

## Contribution au rapport du SCHER (2013) par NAMD

Question 1: Are mercury releases caused by the use of dental amalgam a risk to the environment? The fate of mercury released from dental clinics as well as the fate of mercury released to air, water and soil from fillings placed in patients should be taken into account

Les estimations les plus pessimistes (worst scenario) doivent être prises en compte dans le calcul de l'imprégnation des poissons. En effet :

1) Une partie de la population (en particulier les forts consommateurs de régions côtières, et parmi eux des femmes enceintes et des enfants) dépasse la TWI\* ; or, il est indispensable de protéger l'ensemble de la population.

2) Les expositions aux différentes espèces de mercure se cumulent. Or le « pire scénario » sévit dans les pays où la situation est la plus critique quant à l'exposition au mercure dentaire, comme en France et en Pologne (consommateurs à eux deux de la moitié du mercure dentaire, première source d'exposition\*\*). Si elle se veut protectrice pour tous, l'évaluation des risques doit reposer sur les données les plus inquiétantes et non sur les valeurs « moyennes ».

\* INRA, AFSSA. Etude des Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments traces, PolluantS et Oméga 3. 2006.

\*\* BIOIS

Question 2: Is it scientifically justified to conclude that mercury in dental amalgam could cause serious effects on human health due to mercury releases into the environment?

Le SCHER ne tient pas compte d'un problème de santé publique majeur, en partie induit par la pollution d'origine dentaire : la résistance bactérienne aux antibiotiques. L'OMS (mai 2013) rappelle que les résistances aux antimicrobiens augmentent la morbidité comme la mortalité et qu'elles élèvent en conséquence le coût des dépenses de santé. **On observe aujourd'hui une augmentation extrêmement préoccupante de ces résistances** : 3,7 % des nouveaux cas de tuberculose sont multirésistants ; de nombreuses infections nosocomiales sont provoquées par des bactéries hautement résistantes telles que *S. aureus* résistant à la méthicilline ou des bactéries Gram négatives communes (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) multirésistantes. En France, l'Inserm estime que le cas le plus préoccupant, en ville comme à l'hôpital, est celui des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (*E. coli* ou *K. pneumoniae*).

Le mercure est identifié depuis plus de 50 ans comme un vecteur de l'antibiorésistance et l'on compte aujourd'hui de nombreuses références dans *Medline* sur ce sujet. On a commencé à s'intéresser dans les années 1960 à la résistance de *S. aureus* à la fois à certains antibiotiques et au mercure, en milieu hospitalier [Dyke 1967, Rosendal 1981]. Cette résistance multiple a bientôt été rencontrée dans d'autres milieux et pour d'autres espèces de bactéries : *E. coli* [Grewal 1999], *Citrobacter* [Nakahara 1984], *K. pneumoniae* [Nakahara 1978], *S. typhimurium* [Makino 1981] et d'autres espèces encore [Ferreira da Silva 2007, Cabarello-Flores 2012, Resende 2012]. Assez vite, on a avancé puis confirmé l'hypothèse selon laquelle **c'est l'utilisation du mercure qui induit l'antibiorésistance** [Hall 1970, Joly 1975, Poiata 2000].

Selon le rapport BIOIS (2012), en Europe, **le mercure dentaire contamine chaque année :**

- **l'air** (3,5 tonnes issues des cabinets dentaires + 2 tonnes issues des bouches des porteurs + 6 tonnes issues des boues d'épuration + 4,5 tonnes de déchets + 3 tonnes venant des crémations = **19 tonnes**)
- **l'eau** (1 tonne issue des usines de traitement des eaux usées + 1 tonne provenant des boues d'épuration + 1 tonne de déchets = **3 tonnes**)
- **le sol et les eaux souterraines** (8 tonnes provenant des boues d'épuration + 4 tonnes venant des enterrements + 8,5 tonnes de déchets = **20,5 tonnes**)

Or **l'induction de l'antibiorésistance dans l'environnement par la pollution au mercure a été clairement mise en évidence** [Timoney 1978, Rasmussen 1998, McArthur 2000, Ball 2007]. Deux récentes études viennent souligner l'urgence de cette problématique :

1) Meredith *et al.* [2012] ont montré que **la bioaccumulation de mercure dans les poissons (telle que celle induite par le mercure dentaire selon l'expertise du SCHER) peut conduire à une accumulation de bactéries résistantes au mercure et aux antibiotiques, même en l'absence de source d'émission de mercure ponctuelle.**

2) Même si la part d'antibiorésistance induite par le mercure est inquantifiable, il faut se garder d'imaginer que le phénomène resterait marginal. Skurmik *et al.* [2010] ont comparé une population française métropolitaine (exposée aux antibiotiques et sans exposition importante au mercure) à une population amérindienne de Guyane française (peu exposée aux antibiotiques, très exposée au mercure) : c'est la flore bactérienne des Amérindiens qui contient le plus d'*e. coli* résistantes aux antibiotiques.

L'amalgame dentaire pourrait également induire une résistance aux antibiotiques dans la flore intestinale du porteur ; de solides travaux soutiennent cette hypothèse [Summers 1993, Edlund 1996, Wireman 1997, Ready 2007]. Il s'agit là encore d'un problème de santé publique en raison de la dissémination de ces bactéries résistantes *via* les eaux usées.

On dispose donc aujourd'hui d'éléments concordants pour affirmer que le mercure dentaire constitue un danger, facilement éliminable, du point de vue de la résistance aux antibiotiques – problème de santé publique éminemment préoccupant.

### Question 3: Comparison of environmental risk from the use of mercury in dental amalgam and the use of alternatives without mercury

Le seul danger qui ait été identifié dans les matériaux dentaires alternatifs est le bisphénol A (BPA). Son empreinte environnementale est toutefois nettement moindre que celle du mercure puisque le BPA n'est ni biopersistant, ni bioaccumulable.

Plusieurs résines et l'ensemble des ciments verres ionomères ne contiennent pas de BPA. Même si les données scientifiques manquent pour affirmer leur innocuité, leur usage doit être préféré à celui de matériaux dont les dangers ont été clairement identifiés.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ajello F, Emanuele MC. **Mercury and antibiotic resistance in clinically significant E. coli isolates.** Microbiologica. 1987 Jan;10(1):63-71.
- Ball MM, Carrero P, Castro D, Yarzabal LA. **Mercury resistance in bacterial strains isolated from tailing ponds in a gold mining area near El Callao (Bolívar State, Venezuela).** Curr Microbiol. 2007 Feb;54(2):149-54.
- Caballero-Flores GG, Acosta-Navarrete YM, Ramírez-Díaz MI, Silva-Sánchez J, Cervantes C. **Chromate-resistance genes in plasmids from antibiotic-resistant nosocomial enterobacterial isolates.** FEMS Microbiol Lett. 2012 Feb;327(2):148-54.
- Caudry SD, Stanisich VA. **Incidence of antibiotic-resistant Escherichia coli associated with frozen chicken carcasses and characterization of conjugative R plasmids derived from such strains.** Antimicrob Agents Chemother. 1979 Dec;16(6):701-9.
- Chiu HH, Shieh WY, Lin SY, Tseng CM, Chiang PW, Wagner-Döbler I. **Alteromonas tagae sp. nov. and Alteromonas simiduii sp. nov., mercury-resistant bacteria isolated from a Taiwanese estuary.** Int J Syst Evol Microbiol. 2007 Jun;57(Pt 6):1209-16.
- Coleman DC, Pomeroy H, Estridge JK, Keane CT, Cafferkey MT, Hone R, Foster TJ. **Susceptibility to antimicrobial agents and analysis of plasmids in gentamicin- and methicillin-resistant Staphylococcus aureus from Dublin hospitals.** J Med Microbiol. 1985 Oct;20(2):157-67.
- da Silva VL, Caçador NC, da Silva Cdos S, Fontes CO, Garcia GD, Nicoli JR, Diniz CG. **Occurrence of multidrug-resistant and toxic-metal tolerant enterococci in fresh feces from urban pigeons in Brazil.** Microbes Environ. 2012;27(2):179-85.
- Deredjian A, Colinon C, Brothier E, Favre-Bonté S, Cournoyer B, Nazaret S. **Antibiotic and metal resistance among hospital and outdoor strains of Pseudomonas aeruginosa.** Res Microbiol. 2011 Sep;162(7):689-700.
- De Souza MJ, Nair S, Loka Bharathi PA, Chandramohan D. **Metal and antibiotic-resistance in psychrotrophic bacteria from Antarctic Marine waters.** Ecotoxicology. 2006 May;15(4):379-84.
- de Vicente A, Avilés M, Codina JC, Borrego JJ, Romero P. **Resistance to antibiotics and heavy metals of Pseudomonas aeruginosa isolated from natural waters.** J Appl Bacteriol. 1990 Jun;68(6):625-32.
- Du Bois SK, Davison AL, Pinney RJ. **Epidemiology and susceptibilities to mercury preservatives of staphylococci isolated from used eye-drops preserved with thiomersal.** J Pharm Pharmacol. 1995 Mar;47(3):193-6.
- Dyke KG, Richmond MH. **Occurrence of various types of penicillinase plasmid among 'hospital' staphylococci.** J Clin Pathol. 1967 Jan;20(1):75-9.
- Edlund C, Björkman L, Ekstrand J, Sandborgh-Englund G, Nord CE. **Resistance of the normal human microflora to mercury and antimicrobials after exposure to mercury from dental amalgam fillings.** Clin Infect Dis. 1996 Jun;22(6):944-50.
- Ferreira da Silva M, Vaz-Moreira I, Gonzalez-Pajuelo M, Nunes OC, Manaia CM. **Antimicrobial resistance patterns in Enterobacteriaceae isolated from an urban wastewater treatment plant.** FEMS Microbiol Ecol. 2007 Apr;60(1):166-76.
- Filali BK, Taoufik J, Zeroual Y, Dzairi FZ, Talbi M, Blaghen M. **Waste water bacterial isolates resistant to heavy metals and antibiotics.** Curr Microbiol. 2000 Sep;41(3):151-6.
- Grewal JS, Tiwari RP. **Resistance to metal ions and antibiotics in Escherichia coli isolated from foodstuffs.** J Med Microbiol. 1990 Aug;32(4):223-6.

- Grewal JS, Tiwari RP. **Resistance to antibiotics, metals, hydrophobicity and klebocinogeny of *Klebsiella pneumoniae* isolated from foods.** *Cytobios.* 1999;98(388):113-23.
- Groves DJ, Young FE. **Epidemiology of antibiotic and heavy metal resistance in bacteria: resistance patterns in staphylococci isolated from populations not known to be exposed to heavy metals.** *Antimicrob Agents Chemother.* 1975 May;7(5):614-21.
- Hall BM. **Distribution of mercury resistance among *Staphylococcus aureus* isolated from a hospital community.** *J Hyg (Lond).* 1970 Mar;68(1):111-9.
- Henriette C, Petittedemange E, Raval G, Gay R. **Mercuric reductase activity in the adaptation to cationic mercury, phenyl mercuric acetate and multiple antibiotics of a gram-negative population isolated from an aerobic fixed-bed reactor.** *J Appl Bacteriol.* 1991 Nov;71(5):439-44.
- Hermansson M, Jones GW, Kjelleberg S. **Frequency of antibiotic and heavy metal resistance, pigmentation, and plasmids in bacteria of the marine air-water interface.** *Appl Environ Microbiol.* 1987 Oct;53(10):2338-42.
- Hoff GE, Høiby N. ***Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis: antibiotic sensitivity and phage types during the latest decade. Investigation of the occurrence of protein A and some other properties of recently isolated strains in relation to the occurrence of precipitating antibodies.** *Acta Pathol Microbiol Scand B.* 1975 Jun;83(3):219-25.
- Huddleston JR, Zak JC, Jeter RM. **Antimicrobial susceptibilities of *Aeromonas* spp. isolated from environmental sources.** *Appl Environ Microbiol.* 2006 Nov;72(11):7036-42.
- Izumiya H, Sekizuka T, Nakaya H, Taguchi M, Oguchi A, Ichikawa N, Nishiko R, Yamazaki S, Fujita N, Watanabe H, Ohnishi M, Kuroda M. **Whole-genome analysis of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium T000240 reveals the acquisition of a genomic island involved in multidrug resistance via IS1 derivatives on the chromosome.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Feb;55(2):623-30.
- Joly B, Cluzel R. **[The role of heavy metals and their derivatives in the selection of antibiotics resistant gram-negative rods].** *Ann Microbiol (Paris).* 1975 Jul-Aug;126B(1):51-61.
- Lacey RW, Chopra I. **Genetic studies of a multi-resistant strain of *Staphylococcus aureus*.** *J Med Microbiol.* 1974 May;7(2):285-97.
- Lima-Bittencourt CI, Cursino L, Gonçalves-Dornelas H, Pontes DS, Nardi RM, Callisto M, Chartone-Souza E, Nascimento AM. **Multiple antimicrobial resistance in *Enterobacteriaceae* isolates from pristine freshwater.** *Genet Mol Res.* 2007 Sep 5;6(3):510-21.
- Makino S, Ishiguro N, Sato G, Seno N. **Change of drug resistance patterns and genetic properties of R plasmids in *Salmonella typhimurium* of bovine origin isolated from 1970 to 1979 in northern Japan.** *J Hyg (Lond).* 1981 Oct;87(2):257-69.
- McArthur JV, Tuckfield RC. **Spatial patterns in antibiotic resistance among stream bacteria: effects of industrial pollution.** *Appl Environ Microbiol.* 2000 Sep;66(9):3722-6.
- McIntosh D, Cunningham M, Ji B, Fekete FA, Parry EM, Clark SE, Zalinger ZB, Gilg IC, Danner GR, Johnson KA, Beattie M, Ritchie R. **Transferable, multiple antibiotic and mercury resistance in Atlantic Canadian isolates of *Aeromonas salmonicida* subsp. *salmonicida* is associated with carriage of an IncA/C plasmid similar to the *Salmonella enterica* plasmid pSN254.** *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jun;61(6):1221-8.
- Meredith MM, Parry EM, Guay JA, Markham NO, Danner GR, Johnson KA, Barkay T, Fekete FA. **Concomitant antibiotic and mercury resistance among gastrointestinal microflora of feral brook trout, *Salvelinus fontinalis*.** *Curr Microbiol.* 2012 Nov;65(5):575-82.
- Millar MR, Griffin N, Keyworth N. **Pattern of antibiotic and heavy-metal ion resistance in recent hospital isolates of *Staphylococcus aureus*.** *Epidemiol Infect.* 1987 Oct;99(2):343-7.

Nakahara H, Ishikawa T, Sarai Y, Kondo I, Kozukue H, Silver S. **Linkage of mercury, cadmium, and arsenate and drug resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa***. Appl Environ Microbiol. 1977 Apr;33(4):975-6.

Nakahara H, Ishikawa T, Sarai Y, Kondo I, Kozukue H. **Mercury resistance and R plasmids in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae***. Zentralbl Bakteriolog Orig A. 1977 May;238(1):51-8.

Nakahara H, Ishikawa T, Sarai Y, Kondo I, Kozukue H. **Mercury resistance and R plasmids in *Escherichia coli* isolated from clinical lesions in Japan**. Antimicrob Agents Chemother. 1977 Jun;11(6):999-1003.

Nakahara H, Ishikawa T, Sarai Y, Kondo I, Kozukue H. **Mercury resistance and R plasmids in *Escherichia coli* isolated from clinical lesions in Japan**. Antimicrob Agents Chemother. 1977 Jun;11(6):999-1003.

Nakahara H, Ishikawa T, Sarai Y, Kondo I, Kozukue H. **Survey of resistance to metals and antibiotics in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Japan**. Zentralbl Bakteriolog Orig A. 1978 Jan;240(1):22-9.

Nakahara H, Asakawa M, Yonekura I, Sato A, Ohshima K, Kitamura M, Kozukue H. **Survey of resistance to metals and volatilization activity of Hg-resistant R plasmids in *Citrobacter* isolated from clinical lesions in Japan**. Zentralbl Bakteriolog Mikrobiolog Hyg A. 1984 Aug;257(3):400-8.

Novo A, André S, Viana P, Nunes OC, Manaia CM. **Antibiotic resistance, antimicrobial residues and bacterial community composition in urban wastewater**. Water Res. 2013 Apr 1;47(5):1875-87.

Olson BH, Barkay T, Colwell RR. **Role of plasmids in mercury transformation by bacteria isolated from the aquatic environment**. Appl Environ Microbiol. 1979 Sep;38(3):478-85.

Osterblad M, Leistevuo J, Leistevuo T, Järvinen H, Pyy L, Tenovuori J, Huovinen P. **Antimicrobial and mercury resistance in aerobic gram-negative bacilli in fecal flora among persons with and without dental amalgam fillings**. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Nov;39(11):2499-502.

Paul TR, Venter A, Blaszczyk LC, Parr TR Jr, Labischinski H, Beveridge TJ. **Localization of penicillin-binding proteins to the splitting system of *Staphylococcus aureus* septa by using a mercury-penicillin V derivative**. J Bacteriol. 1995 Jul;177(13):3631-40.

Poiată A, Bădicuț I, Indreș M, Biro M, Buiuc D. **Mercury resistance among clinical isolates of *Escherichia coli***. Roum Arch Microbiol Immunol. 2000 Jan-Jun;59(1-2):71-9.

Rasmussen LD, Sørensen SJ. **The effect of longterm exposure to mercury on the bacterial community in marine sediment**. Curr Microbiol. 1998 May;36(5):291-7.

Rasmussen LD, Zawadzky C, Binnerup SJ, Oregaard G, Sørensen SJ, Kroer N. **Cultivation of hard-to-culture subsurface mercury-resistant bacteria and discovery of new merA gene sequences**. Appl Environ Microbiol. 2008 Jun;74(12):3795-803.

Ready D, Qureshi F, Bedi R, Mullany P, Wilson M. **Oral bacteria resistant to mercury and to antibiotics are present in children with no previous exposure to amalgam restorative materials**. FEMS Microbiol Lett. 2003 Jun 6;223(1):107-11.

Ready D, Pratten J, Mordan N, Watts E, Wilson M. **The effect of amalgam exposure on mercury- and antibiotic-resistant bacteria**. Int J Antimicrob Agents. 2007 Jul;30(1):34-9.

Resende JA, Silva VL, Fontes CO, Souza-Filho JA, Rocha de Oliveira TL, Coelho CM, César DE, Diniz CG. **Multidrug-resistance and toxic metal tolerance of medically important bacteria isolated from an aquaculture system**. Microbes Environ. 2012;27(4):449-55.

Roberts MC, Leroux BG, Sampson J, Luis HS, Bernardo M, Leitão J. **Dental amalgam and antibiotic- and/or mercury-resistant bacteria**. J Dent Res. 2008 May;87(5):475-9.

Rosdahl VT, Rosendal K. **Resistance to cadmium, arsenate and mercury among Danish strains of**

**Staphylococcus aureus isolated from cases of bacteraemia, 1957-74.** J Med Microbiol. 1980 Aug;13(3):383-91.

Rosendal K, Bang J, Rosdahl VT. **Gentamicin-resistant Staphylococcus aureus strains isolated in Denmark in 1979.** Acta Pathol Microbiol Scand B. 1981 Jun;89(3):185-91.

Sabry SA, Ghozlan HA, Abou-Zeid DM. **Metal tolerance and antibiotic resistance patterns of a bacterial population isolated from sea water.** J Appl Microbiol. 1997 Feb;82(2):245-52.

Skurnik D, Ruimy R, Ready D, Ruppe E, Bernède-Bauduin C, Djossou F, Guillemot D, Pier GB, Andremont A. **Is exposure to mercury a driving force for the carriage of antibiotic resistance genes?** J Med Microbiol. 2010 Jul;59(Pt 7):804-7.

Summers AO, Wireman J, Vimy MJ, Lorscheider FL, Marshall B, Levy SB, Bennett S, Billard L. **Mercury released from dental "silver" fillings provokes an increase in mercury- and antibiotic-resistant bacteria in oral and intestinal floras of primates.** Antimicrob Agents Chemother. 1993 Apr;37(4):825-34.

Timoney JF, Port J, Giles J, Spanier J. **Heavy-metal and antibiotic resistance in the bacterial flora of sediments of New York Bight.** Appl Environ Microbiol. 1978 Sep;36(3):465-72.

TURGEON F, DEVRIES J, THOMPSON AG. **THE USE OF THE MERCURY INHIBITION TEST IN THE RECOGNITION OF VIRULENT STRAINS OF STAPHYLOCOCCI IN A HOSPITAL ENVIRONMENT.** Can Med Assoc J. 1965 May 8;92:1017-20.

Vasishta R, Chhibber S, Saxena M. **Heavy metal resistance in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa.** Folia Microbiol (Praha). 1989;34(5):448-52.

WILLIS AT, JACOBS SI, GOODBURN GM. **Observations on multiple-antibiotic-resistant epidemic strains of Staphylococcus aureus.** Lancet. 1963 Jul 13;2(7298):67-8

Wireman J, Liebert CA, Smith T, Summers AO. **Association of mercury resistance with antibiotic resistance in the gram-negative fecal bacteria of primates.** Appl Environ Microbiol. 1997 Nov;63(11):4494-503.