'évaluation technologique, Haute Autorité de Santé, Service évaluation des actes professionnels, juillet 2009

Par ailleurs, certains composites seraient susceptibles de relarguer du bisphénol A (BPA) ou induire des effets cytotoxiques. Bien que les risques soient considérés comme négligeables, le SCENIHR estime ne pas avoir d'éléments suffisants pour les écarter.

Les compomères sont des résines composites polymérisables auxquelles ont été ajoutées des particules de verre ionomère. Ce matériau a la particularité de libérer, après son implantation, des ions fluorure en faible quantité. Un système adhésif et une étape de collage sensible à l'humidité, ainsi qu'une phase de polymérisation sont nécessaires pour obturer durablement les cavités dentaires. Les propriétés mécaniques de ce matériau sont inférieures à celles observées avec les composites. Leur utilisation n'est pas très répandue à ce jour.

2. CVI traditionnels et CVIMAR

Les ciments verres ionomères traditionnels, ou CVI, sont constitués d'une poudre (alumine, silice et fluorure de calcium) et d'un liquide (acides polyalkénoïque, acrylique, itaconique et tartrique, et adaptateurs de viscosité) à mélanger.

Initialement utilisés comme ciment pour le collage des pièces prothétiques ou en obturation temporaire, ces matériaux ne nécessitent pas de phase de collage pour adhérer à la dent.

La présence de fluorure dans sa composition en fait un matériau approprié pour la prévention de la carie dentaire. En effet, les CVI libèrent des ions fluorures dans la dent et la salive pendant et après la prise. Ces ions ont pour effet principal de renforcer et reminéraliser l'émail.

Cependant, les CVI traditionnels sont sensibles à l'humidité et à la dessiccation.

De plus, les CVI possèdent des propriétés mécaniques très limitées et s'érodent plus rapidement que les composites et les amalgames. Leur utilisation est cantonnée aux dents temporaires, en gériatrie, ou pour combler les fissures susceptibles d'entraîner l'apparition de caries, au niveau des dents exposées à de faibles contraintes mécaniques.

Afin de pallier les limites des CVI traditionnels, les CVIMAR ont été développés : il s'agit de CVI modifiés par addition de petites quantités de résine (HEMA ou BisGMA). La résine permet d'améliorer les propriétés mécaniques du matériau sans altérer les propriétés d'adhérence au tissu dentaire des CVI traditionnels ou le relargage d'ions fluorure. Les caractéristiques mécaniques ainsi obtenues restent moins performantes que celles des composites, mais permettent l'obturation de tous les types de cavités sur les dents de lait, et des cavités de faible étendue sur les dents définitives (cf. annexe 1). La prise complète du matériau nécessite une phase de photopolymérisation.

Ces matériaux sont plus esthétiques que les amalgames, en particulier les CVIMAR, et sont ainsi plus adaptés pour la restauration des dents antérieures.

Il existe également des CVI auxquels sont incorporés des particules métalliques (argent le plus souvent). Ces matériaux présentent des propriétés mécaniques faiblement supérieures aux CVI traditionnels. De plus, ils ne sont pas esthétiques du fait de la présence d'argent.

B. Matériaux utilisés en technique semi-directe et indirecte

Lorsque l'acte conservateur nécessite le retrait d'une quantité importante de tissu dentaire et entraîne la formation d'une cavité de moyenne ou grande étendue, en particulier au niveau des dents postérieures, une restauration par technique indirecte à l'aide de pièces prothétiques peut être réalisée. Ces restaurations peuvent être réalisées à partir de différents matériaux : or, composite, céramique mais également par différents procédés de mise en forme notamment pour les céramiques (céramiques feldspathiques stratifiées, pressées ou usinées par le procédé CFAO -Conception et Fabrication Assistées par Ordinateur-)¹³.

Ces matériaux, inlays/onlays (ou matériaux incrustés), initialement en or, sont aujourd'hui principalement constitués de céramique ou de résine, plus esthétiques. Ils sont façonnés en laboratoire

¹³ Reconstitution d'une dent par matériau incrusté – Rapport d'évaluation, Haute Autorité de Santé, Service évaluation des actes professionnels, juillet 2009

à partir de l’empreinte de la dent après éviction de la carie, puis ces inlay/onlay seront collés ou scellés à la dent lors d’une seconde intervention médicale. Ces matériaux ont la particularité d’être très solides, pérennes et esthétiques.

Ils ne constituent pas une alternative à l’amalgame proprement dit, la technique de restauration n’étant pas identique (technique directe pour les amalgames). Les inlays/onlays peuvent néanmoins représenter une option intéressante en cas de dépose d’amalgame entraînant une perte dentaire importante.

Il existe également des inlays/onlays réalisés en technique semi-directe. Cette technique ne fait pas intervenir de phase de laboratoire, l’ensemble de la pièce prothétique étant réalisée au fauteuil par un procédé de CFAO.

En conclusion, bien que les amalgames dentaires restent privilégiés dans certaines situations cliniques (indice carieux élevé), les matériaux alternatifs prennent une part de plus en plus importante sur le marché des matériaux de restauration dentaire. Une enquête menée en 2011 par l’Afssaps auprès des fabricants a permis de mieux connaître ce marché.

V. Résultats de l'enquête auprès des fabricants

Afin d'appréhender l'utilisation de l'amalgame dans la pratique dentaire en France, ainsi que la place prise par ses alternatives, l'ANSM a interrogé en 2012 le Comident ainsi que les fabricants mettant sur le marché français des amalgames et/ou des alternatives. La liste des fabricants sollicités est disponible en annexe III. Les informations recueillies portant sur les années précédentes sont présentées ci-dessous.

A. Usage de l'amalgame en France et quantité de mercure associée

Un total de 14 fabricants mettant sur le marché français des capsules d'amalgame dentaire ont été sollicités et ont répondu à l'enquête via le questionnaire présenté en annexe IV. Les informations issues de l'enquête portaient sur des aspects réglementaires (données cliniques, contenu de la notice, composition...) et les chiffres de vente. Les réponses ont permis d'identifier 35 marques de capsules d'amalgame.

L'évolution des ventes relevée auprès des fabricants consultés a permis de mettre en évidence une diminution de 38% du nombre de capsules d'amalgame, toutes tailles confondues, vendues entre 2007 et 2011 sur le marché français. Les données sont illustrées dans le graphique de la figure 2.

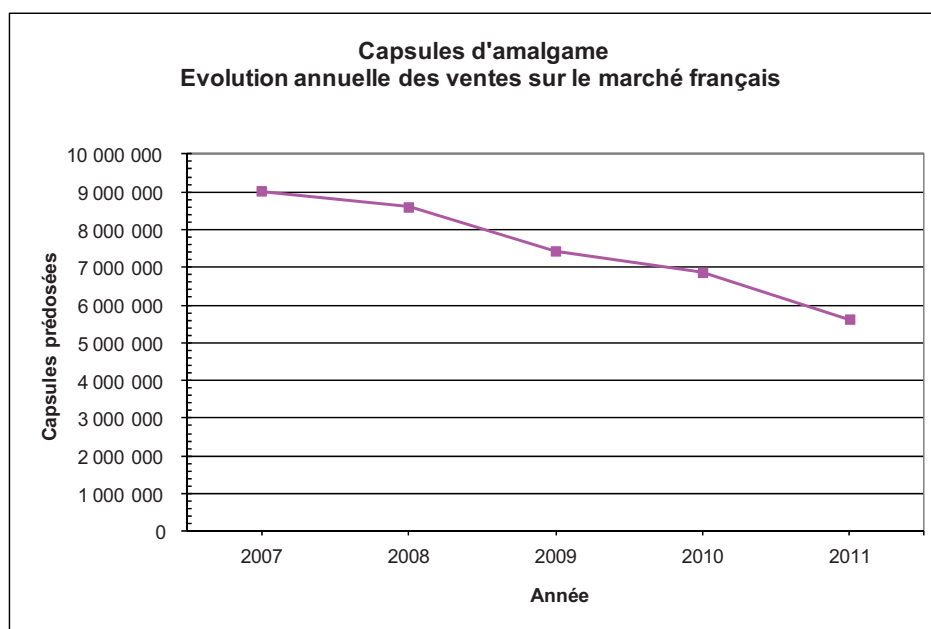


Figure 2 - Capsules d'amalgame, évolution des ventes – Enquête ANSM

Les informations recueillies auprès du Comident confirment cette diminution importante de l'utilisation de ces matériaux dans la pratique dentaire en France.

L'analyse des données obtenues a également permis d'estimer la quantité de mercure vendue lié aux amalgames.

D'après les informations transmises par le Comident, issues des données de ses adhérents, la quantité de poudre d'alliage vendue en France était de 5 t en 2011. Le rapport $Masse_{Hg}/Masse_{alliage}$ étant de 0,8 par capsule, la masse de mercure vendue représentait 4t en 2011. Il est à noter que les fabricants adhérents au Comident ne représentent qu'environ 80% des fabricants mettant des capsules d'amalgame sur le marché français. La masse de mercure mise sur le marché via les amalgames en 2011 peut alors être estimée à 5t.

Par ailleurs, à partir des données fournies par les fabricants ayant répondu à l'enquête, c'est à dire le nombre de capsules vendues annuellement et la masse de mercure par capsule, la masse de mercure mis sur le marché via les amalgames a également été estimée à 4t en 2011.

Le tableau ci-dessous présente une estimation de la masse de mercure utilisée pour les restaurations dentaires en France entre 2003 et 2011 ainsi que la place des restaurations à l'amalgame en odontologie conservatrice.

Tableau 1 – place des restaurations à l'amalgame en odontologie conservatrice (France)

	2003	2004	2011	
Tonnage Hg t/an	14	17	4	5
Nombre de restaurations faites à l'amalgame	14 10 ⁶	38 10 ⁶	4 10 ⁶	Pas de donnée
Taux de restaurations faites à l'amalgame /total des restaurations	52%	50%	Pas de donnée	25%
Source	Afssaps ¹⁴	BIOS IS ¹⁵	Enquête ANSM	Comident

Il est à noter, afin d'expliquer le nombre important de restaurations faites à l'amalgame, qu'une même restauration peut nécessiter l'utilisation de plusieurs capsules.

Ainsi, l'utilisation de l'amalgame en France a largement diminué, de même que la masse de mercure correspondante. Ceci coïncide avec le développement des matériaux alternatifs sans mercure.

B. Autres matériaux de restauration utilisés en technique directe en France

L'enquête a également été réalisée auprès de 26 fabricants de matériaux de restauration utilisés en technique directe pour l'obturation définitive des cavités des dents postérieures, et plus précisément les produits susceptibles de remplacer l'amalgame dans ses indications (amalgames et matériaux alternatifs utilisés dans les mêmes situations cliniques). L'ensemble des fabricants sollicités a répondu au questionnaire (disponible en annexe IV). Au total, 106 produits ont été recensés, dont 75 identifiés comme alternatifs à l'amalgame, au vu des indications revendiquées dans leurs notices. Les matériaux les plus représentés sont les résines composites, et les Ciments Verres Ionomères (CVI), décrits dans la partie « matériaux alternatifs à l'amalgame » du présent rapport.

Les produits ont été répertoriés selon leur conditionnement : en unidose ou en seringue. D'après l'enquête menée par l'Agence, la compilation des chiffres de vente des 26 sociétés sollicitées indique une forte hausse de l'usage des produits alternatifs à l'amalgame dans les obturations réalisées en technique directe. Comme le montre le graphique de la figure 3, sur les 106 produits identifiés par les fabricants, le nombre d'unidoses vendues a quasiment doublé (+91%) et les autres conditionnements ont vu une augmentation de 9% entre 2007 et 2011. Cette différence importante peut en partie s'expliquer par le fait que les unidoses contiennent en moyenne 0,2 g de produit pour 4 g dans le cas d'une seringue.

¹⁴ Avec l'hypothèse : 1g de Hg par restauration

¹⁵ *Study on the potential for reducing mercury pollution from dental amalgam and batteries* – Final report. European Commission – DG ENV, 11 July 2012.

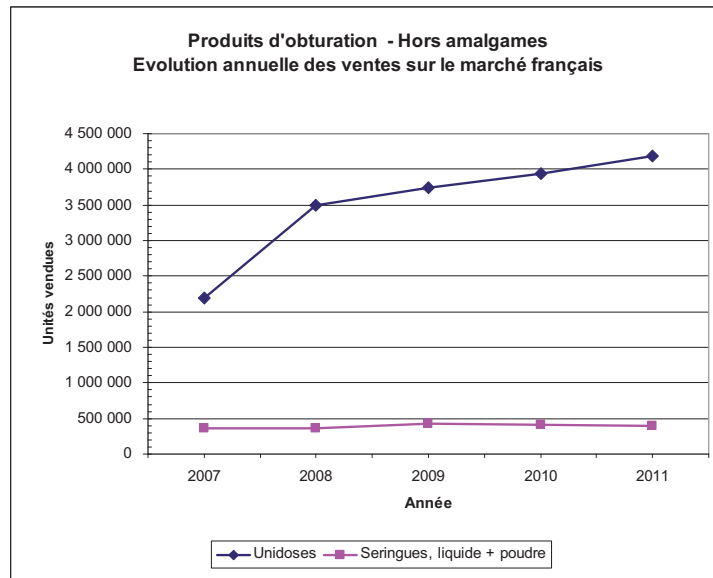


Figure 3 - Evolution des ventes de produits d'obturation hors amalgame dentaire– Enquête ANSM

D'autre part, sur une période de 10 ans (2002-2012), l'offre de produits alternatifs à l'amalgame a davantage progressé par rapport à celle des amalgames. En effet, le nombre de produits alternatifs à l'amalgame est passé de 33 à 75 (à pondérer cependant par l'aspect nom de marque) alors que, dans le même temps, le nombre de produits de la catégorie amalgame est passé de 26 à 35.

Selon le COMIDENT, la pratique dentaire en 2012 en France est répartie de la façon suivante :

Tableau 4 – Amalgame et alternatives dans la pratique dentaire actuelle – COMIDENT

Matériaux	Proportion de chirurgiens-dentistes utilisateurs	Proportion dans les restaurations directes	Prévisions des ventes annuelles (2012)
Amalgames	70% d'utilisateurs	10 à 25%, limitées au secteur postérieur	-10%
Composites	100%	55 à 65%	+ 5%
Ciments verres ionomères	40%	15 à 25%	+ 10%

On note que tous les dentistes utilisent des composites et 70% d'entre eux des amalgames. Les prévisions des ventes indiquées dans ce tableau confirment les tendances observées plus haut : une baisse de l'utilisation de l'amalgame et un recours croissant aux autres matériaux disponibles.

C. Conclusions de l'enquête

La masse de mercure liée à la pose des d'amalgames dentaires était de 4 à 5 t en 2011 selon les estimations. Les produits alternatifs se sont développés et leur vente a significativement augmenté. En effet, la proportion de restaurations réalisées avec de l'amalgame a diminué de moitié en France au cours des dix dernières années (de 52% en 2003 à 25% en 2011).

Plusieurs facteurs ont pu concourir à la diminution de l'utilisation de l'amalgame dans les soins dentaires :

- L'émergence d'alternatives à l'amalgame, avec les résines composites notamment. Outre le fait que ces dernières répondent à une demande esthétique croissante, elles se sont fortement développées

depuis leur introduction dans le domaine dentaire, permettant désormais leur utilisation dans les restaurations du secteur postérieur où l'amalgame est utilisé. Les évolutions tendent aussi à simplifier les étapes de leur mise en œuvre. De plus, elles ont bénéficié des progrès dans les techniques de collage et ont l'avantage, par rapport à l'amalgame, de permettre des restaurations *a minima*.

- La diminution de la maladie carieuse (en nombre et en volume à combler) consécutive à la politique de prévention menée en France, aux progrès en matière d'hygiène bucco-dentaire, à l'effet préventif des fluorures, et à l'amélioration des habitudes alimentaires¹⁶.
- Le développement des techniques indirectes de restauration, avec les inlays-onlay notamment qui ont bénéficié des mêmes évolutions que les produits alternatifs à l'amalgame¹⁷.

Il est à noter que la forte augmentation du prix des métaux, notamment l'argent, l'étain et le cuivre qui ont doublé depuis 2009, a conduit à une augmentation du coût des amalgames pour le praticien de près de 30 %.

¹⁶ Voir *Indices carieux des enfants de 6 à 12 ans* - DRESS 2009-2010.

¹⁷ Voir *Reconstitution d'une dent par un matériau incrusté (inlay-onlay)* – Rapport d'évaluation technologique, HAS, juillet 2009.

VI. Discussion

Le bilan de la mise à jour bibliographique, prenant en compte des études publiées entre 2003 et 2014, ne fait apparaître aucun élément nouveau remettant en cause le rapport bénéfice/risque des amalgames. Il n'y a pas de preuve de l'existence d'un lien entre le mercure des amalgames dentaires et les pathologies observées.

En outre, comme soulevé dans l'opinion préliminaire du SCENIHR de 2014, les alternatives aux amalgames dentaires contenant du mercure mises sur le marché à ce jour ne sont pas exemptes de risques d'effets secondaires ou de contre-indications. En effet, ces matériaux sont composés de substances chimiques susceptibles de provoquer des réactions allergiques ou d'être libérées dans l'organisme à court ou long terme. Par ailleurs, il est à noter le manque de données sur les substances rentrant dans la composition des matériaux alternatifs, sur l'exposition des patients et des personnels dentaires au relargage des substances de ces matériaux ainsi que sur les effets à long terme de ces produits sur la santé des patients. Cet avis aborde de façon non exhaustive les risques toxicologiques de ces différents biomatériaux en faisant état d'un manque de données en la matière.

Un rapport « *The safety of the use of bisphenol A in medical devices* » (18 février 2015) de ce même comité traite spécifiquement de la sécurité d'utilisation du bisphénol A dans les dispositifs médicaux, dont les produits dentaires. Celui-ci indique que la libération de BPA est importante dans les heures suivant la pose de composites ou de CVI, et que l'exposition à long terme entraîne un risque négligeable pour la santé.

Ainsi, l'évaluation de la toxicité des alternatives à l'amalgame (matériau, adhésif, ou ciment de scellement) doit être poursuivie et développée.

D'autre part, malgré l'absence d'éléments nouveaux quant au risque sanitaire que pourrait représenter pour les patients le mercure des amalgames dont ils sont porteurs, on observe que l'usage de ce matériau diminue.

La diminution du recours à l'amalgame s'explique par l'évolution et la diversification des matériaux alternatifs, les progrès en matière de santé bucco-dentaire et la forte demande esthétique des patients. L'enquête auprès des fabricants confirme en effet un recul de l'utilisation des amalgames dentaires, passant de 52% des restaurations réalisées en 2003, à 25% en 2011.

De plus, cette enquête n'a pas identifié d'indication de restauration où l'amalgame ne pourrait être remplacé par un autre matériau. L'utilisation d'une technique indirecte, notamment avec des matériaux incrustés¹⁸, constitue une alternative à considérer.

Au vu de cette réévaluation du rapport bénéfice/risque, l'ANSM a préconisé une actualisation et un renforcement des recommandations de 2005 ayant pour objectif la poursuite de la réduction d'utilisation des amalgames. Cette position a été validée par la commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits de santé du 23 octobre 2014.

Ces recommandations rappellent aux professionnels que l'amalgame dentaire doit être réservé à des situations cliniques limitées et justifiées comme la restauration des dents permanentes postérieures (molaires et prémolaires) en cas de prévalence carieuse élevée et de lésions multiples et étendues. Les précautions d'utilisation et les règles de bonnes pratiques sont également mentionnées.

Par ailleurs, l'ANSM insiste sur la nécessité pour les professionnels de santé de déclarer à l'Agence tous les effets indésirables observés quel que soit le matériau de restauration utilisé (amalgame ou matériaux alternatifs). Les règles d'hygiène bucco-dentaire et les mesures de prévention doivent d'autre part être systématiquement rappelées.

L'Agence souligne la nécessité de recherches dans le domaine des alternatives pérennes aux amalgames dentaires.

Les recommandations ainsi orientées sont destinées d'une part aux patients et d'autre part aux professionnels de santé sous forme de deux messages distincts.

¹⁸ *Reconstitution d'une dent par un matériau incrusté (inlay-onlay)* – Rapport d'évaluation technologique, HAS, juillet 2009.

L'Agence réaffirme également la nécessité de renforcer l'information des patients vis-à-vis des différents matériaux de restauration disponibles en amont de la réalisation de l'acte conservateur.

Ces recommandations prenant en compte les documents cités ci-dessus et l'avis de la commission ont été publiées en décembre 2014 sur le site de l'Agence.¹⁹ Elles sont disponibles en annexe V et VI du présent rapport.

¹⁹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Amalgames-dentaires-a-base-de-mercure-Recommandations-pour-les-professionnels-de-sante-et-information-des-patients-Point-d-Information>.

VII. Conclusion

En conclusion, les arguments épidémiologiques existants dans la littérature concernant la possibilité de risque pour la santé associée au port d'amalgames dentaires apparaissent faibles.

Le SCENIHR conclut notamment que les amalgames, sont des matériaux sûrs, à ce jour associés à un faible taux d'effets indésirables locaux et à aucune maladie systémique.

En raison de la stratégie globale de diminution de l'utilisation du mercure, l'ANSM affirme néanmoins sa volonté de voir diminuer de façon importante l'utilisation des amalgames à base de mercure dans le traitement de la carie dentaire.

La première des méthodes à mettre en œuvre afin de répondre à cet objectif reste la prévention contre la carie dentaire. Les règles d'hygiène buccodentaire (promotion des bonnes habitudes d'hygiène bucco-dentaire, actes de prophylaxie) doivent être rappelées systématiquement aux patients.

En outre, lors de l'acte médical il est nécessaire d'informer le patient de façon complète concernant le choix du matériau d'obturation et sur les bénéfices et les risques connus liés à ces techniques de restauration.

Par ailleurs, l'Agence a rappelé, au cours de la commission de prévention des risques du mois d'octobre 2014, la nécessité de promouvoir la recherche dans le domaine des biomatériaux afin d'élargir l'offre de solutions alternatives aux amalgames dentaires.

Ces points avaient été soulevés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2009, dans son rapport *Future use of materials for dental restoration – 2009*.²⁰ L'OMS y présente notamment une synthèse relative aux différents matériaux utilisés pour le traitement des cavités dentaires en technique directe. L'OMS conclut que tous les matériaux actuels, amalgames compris, devraient rester disponibles et, s'agissant des alternatives à l'amalgame, souligne la nécessité de renforcer la recherche sur leurs performances à long terme et sur leurs effets indésirables.

Par ailleurs, les différentes techniques de restauration (directes et indirectes) ne sont pas prises en charge à la même hauteur par les organismes d'assurance maladie obligatoire. Le risque d'inégalité d'accès aux soins dentaires est donc à prendre en compte dans le maintien de l'amalgame comme matériau d'obturation dentaire.

Aussi, en l'absence d'élément nouveau concernant la sécurité des amalgames dentaires, les recommandations publiées par l'Agence au mois de décembre 2014 précisent celles précédemment émises en 2005 sans les changer dans leurs directives. Elles sont disponibles en Annexe V et VI.

²⁰ http://www.who.int/oral_health/publications/dental_material_2011.pdf?ua=1

ANNEXES

Annexe I – Bibliographie

- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) - *Preliminary opinion on the safety of the use of bisphenol A in medical devices*. Janvier 2014.
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_040.pdf
- Haute Autorité de Santé (HAS) – *Reconstitution d'une dent par matériau incrusté (Inlay – Onlay)*. *Rapport d'évaluation technologique*. Juillet 2009.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/rapport_inlay_onlay.pdf
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (ou World Health Organization). *Future use of materials for dental restoration*. Novembre 2009.
http://www.who.int/oral_health/publications/dental_material_2011.pdf?ua=1
- Supports de cours de biomatériaux dentaires. Société Francophone de Biomatériaux Dentaires.
J.P. Attal. Les Ciments Verres Ionomères (CVI). 2009-2010.
J. Colat-Parros, F. Jordana, Ph. Choussat. Les ciments dentaires. 2010-2011.
P. Colon, M. Bolla, E. Leforestier. Cahier des charges de restaurations utilisées en technique directe. 2009-2010.
A. Raskin. Les résines composites. 2009-2010.
- Joost Roeters, Frans Frankenmolen. Restaurations des molaires lactéales : amalgames ou matériaux adhésifs ? *Réalités cliniques* Vol.10 n°2 1999 pp237-249.
- G. Schmalz, D. Arenholt-Bindslev (2009). *Biocompatibility of Dental Materials*. Verlag Berlin Deidelberg : Springer.

Sécurité des Amalgames Dentaires

SECURITE DES AMALGAMES DENTAIRES CONTENANT DU MERCURE :
ANALYSE DES DONNEES DE LA LITTERATURE A PARTIR D'UNE REVUE SYSTEMATIQUE
DES PUBLICATIONS EFFECTUEES ENTRE 2003 ET 2014

Rapport effectué sur demande de l'Agence Nationale de Sécurité des
Médicaments et des produits de santé (ANSM)

par les

Dr Francesco Salvo, Dr Antoine Pariente, et Pr Bernard Bégaud

Département de Pharmacologie

Inserm U657, Pharmaco-épidémiologie et Impact des Produits de Santé sur les Populations

Université de Bordeaux – CHU de Bordeaux

L'analyse de la littérature nécessaire à ce rapport a été réalisée avec la
collaboration des

Dr Pernelle Noize, Dr Julien Bezin, Mr Mickaël Arnaud

Département de Pharmacologie

Inserm U657, Pharmaco-épidémiologie et Impact des Produits de Santé sur les Populations

Université de Bordeaux – CHU de Bordeaux

Version du 24 Juillet 2014

Tables des matières

1	Introduction.....	3
1.1	Les « amalgames » dentaires	3
1.2	La toxicité du mercure.....	5
1.3	L'amalgame dentaire : source d'exposition chronique au mercure.....	6
1.4	Port d'amalgames et concentrations tissulaires mesurées dans l'espèce humaine	6
1.5	Le cas particulier de l'exposition au cours de la grossesse et de l'allaitement	8
1.6	Concentrations de mercure mesurées et intensité des « symptômes »	10
1.7	Certitudes et doutes sur les conclusions études d'exposition	10
2	Objectif.....	11
3	Méthodes.....	12
4	Résultats - généralités	13
4.1.	Sélection des études	13
4.2.	Evaluation de la qualité des études sélectionnées.....	14
4.3.	Populations et risques étudiés dans les études sélectionnées.....	14
5.	Résultats - Evaluation des risques neurologiques, neuropsychologiques, et développementaux liés au port d'amalgames dentaires selon la littérature	19
5.1	Revue systématique avec méta-analyse	19
5.2	Essais cliniques.....	19
5.3	Etudes observationnelles	21
5.4	Revue narratives	26
5.5	Conclusion	29
6.	Résultats - Evaluation des risques dermatologiques et allergiques liés au port d'amalgames dentaires dans la littérature.....	31
6.1	Revue systématique	31
6.2	Essais cliniques	31
6.3	Etudes observationnelles	31
6.4	Revue narratives	33
6.5	Conclusion	33
7.	Résultats - Evaluation des risques néphrologiques liés au port d'amalgames dentaires selon la littérature	34
7.1	Revue systématique	34
7.2	Essais cliniques	34
7.3	Etudes observationnelles	35
7.4	Revue narratives	36
7.5	Conclusion	37
8	Résultats - Evaluation des autres risques liés au port d'amalgames dentaires selon la littérature.....	38
8.1	Troubles endocriniens	38
8.2	Troubles immunitaires (hors risques de sclérose en plaques, risque allergique, et risque thyroïdien)	39
8.3	Effets indésirables (EI) divers, état général	40
8.4	Conclusion	42
9	Conclusion générale de la revue des études ayant évalué un risque lié au port d'amalgames dentaires contenant du mercure	43
10	Annexe I. Requêtes utilisées pour l'identification et la sélection des articles	44
11	Annexe II. Détail des motifs d'exclusion des études non retenues	46
12	ANNEXE III. Evaluation de la qualité des études sélectionnées.....	50
13	REFERENCES	58

1 Introduction

Ce rapport, réalisé à la demande de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), a pour objet d'analyser, commenter et mettre en perspective les données de la littérature concernant les risques pouvant être liés au port d'amalgames dentaires contenant du mercure.

Ce rapport vise également à actualiser et compléter les travaux de synthèse et d'expertise déjà réalisés sur le sujet, notamment en analysant la littérature scientifique de ces dix dernières années.

Il convient, en préambule de préciser trois points :

- les personnes ayant analysé ces données et rédigé ce rapport ne sont pas des spécialistes des problèmes environnementaux liés au mercure, ni des techniques de restauration dentaire, ni de la toxicologie des métaux lourds.
- elles n'ont de ce fait aucun lien d'intérêt avec des sociétés, groupes ou associations impliqués, directement ou indirectement, dans la problématique du présent rapport et n'ont, volontairement, eu aucun contact avec des acteurs de ce type, que ce soit avant ou pendant la préparation ou la rédaction du rapport,
- les auteurs du rapport sont cependant des spécialistes reconnus des risques pouvant être, à court ou long terme, liés à l'utilisation de produits de santé. L'une des problématiques centrales de leur recherche est, depuis de nombreuses années, l'identification de risques et l'analyse, en situation d'incertitude, du degré de causalité pouvant exister entre une exposition et l'apparition d'un événement indésirable.

1.1 Les « amalgames » dentaires

Les métaux précieux ou lourds sont utilisés depuis plusieurs millénaires (ex : Egypte Antique) pour obturer des cavités dentaires, avec ou sans intervention préalable. L'amalgame, objet de ce rapport, résulte du mélange de mercure (à raison de 43 à 50,5% en poids) avec un complexe d'autres métaux comprenant généralement (1) de l'argent (40 à 70% du poids de ce complexe), de l'étain (12 à 30%), du cuivre (12 à 30%), de l'indium (0 à 4%), du zinc (0 à 1%) et du palladium (0,5%).

Sans parler des autres métaux, le mercure de l'amalgame (majoritaire en poids) est connu pour libérer, de manière continue, des « vapeurs » de ce métal qui sont inhalées ou dégluties par le sujet. Ce dernier se trouve donc exposé de manière prolongée à de faibles taux de mercure. La biodisponibilité du mercure est, dans ces conditions, variable mais élevée (de l'ordre de 80%). Sa capacité à franchir les « barrières » de l'organisme (barrière glomérulaire, barrière hémato-encéphalique, barrière placentaire, barrière mammaire, etc.) l'est tout autant. La demi-vie d'élimination du mercure dans ces conditions d'imprégnation serait de l'ordre de 1 à 3 mois. De fait, le mercure ainsi introduit diffuse pratiquement dans l'ensemble de l'organisme et peut être identifié par dosage (si la dose d'exposition est suffisamment forte ou la méthode de dosage sensible) dans pratiquement tous les organes cibles (cerveau, rein, thyroïde, etc.) et les fluides (sang, urine, liquide amniotique, etc.).

Du fait de la toxicité reconnue du mercure, le port d'amalgames dentaires, du moins en grand nombre, fait craindre une toxicité pour l'hôte. De fait, un très grand nombre de conséquences néfastes ont été alléguées avec des niveaux très variables de documentation et de pertinence en matière de causalité. Cette toxicité potentielle et la mobilisation de groupes et associations particulièrement motivées ont entraîné l'interdiction de l'usage du mercure dans plusieurs pays, en particulier ceux déjà sensibilisés à la toxicité du mercure par voie alimentaire : Russie (1975), Japon (1982), Norvège (2007), Suède (2009).

Les amalgames dentaires et leurs « alternatives » (ex : résines composites) représentent encore un marché très important au plan mondial. On estimait par exemple que pour la période 2001-2004, 181,1 millions d'américains étaient porteurs d'au moins un amalgame, le nombre total de ces derniers étant estimé à 1,46 milliard (1). Du fait des intérêts financiers considérables en jeu, il est possible que certaines positions ou études aient été influencées, au moins en partie, par des considérations extrascientifiques. En tout état de cause, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), suite aux interdictions dans certains pays, a réuni en 2009 un groupe d'experts internationaux qui conclut que l'interdiction au plan mondial des amalgames poserait sur le court terme un problème de santé publique important du fait des inconvénients propres aux résines composites (fiabilité à long terme, potentiel allergisant, etc.) ou des coûts élevés des autres alternatives comme les couronnes en céramique. Ceci risquant d'induire un recul de l'égalité d'accès aux soins bucco-dentaires. En revanche, le groupe se prononçait pour une campagne d'information et de formation aux nouvelles techniques et souhaitait que celles-ci se substituent rapidement aux remplissages à base de mercure.

En paraphrasant l'aphorisme de Henri Queuille (« *Il n'est de problème, aussi urgent soit il qu'une absence de décision ne parvienne à résoudre* »), il faut garder à l'esprit que le problème sanitaire posé par les amalgames dentaires est clairement entré en phase de reflux, du moins dans les pays dits développés, ceci pour au moins deux raisons :

- la part rapidement croissante des techniques alternatives dans les soins dentaires,
- la spectaculaire diminution de l'incidence des caries dans les générations nées après les années 70 du fait des progrès de l'hygiène dentaire et alimentaire et de l'utilisation des produits fluorés. Ainsi, pour l'âge de 12 ans en France, l'indice carieux a été divisé par 3,4 entre 1987 et 2006, chutant de 4,20 à 1,23. Cette tendance s'est très vraisemblablement poursuivie au cours des huit dernières années.

Par l'effet conjugué de ces deux tendances, le nombre de porteurs d'amalgames en France ainsi que le nombre moyen d'amalgames par porteur ont considérablement chuté au cours de ces 30 dernières années, la distribution des porteurs se déplaçant vers les classes d'âge élevées et la proportion des moins de 40 ans porteurs d'amalgames diminuant fortement. Ces évolutions doivent être gardées à l'esprit lors de la lecture du présent rapport. En effet :

- comme nous le verrons, la quantité de mercure relarguée quotidiennement est corrélée au nombre d'amalgames portés ; les seuils retrouvés dans les tissus et fluides ne devenant préoccupants que lorsque le nombre de surfaces traitées devient important ;
- de ce fait, les résultats de plusieurs des études analysées fondées sur des prévalences observées il y a plus de 10 ans sont à remettre en perspective ;

- il en va de même pour ce qui concerne les inquiétudes sur le possible effet du mercure sur le développement neurocognitif du fœtus et du nourrisson, le nombre d'amalgames chez les mères n'ayant plus rien de commun avec les prévalences retrouvées il y a 20 ans, *a fortiori* dans des pays moins économiquement développés que la France.

1.2 La toxicité du mercure

Il est hors de propos de résumer ici la somme considérable de données se rapportant à la toxicologie des métaux lourds et du mercure en particulier. Sa toxicité, en particulier digestive et rénale, est connue depuis l'Antiquité même si ce métal a été massivement utilisé comme médicament, y compris à une époque récente. Les effets neurodéveloppementaux et neurocognitifs sont de découverte plus tardive. La pollution industrielle massive (1932-1968) de la baie de Minamata au Japon fut responsable de l'intoxication, par ingestion de poissons et crustacés, d'au moins 50 000 personnes et de la survenue d'environ 2000 cas de « maladie de Minamata » (démence, délire, déficits neurologiques, etc.).

Cette toxicologie riche et clairement dose-dépendante ne doit pas faire oublier la possibilité de sensibilisations immédiates ou retardées, qui peuvent concerner des expositions de faible intensité.

Le « mercure » existe sous trois formes :

- le mercure élémentaire ou métal ;
- le mercure inorganique impliqué dans les expositions professionnelles et concerné par le problème des amalgames ;
- le mercure organique (méthyl-mercure par exemple) résultant de la transformation du métal par des micro-organismes. Il est l'agent impliqué dans les intoxications chroniques alimentaires, en particulier lors de la consommation de poissons et crustacés.

Pour l'Agence de Protection de l'Environnement des États Unis (US EPA), le seuil d'ingestion de mercure dénué de risque serait de 0,1 mg/Kg/24h (estimation pour une consommation vie entière) pour l'ATSDR (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, Atlanta, USA), ce seuil est de 0,3 mg/Kg/24h (2).

Les sources d'exposition et de pollution par le mercure sont multiples, tant naturelles (éruptions volcaniques, érosion de certaines roches, etc.) que liées à l'activité industrielle (centrales thermiques fonctionnant au charbon, usines d'incinération de déchets, rejets dans l'eau de déchets et résidus industriels, piles contenant du mercure, etc.). Bien que progressivement banni, le mercure se retrouve encore dans nombre de produits, y compris cosmétiques (crèmes éclaircissantes pour la peau) et médicamenteux (ex : thiomersal utilisé dans certains vaccins).

Les divers documents de l'OMS édités sur le sujet permettent d'estimer que :

- des signes sub-cliniques modérés peuvent être observés pour une exposition environnementale de plusieurs années de l'ordre ou supérieure à 20 mg/m³ ;
- des troubles cognitifs liés à la consommation chronique de poissons et crustacés par leurs mères serait observés chez 1,5 à 1,7% des nouveau-nés et jeunes enfants dans des pays dans lesquels la consommation chronique de poissons et crustacés et le niveau de pollution aquatique sont élevés (Brésil, Canada, Chine, Colombie, Groenland) ;

- malgré les autres sources alimentaires et environnementales, le port d'amalgames dentaires serait, chez les personnes concernées, la principale source d'exposition chronique au mercure. Ces données (OMS 1991 et Santé Canada 1996) sont cependant anciennes et sans doute à relativiser. Il existe de plus de nombreuses contradictions dans la littérature à ce sujet, plusieurs auteurs citant l'ingestion de poissons et crustacés comme principale source d'exposition chronique au mercure, y compris dans les pays européens (3-6).

1.3 L'amalgame dentaire : source d'exposition chronique au mercure

Comme mentionné précédemment, du mercure est relargué de manière constante à partir d'un, *a fortiori* plusieurs amalgame(s). La littérature est assez pauvre en études fiables sur la quantité quotidienne de mercure ainsi libérée ; elle est de plus contradictoire. Dans sa bonne revue, Richardson (2011) avance les chiffres de 0,2 à 0,4 mg par jour et par surface traitée (1). Halbach (2008) estime que chez les porteurs d'un nombre « moyen » d'amalgames la quantité ingérée varierait de 3 à 7,4 mg/24h (7) ; Guzzi (2006) avançant quant à lui des chiffres plus élevés : 9 à 17 mg (8).

Il est difficile d'inférer sur une dangerosité éventuelle en se fondant sur les seuils édictés pour la sécurité alimentaire (voir plus haut) puisqu'il ne s'agit pas du même type de mercure (mercure organique dans le cas de la pollution alimentaire) ni du même niveau de toxicité. Les conclusions des auteurs sont, à nouveau, très contradictoires sur ce plan : certains mettant en avant une toxicité potentielle, en particulier chez les femmes enceintes et les jeunes enfants (2, 9), voire conseillant le remplacement systématique des amalgames par des résines, d'autres soulignant que les concentrations tissulaires retrouvées sont basses ce qui n'autorise pas à évoquer un danger particulier (4, 10). Rappelons que la quantité seuil d'ingestion quotidienne estimée sans danger par l'US EPA est de 0,1 mg/Kg/24h (ceci pour une exposition tout au long de la vie); ce seuil est 3 fois plus élevé pour l'ATSDR. Le port d'un nombre « moyen » d'amalgames (une dizaine) n'entraînerait pas un dépassement de ce seuil, du moins pour un adulte si l'on exclut les estimations hautes de Guzzi (8).

1.4 Port d'amalgames et concentrations tissulaires mesurées dans l'espèce humaine

En dehors du cas particulier des réactions immuno-allergiques et des maladies auto-immunes qui sera abordé plus loin dans des chapitres spécifiques, la question centrale de ce rapport est bien de savoir si le port d'amalgames est susceptible d'induire des concentrations tissulaires suspectes de toxicité ou dépassant les seuils édictés par l'OMS ou les agences de protection environnementale. Ceci oblige, surtout du fait du caractère discordant des données, à résumer brièvement les principales études disponibles ; certaines ayant été écartées car difficiles d'interprétation ou concernant des populations également exposées à de fortes quantités de mercure d'autres origines (11, 12):

- Guzzi *et al.* (2006) ont mesuré les concentrations tissulaires (cortex frontal, hypophyse, thyroïde, rein) de 18 cadavres (âgés de 24 à 71 ans et porteurs de 0 à 28 amalgames avec une médiane de 5) dans la région de Milan. Les concentrations variaient peu selon le type de tissu (constatation retrouvée dans pratiquement toutes les études) et augmentaient avec le

- nombre d'amalgames portés : 0,02 mg/g pour 0 à 3 amalgames et 0,2 à 0,3 mg/g pour plus de 12 amalgames (8).
- *Barregard et al.* (2010) ont retrouvé dans le cortex rénal de 109 donneurs sains âgés de 24 à 70 ans une concentration moyenne de mercure (bien que l'étude soit essentiellement centrée sur le cadmium) de 0,21 mg/g qui augmentait quand le nombre d'amalgames devenait supérieur à 15 (13).
 - *Barany et al.* (2003) ont réalisé une étude chez 245 suédois de 17 ans retrouvant une concentration moyenne de 1,1 mg/L dans le sang total et de 0,47 mg dans le sérum (la concentration dans les hématies étant connue pour être plus élevée). Ces concentrations étaient corrélées à la consommation de poisson mais pas au nombre d'amalgames portés (3).
 - *Dunn et al.* (2008) ont analysé des données de l'essai NECAT avec dosage du mercure dans les cheveux et les urines pour 534 enfants âgés de 6 à 10 ans. La variable la plus corrélée aux concentrations de mercure était la consommation de poisson mais on notait une corrélation avec le nombre d'amalgames. Par exemple, pour les dosages urinaires, la concentration augmentait de 0,5 mg/g (0 amalgame) à 2,7 mg/g pour 16 amalgames et plus (5).
 - *Dye et al.* (2005) ont analysé des données 1999-2000 de la National Health and Nutrition Examination Survey portant sur 1626 femmes âgées de 16 à 49 ans. La concentration urinaire moyenne corrigée pour le taux de créatinine était de 1,34 mg/L. Cette concentration augmentait avec le nombre d'amalgames ; la modélisation (après transformation logarithmique) faite par les auteurs leur permettait de conclure à une augmentation de 1,8 mg/L pour une majoration de 10 du nombre d'amalgames portés. Les auteurs considéraient ces concentrations comme basses et implicitement sans danger (10).
 - *Fakour et al.* (2010) ont analysés les dosages du mercure dans les cheveux et la salive de 82 iraniennes (âgées de 29,4 ans en moyenne) ayant, selon les auteurs, des consommations de poisson identiques. Les concentrations moyennes étaient de 1,28 mg/g dans les cheveux et de 4,14 mg/L dans la salive (les deux mesures étant très concordantes). Ces concentrations étaient fortement corrélées au nombre d'amalgames portés ($r = 0,92$ et $0,93$). Par exemple, les concentrations dans les cheveux passaient de 0,209 à 0,46 puis à 2,725 mg/g pour un nombre d'amalgames respectivement de 0 puis de 1 à 4 et enfin de 5 et plus. Pour la salive, ces concentrations étaient respectivement de 0,002 mg/L ; 1,117 mg/L et 8,752 mg/L (14).
 - *Fakour et al.* (2010) ont observé, dans une seconde étude chez 195 femmes iraniennes de 25 à 45 ans, des concentrations capillaires de mercure variant de 0,07 à 24,46 mg/g (moyenne : 2,95 mg/g) et dépassant le seuil de 1 mg/g édicté par la US EPA dans 76,4% des cas. La différence avec les résultats de Barghi est spectaculaire. Il faut noter que l'étude de Fakour a été menée dans la région maritime de Mahshahr et que la consommation de poisson, très élevée en moyenne, était le facteur le plus corrélé aux concentrations retrouvées (6).
 - *Frisk et al.* (2006) et *Halbach et al.* (2008) ont étudié l'évolution des concentrations plasmatiques et érythrocytaires après remplacement des amalgames par une résine composite (7, 15). Comme attendu, les concentrations diminuaient lentement pour se stabiliser à 27% de la valeur initiale au bout de 60 jours (7). Ces auteurs estiment que les doses de mercure ingérées en cas de port d'un nombre « moyen » d'amalgames, soit 3 à 7,4 mg, restent dans les limites édictées par l'ATSDR et la US EPA et très en dessous de la dose estimée acceptable par l'OMS, soit 30 mg ;
 - *Lindberg et al.* (2004) ont analysé les mesures des concentrations mercurielles dans le sang et les cheveux de 27 suédois (20 à 58 ans) ayant déclaré ne pas avoir consommé de poisson

- dans les 2 ans précédents. La concentration sanguine de mercure variait de 0 à 1 mg/L (moyenne : 0,1 mg/L) et était corrélée au nombre d'amalgames ($p = 0,002$). Ces concentrations étaient estimées par les auteurs comme étant « très faibles et non susceptibles de constituer une préoccupation de santé publique » (16).
- Nicolae *et al.* (2013) ont réalisé une analyse des données 2007 – 2009 de la Canadian Health Measure Survey portant sur 5418 personnes âgées de 6 à 79 ans. Les concentrations urinaires moyennes de mercure se situaient entre 0,12 et 0,31 mg/L et était un plus élevée chez les femmes. Le 95^{ème} percentile de la distribution se situait à 2,95 mg/L et le 99^{ème} percentile à 7,34 mg/L. Les auteurs rappellent qu'il n'existe pas d'éléments en faveur d'une toxicité quelconque du mercure pour des concentrations inférieures à 7 mg/L ce qui concernait 98,2 % des sujets de l'étude. Les auteurs sont rassurants sur ce point. Note : il est probable que s'agissant du Canada, une part non négligeable des concentrations de mercure retrouvées soit à mettre sur le compte d'autres sources (consommation de poisson et crustacés notamment) (17).
 - Pizzichini *et al.* (2003) ont réalisé une étude chez 23 donneurs de sang âgés de 22 à 60 ans (âge moyen : 40 ans) porteurs de 1 à 11 amalgames (5,65 en moyenne). Les concentrations plasmatiques de mercure variaient de 2,15 à 7,89 mg/L (moyenne : 5,66 mg/L) et, malgré une assez grande variabilité, étaient corrélées avec le nombre d'amalgames portés (coefficient de corrélation de 0,388 ; $p < 0,05$) (18).
 - Richardson *et al.* (2011). Cette étude déjà citée et fondée sur des extrapolations à partir de données sanitaires populationnelles pour les années 2001 – 2004, estimait que 181,1 millions d'américains étaient porteurs d'amalgames mais surtout que 67,2 millions d'entre eux dépassaient le seuil d'exposition établi pour le mercure à 0,3 mg/m³ par l'US EPA (la California Environmental Protection Agency ayant, elle, adopté un seuil 10 fois plus bas) (1).
 - Woods *et al.* (2007) ont réalisé une étude chez 507 enfants devant recevoir des soins pour carie(s) dentaire(s). Les concentrations urinaires étaient mesurées avant le soin dentaire ; les enfants étaient ensuite répartis par tirage au sort en deux groupes (amalgame classique ou résine composite) puis étaient suivis durant 7 ans avec des prélèvements urinaires réguliers. On note que les taux urinaires avant intervention étaient en moyenne de 1,5 mg/L. Ils évoluaient peu dans le groupe « résine » mais augmentaient fortement après la pose d'amalgames (« pic » en moyenne à 3,2 mg/L à la deuxième année de suivi) puis redescendaient progressivement pour revenir à la valeur de départ au bout de 7 ans. En revanche en cas de pose d'un grand nombre d'amalgames (>9), les concentrations urinaires (2 à 4 fois plus élevées en moyenne que dans le groupe « résine ») décroissaient peu avec le temps et restaient élevées au bout de 7 ans (19). Comme noté par Nicolae (17), à exposition égale, les concentrations retrouvées sont plus élevées chez les sujets de sexe féminin.

1.5 Le cas particulier de l'exposition au cours de la grossesse et de l'allaitement

Nous isolons ces études car la toxicité connue du mercure pour les neurones, et le système nerveux central en cours de développement pourraient faire craindre un retentissement neurologique ou un trouble du développement cognitif chez le fœtus, le nourrisson et le jeune enfant.

- Barghi *et al.* (2012) ont mesuré la concentration de mercure dans les cheveux de 100 femmes iraniennes enceintes et allaitantes et retrouvé une valeur moyenne de 0,37 mg/g qui

- augmentait avec la fréquence de consommation de poisson mais pas avec le nombre d'amalgames. Seules 2 de ces femmes dépassaient le seuil de 1 mg/g édicté par la US EPA (4).
- *Da Costa et al.* (2005) ont menés une étude à Brasilia, ville éloignée de la mer dans laquelle la consommation de poisson est donc très faible. Pour 23 échantillons de lait issus de mères avec un nombre d'amalgames allant de 0 à 23, la concentration de mercure variait de 1,87 à 23 ng/g (moyenne 5,73 ng/g) et, quoique variable, augmentait avec le nombre d'amalgames (coefficient de corrélation de Pearson de 0,61). Les auteurs estimaient que compte tenu du volume de lait ingéré, dans plus de la moitié des cas, la quantité de mercure ingérée dépasserait le seuil édicté par l'OMS (9).
 - *Lindow et al.* (2003) ont mené une étude dans le nord de l'Angleterre à partir du dosage du mercure dans les cheveux de 53 mères et de leur bébé nés à terme. Les concentrations retrouvées étaient similaires chez les mères et leur enfant et augmentaient avec le nombre d'amalgames portés: 0,19 et 0,17 mg/g pour 0 amalgame ; 0,56 et 0,44 mg/g pour des amalgames anciens et 0,43 et 0,45 mg/g en cas de restauration dentaire récente (les chiffres indiqués sont respectivement pour la mère et l'enfant). Dans leur discussion, les auteurs rappellent que selon les études menées sur autopsie, les concentrations mesurées dans les cheveux sont corrélées avec celle des tissus cérébraux, en particulier du cortex frontal ce qui soulève le problème d'une éventuelle répercussion sur le neurodéveloppement du fœtus et de l'enfant du fait de la « neurotoxicité » connue du mercure (20). Ils rappellent également qu'à ce jour toutes les études de suivi ont été négatives sur ce plan et que les associations positives n'ont été, à ce jour, observées qu'en cas de très fortes expositions environnementales (99 à 384 mg/g dans l'étude de Marsh en Iraq (21), soit 200 fois plus que les seuils retrouvés par Lindow).
 - *Luglie et al.* (2005) ont retrouvé une concentration moyenne de mercure mesurée dans le liquide amniotique de 72 femmes italiennes de 0,37 ng/ml. Chez les 19 femmes avec une concentration inférieure à 0,08 ng/ml le nombre moyen d'amalgames portés était de 2,26 ; il était de 5,32 chez les femmes ayant une concentration mesurée à plus de 0,08 ng/ml. Dans tous les cas, ces concentrations étaient estimées basses et implicitement sans danger par les auteurs (22).
 - *Palkovicova et al.* (2008) ont réalisé une étude ancillaire chez 99 femmes (âgées de 18 à 42 ans) participant à l'étude « Development and polychlorinated biphenyls exposure in Slovakia » (financement NIH). Les concentrations de mercure retrouvées variaient de 0,14 à 2,9 mg/L (médiane : 0,63) pour le sang maternel et de 0,15 à 2,54 mg/L (médiane : 0,80) pour le sang du cordon ombilical. Les auteurs retrouvaient une corrélation positive (coefficient de régression : 0,46 ; $p < 0,001$) avec le nombre d'amalgames portés (qui variait de 0 à 20 ; moyenne : 5,6) et une corrélation négative (-0,37 ; $p < 0,001$) avec le nombre d'années depuis la dernière restauration dentaire. Les auteurs concluaient que les concentrations mesurées étaient loin du seuil de 5,8 mg/L établi par la US EPA comme pouvant être à conséquence pour le développement neuropsychique de l'enfant (23).

1.6 Concentrations de mercure mesurées et intensité des « symptômes »

Un critère majeur de causalité est la disparition ou du moins la régression significative de l'événement en cas de suppression de l'exposition suspectée. Dans le cadre de l'ablation des amalgames dentaires (difficilement réalisable en *insu* !), ce critère devient moins convaincant dès lors que l'on s'intéresse à des manifestations pouvant avoir une origine ou une modulation psychosomatique.

Deux études, particulières sur ce plan, méritent d'être discutées :

- *Lygre et al.* (2003) ont réalisé une étude chez 20 sujets se plaignant de symptômes divers (fatigue chronique, troubles gastro-intestinaux divers, douleurs musculo-squelettiques, difficultés de concentration, dysgueusie, affections ORL, etc.) attribués au port d'amalgame(s). L'intensité de la gêne était quantifiée par le sujet sur une échelle analogique (avant ablation du ou des amalgame et 3 ans après ablation). Un groupe de sujets tirés au sort en population générale servait de référence. La gêne ressentie avant ablation était plus élevée que dans le groupe de référence et devenait plus faible 3 ans après ablation avec cependant une grande variabilité selon les symptômes. Le petit nombre de sujets pour un nombre en revanche élevé de symptômes étudiés (de types très divers et souvent suggestibles) interdit toute conclusion tranchée (24).
- *Melchart et al.* (2008) ont réalisé une mesure de la concentration de mercure dans les hématies, le plasma, l'urine et la salive dans trois groupes de 27 sujets : l'un sans amalgame, l'autre avec amalgame(s) mais sans plainte fonctionnelle ou symptomatique et le dernier avec amalgame(s) et plainte(s). Les concentrations étaient plus élevées chez les sujets porteurs d'amalgame(s) mais ne différaient pas entre les sujets avec ou sans plainte. Par exemple, les concentrations plasmatiques étaient de 0,49 mg/L pour amalgame et plainte, 0,51 mg/L pour amalgames sans plainte et de 0,16 mg/L pour le groupe de référence (25).

Il est clairement impossible de tirer une conclusion tranchée ou pertinente de ces deux études.

1.7 Certitudes et doutes sur les conclusions études d'exposition

La littérature sur l'exposition au mercure liée au port d'amalgame(s) est relativement riche, de qualité inégale et souvent contradictoire. On peut cependant *a priori* accepter plusieurs points comme établis :

1. le mercure est un toxique reconnu, en cours de bannissement au niveau industriel, cosmétique et pharmaceutique ;
2. la toxicité du mercure étant dose-dépendante, il existe une dose d'exposition et une concentration tissulaire seuil estimées sans danger pour chaque organe-cible de toxicité ;
3. le port d'amalgames dentaires est une source d'exposition chronique au mercure. Les données sur les quantités relarguées quotidiennement sont contradictoires ; cette quantité augmente avec le nombre d'amalgames portés. Certaines études ne retrouvent pas cette corrélation ; soit parce qu'il existe une source « parasite » d'exposition importante (ex : pollution alimentaire), soit parce que, dans l'échantillon d'étude, la distribution du nombre d'amalgames portés n'est pas répartie de façon homogène ;

4. on retrouve de fait des concentrations mesurables de mercure dans les différents fluides (sang, plasma, urine, salive, liquide amniotique), phanères (cheveux) et tissus des porteurs d'amalgames. De par la bonne diffusion du mercure dans l'ensemble de l'organisme, ces concentrations ne varient pas notablement d'un tissu à l'autre. Elles sont, comme attendu, corrélées aux quantités ingérées. Les concentrations mesurées restent faibles, pour autant que l'on puisse en juger du fait de la variabilité des résultats et de la contribution d'autres sources de mercure, en particulier alimentaires. Les concentrations dans le sang total sont de l'ordre de 1 mg/L, les dispersions hautes restant, par exemple, inférieures au seuil de 5,8 mg/L établi par l'*Environmental Protection Agency Américaine* (US EPA) comme potentiellement à conséquence pour le développement neurocognitif d'un fœtus ou d'un jeune enfant ;
5. la quantité de mercure relarguée par jour à partir d'un amalgame est modulée par de nombreux facteurs : ancienneté de pose de l'amalgame, érosion par bruxisme, polissage ou mastication entre les repas (chewing-gum), etc. ;
6. la quantité de mercure ingérée quotidiennement serait de l'ordre de 0,2 à 0,4 mg/24h par surface dentaire traitée. Le port d'un nombre « moyen » (environ 10) d'amalgames induirait une exposition quotidienne de 3 à 7,4 mg/24h ;
7. pour un adulte, cette exposition reste inférieure au seuil d'ingestion quotidienne estimé sans danger par la US EPA : 0,1 mg/Kg/24h (soit 7 mg/24h pour un adulte de 70 Kg). Ce seuil est, de plus, trois fois plus élevé pour l'*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR, Atlanta, USA) ;
8. la quantité de mercure ingérée du fait du port d'amalgames pourrait en revanche poser problème pour un enfant ou au cours de la grossesse. Rappelons cependant que les seuils EPA et ATSDR ont été calculés pour une exposition « vie entière » et qu'aucun des auteurs des publications citées ne considère que les quantités ingérées ou les concentrations mesurées (cheveux, sang, salive, urines, liquide amniotique, etc.) sont de nature à induire un risque quelconque, notamment vis-à-vis du développement neurocognitif ;
9. un élément important et rassurant est le fait que les points à discuter concernent avant tout l'enfant et la femme enceinte. Le débat devient (ou est devenu) sans objet du fait de la forte diminution (du moins en France) du nombre d'amalgames portés dans les classes d'âge les plus basses et chez les femmes en âge de procréer et d'allaiter ; les quantités ingérées et les concentrations tissulaires résultantes devenant suffisamment faibles pour rendre peu crédible une toxicité potentielle.

2 Objectif

L'objectif de ce rapport, réalisé à la demande de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), est d'identifier et de discuter la plausibilité et les conséquences des effets indésirables possiblement liés au mercure présent dans des amalgames dentaires ainsi que des symptômes ou maladies observées chez les porteurs de ce type de restaurations.

3 Méthodes

Une revue systématique a été réalisée en interrogeant trois bases de données médicales et scientifiques (MEDLINE, SCOPUS et ISI Web of Science) et en utilisant les mots clefs relatifs aux « *dental amalgams* » et « *adverse event* » pour les études publiées en langue française ou anglaise entre le 1 Janvier 2003 et le 31 Décembre 2013. La recherche bibliographique a été réalisée le 20 Janvier 2014. Les requêtes utilisées dans les différentes bases des données, avec le nombre de références retrouvées pour chaque requête, sont détaillées dans l'Annexe I. L'ensemble des références bibliographiques citées par les méta-analyses et les revues systématiques retrouvées ont été extraites pour rechercher d'autres études potentiellement éligibles mais non identifiées lors de la première recherche (*snowballing procedure*). De plus, les « *related articles* » de la base de données Medline ont tous été regardés.

Ont ainsi été sélectionnés les méta-analyses ou revues (systématiques ou narratives), les essais cliniques (avec ou sans tirage au sort), et les études épidémiologiques concernant les risques systémiques et locaux liés aux amalgames dentaires. En revanche, cette revue n'a pas pris en compte les études *in vitro* et *in vivo*, les publications de cas cliniques, les études traitant du risque environnemental, les risques liés à l'exposition alimentaire au mercure (par exemple via une alimentation à base de poissons), les risques liés à l'exposition professionnelle au mercure (par exemple les risques auxquels les chirurgiens-dentistes seraient eux mêmes exposés). L'ensemble de ces articles ont été regardés et, s'ils paraissaient pertinents, ont été analysés et résumés dans deux chapitres spécifiques du présent rapport (l'un sur les données d'exposition, le second sur les quelques cas de manifestations cutanéomuqueuses rapportées dans la littérature).

Nous avons utilisé le logiciel *Endnote Version X6 for Macintosh* (Thomson Reuters) pour la gestion bibliographique et pour la recherche des références dupliquées. Deux auteurs (Antoine Pariente et Francesco Salvo) ont évalués séparément les références et les discordances ont été résolues par discussion. Le texte intégral des études potentiellement éligibles pour ce rapport a été recherché via le Service Commun de Documentation de l'Université de Bordeaux ou à la bibliothèque de l'INSERM.

Pour chaque étude sélectionnée, les informations suivantes ont été extraites: qualité, principales caractéristiques générales de la population étudiée, risques étudiés, catégorisation de l'exposition, facteurs de confusion pris en compte, résultat globaux des études, conclusions des auteurs. Pour chaque étude qui après lecture du texte intégral n'a pas été incluse dans cette revue, la ou les raison(s) de l'exclusion a été précisée.

La qualité des études sélectionnées a été évaluée systématiquement grâce à l'utilisation d'outils validés: l'échelle AMSTAR pour les revues systématiques et les méta-analyses (26), l'échelle du risque de biais pour les essais cliniques (27), l'échelle Newcastle-Ottawa pour les études observationnelles, dans ses variantes pour les études de cohortes, cas-témoins ou transversales (28).

Les caractéristiques des études et leur qualité ont été gérées sur une base de données File Maker Pro (version 11.0.4), ou sur une base de données RevMan (version 5.0) pour les essais cliniques.

4 Résultats - généralités

4.1. Sélection des études

La recherche de littérature a identifié 916 références (910 par les bases des données, 6 par les autres sources), avec 252 doublons qui ont été éliminés. Des 664 références restantes, 569 (85,7%) ont été exclues au regard de leur titre et de leur résumé attestant qu'elles n'étaient pas pertinentes pour l'analyse projetée. Des 95 références restantes, 50 (51,6%) ont été exclues : 42 parce qu'elles ne quantifiaient pas le risque lié aux amalgames dentaires (29-70), 2 parce que le comparateur était inapproprié (71, 72), 2 parce que traitant du risque lié à l'exposition professionnelle ou aux intoxications mercurielles (73, 74), et 4 parce qu'il s'agissait d'essais cliniques ou de sous-analyses d'essais cliniques ne rapportant pas de risque comparatif entre exposés et non-exposés aux amalgames dentaire à base de mercure (75-78). Les motifs de ces exclusions sont détaillés avec plus de précision dans l'Annexe II. Quarante-cinq articles ont donc été au final sélectionnés pour ce rapport (Figure 1).

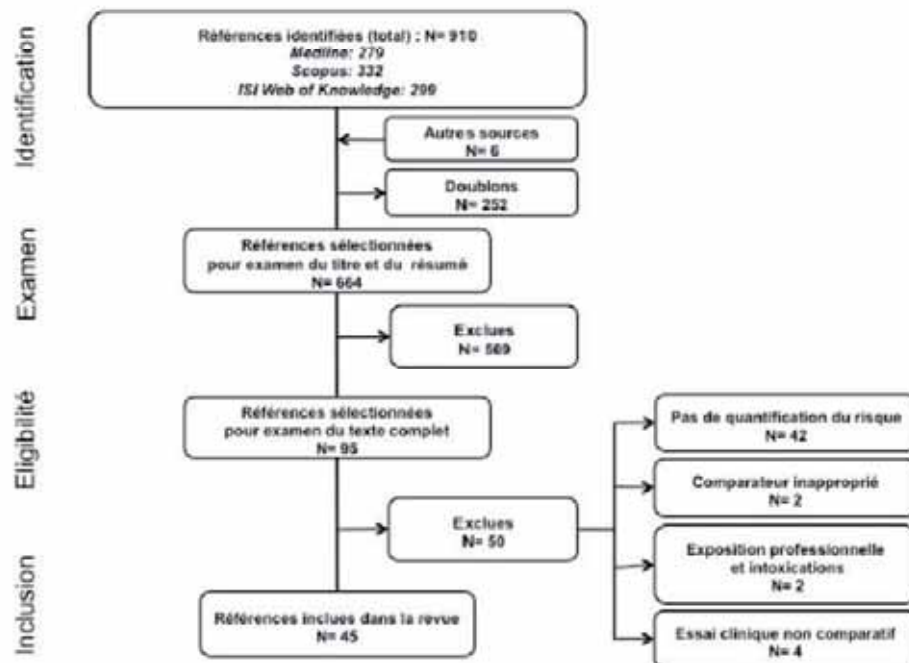


Figure 1. Diagramme d'identification et de sélection des références et des études retenues pour la présente revue de la littérature.

Caractéristiques générales des études rapportées dans les 45 références sélectionnées :

- Deux publications étaient relatives à des revues systématiques (79, 80) ;
- Quinze références rapportaient les résultats de quatre essais cliniques randomisés :
 - CASA PIA (81-86),
 - *German Amalgam Trial* (GAT) (87),
 - *Norwegian Amalgam Trial* (NAT) (88, 89),
 - *New England's Children Amalgam Trial* (NECAT) (90-95)
- Vingt-trois références concernaient des études observationnelles :
 - douze études de cohorte (96-107),
 - deux études cas-témoins (108, 109),
 - neuf études transversales (110-118)
- Cinq étaient des revues narratives (119-123).

Au total, les références sélectionnées concernaient donc sept articles de revues (2 revues systématiques et 5 revues narratives) et 27 études individuelles, (quatre essais cliniques, 23 études observationnelles).

4.2. Evaluation de la qualité des études sélectionnées

La qualité des études sélectionnées est détaillée en ANNEXE III.

4.3. Populations et risques étudiés dans les études sélectionnées

Les études sélectionnées ont évalué les risques possiblement liés aux amalgames dentaires dans différentes populations (Tableau 1) :

- neuf études ont évalué le risque chez les femmes (97, 106-109, 117, 119-121) ;
- deux ont évalué la toxicité fœtal (119, 121) ;
- treize ont évalué le risque chez les enfants (81-86, 90-95, 97, 106-110, 117-119, 121, 122) ;
- vingt-deux études ont évalué le risque dans une population adulte (79, 80, 87-89, 96, 98-105, 111-116, 119, 121, 123) ;
- quatre ont évalué le risque chez les personnes âgées (80, 114, 119, 121).

Tableau 1. Populations évaluées dans les études sélectionnées pour ce rapport.

Publication		Populations étudiées				
Auteur	Année	Femmes	Fœtus	Enfants	Adultes	Personnes âgées
Revue systématique						
Aminzadeh, <i>et al.</i> (79)	2007				✓	
Issa, <i>et al.</i> (80)	2004				✓	✓
Essais Cliniques						
CASA PIA (81-86)	2006			✓		
GAT (87)	2011				✓	
NAT (88, 89)	2008				✓	
NECAT (90-95)	2006			✓		
Etudes de cohorte						
Bates, <i>et al.</i> (96)	2004				✓	
Daniels, <i>et al.</i> (97)	2007	✓		✓		
Dunsche, <i>et al.</i> (98)	2003				✓	
Laeijendecker, <i>et al.</i> (99)	2004				✓	
Lygre, <i>et al.</i> (100)	2004				✓	
Lygre, <i>et al.</i> (101)	2005				✓	
Pezelj-Ribaric, <i>et al.</i> (102)	2008				✓	
Prochazkova, <i>et al.</i> (103)	2004				✓	
Sterzl, <i>et al.</i> (104)	2006				✓	
Thornhill, <i>et al.</i> (105)	2003				✓	
Watson, <i>et al.</i> (106)	2012	✓		✓		
Watson, <i>et al.</i> (107)	2011	✓		✓		
Etudes cas-témoins						
Geler, <i>et al.</i> (108)	2009	✓		✓		
Hujoel, <i>et al.</i> (109)	2005	✓		✓		
Etudes transversales						
Al-Saleh, <i>et al.</i> (110)	2012			✓		
Björkman, <i>et al.</i> (111)	2012				✓	
Dalen, <i>et al.</i> (112)	2003				✓	
Factor-Litvak, <i>et al.</i> (113)	2003				✓	
Kingman, <i>et al.</i> (114)	2005				✓	✓
Lucchini, <i>et al.</i> (115)	2003				✓	
Rothwell, <i>et al.</i> (116)	2008				✓	
Ursinyova, <i>et al.</i> (117)	2012	✓		✓		
Ye, <i>et al.</i> (118)	2009			✓		

Tableau 1. Populations évaluées dans les études sélectionnées pour ce rapport (suite).

Publication		Populations étudiées				
Auteur	Année	Femmes	Fœtus	Enfants	Adultes	Personnes âgées
Revue narratives						
Bates, <i>et al.</i> (119)	2006	✓	✓	✓	✓	✓
Clarkson, <i>et al.</i> (120)	2003	✓				
Clifton, <i>et al.</i> (121)	2008	✓	✓	✓	✓	✓
Martin, <i>et al.</i> (122)	2006			✓		
Osborne, <i>et al.</i> (123)	2004				✓	

Les études sélectionnées ont évalué la possible toxicité des amalgames dentaires vis-à-vis de différents organes ou systèmes (Tableau 2) :

- dix-neuf ont étudié les risques neurologiques (79, 81-86, 90-97, 106-108, 112-116, 118-123),
- six les risques dermatologiques (80, 98, 99, 102, 105, 121),
- huit les risques néphrologiques (81-86, 90-96, 110, 118, 119, 121, 122),
- quinze les autres risques liés aux amalgames (87-95, 97, 100, 101, 103, 104, 109, 111, 115, 117, 119, 121, 122).

Le Tableau 2 résume les risques étudiés pour chaque étude.

Tableau 2. Risques évalués dans les études sélectionnées pour ce rapport.

Publication		Risques étudiés			
Auteur	Année	Neurologique, Neuropsychiatrique, Développementaux	Dermatologique, Allergique	Néphrologique	Autres
Revue systématique					
Aminzadeh, <i>et al.</i> (79)	2007	✓			
Issa, <i>et al.</i> (80)	2004		✓		
Essais Cliniques					
CASA PIA (81-86)	2006	✓		✓	
GAT (87)	2011				Etat général de santé
NAT (88, 89)	2008				Etat général de santé
NECAT (90-95)	2006	✓		✓	Immunologique
Etudes de cohorte					
Bates, <i>et al.</i> (96)	2004	✓		✓	
Daniels, <i>et al.</i> (97)	2007	✓			Age gestationnel et poids de naissance
Dunsche, <i>et al.</i> (98)	2003		✓		
Laeijendecker, <i>et al.</i> (99)	2004		✓		
Lygre, <i>et al.</i> (100)	2004				Effets indésirables divers
Lygre, <i>et al.</i> (101)	2005				Effets indésirables divers
Pezelj-Ribaric, <i>et al.</i> (102)	2008		✓		
Prochazkova, <i>et al.</i> (103)	2004				Immunologique
Sterzl, <i>et al.</i> (104)	2006				Endocriniens
Thornhill, <i>et al.</i> (105)	2003		✓		
Watson, <i>et al.</i> (106)	2012	✓			
Watson, <i>et al.</i> (107)	2011	✓			
Etudes cas-témoins					
Geier, <i>et al.</i> (108)	2009	✓			
Hujoel, <i>et al.</i> (109)	2005				Poids de naissance
Etudes transversales					
Al-Saleh, <i>et al.</i> (110)	2012			✓	
Björkman, <i>et al.</i> (111)	2012				Inflammation – risque immunologique
Dalen, <i>et al.</i> (112)	2003	✓			
Factor-Utvak, <i>et al.</i> (113)	2003	✓			
Kingman, <i>et al.</i> (114)	2005	✓			
Lucchini, <i>et al.</i> (115)	2003	✓			Dosage de prolactine
Rothwell, <i>et al.</i> (116)	2008	✓			
Ursinyova, <i>et al.</i> (117)	2012				Endocriniens
Ye, <i>et al.</i> (118)	2009	✓		✓	

Tableau 2. Risques évalués dans les études sélectionnées pour ce rapport (suite).

Publication		Risques étudiés			
Auteur	Année	Neurologique, Neuropsychiatrique, Développementaux	Dermatologique, Allergique	Néphrologique	Autres
Revue narratives					
Bates, <i>et al.</i> (119)	2006	√		√	Fonction immunitaire, Effets sur la reproduction
Clarkson, <i>et al.</i> (120)	2003	√			
Clifton, <i>et al.</i> (121)	2008	√	√	√	multiples
Martin, <i>et al.</i> (122)	2006	√		√	
Osborne, <i>et al.</i> (123)	2004	√			

5. Résultats - Evaluation des risques neurologiques, neuropsychologiques, et développementaux liés au port d'amalgames dentaires selon la littérature

Parmi les études sélectionnées, deux essais cliniques, une revue systématique, treize études observationnelles, et cinq revues narratives traitaient des risques neurologiques, neuropsychologiques, et développementaux liés au port d'amalgames dentaires. Les résultats de ces études sont détaillés ci-dessous.

5.1 Revue systématique avec méta-analyse

Une revue systématique avec méta-analyse (79) portait sur l'évaluation du risque neurologique lié au port d'amalgames dentaires.

La méta-analyse incluait 4 études (96, 124-126), toutes observationnelles (1 cohorte, 3 cas-témoins), publiées entre 1998 et 2004. Les caractéristiques des populations incluses dans ces études n'étaient pas détaillées. L'événement d'intérêt était la Sclérose en Plaques (SEP).

La définition de l'exposition retenue pour les analyses était « avoir un amalgame quel qu'il soit durant la période d'étude ». Des personnes non-exposées servaient de comparateurs. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était ni mentionnée, ni évaluée.

Aucun résultat n'était présenté concernant la recherche d'un éventuel biais de publication.

Les analyses d'évaluation de l'homogénéité démontraient une hétérogénéité reliée au schéma d'étude et à la prise en compte variable des facteurs de confusion entre les études. Aucune étude n'était cependant considérée comme constituant un *outlier* potentiel, c'est à dire porteuse de résultats véritablement différents de l'ensemble des autres études.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires (quels qu'ils soient, durant la période d'étude) n'apparaissait pas significativement associée au risque de SEP, l'estimé de l'association étant cependant à la limite de la significativité statistique avec un rapport de cotes (OR) de 1,24 (IC95% : 0,96-1,61).

Les limites des études pouvant avoir conduit à mésestimer l'association pointée par les auteurs portaient en particulier sur l'absence de prise en considération du nombre et de la surface totale représentée par les amalgames des sujets exposés dans trois des quatre études incluses.

5.2 Essais cliniques

L'effet sur les fonctions neurologiques d'enfants âgés de 6 à 12 ans de l'obturation dentaire par amalgame a été étudié par les essais cliniques *NECAT* (90-95) et *Casa Pia* (81-86).

Les deux études ont choisi comme critère de jugement le changement du score de quotient intellectuel (QI) entre l'entrée dans l'essai et la fin du suivi chez le groupe d'enfants traités par amalgame dentaire et chez le groupe d'enfants traités par résine composite.

L'étude NECAT s'est appuyée sur l'échelle *Wechsler Intelligence Scale for Children* (3ème édition) tandis que *Casa Pia* a réalisé son évaluation à partir de l'échelle *Comprehensive Test of Non Verbal Intelligence*.

Dans les deux cas, l'évolution du score de QI, à 5 ans pour l'étude NECAT et à 7 ans pour *Casa Pia*, était similaire dans les deux groupes de comparaison (81, 92). Une analyse plus poussée a également été entreprise par l'étude NECAT pour évaluer ce critère selon le nombre d'amalgames pondéré par leur taille et selon la concentration de mercure mesurée dans les urines. Toutefois, cette analyse n'a pas non plus montré de différence significative entre les enfants ayant reçu un amalgame dentaire et ceux ayant reçu une résine composite (91).

Chacune des deux études s'est également concentrée sur des domaines cognitifs plus spécifiques en mesurant l'évolution de la mémoire à court-terme, de l'attention et de la concentration, de la coordination des mouvements et de la perception visuelle, en combinant les scores associés à différentes échelles : *Wechsler Intelligence Scale for Children* (3ème édition), *Wide Range Assessment of Memory and Learning*, *Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities*, etc.

L'analyse menée par l'essai clinique *Casa Pia* n'a conduit à l'observation d'aucune différence significative dans l'évolution globale des scores à 4 ans entre le groupe d'enfants traités par l'amalgame et celui par la résine composite (81).

L'étude NECAT a abouti à la même conclusion, l'évolution des scores à 5 ans étant similaire dans les deux groupes d'enfants (91).

Des analyses plus détaillées comparant les deux groupes sur chaque item ont de plus été entreprises et ont révélé une différence pour deux d'entre eux : l'item « *number letter memory* » était en faveur du groupe d'enfants ayant reçu un amalgame dentaire ($p = 0,01$) tandis que l'item « *picture memory* » était en faveur des enfants ayant reçu une résine composite ($p = 0,008$) (93).

Deux analyses complémentaires et non programmées dans les protocoles ont été réalisées par les essais cliniques *Casa Pia* (81-86) et NECAT (90-95).

L'une (*Casa Pia*) a consisté à évaluer l'impact des amalgames dentaires sur la fréquence d'apparition de signes neurologiques légers (ex. le manque de coordination en absence de dommages structurels au cerveau) et de signes neurologiques sévères (ex. lésion du lobe occipital gauche) mais la comparaison à 7 ans n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes d'enfants (84). L'autre analyse (NECAT) concernait l'évolution, 5 ans après la restauration dentaire, du score associé à une échelle employée pour caractériser les problèmes sociaux, la *Child Behavior Checklist*, et du score associé à une échelle permettant de fournir une aide dans la compréhension des émotions et des comportements des enfants, *Behavior Assessment System for Children*.

Les résultats globaux obtenus n'ont pas montré de différences entre les deux groupes. Toutefois, il est à noter que pour deux items (« *personal adjustment* » et « *emotional symptoms index* »), les scores étaient significativement meilleurs chez les enfants ayant reçu un amalgame dentaire à base de mercure ($p < 0,05$ dans les deux cas) (94).

L'ensemble des résultats obtenus à travers les études NECAT et *Casa Pia* soutiennent ainsi l'hypothèse d'une absence d'impact de la restauration dentaire par des amalgames sur la fonction neurologique chez des enfants de 6 à 12 ans.

5.3 Etudes observationnelles

5.3.1 Etudes de cohortes

Quatre études de cohortes (96, 97, 106, 107) portaient sur le l'évaluation du risque neurologique lié au port d'amalgames dentaires.

Bates, 2004 (*risque de Sclérose en Plaques, risque de fatigue chronique*) (96)

L'étude incluait 20 000 sujets (militaires) comptant pour 39,6 surfaces exposées aux amalgames-années (soit 3,96 surfaces dentaires exposées pendant 10 ans) ; 85,4% des sujets avaient entre 16 et 25 ans à l'entrée dans la cohorte, 84% étaient de sexe masculin.

La classification de l'exposition était « exposés versus non exposés ». L'ancienneté de l'exposition aux amalgames était prise en compte dans l'analyse (exposition considérée comme une variable dépendante du temps).

Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion suivants : sexe, année de naissance, grade militaire.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires apparaissait associée mais, de justesse, non significativement à l'événement sclérose en plaques avec un risque relatif RR de 1,24 (IC95% : 0,99-1,53). La fatigue chronique n'était en revanche pas associée à l'exposition.

Les auteurs discutent entre autres les limites suivantes pour leur étude: absence de données sur des facteurs de confusion potentiels comme le tabac et le régime alimentaire et faible nombre d'événements survenant au cours du suivi réduisant la puissance statistique.

Daniels, 2007 (*risques développementaux chez enfants de mère exposée*) (97)

L'étude incluait 7375 femmes enceintes dont 93% exposées à au moins un amalgame dentaire avant la grossesse et 27% ayant eu une pose ou un retrait d'amalgame pendant la grossesse : l'âge moyen était de 28,9 ans.

La classification de l'exposition avant la grossesse était « exposées versus non exposées » selon trois modalités : 1 amalgame ; 2 ou 3 ; 4 et plus). La classification de l'exposition pendant la grossesse était « exposées versus non exposées » à une pose ou un retrait d'amalgame. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion suivants :

- relatifs à l'enfant : sexe, ordre de naissance,
- relatifs à la mère : consommation de poisson, âge, niveau d'éducation, autres antécédents dentaires, tabac et consommation d'alcool.

A l'issue des analyses, l'exposition avant et pendant la grossesse aux amalgames dentaires n'apparaissait pas associée aux événements suivants: petit poids de naissance, prématurité ou développement du langage (échelle de MacArthur).

Les auteurs discutent, notamment comme limite à leur étude, l'évaluation peu détaillée de l'exposition (pas de détails sur l'ancienneté de l'amalgame et le type de procédure).

Watson, 2011 (*risques développementaux chez les enfants nés de mère exposée*) (107)

L'étude incluait 587 paires mère-enfant dont 42,4 % des mères étaient exposées aux amalgames dentaires ; l'âge moyen des mères était de 25,9 ans.

L'exposition pendant la grossesse était considérée comme une variable quantitative selon 2 paramètres : nombre total de surfaces amalgamées et "score de surfaces occlusives amalgamées". Pour chacun des paramètres, 2 indicateurs ont été construits en prenant en compte le niveau de certitude de la présence de l'amalgame pendant la grossesse (analyse de sensibilité). L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion suivants : exposition au mercure pendant la grossesse (dosage sur un prélèvement de cheveux de la mère), âge maternel, statut socio-économique, niveau d'intelligence du parent/tuteur, exposition récente post-natale au mercure (dosage sur un prélèvement de cheveux de l'enfant), poids de naissance, antécédents médicaux de l'enfant, score de qualité de l'environnement familial, capacité auditive de l'enfant.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires n'apparaissait associée au développement des enfants pour aucun des 6 scores de développement neurologique utilisés (selon des échelles validées).

Les auteurs justifient la validité des résultats par le fait que certaines associations connues entre des variables d'ajustement et le développement des enfants ont été retrouvées dans l'étude. La plus importante limite discutée par les auteurs est la reconstruction rétrospective de l'exposition aux amalgames des mères pendant la grossesse (10 ans après la naissance).

Watson, 2012 (*risques développementaux chez les enfants nés de mère exposée*) (106)

L'étude, menée aux Seychelles, incluait 242 paires mère-enfant dont 80% des mères avaient au moins un amalgame pendant la grossesse ; l'âge moyen des mères était de 27,8 ans. L'exposition était considérée comme une variable quantitative : nombre de surfaces amalgamées. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion suivants :

- maternels : âge maternel, niveau d'intelligence, statut socio-économique, taux de mercure et taux d'acides gras polyinsaturés.
- relatifs à l'enfant : sexe, statut familial (présence ou non des deux parents), poids de naissance.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires n'apparaissait pas associée au développement mental et psychomoteur de l'enfant à 9 et 30 mois selon des échelles validées. Les auteurs justifient la validité des résultats par le fait que certaines associations connues entre des variables d'ajustement et le développement des enfants ont été retrouvées dans l'étude.

L'absence d'association pourrait pour eux s'expliquer par la consommation de sélénium (présent en concentration élevée dans les poissons pêchés aux Seychelles), cet élément étant un facteur protecteur de l'intoxication au mercure.

5.3.2 Etudes cas-témoins

Une étude cas-témoins (108) portait sur le l'évaluation du risque neuropsychiatrique (autisme sévère) lié au port d'amalgames dentaires. Une autre (109) portait sur les effets développementaux en évaluant le poids de naissance des enfants en fonction de l'exposition aux amalgames chez la mère.

Geier, 2009 (risque d'autisme sévère) (108)

L'étude incluait 40 cas d'autisme sévère et 60 témoins (troubles autistiques modérés) sans appariement. L'âge moyen des cas était de 10,2 ans, celui des témoins de 10,5 ans ; 85% des cas et des témoins étaient de sexe masculin. La classification de l'exposition maternelle était de type « exposées versus non exposées » (soit selon 4 classes : 1-2, 3-5, 6-7, 8 et plus amalgames soit selon 2 classes : ≤ 5 vs. ≥ 6 amalgames) ; pour 71% des cas et des témoins, la mère avait au moins un amalgame dentaire pendant la grossesse. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée. Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion maternels suivants : âge, sexe, origine ethnique et région de résidence.

A l'issue des analyses :

- l'exposition chez la mère à plus de 8 amalgames dentaires par rapport à aucun apparaissait significativement associée à l'événement autisme sévère avec un rapport de cotes RC de 4.4 ($p=0.033$).
- l'exposition chez la mère à 6 amalgames dentaires et plus par rapport à 5 et moins apparaissait associée à l'événement autisme sévère avec un rapport de cotes RC de 3.2 ($p=0.013$).

Parmi les hypothèses pouvant faire discuter le caractère biaisé de l'association retrouvée (les deux groupes comparés n'étant pas de plus appariés), les auteurs relevaient dans la discussion l'absence de données sur la consommation de poisson, l'absence de données sur les vaccinations post-natales et l'absence de données sur la taille et la nature des amalgames.

Hujoel, 2005 (risques développementaux chez enfants de mère exposée) (109)

L'étude d'Hujoel incluait 1117 cas et 4468 témoins sans appariement. L'âge des mères des cas était plus fréquemment inférieur à 20 ans que celui des mères des témoins (17% vs. 10,8%). Aucune information n'était disponible sur le sexe des enfants.

La classification de l'exposition maternelle était du type « exposées à au moins un amalgame pendant la grossesse » vs. non exposées ; 3,5% des mères d'enfants avec petit poids de naissance et 5,3% des mères des témoins étaient exposées à au moins un amalgame. L'exposition était également considérée comme une variable quantitative selon 2 paramètres: le nombre de dents amalgamées par femme et le nombre de surfaces amalgamées par femme. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion maternels suivants : âge, origine ethnique, durée de couverture d'assurance dentaire, niveau d'éducation, statut marital, parité, tabac, hypertension artérielle, pré-éclampsie, alcool, diabète, qualité des soins prénataux, prise de poids pendant la grossesse, poids avant grossesse, autres procédures dentaires.

A l'issue des analyses, l'exposition à au moins un amalgame dentaire pendant la grossesse n'apparaissait pas, au contraire, associée à l'événement petit poids de naissance avec un rapport de

cotes RC de 0.70 (IC95% : 0.44-1.13). Les résultats apparaissaient similaires dans les analyses utilisant les deux autres définitions de l'exposition.

Parmi les limites énoncées par les auteurs, on retrouve l'absence de données sur le type de matériels supprimés avant la pose de l'amalgame, l'absence d'informations sur le nombre d'amalgames présents avant la grossesse et une possible erreur de classification de l'exposition par rapport à la date de début de grossesse.

5.3.3 Etudes transversales

Six études transversales (112-116, 118) portaient sur le l'évaluation du risque neurologique lié au port d'amalgames dentaires.

Dalen, 2003 (*risque de troubles mnésiques*) (112)

L'étude incluait 47 sujets exposés aux amalgames dentaires, l'âge moyen des sujets était de 42 ans, 34% étaient de sexe masculin.

L'exposition était considérée comme une variable continue (score de surface exposée). L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion suivants : âge, niveau d'éducation, sexe et présence d'effets indésirables liés aux amalgames.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires n'apparaissait pas associée à une modification du score de mémoire globale mesuré par l'échelle Wechsler.

Factor-Litvak, 2003 (*risques de troubles cognitifs et de troubles de la coordination*) (113)

L'étude incluait 550 sujets dont 86% exposés aux amalgames dentaires, l'âge moyen des sujets était de 38,8 ans, 38% étaient de sexe masculin.

L'exposition était considérée comme une variable quantitative selon 3 paramètres : taux urinaire de mercure, nombre total d'amalgames et nombre total de faces occlusales obturées à l'amalgame. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion suivants : âge, sexe, origine ethnique, langue maternelle, naissance aux USA, profession, niveau d'éducation.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires n'apparaissait pas associée aux événements déficit cognitif et troubles de la coordination (visiomotrice et visiospatiale) mesurés par une batterie de tests neurologiques.

Pour justifier la validité des résultats, les auteurs indiquent que des associations connues entre des variables sociodémographiques et la performance aux tests neuropsychologiques ont été retrouvées dans l'étude et que l'absence d'ajustement sur la consommation de produit de la mer n'était pas problématique car cette variable était distribuée de manière aléatoire entre les personnes ayant peu ou beaucoup d'amalgames.

Kingman, 2005 (risque de neuropathie) (114)

L'étude incluait 1663 vétérans de la guerre du Vietnam ; l'âge médian des sujets était de 57 ans, 100% étant de sexe masculin.

L'exposition était mesurée par le nombre total de surfaces amalgamées ; la classification était basée sur les quartiles de la distribution (0 à 7 surfaces amalgamées, 8 à 14 surfaces amalgamées, 15 à 23 surfaces amalgamées, et 24 à 61 surfaces amalgamées). L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas prise en compte.

Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion suivants : âge, nombre de dents, tabac, profession, indice de masse corporelle, utilisation de chewing-gum et antécédent de consommation d'alcool. L'analyse statistique était stratifiée sur le diabète du fait de l'existence d'une interaction dans les modèles; des analyses stratifiées sur la participation ou non à l'opération Ranch Hand (exposition à l'agent orange) ont également été conduites.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires n'apparaissait pas associée à l'existence de neuropathie.

Les limites suivantes étaient discutées par les auteurs : absence de prise en compte de l'ancienneté de l'exposition aux amalgames du fait de données manquantes, possibles erreurs de classification (pas de données sur la présence d'amalgames sur les dents retirées), puissance statistique insuffisante pour étudier des maladies neurologiques rares, absence de femmes, faible représentation des noirs américains et caractère transversal des analyses.

Lucchini, 2003 (risques neuropsychologiques) (115)

L'étude portait essentiellement sur l'évaluation de l'influence de l'exposition à de faibles doses de mercure en milieu professionnel, mais s'intéressait également à l'exposition au mercure secondaire à la consommation de poisson, et à l'exposition liée au port d'amalgames dentaires.

L'étude incluait 318 sujets, l'âge moyen des sujets était de 39,3 ans, 91% étaient de sexe masculin.

L'exposition était considérée comme une variable quantitative : nombre d'amalgames dentaires et nombre de surfaces amalgamées. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas prise en compte.

Les analyses statistiques relatives aux tests neurologiques ne prenaient *a priori* en compte aucun facteur de confusion. A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires n'apparaissait pas associée aux résultats des tests neuropsychologiques.

Rothwell, 2008 (risque auditif) (116)

L'étude incluait 39 femmes âgées de 40 à 45 ans ayant en moyenne 7,1 amalgames (0 à 16). L'exposition était considérée comme une variable quantitative : nombre d'amalgames. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas prise en compte.

Les analyses statistiques ont été stratifiées selon le niveau socio-économique.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires apparaissait significativement associée à une détérioration de l'acuité auditive (hautes fréquences, $p < 0,01$) y compris dans le sous-groupe de femmes ayant un bon niveau socio-économique.

Ye, 2009 (risque neuropsychologiques) (118)

L'étude incluait 403 enfants scolarisés dont 49,1% exposés aux amalgames dentaires, l'âge moyen des sujets était de 9,8 ans ; 49,8% étaient de sexe masculin.

L'exposition était évaluée selon 4 paramètres :

- temps depuis la première pose d'amalgame (≤ 30 mois vs. > 30)
- nombre total d'amalgames à l'inclusion (≤ 2 vs. > 2)
- nombre total de surfaces amalgamées à l'inclusion (≤ 2 vs. > 2)
- index d'exposition cumulative (≤ 60 surfaces-mois vs. > 60).

L'ancienneté de l'exposition aux amalgames était prise en compte.

Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion suivants : âge, sexe, revenu du foyer, consommation de poisson, niveau d'éducation des parents, niveau scolaire de l'enfant.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires n'apparaissait pas significativement associée aux performances neuro-comportementales et neuro-psychologiques évaluées selon 4 échelles validées.

Parmi les hypothèses pouvant expliquer la non-association, les auteurs mentionnaient dans la discussion :

- le caractère transversal de l'analyse,
- l'ancienneté de l'exposition aux amalgames parfois très limitée chez certains enfants,
- la petite taille d'échantillon,
- le faible nombre d'amalgames dentaires dans cette population,
- un possible biais de confusion résiduel.

Par ailleurs, les auteurs ajoutaient que les enfants issus des écoles de Shanghai n'étaient pas représentatifs de la population des enfants chinois.

5.4 Revues narratives

5.4.1 Bates, 2006 (risques neurodégénératifs, neuropsychologiques, développementaux) (119)

La revue incluait 31 études observationnelles publiées entre 1978 et 2005 concernant tous les types de populations (adultes, enfants, personnes âgées, femmes enceintes) (2, 20, 96, 109, 113, 114, 124-148).

Les événements d'intérêt étaient :

- maladies neurodégénératives (12 études),
- fonction neuropsychologiques (4 études),
- fonction rénale (7 études),
- fonction immunitaire (7 études),
- effets développemental (4 études),
- effets sur la santé de l'enfant (2 études).

Les résultats de la synthèse portant sur les risques néphrologiques, immunitaire, et sur la reproduction sont détaillés dans les sections correspondantes.

Parmi les éléments en faveur d'une association entre l'exposition aux amalgames et la sclérose en plaques, les auteurs renaient les résultats d'une seule étude de type cohortes menée chez des militaires néo-zélandais (96) retrouvant un risque à la limite de la significativité statistique pour une exposition cumulée aux amalgames de 100 surfaces-années comparée à l'absence d'exposition (RR=1,24; IC95% : 0,99-1,53) ; le risque relatif montant à 3,9 pour une exposition moyenne constatée de 628 surface-années. Les autres études incluses étaient jugées non concluantes.

Parmi les éléments en faveur d'une association entre l'exposition aux amalgames et la Maladie de Parkinson, les auteurs renaient les résultats d'une seule étude de type cas-témoins (147) retrouvant une association statistiquement significative. Cette étude comportait malheureusement d'importantes limites comme l'utilisation de cas prévalents (incertitudes concernant les amalgames implantés après le début de la maladie, ne pouvant être distingués de ceux posés avant l'apparition des premiers symptômes) et une mesure de l'exposition basée sur le seul interrogatoire des patients. Aucune autre étude n'était retenue.

Aucune étude retenue n'apparaissait en faveur d'une association entre l'exposition aux amalgames et la Maladie d'Alzheimer (MA). Une seule étude retenue par les auteurs, de type cas-témoins, évaluait cette association (145). Si l'exposition apparaissait très bien documentée (historique dentaire des sujets), le nombre de sujets inclus était très faible (66 cas et 33 témoins). L'étude, de très faible puissance, ne retrouvait pas d'association significative entre l'exposition aux amalgames et le risque de MA.

Aucune étude retenue n'apparaissait en faveur d'une association entre l'exposition aux amalgames et la survenue de troubles neuropsychiques ou neurologiques. Les quatre études retenues par l'auteur concernant ces événements d'intérêt (113, 114, 130, 144) avaient inclus entre 129 et 2073 sujets; elles utilisaient des mesures objectives de l'exposition (examen buccal). La méthodologie de l'évaluation apparaissait adaptée, mais aucune étude ne prenait en considération la durée cumulée d'exposition aux amalgames.

Parmi les trois études retenues (96, 109, 146), aucune ne retrouvait d'association entre l'exposition aux amalgames dentaires et le risque de malformation, de retard de croissance, ou de complication de la grossesse et de la naissance, même si une étude mettait en évidence une concentration capillaire plus élevée de mercure chez les foetus de mères porteuses d'amalgames, avec une corrélation reliée au nombre d'amalgames.

La conclusion générale de l'auteur, comme pour les revues précédentes sur le sujet (2), était que le sujet nécessitait un effort supplémentaire de recherche même si l'exposition des mères aux amalgames dentaires est en tout état de cause généralement limité (nombre faible d'amalgames chez les femmes en âge de procréer).

Dans sa synthèse, l'auteur concluait à l'absence d'argument épidémiologique permettant, à la date de leur revue, de considérer que la sécurité des amalgames dentaires pour le patient apparaissait problématique, et que les données retrouvées étaient en particulier rassurantes concernant le risque de toxicité rénale et d'effets neuropsychiques.

5.4.2 Clarkson, 2003 (risques neuropsychologiques) (120)

La revue publiée par Clarkson aboutit aux mêmes conclusions que la revue plus générale publiée par Bates en 2006 concernant le risque neuropsychologique. Elle se base sur trois études (130, 145, 149) : celles de Saxe, *et al.* et Bjorkman, *et al.* déjà incluses dans la revue de Bates, *et al.* (119), et une troisième étudiant (149) la relation non à l'exposition aux amalgames dentaires mais aux concentrations plasmatiques de mercure.

Clarkson conclut, pour ces études observationnelles, à l'absence de données en faveur d'un risque neurologique associé à l'exposition aux amalgames dentaires.

5.4.3 Clifton, 2008 (risques neurodégénératifs, neuropsychologiques, développementaux) (121)

La revue publiée par Clifton, tout en fournissant moins de données quantitatives, aboutit aux mêmes conclusions générales que celle publiée par Bates en 2006, à savoir qu'en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'argument en faveur d'un rôle délétère des amalgames dentaires sur la santé des patients, en dehors du risque de réactions allergiques.

L'auteur conclut toutefois que les faiblesses méthodologiques des études existantes, si elles empêchent souvent une conclusion en faveur d'une relation de causalité dans les quelques études retrouvant des associations entre exposition aux amalgames et risque d'un événement donné, empêchent également d'écarter totalement l'existence de tels risques. Il conclut à un manque de données de qualité permettant de statuer définitivement sur l'absence de risque en dehors des quelques essais randomisés existants (essentiellement *Amalgam Children Trial* et *Casa Pia*).

5.4.4 Martin, 2006 (122)

La revue publiée par Martin incluait 13 études publiées entre 1984 et 2006 (81, 92, 150-160), et aboutit aux mêmes conclusions générales que la revue publiée par Bates en 2006 concernant les risques d'autisme, risques neuropsychiatrique, et risques rénal chez l'enfant, mais fournit moins de données quantitatives.

Cette conclusion est, en s'appuyant sur les données issues des quelques essais randomisés de l'*Amalgam Children Trial* et de l'essai *Casa Pia*, qu'en l'état actuel des connaissances, il n'y a pas d'argument en faveur d'un rôle délétère des amalgames dentaires sur la santé des enfants.

5.4.5 Osborne, 2004 (123)

La publication est une large revue portant sur la sécurité des amalgames dentaires. Seule la section évaluant la fréquence des troubles neuropsychiatriques rencontrés chez les sujets porteurs d'amalgames rapportaient les résultats d'études comparatives, de type observationnel.

La revue incluait dans cette section quatre études cas-témoins (161-164), et rapportait essentiellement les résultats d'études comparant des cas avec maladie potentiellement liée à la présence d'amalgames à des témoins (appariés ou non). Ces études retrouvaient une plus grande fréquence de troubles psychiatriques, en particulier de type anxio-dépressifs chez les malades.

Le schéma de ces études (considérées bien conduites par les auteurs de la revue) apparaît inapproprié pour la recherche d'association entre amalgame dentaire et risque pour la santé. Les cas étant tous atteints de maladie potentiellement liée au port d'amalgames, aucune recherche d'association n'est possible (en raison du schéma, tous les cas sont exposés). Aucun argument ne permet de penser que l'excès de troubles neuropsychiatriques chez des sujets malades comparés à des témoins sains dans ces études soit spécifique des maladies potentiellement liées aux amalgames. D'une manière générale, il est en effet attendu que les patients malades, quelle que soit la maladie et son origine, présentent plus de troubles que des sujets sains, là encore quel que soit le type de troubles.

5.5 Conclusion

A l'issue de l'examen des études sélectionnées lors de cette revue systématique pour la période 2003-2013, les arguments concernant un possible effet délétère de l'exposition aux amalgames dentaires sur l'appareil neurologique, les performances neuropsychologiques, et le développement de l'enfant apparaissent limitées.

Éléments en faveur d'une absence d'effet délétère des amalgames contenant du mercure :

1. Les essais cliniques ayant étudié les risques neurologiques et neuropsychologiques chez l'enfant ne retrouvent pas d'effet délétère de l'exposition aux amalgames contenant du mercure, après des suivis de 5 à 7 ans ;
2. Les études ayant porté sur les risques neuropsychologiques, mnésiques, de troubles de coordination, de neuropathie, de développement de l'enfant exposé *in utero*, ou de maladie d'Alzheimer n'ont pas démontré l'existence d'un excès de risque associé à l'exposition aux amalgames dentaires contenant du mercure.

Éléments en faveur d'un effet délétère potentiel des amalgames

1. Bates *et al.* (96), dans leur étude de cohorte publiée en 2004 et portant 20 000 militaires, retrouvaient une tendance à un risque augmenté de sclérose en plaques (SEP). Si ce risque était non statistiquement significatif, l'ajustement imparfait (absence de prise en compte des antécédents familiaux de SEP, d'antécédents personnels de maladie-auto-immune, etc.), et si l'antériorité de l'exposition sur le début des signes pouvait avoir donné lieu à des erreurs, cette étude n'en demeure pas moins à considérer. Aucune étude n'est malheureusement venue la corroborer (le risque identique retrouvé dans la revue systématique avec méta-analyse réalisée par Aminazeh *et al.* (79) est de fait essentiellement porté par le poids de l'étude de Bates *et al.*) ;
2. Une seule étude parmi celles reprises dans la revue narrative publiée par Bates *et al.* en 2006 retrouvait un risque augmenté de maladie de Parkinson (119). Cette étude était cependant de très faible qualité méthodologique et présentait des limites importantes concernant la mesure de l'exposition aux amalgames contenant du mercure et son historique, ne permettant pas d'éliminer la possibilité que l'association retrouvée soit le fait d'un biais de mémorisation. Les faiblesses méthodologiques de cette étude, et le fait que les deux autres études considérées dans la revue (qui présentaient elles aussi des limites importantes) ne retrouvaient pas une telle

augmentation du risque chez les exposés sont cependant des éléments diminuant la plausibilité d'un tel risque.

3. Une étude cas-témoins de petite taille comparait l'exposition *in utero* d'enfants présentant un autisme sévère à celles d'enfants présentant un autisme modéré et retrouvait une plus forte exposition *in utero* pour les mères d'enfants avec autisme sévère (108). La taille limitée de l'étude, les limites méthodologiques qu'elle présente concernant la mesure de l'exposition chez des mères dont les enfants avaient en moyenne un peu plus de 10 ans au moment de l'étude, et l'absence d'autres études venant confirmer ce résultat sont cependant des éléments diminuant la plausibilité d'un tel risque.
4. Une étude cas-témoins de petite taille mais portant sur une population homogène retrouvait une association entre le nombre de surfaces amalgamées et les seuils auditifs de détection (109). Aucun ajustement n'était réalisé et la corrélation retrouvée apparaissait de très faible qualité statistique, ne permettant pas d'éliminer l'effet sur la régression des seuls sujets avec valeurs extrêmes (16 surfaces amalgamées vs. 0 pour les femmes les moins exposées). Les éléments existants dans la littérature concernant un possible risque auditif associé à l'exposition aux amalgames dentaires contenant du mercure apparaissent à l'heure actuelle trop ténus pour que ce risque puisse être considéré.

Les éléments actuels de la littérature paraissent rassurants quant aux éventuels risques neurologiques, neuropsychiatriques et développementaux que ferait courir l'exposition aux amalgames dentaires contenant du mercure. La tendance à une augmentation du risque de SEP dans une étude de grande taille, si elle ne permet pas de conclure au vu de l'absence de prise en compte de facteurs de confusion, devrait conduire à la réalisation d'études ultérieures sur le sujet.

A noter, en miroir de la faible qualité des quelques études retrouvant un risque, la faible qualité méthodologique de celles n'en retrouvant pas, qui empêche d'écarter totalement la possibilité des risques étudiés.

6. Résultats - Evaluation des risques dermatologiques et allergiques liés au port d'amalgames dentaires dans la littérature

Parmi les études sélectionnées, une revue systématique, sept études observationnelles (toutes de type cohorte), et une revue narrative portaient sur l'évaluation des risques dermatologiques et allergiques liés au port d'amalgames dentaires. Les résultats de ces études sont rapportés ci-dessous.

6.1 Revue systématique

Une revue systématique (80) portait sur l'évaluation des risques dermatologiques et allergiques liés au port d'amalgames dentaires.

La revue incluait 19 études observationnelles (14 cohortes, 5 cas-témoins), publiées entre 1982 et 1999 (141, 165-182). Ces études concernaient des populations adultes incluant des personnes âgées. Ni la présence de femmes enceintes dans ces populations, ni la proportion représentée par les personnes âgées n'étaient détaillées. L'événement d'intérêt était l'évolution de lésions de la muqueuse buccale chez les patients inclus après retrait des amalgames. Au total, ces études incluait 612 patients avec lésions de la muqueuse buccale ayant fait l'objet d'un remplacement d'amalgame.

Parmi les éléments en faveur d'une association entre l'exposition aux amalgames et l'événement, les auteurs renaient les résultats globaux des études incluses, rapportant une évolution favorable des lésions de la muqueuse buccale chez 85% des 612 sujets avec remplacement d'amalgames (régression complète ou partielle des lésions).

Dans leur synthèse, les auteurs concluaient à une relation forte entre la présence de lésions de la muqueuse buccale et la présence d'amalgames dentaires, les lésions étant dans la très grande majorité des cas améliorées par le remplacement des amalgames. Si cette épreuve d'évolution après arrêt de l'exposition est un argument fort en terme d'imputabilité, l'absence de prise en compte de l'évolution naturelle des lésions dans un groupe non exposé ou dans un groupe de sujets n'ayant pas fait l'objet d'un remplacement d'amalgame rend toutefois impossible la quantification précise de l'effet du retrait sur les lésions.

6.2 Essais cliniques

Aucun essai clinique n'a été retrouvé pour la période d'étude, ayant évalué le risque dermatologique ou allergique lié au port d'amalgames dentaires contenant du mercure.

6.3 Etudes observationnelles

Quatre études observationnelles, toutes de type cohortes (98, 99, 102, 105) portaient sur l'évaluation des risques dermatologiques et allergiques liés au port d'amalgames dentaires.

6.3.1 Dunsche, 2003 (98)

L'étude incluait 134 sujets ayant des lésions lichénoïdes liées aux amalgames dont 78% exposés à un retrait total des amalgames dentaires ; l'âge moyen des sujets était de 49 ans, 39% étaient de sexe masculin.

La classification de l'exposition était de type exposés versus non exposés au retrait de tous les amalgames. Les sujets étaient suivis jusqu'à 34 mois après le retrait.

Les analyses statistiques ne prenaient en compte aucun facteur de confusion.

A l'issue des analyses, le retrait total des amalgames dentaires apparaissait associé à une guérison ou amélioration des lésions lichénoïdes (81.8% dans le groupe avec retrait vs. 8.2%, soit un rapport d'environ 10, dans le groupe sans retrait).

6.3.2 Laeijendecker, 2004 (99)

L'étude incluait 80 sujets exposés à au moins un amalgame dentaire dont 60 ayant des lésions lichénoïdes orales et 20 ayant un eczéma allergique sans lésion lichénoïde orale ; 23 des 60 sujets avec lésions lichénoïdes orales et un patch test positif au mercure ont eu un retrait partiel ou total des amalgames dentaires.

La classification de l'exposition était de type exposés versus non exposés au retrait partiel ou total des amalgames. Les sujets étaient suivis jusqu'à en moyenne 3 mois après le retrait.

Les analyses statistiques ne prenaient en compte aucun facteur de confusion.

A l'issue des analyses, le retrait partiel ou total des amalgames apparaissait associé à une guérison ou amélioration des lésions lichénoïdes : 95,7% dans le groupe avec retrait vs. 0% dans le groupe sans retrait (patch test négatif au mercure).

6.3.3 Pezelj-Ribaric, 2008 (102)

L'étude incluait 20 sujets (d'âge moyen 50 ans, 20% étant de sexe masculin) présentant des lésions lichénoïdes orales attribuées aux amalgames et 20 sujets sains.

Les sujets avec des lésions ont tous eu un retrait des amalgames et ont été revus entre 2 mois et 3,5 ans après le retrait. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques ne prenaient en compte aucun facteur de confusion.

A l'issue des analyses, on observait chez 95% des sujets ayant eu un retrait une guérison ou une amélioration des lésions. L'exposition au retrait des amalgames dentaires apparaissait associée significativement à la diminution des taux salivaires d'IL6 et d'IL8 en comparaison au groupe témoin (sujets sains).

6.3.4 Thornhill, 2003 (105)

L'étude incluait 81 sujets ayant des lésions lichénoïdes orales attribuées aux amalgames. L'âge moyen des sujets était de 54,6 ans ; 26% étaient de sexe masculin.

Vingt huit des 30 sujets avec une forte suspicion clinique de lien entre la lésion et l'amalgame ont eu un retrait d'au moins un amalgame puis ont été suivis entre 3 et 27 mois. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques ne prenaient en compte aucun facteur de confusion. Seule l'évolution des sujets ayant fait l'objet d'une procédure de retrait/remplacement d'amalgame était évaluée, sans qu'un groupe de comparaison permette d'évaluer quelle aurait été cette évolution en l'absence de procédure de retrait/remplacement.

A l'issue des analyses, 96,4% des sujets ayant eu un retrait ont présenté une guérison ou amélioration des lésions.

6.4 Revues narratives

Une revue narrative (121) portait sur l'évaluation des risques dermatologiques et allergiques liés au port d'amalgames dentaires.

Cette revue, dont les conclusions générales sur les risques liés aux amalgames sont identiques à celles de la revue publiée par Bates en 2006, conclut que, sur la base des données existantes au temps de sa réalisation, le risque de réaction allergique, en particulier chez les patients avec antécédents d'allergie au mercure ou à d'autres métaux, apparaît comme le seul risque avéré lié au port d'amalgames.

L'auteur souligne toutefois que les faiblesses méthodologiques des études existantes, si elles empêchent souvent une conclusion en faveur d'une relation de causalité dans les quelques études retrouvant des associations entre exposition aux amalgames et risque d'un événement donné, empêchent également d'écarter totalement l'existence de tels risques. Il conclut à un manque de données de qualité permettant de statuer définitivement sur l'absence de risque en dehors des quelques essais randomisés existants (essentiellement *Amalgam Children Trial* et *Casa Pia*).

6.5 Conclusion

A l'issue de l'examen des études sélectionnées lors de cette revue systématique pour la période 2003-2013, le risque dermatologique – risque allergique local associé à l'exposition aux amalgames dentaires apparaît probable.

Les études existantes sont toutes entachées de limites et concernent essentiellement l'évolution de lésions cutanées après procédure de retrait/dé remplacement des amalgames, comparée dans le meilleur des cas à la même évolution en l'absence de retrait.

La régression des lésions après retrait est cependant un argument fort en termes de causalité et d'imputabilité, renforcé sur ce sujet par la cohérence des résultats entre les études, en particulier concernant le risque de lésions lichénoïdes de la muqueuse buccale. En termes d'imputabilité, la localisation de ces lésions situées dans la grande majorité des cas en regard des surfaces amalgamées est également un argument fort.

Nous n'avons pas considéré dans cette revue les rapports de cas d'atteintes cutanées ; leur analyse n'apporte pas d'information supplémentaire.

7. Résultats - Evaluation des risques néphrologiques liés au port d'amalgames dentaires selon la littérature

Parmi les études sélectionnées, deux essais cliniques, trois études observationnelles, et deux revues narratives portaient sur l'évaluation des risques néphrologiques liés au port d'amalgames dentaires. Les résultats de ces études sont rapportés ci-dessous.

7.1 Revue systématique

Aucune revue systématique ne portait sur l'évaluation des risques néphrologiques liés au port d'amalgames dentaires.

7.2 Essais cliniques

L'effet de l'obturation dentaire par amalgame sur la fonction rénale a été mesuré auprès d'enfants âgés de 6 à 12 ans par les études NECAT et Casa Pia.

L'essai clinique NECAT a évalué, entre l'entrée et la fin du suivi à 5 ans, l'évolution des quatre biomarqueurs rénaux suivants : la γ -glutamyl transpeptidase, l'albumine, l' α -1-microglobuline et la N-acétyl- β -D-glucosaminidase. Aucune différence significative dans l'évolution des concentrations urinaires de ces biomarqueurs n'a été observée entre le groupe des enfants ayant eu une obturation dentaire par amalgame et le groupe ayant eu une obturation dentaire par résine composite (90).

La fonction rénale a été évaluée par l'essai clinique *Casa Pia* à la fois par des investigateurs internes (81, 85, 86) et externes (82, 83) à l'étude qui se sont attachés à surveiller, entre l'entrée des enfants et la fin de leur suivi 7 ans après, les biomarqueurs rénaux suivants : les glutathion-S-transférases (GST) α et π , l'albumine et les porphyrines.

Les enfants ayant reçu une obturation dentaire par amalgame et ceux par résine composite n'ont pas montré de différence significative dans l'évolution de leur concentration urinaire de l'albumine ajustée sur la créatinémie à la fin des 7 ans de suivi. Il en était de même pour les autres biomarqueurs (porphyrines, GST- α et GST- π) dont les mesures à la fin du suivi n'indiquaient pas non plus de concentration urinaire plus importante pour l'un des deux groupes (81, 86). Toutefois, il est à noter que la concentration urinaire de GST- α , bien que non statistiquement significative, était tout de même supérieure d'environ 5 % chez les enfants traités par une obturation par amalgame (86).

Deux analyses indépendantes ont par la suite été réalisées afin d'évaluer plus finement l'effet des amalgames dentaires sur l'évolution des GST et des porphyrines en utilisant un modèle statistique plus sensible (82, 83). En ce qui concerne la GST- π , les résultats sont concordants avec ceux obtenus lors des études précédentes. En revanche, pour les biomarqueurs GST- α et porphyrines, les analyses ont conduit à montrer l'existence d'une concentration urinaire significativement plus importante (environ 10 %) chez les enfants ayant reçu une restauration dentaire par amalgame ($p < 0,05$ dans les deux cas).

Les porphyrines ont été choisies comme biomarqueur à suivre car elles peuvent servir d'indicateur de l'accumulation du mercure dans les reins. De même pour les GST, leurs concentrations urinaires ont été évaluées car elles peuvent suggérer des lésions au niveau du tube proximal pour les GST- α et

au niveau du tube distal pour les GST- π . Ainsi, il est nécessaire de prendre certaines précautions dans l'interprétation de ces résultats car ceux-ci laissent à penser que les amalgames dentaires pourraient entraîner des dysfonctionnements au niveau rénal mais ne le démontrent pas formellement.

Certains articles relatifs à l'essai clinique *Casa Pia* semblent présenter des erreurs d'information. DeRouen, et al. (81) expliquent dans la partie « Méthodes » de l'article que les enfants participants sont âgés de 8 à 10 ans quand le protocole indique clairement que des enfants de 11 et 12 ans étaient également inclus. De même, les deux articles soumis par Geier, et al. mentionnent une durée de suivi de 8 ans alors que celle-ci n'est que de 7 ans (82, 83).

7.3 Etudes observationnelles

7.3.1 Etudes de cohortes

Une étude de cohorte (96) portait sur l'évaluation des risques néphrologiques liés au port d'amalgames dentaires.

Ses caractéristiques ont été détaillées dans la section portant sur les risques neurologiques, neuropsychologiques, et développementaux.

7.3.2 Etudes cas-témoins

Aucune étude cas-témoins ne portait sur l'évaluation des risques néphrologiques liés au port d'amalgames dentaires.

7.3.3 Etudes transversales

Deux études transversales (110, 118) portait sur l'évaluation des risques néphrologiques liés au port d'amalgames dentaires.

Al-Saleh, 2012 (110)

L'étude incluait 182 enfants de 5 à 15,5 ans dont 58,2% exposés aux amalgames dentaires. L'âge moyen des sujets était de 9,18 ans, 48,9% étaient de sexe masculin.

La classification de l'exposition était de type « exposés versus non exposés », l'exposition étant également mesurée par le niveau de mercure urinaire (variable quantitative). L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques prenaient en compte les facteurs de confusion suivants : région de résidence et durée de résidence dans la région, centre d'inclusion (3 centres), âge, sexe, IMC, statut tabagique du foyer, consommation de produits de la mer et fréquence, utilisation de médicaments topiques et vaccination dans la dernière année.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires apparaissait associée à une variation de l'excrétion urinaire de 3 des paramètres testés : N-acétyl- β -D-glucosaminidase (NAG), α 1-microglobuline (α 1-MG), 8-hydroxy-2-déoxyguanosine (8-OHdG). Toutefois, les coefficients de régression ajustés n'expliquaient qu'environ 30% de la variation des biomarqueurs ce qui suggère

l'influence d'autres facteurs. Les auteurs concluaient qu'une faible exposition au mercure issu des amalgames dentaires avait un effet sur les fonctions tubulaires chez l'enfant, sans commenter la pertinence clinique éventuelle de cet effet. Note : dans la littérature, l' α 1-MG est considérée comme un marqueur intéressant d'atteinte tubulaire, la NAG à l'inverse étant considérée comme un marqueur peu fiable, en particulier chez l'enfant.

Ye, 2009 (118)

Les caractéristiques de cette étude ont été détaillées dans la section portant sur les risques neurologiques, neuropsychologiques, et développementaux.

A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires n'apparaissait pas significativement associée à une modification de la fonction rénale selon 2 biomarqueurs urinaires : albumine et N-acétyl- β -D-glucosaminidase (NAG).

Parmi les hypothèses pouvant expliquer la non-association, les auteurs relevaient dans la discussion :

- le caractère transversal de l'analyse,
- l'ancienneté de l'exposition aux amalgames parfois très limitée chez certains enfants,
- la petite taille d'échantillon,
- le faible nombre d'amalgames dentaires dans cette population,
- un possible biais de confusion résiduel.

Par ailleurs, les auteurs ajoutaient que les enfants inclus dans les écoles de Shanghai n'étaient pas représentatifs de la population des enfants chinois.

7.4 Revues narratives

Deux revues narratives (119, 121) portaient sur l'évaluation des risques néphrologiques liés au port d'amalgames dentaires.

7.4.1 Bates, 2006 (119)

Les caractéristiques de cette revue ont été détaillées dans la section portant sur les risques neurologiques, neuropsychologiques, et développementaux.

Aucune étude parmi les six retenues par l'auteur (96, 128, 131, 133, 137, 140, 143) n'apportait d'argument en faveur d'un risque rénal associé à l'exposition aux amalgames dentaires. En particulier, l'étude déjà citée de Bates, et al. (96) portant sur 20 000 militaires néo-zélandais ne retrouvait d'association pour aucun des indicateurs d'atteinte de la fonction rénale.

7.4.2 Clifton, 2008 (121)

Les caractéristiques de cette revue ont été détaillées dans la section portant sur les risques neurologiques, neuropsychologiques, et développementaux.

Comme cela a été rapporté dans les sections précédentes, cette revue aboutit aux mêmes conclusions générales que celle publiée par Bates, et al. en 2006, mais fournit moins de données quantitatives.

Cette conclusion est, qu'en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'argument en faveur d'un rôle délétère des amalgames dentaires sur la santé des patients, en dehors du risque de réactions allergiques.

L'auteur conclut toutefois que les faiblesses méthodologiques des études existantes, si elles empêchent souvent une conclusion en faveur d'une relation de causalité dans les quelques études retrouvant des associations entre exposition aux amalgames et risque d'un événement donné, empêchent également d'écarter totalement l'existence de tels risques.

7.5 Conclusion

A l'issue de l'examen des études sélectionnées lors de cette revue systématique pour la période 2003-2013, un risque néphrologique associé à l'exposition aux amalgames dentaires ne peut être exclu ; ceci, au regard des résultats d'accumulation rénale de mercure ou de biomarqueurs de développement ultérieurs d'atteinte rénale dans deux essais cliniques chez l'enfant, et d'une étude observationnelle chez l'adulte. Cette dernière, une étude transversale de taille limitée, ne voit cependant pas ses résultats confirmés par ceux de la beaucoup plus large étude de cohorte réalisée par Bates *et al.*

Cependant, à ce jour, aucune étude n'a démontré d'augmentation du risque d'atteinte de la fonction rénale associé à l'exposition aux amalgames. Comme pour d'autres domaines de la clinique et de l'épidémiologie, l'augmentation du niveaux d'un ou plusieurs biomarqueurs ne permet pas de présumer d'une évolution vers une atteinte de la fonction rénale.

8 Résultats - Evaluation des autres risques liés au port d'amalgames dentaires selon la littérature

Parmi les études sélectionnées, deux essais cliniques, neuf études observationnelles, et deux revues narratives portaient sur l'évaluation des autres risques pouvant être liés au port d'amalgames dentaires.

Les risques étudiés appartiennent à trois groupes :

- troubles endocriniens : fonction thyroïdienne, antithyroglobuline, prolactinémie
- troubles immunitaires : inflammation, anomalies de concentration d'interleukines
- effets indésirables divers, état de santé général.

Les résultats de ces études sont rapportés ci-dessous.

8.1 Troubles endocriniens

Trois études observationnelles, une étude de cohorte (104) et deux études transversales (115, 117) traitaient des risques endocriniens.

8.1.1 Risque thyroïdien

L'étude de Sterzl *et al.* incluait 39 femmes avec thyroïdite auto-immune dont 27 (69%) avec une allergie au mercure (104). Le nombre moyen d'amalgames était de 9 par patiente (entre 6 et 16). 15 des 27 patientes ayant une allergie au mercure ont eu un retrait des amalgames dentaires et ont été revues 6 mois après le retrait. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques ne prenaient en compte aucun facteur de confusion.

A l'issue des analyses, 91% des patientes ont présenté une amélioration de leur état de santé après le retrait et les taux d'anticorps anti-TPO et anti-thyroglobuline ont significativement diminué après le retrait.

L'étude d'Ursinyova *et al.* incluait 75 paires mère-enfant, l'âge moyen des mères était de 23.3 ans (117). La classification de l'exposition était de type « exposées versus non exposées ».

L'exposition était également considérée comme une variable quantitative (nombre d'amalgames). L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

En analyse univariée, l'exposition aux amalgames dentaires apparaissait associée à une diminution des taux maternels de T3 libre ($p=0,026$). En analyse multifactorielle (de type *decision analysis tree method*), la présence d'au moins un amalgame dentaire était le facteur le plus prédictif de la diminution des taux maternels de T4 libre et totale.

8.1.2 Risque d'anomalie de sécrétion de prolactine

L'étude de Lucchini *et al.* a déjà été décrite dans la section portant sur les risques neurologiques, neuropsychologiques, et développementaux (115). A l'issue des analyses, l'exposition aux amalgames dentaires n'apparaissait pas associée aux taux plasmatiques de prolactine mesurés.

8.2 Troubles immunitaires (hors risques de sclérose en plaques, risque allergique, et risque thyroïdien)

Un essai clinique (95), une étude de cohorte (103) et une étude transversale (111) portaient sur l'étude des risques immunitaires autres que la sclérose en plaques, les risques allergiques, ou thyroïdiens. La revue publiée par Bates en 2006 incluait également une section traitant de ces risques.

8.2.1 Shenker, 2008 (Essai NECAT) (95)

L'essai NECAT a étudié l'effet des amalgames dentaires sur le système immunitaire et plus précisément sur l'évolution générale du nombre de globules blancs 5 ans après la restauration dentaire, ainsi que sur la réponse immunitaire des lymphocytes B et T, des monocytes et des neutrophiles.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour ces différents paramètres entre les enfants (âgés de 6 à 10 ans) ayant reçu une obturation dentaire par amalgame et ceux par résine composite.

L'essai ne retrouvait pas d'argument en faveur d'un effet sur le système immunitaire chez des enfants de 6 à 10 ans d'une obturation dentaire par amalgame comparativement à une obturation dentaire par résine composite sans mercure.

8.2.2 Prochazkova, 2004 (103)

L'étude incluait 35 patients ayant une maladie auto-immune et une allergie au mercure. L'âge moyen des patients était de 36 ans ; 23% étaient de sexe masculin.

Tous les sujets ont eu un retrait des amalgames dentaires et ont été revus 6 mois après le retrait. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée. Les analyses statistiques ne prenaient en compte aucun facteur de confusion et analysaient uniquement l'évolution de l'état de santé des patients après la procédure de retrait d'amalgame ; il n'existait pas de groupe de comparaison permettant d'évaluer cette évolution en l'absence de retrait.

A l'issue des analyses, 71% des patients présentaient une amélioration de l'état de santé général après le retrait et les réponses lymphocytaires au mercure diminuaient significativement après le retrait.

8.2.3 Björkman, 2012 (111)

L'étude incluait 20 sujets exposés aux amalgames dentaires ayant fait l'objet d'une extraction des amalgames comparés à 20 sujets donneurs de sang issus d'une bio-banque appariés sur le sexe et l'âge. L'âge moyen des sujets exposés (au retrait) était de 49 ans, 30% étaient de sexe masculin.

La classification de l'exposition était de type « exposés au retrait des amalgames versus non exposés au retrait des amalgames ». Chez les sujets exposés au retrait des amalgames, les événements ont

également été comparés avant et après le retrait. L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée.

Les analyses statistiques ne prenaient en compte aucun facteur de confusion.

A l'issue des analyses, l'exposition au retrait des amalgames dentaires apparaissait associée à une diminution à 1 an des marqueurs suivants de la fonction immunitaire: GM-CSF (facteur de croissance sécrété par les macrophages pour induire la production de polynucléaires), IL-7 (cytokine intervenant dans la régulation de la fonction lymphocytaire) et IL-8 (cytokine intervenant dans le recrutement des polynucléaires).

8.2.4 Bates, 2006 (119)

Dans la revue narrative publiée par Bates en 2006, les études retenues concernant l'exploration des altérations de l'immunité associées à l'exposition aux amalgames apparaissait contradictoires.

Une seule étude sur les trois retenues (135, 136, 142) retrouvait une association entre la concentration plasmatique de mercure et la concentration d'IgG2, dans un contexte de comparaisons multiples ne mettant pas en évidence de différence pour les concentrations d'IgA ou d'IgE.

Une étude de taille limitée portant sur le risque de Purpura Rhumatoïde (PR) chez l'enfant (134) était retenue, incluant 33 cas et 31 témoins atteints d'une autre maladie auto-immune. Cette étude présentant une puissance limitée et un choix des témoins discutable ne retrouvait pas d'association entre le risque de PR et l'exposition aux amalgames dentaires.

8.3 Effets indésirables (EI) divers, état général

8.3.1 Effets indésirables divers

Deux études de cohorte (100, 101) ont été sélectionnées, portant sur l'évolution des effets indésirables au port des amalgames dentaires, en comparant l'évolution de ces symptômes chez des sujets ayant fait l'objet de procédures de retrait/remplacement des amalgames comparés à des sujets n'ayant pas fait l'objet de telles procédures.

Lygre, 2004 (100)

L'étude incluait 368 sujets ayant présenté un effet indésirable (EI) imputé aux amalgames et recontactés entre 18 mois et 7 ans après leur consultation pour EI. Deux cent sept (56,2%) ont répondu et avaient des données exploitables, l'âge moyen était de 48 ans ; 28,5% étaient de sexe masculin.

Parmi ces 207 sujets, 30,4% ont eu un retrait total des amalgames, dont 58,7% ont déclaré avoir présenté une amélioration de leur EI après le retrait.

L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée. Les analyses statistiques ne prenaient en compte aucun facteur de confusion.

Lygre, 2005 (101)

L'étude incluait 142 sujets ayant présenté un effet indésirable (EI) imputé aux amalgames recontactés entre 1 an et demi et 2 ans et demi après leur consultation pour EI. Quarante quatre ont répondu et avaient des données exploitables. L'âge moyen des sujets était de 51,6 ans ; 32,1% étaient de sexe masculin.

Parmi ces 84 sujets, 22 (26%) ont eu un retrait total des amalgames. La différence entre les symptômes rapportés avant et après retrait n'était pas significative.

L'ancienneté de l'exposition aux amalgames n'était pas évaluée. Les analyses statistiques ne prenaient en compte aucun facteur de confusion.

8.3.2 Etat général

Deux essais cliniques portaient sur l'évaluation d'un effet du port d'amalgames dentaires sur l'état général.

L'effet du retrait des amalgames dentaires sur l'état général de santé a été évalué auprès d'adultes âgés de 20 à 55 ans par les essais cliniques GAT (87) et NAT (88, 89) à l'aide d'un score résumant les différents signes, symptômes gênes ou douleurs ressentis par les individus (87-89).

Les deux études ont observé un impact différent du remplacement des amalgames dentaires par des matériaux ne contenant pas de mercure. En effet, les individus participant à l'essai clinique GAT et ayant subi cette intervention ont vu leur état de santé amélioré après un an de suivi, de même que ceux répartis dans le troisième groupe (conservation des amalgames et participation à un programme de promotion de la santé). Ainsi, il n'est pas possible dans cette étude d'imputer au retrait des amalgames le bénéfice observé par cette intervention (88). En revanche, les personnes incluses dans l'étude NAT et ayant eu un remplacement de leurs amalgames dentaires ont vu leur santé s'améliorer, et ce de manière significativement plus importante que les personnes n'ayant subi aucune intervention, après ajustement sur l'âge, le sexe et le score résumant les gênes et douleurs à l'entrée dans l'essai ($p = 0,005$) (87).

Ces deux essais cliniques ont également cherché à évaluer l'état de santé des participants à des niveaux plus spécifiques. L'étude GAT a ainsi mené une analyse supplémentaire pour mesurer plus précisément l'état psychologique et émotionnel des participants mais l'évolution un an après l'intervention était similaire dans les deux groupes comparés (89). L'essai clinique NAT a, quant à lui, mesuré l'évolution des douleurs oro-faciales suite au retrait ou non des amalgames dentaires. Une amélioration significativement plus importante a été mesurée uniquement pour les douleurs intra-orales chez les individus ayant reçu l'intervention, après ajustement sur l'âge, le sexe et le score de quantification de la gêne et de la douleur à l'entrée dans l'essai ($p = 0,012$) (87).

Bien que contradictoires, il serait incorrect, compte-tenu de leur méthodologie, de considérer sur un pied d'égalité les résultats tirés de ces deux essais cliniques. En effet, l'étude GAT compare l'effet du remplacement des amalgames dentaires à une autre intervention pouvant être qualifiée de « placebo » alors que l'étude NAT n'oppose aucune autre intervention. De fait, l'amélioration subjective de l'état de santé des individus observée dans l'étude NAT pourrait ainsi s'apparenter à un effet placebo.

8.4 Conclusion

A l'issue de l'examen des études sélectionnées lors de cette revue systématique pour la période 2003-2013, le risque d'atteinte thyroïdienne apparaît possible. L'argument le plus fort allant dans le sens de cette association est celui de la diminution observée des niveaux d'anticorps retrouvés dans les thyroïdites auto-immunes uniquement chez les patients présentant de telles atteintes et présentant des antécédents d'allergie au mercure, les niveaux demeurant inchangés chez les patientes sans antécédents d'allergie. Ce risque potentiel n'étant mis en évidence que dans une étude unique, de très petite taille, et présentant des limites méthodologiques importantes (pas d'assurance concernant la comparabilité de la sévérité de l'atteinte initiale ni de la prise en charge associée), les arguments en faveur de l'existence d'un tel risque restent cependant limités.

Les arguments existants apparaissent en revanche trop faibles pour retenir la possibilité d'un risque immunitaire, l'essentiel des démonstrations disponibles quant à l'existence de modifications de paramètres de l'immunité étant obtenues à partir de patients allergiques au mercure.

Enfin, les arguments sont également trop faibles pour retenir un effet sur l'état général. Le seul essai clinique ayant évalué l'influence d'un retrait/remplacement des amalgames chez des patients porteurs de symptômes comparativement à une intervention constituant un équivalent de placebo ne retrouve pas de différence concernant l'évolution des patients entre les bras d'interventions ; les autres études disponibles concernent essentiellement l'évolution de symptômes subjectifs après retrait, sans utiliser pour cette évaluation de groupe de comparaison.

9 Conclusion générale de la revue des études ayant évalué un risque lié au port d'amalgames dentaires contenant du mercure

A l'issue de cette revue de la littérature, les données disponibles apparaissent à ce jour globalement rassurantes en ce qui concerne la sécurité des amalgames dentaires.

Le risque de réactions dermatologique-allergique local apparaît probable, voire établi. La revue effectuée rejoint en cela les conclusions des revues précédentes concluant à la plausibilité d'un tel risque, en particulier chez les patients avec antécédents d'allergie au mercure ou à d'autres métaux.

Trois risques potentiels ou points d'attention apparaissent, même si les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure :

- Risque de sclérose en plaques : une seule étude démontre une tendance à un risque augmenté (mais non significatif en raison du petit nombre de cas survenus dans l'étude). Même si cette étude présente certaines limites, ce risque apparaît devoir être suivi d'autant plus que le rôle du mercure a été en d'autres occasions (vaccins) évoqué comme variable associée à l'apparition de cette maladie ou de l'une de ses poussées.
- Risque d'atteinte rénale : les seules associations retrouvées concernent essentiellement des biomarqueurs d'accumulation rénale de mercure, potentiellement associée à la survenue ultérieure d'atteinte de la fonction rénale. Les arguments actuels en faveur d'un risque rénal (au sens ayant une répercussion sur la fonction rénale ou la santé) sont donc très faibles. Ce risque théorique nous paraît cependant justifier une expertise par un groupe de travail multidisciplinaire et indépendant incluant des spécialistes des marqueurs de la néphrotoxicité et de la toxicité rénale aux métaux lourds pour statuer sur la signification pronostique des biomarqueurs retenus par ces études.
- Risque d'atteinte thyroïdienne auto-immune : une seule étude apporte des arguments en faveur de la possibilité d'un risque augmenté d'une telle atteinte chez des patientes avec antécédents d'allergie au mercure. Là-encore, les arguments existants sont peu nombreux et l'identification du risque potentiel se base sur une seule étude. Cette possibilité nous paraît devoir être gardée en mémoire mais ne pas justifier, contrairement aux deux précédents, une investigation particulière.

La littérature est en revanche rassurante en ce qui concerne les associations éventuelles à des troubles neurologiques, des maladies neurodégénératives, des anomalies du développement chez l'enfant exposé *in utero*, et des anomalies du développement psychomoteur de l'enfant.

En conclusion, les arguments dans la littérature existants concernant la possibilité de risques pour la santé associée au port d'amalgames dentaires, s'ils ont permis sur la base d'études individuelles d'identifier des risques potentiels, apparaissent faibles en dehors du risque dermatologique / allergique local et de deux signaux (sclérose en plaques et biomarqueurs de la fonction rénale) qui pourraient mériter une investigation complémentaire. Enfin, la très forte baisse de la prévalence de port d'amalgames dentaires, notamment chez les jeunes rend quelque peu théorique la discussion sur les risques pouvant concerner l'exposition *in utero* ou le neuro-développement.

10 Annexe I. Requêtes utilisées l'identification et la sélection des articles.

MEDLINE

#1 Amalgames dentaires

((("dental amalgam"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "amalgam"[All Fields]) OR "dental amalgam"[All Fields]) OR ("dental alloys"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "alloys"[All Fields]) OR "dental alloys"[All Fields]) OR contour[All Fields]) AND ("mercury"[MeSH Terms] OR "mercury"[All Fields])) = 2 225

#2 Effets indésirables

2 ("chemically induced"[Subheading] OR "chemically induced"[All Fields]) OR ("chemically-induced disorders"[MeSH Terms] OR ("chemically-induced"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "chemically-induced disorders"[All Fields] OR "chemically induced disorders"[All Fields]) OR ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields]) = 2 126 312

#3 Combinaison et raffinements

(#1 AND #2) AND ("english"[Language] OR "french"[Language]) AND ("2003/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]) = 279

SCOPUS

#1 Amalgames dentaires

(TITLE-ABS-KEY(dental amalgam) OR TITLE-ABS-KEY(dental alloys) OR TITLE-ABS-KEY(dental contour)) = 122 787

#2 Effets indésirables

(TITLE-ABS-KEY(adverse effect) OR TITLE-ABS-KEY(adverse reaction) OR TITLE-ABS-KEY(adverse event)) = 451 512

#3 Combinaison et raffinements

((TITLE-ABS-KEY(adverse effect) OR TITLE-ABS-KEY(adverse reaction) OR TITLE-ABS-KEY(adverse event))) AND ((TITLE-ABS-KEY(dental amalgam) OR TITLE-ABS-KEY(dental alloys) OR TITLE-ABS-KEY(contour))) AND (LIMIT-TO(PUBYEAR, 2013) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2008) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2007) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2006) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2005) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2004) OR LIMIT-TO(PUBYEAR, 2003)) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "French")) = 332

ISI Web Of Science

#1 Amalgames dentaires

TOPIC: *(dental amalgam)* OR TOPIC: *(dental alloys)* OR TOPIC: *(contour)* = **74 475**

#2 Effets indésirables

TOPIC: *(adverse effect)* OR TOPIC: *(adverse reaction)* OR TOPIC: *(adverse event)* = **224 635**

#3 Combinaison et raffinements

#1 AND #2 Refined by: LANGUAGES=(ENGLISH OR FRENCH) AND PUBLICATION YEARS=(2013 OR 2012 OR 2011 OR 2010 OR 2009 OR 2008 OR 2007 OR 2006 OR 2005 OR 2004 OR 2003) = **299**

11 Annexe II. Détail des motifs d'exclusion des études non retenues

Auteur	Année de Publication	Motif de non sélection
Al-Saleh(30)	2009	L'étude reprend des informations déjà apportées par des études incluses individuellement dans la revue.
Bernhoft(31)	2012	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses.
Brownawell(32)	2005	Cette revue incluait 14 études observationnelles publiées entre 1991 et 2003. Aucune donnée quantitative n'était fournie, ni aucune évaluation des études retenues. Les auteurs concluaient simplement à l'absence d'argument en faveur d'une quelconque toxicité des amalgames dentaires sur la santé des patients, à l'exception de la possibilité de réactions allergiques.
Chirba-Martin(33)	2004	L'étude ne fournit aucune donnée quantitative ni évaluation des références retenues. Elle relève d'avantage de l'opinion d'expert que de la revue narrative.
Clarkson(34)	2006	Pas d'estimation quantitative de risque ni d'évaluation des études considérées. L'article traite d'avantage de la méthode à utiliser en général en toxicologie pour déterminer la dose ne devant pas conduire à observer d'effet indésirable chez l'homme à partir des doses étudiées chez l'animal.
Dalen(71)	2003	Étude non sélectionnée car ne comparant pas des sujets exposés ou non aux amalgames dentaires mais des sujets présentant des effets indésirables dus aux amalgames à ceux n'en présentant pas (l'événement d'intérêt était un score de personnalité avec l'échelle MMP1-2)
Davidson(35)	2004	Pas de données quantitatives d'estimation des risques. La revue fournit essentiellement des renseignements concernant le niveau d'exposition des enfants.
De Moore (36)	2008	La revue ne fournit aucune donnée quantitative ni évaluation de la qualité des études considérées. Il s'agit plus d'une opinion d'expert que d'une véritable revue narrative.
Eyeson(37)	2010	Non sélectionnée car quantification des concentrations de mercure sanguin chez des sujets présentant des EI liés aux amalgames
Garner(38)	2004	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses. Il s'agit d'avantage d'une opinion d'expert que d'une véritable revue narrative.
Gawkrodger(39)	2005	La revue est une revue des cas existants d'allergie aux amalgames dentaires et fournit une analyse clinique de ces présentations. La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses.
Godfrey(72)	2003	Non sélectionnée car comparaison indirecte de patients ayant un EI lié aux amalgames et une cohorte de donneurs de sang sur le polymorphisme génétique de l'apo E
Heyer(73)	2009	Non sélectionnée car exposition professionnelle au mercure dans les cabinets dentaires
Huggins(40)	2007	La revue porte sur l'exposition au mercure associée au port d'amalgames dentaires. La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque.
Jones(41)	2008	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses. Il s'agit d'avantage d'une opinion d'expert que d'une véritable revue narrative.
Jones(42)	2009	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses.
Koral(43)	2013	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses.
Levin(44)	2007	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses.

Magos(45)	2006	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses.
Marshall(46)	2003	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses.
McCullough(47)	2008	La revue est une revue des cas existants d'allergie aux amalgames dentaires et fournit une analyse clinique de ces présentations. La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses.
McParland(48)	2012	La revue est une revue des cas existants d'allergie aux amalgames dentaires et fournit une analyse clinique de ces présentations. La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses.
Merchant(49)	2011	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses. Il s'agit d'avantage d'une opinion d'expert que d'une véritable revue narrative.
Mitchell(50)	2005	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses. Il s'agit en fait d'une revue des revues existantes, citant en outre quelques unes des études déjà citées dans d'autres revues fournissant d'avantage de détails (ex : Bangsi et al., 1998; Bates et al., 2004).
Mutter(55)	2008	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation du risque de maladie de Kawasaki, mais fournit une évaluation de la qualité des études incluses (soulignant les limites des études non-concluantes).
Mutter(52)	2004	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation du risque de maladie d'Alzheimer, mais fournit une évaluation de la qualité des études incluses soulignant les faiblesses méthodologiques des études non-concluantes.
Mutter(54)	2005	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation du risque d'autisme, mais fournit une évaluation de la qualité des études incluses (soulignant les limites des études non-concluantes).
Mutter(53)	2004	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque, mais fournit une évaluation de la qualité des études incluses (soulignant les limites des études non-concluantes).
Mutter(51)	2011	La revue donne l'opinion de l'auteur sur les conclusions du Comité Scientifique de la Commission Européenne (SCENHIR) concernant la sécurité des amalgames dentaires. Les conclusions du SCENHIR sont proches de celles de la FDA, indiquant qu'il n'existe, à l'heure de la publication de leur avis, pas d'argument scientifique solide en faveur d'une toxicité des amalgames dentaires sur la santé des patients. L'auteur reprend point par point les conclusions du SCENHIR en considérant que nombre d'études, à son avis concluantes, n'ont pas été prises en compte pour cause de faiblesses méthodologiques, quand les études non concluantes ont été considérées en dépit de l'existence de telles faiblesses. Si ces conclusions sont à l'inverse extrêmement fortes (la possibilité d'un risque concernant l'ensemble des événements étudiés est systématiquement retenue), elles peuvent cependant se rattacher à celles conclusions de Clifton : en l'état actuel des connaissances, la quasi-totalité des études présentant des faiblesses importantes, s'il est souvent difficile d'affirmer l'existence d'un risque lié à l'exposition aux amalgames avec suffisamment d'argument scientifique, l'existence de tels risques ne peut malheureusement être écartée avec certitudes.
No author listed(29)	2009	Le document ne fournit pas d'estimations pour les risques potentiellement liés aux amalgames. Il rapporte la position de la FDA en 2009 concernant la sécurité de ces produits, après réalisation d'une revue basée sur les revues existantes, les avis d'experts, et une revue systématique complémentaire portant sur la période 2008-2009. Les conclusions de la FDA sont que le port d'amalgames dentaires expose à des niveaux mercuriels très inférieurs à ceux retenus comme potentiellement toxiques et, qu'en dehors de possibles réactions dermatologiques survenant en particulier chez des sujets avec antécédents d'allergies au mercure ou à d'autres métaux, il

		n'existe pas de preuve suffisante dans la littérature pour considérer une éventuelle toxicité liée aux amalgames contenant du mercure. En particulier, le lien potentiel avec des maladies neurodégénératives n'est pas retenu, au motif de l'absence de prise en compte dans les études des expositions au mercure d'autres sources, en particulier alimentaire, et au motif que les concentrations mercurielles parfois élevées retrouvées sur prélèvements autopsiques de sujets atteints pourraient être la conséquence d'une plus grande capacité des neurones malades à accumuler le mercure, et non d'une capacité du mercure à causer la maladie. De même, le risque potentiel rénal mis en évidence dans un essai randomisé (Amalgam Trial) à partir de données de microalbuminurie n'est pas retenu devant l'absence de concordance pour les autres marqueurs potentiels d'atteinte rénale et les résultats contradictoires retrouvés dans un autre essai clinique (Casa Pia).
Rasines(56)	2008	La revue reprend les résultats des trois essais randomisés existants (NECAT 1 et 2, et Casa Pia) et n'apporte pas de données supplémentaires par rapport aux revues déjà sélectionnées. Les conclusions de l'auteur sont que les résultats de ces essais ne permettent pas de mettre en évidence de risque neuropsychiatrique pour les enfants exposés aux amalgames.
Rathore(57)	2012	La revue reprend les essais et études déjà considérées dans des revues sélectionnées (en particulier Bates 2006). Elle ne fournit pas d'estimations quantitatives de risque. Les conclusions sont en accord avec celles de revues sélectionnées : en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'argument en faveur d'un risque pour la santé des amalgames dentaires, à l'exception du risque de réactions allergiques chez les patients avec allergie au mercure ou antécédents d'allergie à d'autres métaux.
Roberts(58)	2009	La revue ne fournit pas d'estimations quantitatives de risque. Toutes les études sélectionnées ont déjà été prises en considération dans d'autres revues. La conclusion est similaire à celle de la majorité des revues narratives sélectionnées pour ce travail : en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'argument en faveur d'un risque pour la santé des amalgames dentaires.
Rode(59)	2006	La revue ne fournit pas d'estimations quantitatives du risque et reprend uniquement des études déjà sélectionnées dans d'autres revues déjà prises en compte dans ce travail. Les conclusions sont identiques à la majorité de ces revues : en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'argument en faveur d'un risque pour la santé des amalgames dentaires. Les auteurs soulignent cela étant la mise en évidence de prédispositions génétiques entraînant des diminutions des capacités de l'organisme à détoxifier ou éliminer le mercure et suggèrent que des études soient menées dans les populations présentant ces prédispositions.
Schedle(60)	2007	La revue ne fournit pas d'estimations quantitatives de risque, et reprend essentiellement des études de rapport de cas, de série de cas, ou de notification spontanée. Des études comparatives sont uniquement incluses pour la section portant sur le risque professionnel.
Schultz(61)	2010	La revue ne fournit pas d'estimation quantitative de risque ; elle considère l'exposition aux amalgames dans une section portant sur l'exposition environnementale au mercure et risque d'autisme. Les conclusions portant sur l'exposition environnementale au mercure quelle que soit sa source sont que les données ne permettent d'avoir un avis tranché concernant la possibilité d'une association, et que des études ultérieures sont nécessaires dans le domaine.
Scott(62)	2004	Non sélectionnée car étude descriptive des notifications spontanées d'odontovigilance en Angleterre. 468 Et rapportés pour des patients concernant des matériaux dentaires (quel que soit le matériel) dont 124 dus aux amalgames.
Stahnacke(63)	2012	Pas de risque étudié, pas d'événement associé. Uniquement études des facteurs associés au fait de ressentir une gêne ou des troubles liés au matériel dentaire
Strunicka(64)	2010	La revue ne fournit pas de données quantitatives d'estimation de risque ni d'évaluation de la qualité des études incluses.
Sundstrom(66)	2011	Étude non sélectionnée car ne comparant pas des sujets exposés ou non aux

		amalgames dentaires mais des sujets présentant des effets indésirables dus aux amalgames à ceux n'en présentant pas (l'événement d'intérêt était les événements stressants et négatifs de la vie)
Sundstrom(65)	2010	Étude non sélectionnée car ne comparant pas des sujets exposés ou non aux amalgames dentaires mais des sujets présentant des effets indésirables dus aux amalgames à ceux n'en présentant pas (l'événement d'intérêt était le statut cognitif)
Vamnes(67)	2004	Non sélectionnée car étude descriptive des patients consultant un service spécialisé dans les EI des matériaux dentaires. 296 patients vus en 4 ans et 84.1% de consultations pour des EI liés aux amalgames.
Verhagen(68)	2008	L'article est un éditorial portant sur le problème lié au mercure et publié dans le <i>Journal of the Michigan Dental Association</i>
Williams(69)	2008	L'article consiste d'avantage en une opinion d'expert qu'en une véritable revue narrative. Sans fournir d'estimations quantitatives de risque, l'auteur, membre du SCENIHR, conclut que les données actuelles ne permettent pas de statuer quant à l'existence d'un ou plusieurs risque(s) lié(s) à l'exposition aux amalgames, sans toutefois permettre de les écarter avec certitude.
Wojcik(74)	2006	L'étude incluait 465 sujets présentant une toxicité chronique au mercure toute origine confondue.
Yip(70)	2003	La revue ne fournit pas d'estimations quantitatives du risque et reprend uniquement des études déjà sélectionnées dans d'autres revues déjà prises en compte dans ce travail. Les conclusions de l'auteur sont qu'en l'état actuel des connaissances, les données cliniques ou épidémiologiques existantes ne justifient pas de réduire l'usage des amalgames dentaires.

Tableau A2. Qualité des études de cohorte (échelle Newcastle-Ottawa) (28).
 Tableau A2. Qualité des études de cohorte - suite (échelle Newcastle-Ottawa) (28).

	Études			
	Lygre 2005, et al. (101)	Pezeij-Ribaric, et al. (102)	Prochazkova, et al. (103)	Sterzl, et al. (104)
<i>Sélection</i>	2	3	2	3
Représentativité de la cohorte d'exposés				
Sélection des non exposés	*	*		*
Validité de la mesure d'exposition		*	*	*
Démonstration de l'absence d'événement d'intérêt à l'inclusion	*	*	*	*
<i>Comparabilité</i>	0	0	0	0
Contrôle des principaux facteurs de risque				
Contrôle de facteurs de risque additionnels				
<i>Événement</i>	1	3	3	3
Mesure de l'événement		*	*	*
Durée de suivi adaptée	*	*	*	*
Attrition		*	*	*
Score global	3	6	5	6

* une étoile représente un point dans l'échelle Newcastle-Ottawa.

Tableau A4. Qualité des études transversales - suite (échelle Newcastle-Ottawa) (28).

	Etudes			
	Lucchini, <i>et al.</i> (115)	Rothwell, <i>et al.</i> (116)	Ursinyova, <i>et al.</i> (117)	Ye, <i>et al.</i> (118)
Sélection	1	3	1	4
Représentativité de l'échantillon			*	*
Taille d'échantillon		*		
Non répondeurs				*
Validité de la mesure d'exposition de l'exposition	*	**		**
Comparabilité	2	1	0	2
Comparabilité des sujets (contrôle des principaux facteurs de risque)	*	*		*
Comparabilité des sujets (contrôle des principaux facteurs de risque)	*			*
Événement	3	3	3	3
Évaluation de l'événement d'intérêt	**	**	**	**
Méthode statistique	*	*	*	*
Score global	6	7	4	9

* une étoile représente un point dans l'échelle Newcastle-Ottawa.

13 REFERENCES

1. Richardson GM, Wilson R, Allard D, Purtil C, Douma S, Graviere J. Mercury exposure and risks from dental amalgam in the US population, post-2000. *Sci Total Environ*. 2011 Sep 15;409(20):4257-68.
2. Counter SA, Buchanan LH. Mercury exposure in children: a review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Jul 15;198(2):209-30.
3. Barany E, Bergdahl IA, Bratteby LE, Lundh T, Samuelson G, Skerfving S, et al. Mercury and selenium in whole blood and serum in relation to fish consumption and amalgam fillings in adolescents. *J Trace Elem Med Biol*. 2003;17(3):165-70.
4. Barghi M, Behrooz RD, Esmaili-Sari A, Ghasempouri SM. Mercury exposure assessment in Iranian pregnant women's hair with respect to diet, amalgam filling, and lactation. *Biol Trace Elem Res*. 2012 Sep;148(3):292-301.
5. Dunn JE, Trachtenberg FL, Barregard L, Bellinger D, McKinlay S. Scalp hair and urine mercury content of children in the Northeast United States: The New England Children's Amalgam Trial. *Environ Res*. 2008;107(1):79-88.
6. Fakour H, Esmaili-Sari A, Zayeri F. Mercury exposure assessment in Iranian women's hair of a port town with respect to fish consumption and amalgam fillings. *Sci Total Environ*. 2010 Mar 1;408(7):1538-43.
7. Halbach S, Vogt S, Kohler W, Felgenhauer N, Welzl G, Kremers L, et al. Blood and urine mercury levels in adult amalgam patients of a randomized controlled trial: interaction of Hg species in erythrocytes. *Environ Res*. 2008 May;107(1):69-78.
8. Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, et al. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: Food for thought. *Am J Forensic Med Pathol*. 2006;27(1):42-5.
9. Da Costa SL, Malm O, Dorea JG. Breast-milk mercury concentrations and amalgam surface in mothers from Brasilia, Brazil. *Biol Trace Elem Res*. 2005;106(2):145-51.
10. Dye BA, Schober SE, Dillon CF, Jones RL, Fryar C, McDowell M, et al. Urinary mercury concentrations associated with dental restorations in adult women aged 16-49 years: United States, 1999-2000. *Occup Environ Med*. 2005 Jun;62(6):368-75.
11. Al-Salch I, Coskun S, Mashhour A, Shinwari N, El-Doush I, Billede G, et al. Exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) and its effect on the outcome of in-vitro fertilization treatment. *Int J Hyg Environ Health*. 2008 Oct;211(5-6):560-79.
12. Mortazavi SM, Dalee E, Yazdi A, Khabani K, Kavousi A, Vazirinejad R, et al. Mercury release from dental amalgam restorations after magnetic resonance imaging and following mobile phone use. *Pak J Biol Sci*. 2008 Apr 15;11(8):1142-6.
13. Barregard L, Fabricius-Lagging E, Lundh T, Molne J, Wallin M, Olausson M, et al. Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of living kidney donors: impact of different exposure sources. *Environ Res*. 2010 Jan;110(1):47-54.
14. Fakour H, Esmaili-Sari A, Zayeri F. Scalp hair and saliva as biomarkers in determination of mercury levels in Iranian women: amalgam as a determinant of exposure. *J Hazard Mater*. 2010 May 15;177(1-3):109-13.
15. Frisk P, Lindvall A, Hudecek R, Lindh U. Decrease of trace elements in erythrocytes and plasma after removal of dental amalgam and other metal alloys. *Biol Trace Elem Res*. 2006 Dec;113(3):247-59.
16. Lindberg A, Bjornberg KA, Vahter M, Berglund M. Exposure to methylmercury in non-fish-eating people in Sweden. *Environ Res*. 2004 Sep;96(1):28-33.
17. Nicolae A, Ames H, Quinonez C. Dental amalgam and urinary mercury concentrations: a descriptive study. *BMC Oral Health*. 2013;13:44.

18. Pizzichini M, Fonzi M, Giannerini F, Mencarelli M, Gasparoni A, Rocchi G, et al. Influence of amalgam fillings on Hg levels and total antioxidant activity in plasma of healthy donors. *Sci Total Environ*. 2003 Jan 1;301(1-3):43-50.
19. Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Leitao JG, Bernardo MF, et al. The contribution of dental amalgam to urinary mercury excretion in children. *Environ Health Perspect*. 2007 Oct;115(10):1527-31.
20. Lindow SW, Knight R, Batty J, Haswell SJ. Maternal and neonatal hair mercury concentrations: the effect of dental amalgam. *BJOG*. 2003 Mar;110(3):287-91.
21. Marsh DO, Myers GJ, Clarkson TW, Amin-Zaki L, Tikriti S, Majeed MA. Fetal methyl mercury poisoning: clinical and toxicological data on 29 cases. *Ann Neurol* 1980;7(4):348-53.
22. Luglie PF, Campus G, Chessa G, Spano G, Capobianco G, Fadda GM, et al. Effect of amalgam fillings on the mercury concentration in human amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Feb;271(2):138-42.
23. Palkovicova L, Ursinyova M, Masanova V, Yu Z, Hertz-Picciotto I. Maternal amalgam dental fillings as the source of mercury exposure in developing fetus and newborn. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2008 May;18(3):326-31.
24. Lygre GB, Gjerdet NR, Gronningsaeter AG, Bjorkman L. Reporting on adverse reactions to dental materials - intraoral observations at a clinical follow-up. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003 Jun;31(3):200-6.
25. Melchart D, Kohler W, Linde K, Zilker T, Kremers L, Saller R, et al. Biomonitoring of mercury in patients with complaints attributed to dental amalgam, healthy amalgam bearers, and amalgam-free subjects: a diagnostic study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008 Feb;46(2):133-40.
26. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
27. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
28. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2010: Available from: http://www.ohri.ca/Programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
29. Dental devices: classification of dental amalgam, reclassification of dental mercury, designation of special controls for dental amalgam, mercury, and amalgam alloy. Final rule. *Fed Regist*. 2009 Aug 4;74(148):38685-714.
30. Al-Saleh IA. Health implications of mercury exposure in children. *Int J Environ Health*. 2009;3(1):22-57.
31. Bernhoft RA. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *J Environ Public Health*. 2012;2012:460508.
32. Brownawell AM, Berent S, Brent RL, Bruckner JV, Doull J, Gershwin EM, et al. The potential adverse health effects of dental amalgam. *Toxicol Rev*. 2005;24(1):1-10.
33. Chirba-Martin MA, Welshhans CM. An uncertain risk and an uncertain future: assessing the legal implications of mercury amalgam fillings. *Health Matrix Clevel*. 2004 Summer;14(2):293-324.
34. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol*. 2006 Sep;36(8):609-62.
35. Davidson PW, Myers GJ, Weiss B. Mercury exposure and child development outcomes. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):1023-9.
36. De Moor R, Delme K. [Black or white--is amalgam 'out'? Part 1. Amalgam or composite: which of these 2 materials is the most deleterious?]. *Rev Belge Med Dent (1984)*. 2008;63(4):128-34.
37. Eyeson J, House I, Yang YH, Warnakulasuriya KA. Relationship between mercury levels in blood and urine and complaints of chronic mercury toxicity from amalgam restorations. *Br Dent J*. 2010 Feb 27;208(4):E7; discussion 162-3.
38. Garner LA. Contact dermatitis to metals. *Dermatol Ther*. 2004;17(4):321-7.

39. Gawkrödger DJ. Investigation of reactions to dental materials. *Br J Dermatol*. 2005 Sep;153(3):479-85.
40. Huggins HA. Medical implications of dental mercury: a review. *Explore (NY)*. 2007 Mar-Apr;3(2):110-7.
41. Jones DW. A Scandinavian tragedy. *Br Dent J*. 2008 Mar 8;204(5):233-4.
42. Jones LM. "We gave good patients mercury in burr boxes." A view of mercury from its earlier use in the School Dental Service to contemporary dental practice. *N Z Dent J*. 2009 Sep;105(3):96-100.
43. Koral SM. Mercury from dental amalgam: exposure and risk assessment. *Compend Contin Educ Dent*. 2013 Feb;34(2):138-40. 42, 44 passim.
44. Levin P. From mad hatters to dental amalgams: heavy metals: toxicity and testing. *MLO Med Lab Obs*. 2007 Dec;39(12):20, 2, 4.
45. Magos L, Clarkson TW. Overview of the clinical toxicity of mercury. *Ann Clin Biochem*. 2006 Jul;43(Pt 4):257-68.
46. Marshall SJ, Marshall GW, Anusavice KJ. Dental amalgam. *Phillips' sciences of dental materials by Anusavice*. 2003:526.
47. McCullough MJ, Tyas MJ. Local adverse effects of amalgam restorations. *Int Dent J*. 2008 Feb;58(1):3-9.
48. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam—a review. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:589569.
49. Merchant VA. Dental amalgam: can it survive the mercury controversy? (Part One). *J Mich Dent Assoc*. 2011 Sep;93(9):14, 61.
50. Mitchell RJ, Osborne PB, Haubenreich JE. Dental amalgam restorations: daily mercury dose and biocompatibility. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005;15(6):709-21.
51. Mutter J. Is dental amalgam safe for humans? The opinion of the scientific committee of the European Commission. *J Occup Med Toxicol*. 2011;6(1):2.
52. Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H. Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004 Oct;25(5):331-9.
53. Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Walach H, Drasch G. Amalgam studies: disregarding basic principles of mercury toxicity. *Int J Hyg Environ Health*. 2004 Sep;207(4):391-7.
54. Mutter J, Naumann J, Schneider R, Walach H, Haley B. Mercury and autism: accelerating evidence? *Neuro Endocrinol Lett*. 2005 Oct;26(5):439-46.
55. Mutter J, Yeter D. Kawasaki's disease, acrodynia, and mercury. *Curr Med Chem*. 2008;15(28):3000-10.
56. Rasines G. Mercury released from amalgam restorations does not give rise to toxic effects on the nervous system of children. *Evid Based Dent*. 2008;9(1):25-7.
57. Rathore M, Singh A, Pant VA. The dental amalgam toxicity fear: a myth or actuality. *Toxicol Int*. 2012 May;19(2):81-8.
58. Roberts HW, Charlton DG. The release of mercury from amalgam restorations and its health effects: a review. *Oper Dent*. 2009 Sep-Oct;34(5):605-14.
59. Rode D. Are mercury amalgam fillings safe for children? An evaluation of recent research results. *Altern Ther Health Med*. 2006 Jul-Aug;12(4):16-7.
60. Schedle A, Ortengren U, Eidler N, Gabauer M, Hensten A. Do adverse effects of dental materials exist? What are the consequences, and how can they be diagnosed and treated? *Clin Oral Implants Res*. 2007 Jun;18:232-56.
61. Schultz ST. Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism? A review of current literature. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2010;70(2):187-95.
62. Scott A, Egner W, Gawkrödger DJ, Hatton PV, Sherriff M, van Noort R, et al. The national survey of adverse reactions to dental materials in the UK: a preliminary study by the UK Adverse Reactions Reporting Project. *Br Dent J*. 2004 Apr;196(8):471-7.

63. Stahlnacke K, Soderfeldt B. Factors related to persons with health problems attributed to dental filling materials - part one in a triangular study on 65 and 75 years old Swedes. *Swed Dent J*. 2012;36(4):195-206.
64. Strunecka A, Blaylock RL. Searching the role of mercury in autism spectrum disorders. *Cellular and Molecular Biology of Autism* 2010. p. 121-47.
65. Sundstrom A, Bergdahl J, Nyberg L, Bergdahl M, Nilsson LG. Cognitive status in persons with amalgam-related complaints. *J Dent Res*. 2010 Nov;89(11):1236-40.
66. Sundstrom A, Bergdahl J, Nyberg L, Bergdahl M, Nilsson LG. Stressful negative life events and amalgam-related complaints. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2011 Feb;39(1):12-8.
67. Vamnes JS, Lygre GB, Gronningsaeter AG, Gjerdet NR. Four years of clinical experience with an adverse reaction unit for dental biomaterials. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2004 Apr;32(2):150-7.
68. Verhagen C. The mercury problem and the call for separators. *J Mich Dent Assoc*. 2008 Apr;90(4):46-8, 50-1.
69. Williams D. Caution and causation: lessons from the delicate story of dental amalgam. *Med Device Technol*. 2008 Sep;19(5):8, 10-1.
70. Yip HK, Li DK, Yau DC. Dental amalgam and human health. *Int Dent J*. 2003 Dec;53(6):464-8.
71. Dalen K, Lygre GB, Klove H, Gjerdet NSR. Personality variables in patients with self-reported reactions to dental amalgam. *Acta Odontol Scand*. 2003 Oct;61(5):310-4.
72. Godfrey ME, Wojcik DP, Krone CA. Apolipoprotein E genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity. *J Alzheimers Dis*. 2003 Jun;5(3):189-95.
73. Heyer NJ, Echeverria D, Martin MD, Farin FM, Woods JS. Catechol O-methyltransferase (COMT) VAL158MET functional polymorphism, dental mercury exposure, and self-reported symptoms and mood. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(9):599-609.
74. Wojcik DP, Godfrey ME, Christie D, 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 Endocrinol Lett*. 2006 Aug;27(4):415-23.
75. Surkan PJ, Wypij D, Trachtenberg F, Daniel DB, Barregard L, McKinlay S, et al. Neuropsychological function in school-age children with low mercury exposures. *Environ Res*. 2009 Aug;109(6):728-33.
76. Surkan PJ, Zhang A, Trachtenberg F, Daniel DB, McKinlay S, Bellinger DC. Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 µg/dL. *Neurotoxicology*. 2007;28(6):1170-7.
77. Woods JS, Heyer NJ, Echeverria D, Russo JE, Martin MD, Bernardo MF, et al. Modification of neurobehavioral effects of mercury by a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase in children. *Neurotoxicol Teratol*. 2012 Sep-Oct;34(5):513-21.
78. Woods JS, Heyer NJ, Russo JE, Martin MD, Pillai PB, Farin FM. Modification of neurobehavioral effects of mercury by genetic polymorphisms of metallothionein in children. *Neurotoxicol Teratol*. 2013 Sep-Oct;39:36-44.
79. Aminzadeh KK, Etminan M. Dental amalgam and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Dent*. 2007 Winter;67(1):64-6.
80. Issa Y, Brunton PA, Glenn AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Nov;98(5):553-65.
81. DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, Townes BD, Woods JS, Leitao J, et al. Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006 Apr 19;295(15):1784-92.
82. Geier DA, Carmody T, Kern JK, King PG, Geier MR. A significant relationship between mercury exposure from dental amalgams and urinary porphyrins: a further assessment of the Casa Pia children's dental amalgam trial. *Biometals*. 2011 Apr;24(2):215-24.
83. Geier DA, Carmody T, Kern JK, King PG, Geier MR. A significant dose-dependent relationship between mercury exposure from dental amalgams and kidney integrity biomarkers: a further assessment of the Casa Pia children's dental amalgam trial. *Hum Exp Toxicol*. 2013 Apr;32(4):434-40.

84. Lauterbach M, Martins IP, Castro-Caldas A, Bernardo M, Luis H, Amaral H, et al. Neurological outcomes in children with and without amalgam-related mercury exposure: seven years of longitudinal observations in a randomized trial. *J Am Dent Assoc.* 2008 Feb;139(2):138-45.
85. Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Bernardo MF, Luis HS, et al. Biomarkers of kidney integrity in children and adolescents with dental amalgam mercury exposure: findings from the Casa Pia children's amalgam trial. *Environ Res.* 2008 Nov;108(3):393-9.
86. Woods JS, Martin MD, Leroux BG, DeRouen TA, Bernardo MF, Luis HS, et al. Urinary porphyrin excretion in children with mercury amalgam treatment: findings from the Casa Pia Children's Dental Amalgam Trial. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(14):891-6.
87. Sjursen TT, Lygre GB, Dalen K, Helland V, Laegreid T, Svahn J, et al. Changes in health complaints after removal of amalgam fillings. *J Oral Rehab.* 2011 Nov;38(11):835-48.
88. Melchart D, Vogt S, Kohler W, Streng A, Weidenhammer W, Kremers L, et al. Treatment of health complaints attributed to amalgam. *J Dent Res.* 2008 Apr;87(4):349-53.
89. Weidenhammer W, Bornschein S, Zilker T, Eyer F, Melchart D, Hausteiner C. Predictors of treatment outcomes after removal of amalgam fillings: associations between subjective symptoms, psychometric variables and mercury levels. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010 Apr;38(2):180-9.
90. Barregard L, Trachtenberg F, McKinlay S. Renal effects of dental amalgam in children: the New England children's amalgam trial. *Environ Health Perspect.* 2008 Mar;116(3):394-9.
91. Bellinger DC, Daniel D, Trachtenberg F, Tavares M, McKinlay S. Dental amalgam restorations and children's neuropsychological function: the New England Children's Amalgam Trial. *Environ Health Perspect.* 2007 Mar;115(3):440-6.
92. Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, et al. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006 Apr 19;295(15):1775-83.
93. Bellinger DC, Trachtenberg F, Daniel D, Zhang A, Tavares MA, McKinlay S. A dose-effect analysis of children's exposure to dental amalgam and neuropsychological function: the New England Children's Amalgam Trial. *J Am Dent Assoc.* 2007 Sep;138(9):1210-6.
94. Bellinger DC, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. *J Dent Res.* 2008 May;87(5):470-4.
95. Shenker BJ, Maserejian NN, Zhang A, McKinlay S. Immune function effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *J Am Dent Assoc.* 2008 Nov;139(11):1496-505.
96. Bates MN, Fawcett J, Garrett N, Cutress T, Kjellstrom T. Health effects of dental amalgam exposure: a retrospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2004 Aug;33(4):894-902.
97. Daniels JL, Rowland AS, Longnecker MP, Crawford P, Golding J. Maternal dental history, child's birth outcome and early cognitive development. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007 Sep;21(5):448-57.
98. Dunsche A, Kastel I, Terheyden H, Springer IN, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol.* 2003 Jan;148(1):70-6.
99. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PG, Van Joost T, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol.* 2004 Dec;140(12):1434-8.
100. Lygre GB, Gjerdet NR, Bjorkman L. Patients' choice of dental treatment following examination at a specialty unit for adverse reactions to dental materials. *Acta Odontol Scand.* 2004 Oct;62(5):258-63.
101. Lygre GB, Gjerdet NR, Bjorkman L. A follow-up study of patients with subjective symptoms related to dental materials. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2005 Jun;33(3):227-34.
102. Pezelj-Ribaric S, Prpic J, Miletic I, Brumini G, Soskic MS, Anic I. Association between oral lichenoid reactions and amalgam restorations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Nov;22(10):1163-7.
103. Prochazkova J, Sterzl I, Kucerova H, Bartova J, Stejskal VD. The beneficial effect of amalgam replacement on health in patients with autoimmunity. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Jun;25(3):211-8.

104. Sterzl I, Prochazkova J, Hrdá P, Matucha P, Bartova J, Stejskal V. Removal of dental amalgam decreases anti-TPO and anti-Tg autoantibodies in patients with autoimmune thyroiditis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Dec;27 Suppl 1:25-30.
105. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Mar;95(3):291-9.
106. Watson GE, Evans K, Thurston SW, van Wijngaarden E, Wallace JM, McSorley EM, et al. Prenatal exposure to dental amalgam in the Seychelles Child Development Nutrition Study: associations with neurodevelopmental outcomes at 9 and 30 months. *Neurotoxicology.* 2012 Dec;33(6):1511-7.
107. Watson GE, Lynch M, Myers GJ, Shamlaya CF, Thurston SW, Zareba G, et al. Prenatal exposure to dental amalgam: evidence from the Seychelles Child Development Study main cohort. *J Am Dent Assoc.* 2011 Nov;142(11):1283-94.
108. Geier DA, Kern JK, Geier MR. A prospective study of prenatal mercury exposure from maternal dental amalgams and autism severity. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2009;69(2):189-97.
109. Hujoel PP, Lydon-Rochelle M, Bollen AM, Woods JS, Geurtsen W, del Aguila MA. Mercury exposure from dental filling placement during pregnancy and low birth weight risk. *Am J Epidemiol.* 2005 Apr 15;161(8):734-40.
110. Al-Saleh I, Al-Sedairi A, Elkhatib R. Effect of mercury (Hg) dental amalgam fillings on renal and oxidative stress biomarkers in children. *Sci Total Environ.* 2012 Aug 1;431:188-96.
111. Bjorkman L, Brokstad KA, Moen K, Jonsson R. Minor changes in serum levels of cytokines after removal of amalgam restorations. *Toxicol Lett.* 2012 Jun 1;211(2):120-5.
112. Dalen K, Lygre GB, Klove H, Gjerdet NR, Askevold E. Memory functions in persons with dental amalgam. *J Dentistry.* 2003 Sep;31(7):487-92.
113. Factor-Litvak P, Hasselgren G, Jacobs D, Begg M, Kline J, Geier J, et al. Mercury derived from dental amalgams and neuropsychologic function. *Environ Health Perspect.* 2003 May;111(5):719-23.
114. Kingman A, Albers JW, Arezzo JC, Garabrant DH, Michalek JE. Amalgam exposure and neurological function. *Neurotoxicology.* 2005 Mar;26(2):241-55.
115. Lucchini R, Calza S, Camerino D, Carta P, Decarli A, Parrinello G, et al. Application of a latent variable model for a multicenter study on early effects due to mercury exposure. *Neurotoxicology.* 2003 Aug;24(4-5):605-16.
116. Rothwell JA, Boyd PJ. Amalgam dental fillings and hearing loss. *Int J Audiol.* 2008 Dec;47(12):770-6.
117. Ursinyova M, Uhnakova I, Serbin R, Masanova V, Husekova Z, Wsolova L. The relation between human exposure to mercury and thyroid hormone status. *Biol Trace Elem Res.* 2012 Sep;148(3):281-91.
118. Ye X, Qian H, Xu P, Zhu L, Longnecker MP, Fu H. Nephrotoxicity, neurotoxicity, and mercury exposure among children with and without dental amalgam fillings. *Int J Hyg Environ Health.* 2009 Jul;212(4):378-86.
119. Bates MN. Mercury amalgam dental fillings: an epidemiologic assessment. *Int J Hyg Environ Health.* 2006 Jul;209(4):309-16.
120. Clarkson TW, Magos L, Myers GJ. The toxicology of mercury--current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med.* 2003 Oct 30;349(18):1731-7.
121. Clifton JC, 2nd. Mercury exposure and public health. *Pediatr Clin North Am.* 2007 Apr;54(2):237-69, viii.
122. Martin MD, Woods JS. The safety of dental amalgam in children. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Nov;5(6):773-81.
123. Osborne JW. Safety of dental amalgam. *J Esthet Restor Dent.* 2004;16(6):377-88.
124. Bangsi D, Ghadirian P, Ducic S, Morisset R, Ciccocioppo S, McMullen E, et al. Dental amalgam and multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol.* 1998 Aug;27(4):667-71.

125. Casetta I, Invernizzi M, Granieri E. Multiple sclerosis and dental amalgam: case-control study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology*. 2001 May;20(2):134-7.
126. McGrother CW, Dugmore C, Phillips MJ, Raymond NT, Garrick P, Baird WO. Multiple sclerosis, dental caries and fillings: a case-control study. *Br Dent J*. 1999 Sep 11;187(5):261-4.
127. Ahlqvist M, Bengtsson C, Lapidus L. Number of amalgam fillings in relation to cardiovascular disease, diabetes, cancer and early death in Swedish women. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993;21(1):40-4.
128. Barregard L, Svalander C, Schuz A, Westberg G, Sallsten G, Blohme I, et al. 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(11):867-71.
129. Biernat H, Elias SA, Wermuth L, Cleary D, De Oliveira Santos EC, Jorgensen PJ, et al. Tremor frequency patterns in mercury vapor exposure, compared with early Parkinson's disease and essential tremor. *Neurotoxicology*. 1999;20(6):945-52.
130. Bjorkman L, Pedersen NL, Lichtenstein P. Physical and mental health related to dental amalgam fillings in Swedish twins. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1996;24(4):260-7.
131. Boyd ND, Benediktsson H, Vimy MJ, Hooper DE, Lorscheider FL. Mercury from dental 'silver' tooth fillings impairs sheep kidney function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1991;261(4 30-4):R1010-R4.
132. Craelius W. Comparative epidemiology of multiple sclerosis and dental caries. *J Epidemiol Community Health*. 1978;32(3):155-65.
133. Eti S, Weisman R, Hoffman R, Reidenberg MM. Slight renal effect of mercury from amalgam fillings. *Pharmacol Toxicol*. 1995;76(1):47-9.
134. Herrstrom P, Hogstedt B, Aronson S, Holmen A, Rastam L. Acute glomerulonephritis, Henoch-Schonlein purpura and dental amalgam in Swedish children: A case-control study. *Sci Total Environ*. 1996;191(3):277-82.
135. Herrstrom P, Hogstedt B, Holthuis N, Schutz A, Rastam L. Allergic disease, immunoglobulins, exposure to mercury and dental amalgam in Swedish adolescents. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997;69(5):339-42.
136. Herrstrom P, Holmen A, Karlsson A, Raihle G, Schutz A, Hogstedt B. Immune factors, dental amalgam, and low-dose exposure to mercury in Swedish adolescents. *Arch Environ Health*. 1994;49(3):160-4.
137. Herrstrom P, Schutz A, Raihle G, Holthuis N, Hogstedt B, Rastam L. Dental amalgam, low-dose exposure to mercury, and urinary proteins in young Swedish men. *Arch Environ Health*. 1995;50(2):103-7.
138. Ingalls TH. Epidemiology, etiology, and prevention of multiple sclerosis. Hypothesis and fact. *Am J Forensic Med Pathol*. 1983;4(1):55-61.
139. Lund JP, Mojon P, Pho M, Feine JS. Alzheimer's disease and edentulism [1]. *Age and Ageing*. 2003;32(2):228-9.
140. Nylander M, Friberg L, Lind B. Mercury concentrations in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings. *Swed Dent J*. 1987;11(5):179-87.
141. Pang BK, Freeman S. Oral lichenoid lesions caused by allergy to mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis*. 1995;33(6):423-7.
142. Pelletier L, Rossert J, Pasquier R, Vial MC, Druet P. Role of CD8+ T cells in mercury-induced autoimmunity or immunosuppression in the rat. *Scand J Immunol*. 1990;31(1):65-74.
143. Sandborgh-Englund G, Nygren AT, Ekstrand J, Elinder CG. No evidence of renal toxicity from amalgam fillings. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1996;271(4 40-4):R941-R5.
144. Saxe SR, Snowdon DA, Wekstein MW, Henry RG, Grant FT, Donegan SJ, et al. Dental amalgam and cognitive function in older women: findings from the Nun Study. *J Am Dent Assoc*. 1995;126(11):1495-501.
145. Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ, Henry RG, Cornett CR, Snowdon DA, et al. Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *J Am Dent Assoc*. 1999;130(2):191-9.

146. Schuurs AHB. Reproductive toxicity of occupational mercury. A review of the literature. *Journal of Dentistry*. 1999;27(4):249-56.
147. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: A case-control study in Germany. *Neurology*. 1996;46(5):1275-84.
148. Sibirud RL, Kienholz E. Evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in multiple sclerosis. *Sci Total Environ*. 1994;142(3):191-205.
149. 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 Jun;57(3):168-74.
150. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*. 2004;114(3):584-91.
151. DeRouen TA, Leroux BG, Martin MD, Townes BD, Woods JS, LeitvEo J, et al. Issues in design and analysis of a randomized clinical trial to assess the safety of dental amalgam restorations in children. *Control Clin Trials*. 2002;23(3):301-20.
152. Geier DA, Geier MR. A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: A follow-up analysis. *Med Sci Monit*. 2005;11(4):CR160-CR70.
153. Holmes AS, Blaxill MF, Haley BE. Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *Int J Toxicol*. 2003;22(4):277-85.
154. Immunization Safety Review Committee. Institute of medicine of the national academics: Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Washington DC: The National Academic Press; 2004.
155. Ip P, Wong V, Ho M, Lee J, Wong W. Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: Case-control study. *J Child Neurol*. 2004;19(6):431-4.
156. Leroux BG, Mancil LA, DeRouen TA. A sequential design for studies with repeated measures on multiple outcomes. *Control Clin Trials*. 1997;18.
157. McKinlay SM. The Children's Amalgam Trial: Design and methods. *Control Clin Trials*. 2003;24(6):795-814.
158. Needleman HL. Mercury in dental amalgam - A neurotoxic risk? *JAMA*. 2006;295(15):1835-6.
159. O'Brien PC. Procedures for comparing samples with multiple endpoints. *Biometrics*. 1984;40(4):1079-87.
160. Parker S, Todd J, Schwartz B, Pickering L. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: A critical review of published original data [17]. *Pediatrics*. 2005;115(1):200.
161. Bagedahl-Strindlund M, Illie M, Furhoff AK, Tomson Y, Larsson KS, Sandborgh-Englund G, et al. A multidisciplinary clinical study of patients suffering from illness associated with mercury release from dental restorations: Psychiatric aspects. *Acta Psych Scand*. 1997;96(6):475-82.
162. Bratel J, Haraldson T, Meding B, Yontchev E, Ohman SC, Ottosson JO. Potential side effects of dental amalgam restorations: (I). An oral and medical investigation. *Eur J Oral Sci*. 1997;105(3):234-43.
163. Bratel J, Haraldson T, Ottosson JO. Potential side effects of dental amalgam restorations: (II). No relation between mercury levels in the body and mental disorders. *Eur J Oral Sci*. 1997;105(3):244-50.
164. Henningsson M, Sundbom E. Defensive characteristics in individuals with amalgam illness as measured by the percept-genetic method Defense Mechanism Test. *Acta Odontol Scand*. 1996;54(3):176-81.
165. Alanko K, Kanerva L, Jolanki R, Kannas L, Estlander T. Oral mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis*. 1996;34(4):263-7.
166. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P, Pindborg JJ, Stangerup M. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;70(1):55-8.
167. Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *J Dentistry*. 1996;24(1-2):41-5.

168. Finne K, Goransson K, Winckler L. Oral lichen planus and contact allergy to mercury. *Int J Oral Surg.* 1982;11(4):236-9.
169. Henriksson E, Mattsson U, Hv•kansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontol.* 1995;22(4):287-94.
170. Ibbotson SH, Speight EL, Macleod RI, Smart ER, Lawrence CM. The relevance and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol.* 1996;134(3):420-3.
171. James J, Ferguson MM, Forsyth A, Tulloch N, Lamey PJ. Oral lichenoid reactions related to mercury sensitivity. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1987;25(6):474-80.
172. Koch P, Bahmer FA. Oral lichenoid lesions, mercury hypersensitivity and combined hypersensitivity to mercury and other metals: Histologically-proven reproduction of the reaction by patch testing with metal salts. *Contact Dermatitis.* 1995;33(5):323-8.
173. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: A clinical, allergological, and histologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3):422-30.
174. Laine J, Kalimo K, Forsell H, Happonen RP. Resolution of oral lichenoid lesions after replacement of amalgam restorations in patients allergic to mercury compounds. *Br J Dermatol.* 1992;126(1):10-5.
175. Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis.* 1997;36(3):141-6.
176. Laine J, Konttinen YT, Beliaev N, Happonen RP. Immunocompetent cells in amalgam-associated oral lichenoid contact lesions. *J Oral Pathol Med.* 1999;28(3):117-21.
177. Laine J, Happonen RP, Vainio O, Kalimo K. In vitro lymphocyte proliferation test in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity reactions to dental amalgam. *J Oral Pathol Med.* 1997;26(8):362-6.
178. Lind PO, Hurlen B, Lyberg T, Aas E. Amalgam-related oral lichenoid reaction. *Scand J Dent Res.* 1986;94(5):448-51.
179. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Amalgam-associated oral lichenoid reactions Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81(4):459-65.
180. Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Dent Res.* 1994;102(4):216-22.
181. Skoglund A, Egelrud T. Hypersensitivity reactions to dental materials in patients with lichenoid oral mucosal lesions and in patients with burning mouth syndrome. *Scand J Dent Res.* 1991;99(4):320-8.
182. Smart ER, Macleod RI, Lawrence CM. Resolution of lichen planus following removal of amalgam restorations in patients with proven allergy to mercury salts: a pilot study. *Br Dent J.* 1995;178(3):108-12.

Annexe III – Liste des fabricants sollicités pour l'enquête

- Les fabricants mettant sur le marché français des amalgames dentaires et sollicités lors de l'enquête de l'ANSM sont les suivants (14):

Ato Zizine	Bisico	Cavex	CFPM	Coltène Whaledent
Dentsply	Elsodent	Henry Schein	Ivoclar Vivadent	Kerr
Nordiska	Septodont	SDI	SS White	

- Les fabricants mettant sur le marché français produits d'obturation dentaires en technique directe autres que l'amalgame et sollicités lors de l'enquête de l'ANSM sont les suivants (26) :

Apol	Ato Zizine	Bisico	Cavex	CFPM
Coltène Whaledent	Dentsply	Elsodent	GC	Henry Schein
Heraeus Kulzer	Itena	Ivoclar Vivadent	Kerr	Kuraray
Pierre Roland	Saremco	SD2	SDI	Septodont
Shofu	Sun Medical	Tokuyama	3M Espe	Ultradent
Voco				

Annexe IV - Questionnaire enquête Fabricants

I. Informations générales

Informations Générales Fabricant/Mandataire/Distributeur		
Coordonnées du Fabricant : <i>Au sens de la Directive 93/42/CEE</i>	Nom et adresse postale de l'entreprise	
	Téléphone	
	Fax	
	Courriel	
	Site internet	
Contact sur le territoire Français ou intracommunautaire Statut : Fabricant : <input type="checkbox"/> Mandataire : <input type="checkbox"/> Distributeur : <input type="checkbox"/>	Nom et adresse postale de l'entreprise	
	Nom du contact réglementaire	
	Fonction	
	Téléphone	
	Fax	
	Courriel	
	Site internet	

II. Informations concernant les matériaux de restaurations directes

Les informations demandées concernent uniquement les matériaux de restauration directe, utilisés pour l'obturation définitive des cavités des dents postérieures. Deux catégories de matériaux sont visées : les amalgames au mercure (Hg) et ses alternatives utilisées dans une même indication.

Dans la suite de l'enquête, remplir une fiche par produit mis sur le marché français.

Note :

Conformément à l'article R.5212-21 et sans préjudice de l'article L.5212-2 du code de la santé publique, l'Afssaps est tenue de garder confidentielles les informations transmises dans le cadre de cette enquête.

FICHE PRODUIT : AMALGAME AU MERCURE

Remplir une fiche par produit mis sur le marché français (faire des copies du tableau si besoin).

Informations générales produit	
Nom commercial du produit	
Date de 1 ^{ère} mise sur le marché français	
Date d'obtention du marquage CE en vigueur	<i>Joindre copie des certificats en vigueur</i>
Nom de l'Organisme Notifié / numéro	
Classe du Dispositif Médical suivant l'annexe IX de la Directive 93/42/CEE et règle de classification	
Documentation commerciale et technique	<i>Fournir un exemplaire de la notice d'instruction, de l'étiquetage et de la documentation commerciale.</i>
Indications de la notice d'instruction	
Composition de la poudre d'alliage (<i>% en masse</i>)	Ag : Sn : Cu : Zn : Autre :
Ratio Masse Hg/Masse alliage	

Informations sur les ventes – Marché français					
	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre d'unités vendues par an (capsules)					
Si disponible, masse de mercure correspondante (kg)					

FICHE PRODUIT : ALTERNATIF A L'AMALGAME AU MERCURE

Remplir une fiche par produit mis sur le marché français (faire des copies du tableau si besoin).
 Concerne les produits remplaçant l'amalgame dans une de ses indications.

Informations générales produit	
Nom commercial du produit	
Date de 1 ^{ère} mise sur le marché français	
Date d'obtention du marquage CE en vigueur	<i>Joindre copie des certificats en vigueur</i>
Nom de l'Organisme Notifié / numéro	
Classe du Dispositif Médical suivant l'annexe IX de la Directive 93/42/CEE et règle de classification	
Documentation commerciale et technique	<i>Fournir un exemplaire de la notice d'instruction, de l'étiquetage et de la documentation commerciale.</i>
Indications de la notice d'instruction	
Type de matériaux	<input type="checkbox"/> Résine composite polymérisable <input type="checkbox"/> Verre ionomère traditionnel <input type="checkbox"/> Verre ionomère modifié (préciser): <input type="checkbox"/> Compomères <input type="checkbox"/> Autre (préciser) :
Composition détaillée et exhaustive (% en masse)	
Présence de bisphénol A ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Données cliniques		
Sur quelles données l'évaluation clinique est-elle fondée ? (conformément à l'Exigence Essentielle 6bis de la Directive 93/42/CEE)	<input type="checkbox"/> Essais cliniques spécifiques	<i>Joindre une synthèse des résultats et la conclusion du rapport d'évaluation.</i>
	<input type="checkbox"/> Littérature scientifique pertinente actuellement disponible	
	<input type="checkbox"/> Equivalence à un produit existant	
Quelle est la durée de vie estimée d'une obturation réalisée avec ce produit ?		<i>Indiquer la nature de données utilisées</i>
Surveillance après mise sur le marché du dispositif médical		
Quels sont les risques, patients et professionnels dentaires, identifiés dans la notice ?		
Si parmi ces risques il y a des réactions allergiques, indiquer :	Quelles réactions sont les plus fréquentes chez les patients et chez les professionnels dentaires	
	Quels composants sont à l'origine des réactions	
	Quelle est votre estimation du taux de réactions allergiques chez les patients et chez les professionnels dentaires.	

Informations sur les ventes – Marché français						
		2007	2008	2009	2010	2011
Nombre d'unités vendues par an	Capsules unidoses					
	Seringues					

Recommandations, à l'attention des professionnels de santé, à respecter lors de l'utilisation des amalgames dentaires

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) réaffirme, suite à la commission de prévention des risques du 23 octobre 2014, sa volonté de voir diminuer de façon importante l'utilisation des amalgames à base de mercure dans le cadre du traitement de la carie dentaire.

Elle précise ainsi les situations cliniques particulières dans lesquelles ces matériaux d'obturation peuvent avoir une place.

L'information complète du patient concernant les différents matériaux d'obturation disponibles est indispensable avant la réalisation de toute restauration à base d'amalgame.

Il importe d'autre part de rappeler ci-après un certain nombre de précautions d'emploi à destination des chirurgiens-dentistes.

Nécessité de limiter l'utilisation des amalgames dentaires contenant du mercure à des situations listées, limitées et justifiées :

- L'amalgame dentaire est un matériau adapté pour la restauration des dents permanentes postérieures (molaires et prémolaires) en cas de prévalence carieuse élevée et de lésions multiples et étendues.
- L'amalgame dentaire peut également être utilisé en cas d'impossibilité de mise en place d'un champ opératoire étanche (digue dentaire) pour réaliser un soin par technique adhésive en méthode directe, notamment pour les lésions étendues.

Situations où le recours à l'amalgame n'est pas justifié :

- Les amalgames dentaires ne doivent pas être utilisés chez des patients ayant des antécédents d'allergie au mercure avérés et identifiés par des tests épicutanés.
- Les amalgames dentaires sont, par précaution, contre-indiqués chez les patients dont le rein est fragilisé par des antécédents d'atteinte de leur fonction rénale.

Mesures de précaution à prendre en compte dans certaines situations :

- **Grossesse** : la dépose des amalgames dentaires doit être évitée, chez la femme enceinte et chez la femme allaitante. Le praticien évaluera en fonction de chaque situation clinique la nécessité de la pose d'un amalgame plutôt que celle d'un matériau adhésif.
- **Allaitement** : la présence d'amalgame dentaire chez la mère n'est pas une contre-indication à l'allaitement.
- **Polymétallisme** : la mise en place d'amalgames au contact direct ou indirect d'éléments en alliage de métaux précieux, d'ancrages en laiton doré (de type screw-post) ou d'autres restaurations métalliques doit être évitée.
- **Lésions lichénoïdes** : la présence de lésions lichénoïdes localisées au contact direct d'amalgames peut justifier la dépose d'obturations par ailleurs satisfaisantes.
- **Dents temporaires** : pour la restauration des dents temporaires, les amalgames dentaires ne sont indiqués qu'en toute dernière intention.
- **Blanchiment dentaire** : il est fortement déconseillé d'effectuer des éclaircissements sur les dents obturées par des amalgames.

Règles de bonnes pratiques à respecter au cabinet dentaire :

- Les amalgames dentaires doivent être utilisés sous un conditionnement en capsules pré-dosées¹.
- 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 (digue dentaire).
- Les règles d'hygiène et les bonnes pratiques relatives à l'utilisation des amalgames dentaires doivent être respectées afin de limiter autant que possible la concentration de mercure dans l'atmosphère des cabinets dentaires².

Mesures de traçabilité et de surveillance :

- Il est recommandé aux chirurgiens-dentistes de noter dans le dossier des patients la marque et, si cela est possible, le numéro de lot des amalgames mis en place et de tenir ces références à disposition des patients qui le demandent et de l'ANSM.
- 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 toute survenue d'un incident ou risque d'incident grave lors de l'utilisation d'un dispositif médical :
[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effetindesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effetindesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/(offset)/0)

En parallèle, veiller à toujours informer le patient en amont de la réalisation de l'acte conservateur :

- Il est nécessaire d'informer le patient de façon complète concernant le choix du matériau d'obturation, et les bénéfices et risques connus liés à ces techniques de restauration.

Conclusion :

Il est important de poursuivre et d'intensifier une politique de prévention, de promotion des règles d'hygiène bucco-dentaire, et de traitement précoce de la carie dentaire dans l'ensemble de la population. Les moyens de prévention de la pathologie carieuse doivent ainsi être rappelés systématiquement aux patients.

Il est également rappelé que l'ANSM souhaite voir diminuer de façon importante l'utilisation des amalgames à base de mercure dans le cadre du traitement de la carie dentaire. Ces matériaux d'obturation doivent ainsi être réservés à des situations cliniques particulières et bien limitées.

¹ En application de la décision du 14/12/2000 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.

² Voir notamment l'Arrêté du 30 mars 1998 relatif à l'élimination des déchets d'amalgame issus des cabinets dentaires (JO 07/04/1998).

Lire aussi :

- Stratégies de prévention de la carie dentaire, Haute Autorité de Santé (Mars 2010)
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/corriges_synthese_carie_dentaire_version_postcollege-10sept2010.pdf
- Convention de Minamata sur le mercure (Janvier 2013) :
http://www.mercuryconvention.org/Portals/11/documents/conventionText/Minamata%20Convention%20on%20Mercury_f.pdf

Informations à l'attention des patients sur les amalgames dentaires

La carie est une pathologie dentaire qui, sans traitement, crée une cavité à l'intérieur de la dent. La survenue d'une carie peut être évitée par des moyens simples : brossage des dents après chaque repas avec un dentifrice fluoré, alimentation équilibrée, consultation de votre chirurgien-dentiste une fois par an. La carie peut être traitée par différents matériaux d'obturation. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) réaffirme sa volonté de voir diminuer de façon importante l'utilisation des amalgames à base de mercure, matériau d'obturation utilisé dans le cadre du traitement de la carie dentaire. Elle précise ainsi les situations cliniques particulières dans lesquelles l'amalgame dentaire peut encore avoir une place.

Quand mettre en place un amalgame ?

L'amalgame dentaire (« plombage ») est un matériau à base de mercure utilisé par le chirurgien-dentiste pour traiter la carie sur les dents définitives postérieures (molaires et prémolaires) dans le cadre de lésions multiples et étendues. Il existe également d'autres matériaux sans mercure. Votre dentiste vous renseignera sur les différents matériaux disponibles.

Quand ne pas mettre en place un amalgame ?

L'ANSM a identifié certaines situations cliniques pour lesquelles la pose d'amalgame est contre-indiquée, compte tenu des données actuelles sur le sujet :

- Chez les patients souffrant de certaines pathologies rénales, en application du principe de précaution.
- Chez des patients ayant des antécédents connus d'allergie au mercure.

Veillez à signaler tout antécédent de problème de santé à votre chirurgien-dentiste.

Mises en gardes particulières :

Certaines situations cliniques nécessitent une vigilance particulière :

- Grossesse et allaitement : la nécessité de pose ou de dépose d'amalgame pendant la grossesse ou l'allaitement sera évaluée par votre chirurgien-dentiste en fonction de la situation clinique. Chez la mère portant des amalgames, l'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué.
- Dents temporaires (« dents de lait ») : la restauration des dents temporaires avec des amalgames au mercure ne se justifie que dans certains cas très particuliers que votre chirurgien-dentiste vous précisera.
- Blanchiment dentaire : il est fortement déconseillé d'effectuer des éclaircissements sur les dents obturées par des amalgames.

Information et surveillance :

- Lors d'un soin dentaire, votre praticien vous informera sur les différents matériaux disponibles, l'existence d'alternatives aux amalgames dentaires ainsi que sur les risques et bénéfices pour chacun de ces matériaux.
- Les références de l'amalgame dentaire mis en place seront conservées dans votre dossier et tenues à votre disposition par votre chirurgien-dentiste.
- N'hésitez pas à signaler à votre chirurgien-dentiste tout effet indésirable qui surviendrait à la suite de la pose d'un amalgame ou de tout autre matériau d'obturation. Les patients et les associations de patients agréées peuvent signaler tout effet indésirable à l'ANSM dans le cadre des déclarations de matériovigilance.
[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi(offset)/0)

Conclusion :

Outre la restriction nécessaire d'utilisation des amalgames dentaires à base de mercure, il est important de respecter les règles d'hygiène bucco-dentaire recommandées par les professionnels de santé et de consulter régulièrement un dentiste afin de traiter la carie dentaire de façon précoce. Il est également rappelé que les amalgames sont utilisés uniquement dans certaines situations cliniques bien limitées qui seront appréciées par le chirurgien-dentiste.

Lire aussi :

- Stratégies de prévention de la carie dentaire, Haute Autorité de Santé (Mars 2010)
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_991247/fr/strategies-de-prevention-de-la-carie-dentaire