

Annexe 2

Contribution à « Mercury INC1 », Stockholm, 7-11 juin 2010

**Le mercure dentaire, probable déterminant majeur
impliqué dans la maladie d'Alzheimer**

**Dental mercury, likely major determining factor
involved with Alzheimer's disease**

Marie GROSMAN¹ et André PICOT²

Résumé

Véritable fléau sanitaire dans les pays développés, la maladie d'Alzheimer est en passe de devenir une pandémie mondiale. La flambée de cette épidémie ne peut s'expliquer uniquement par le vieillissement de la population et pourrait, dans les futures décennies, mettre en péril les systèmes de protection sociale.

Si les causes de cette pathologie restent encore largement méconnues, des études épidémiologiques démontrent l'importance de facteurs environnementaux, dont les effets sont modulés par la présence de gènes de susceptibilité à la maladie. De nombreuses publications mettent notamment en évidence l'implication du mercure élémentaire, dont les amalgames dentaires constituent la source majeure. En effet, des expérimentations mettent en évidence que le mercure inorganique induit dans le cerveau des perturbations comparables à celles observées chez les malades d'Alzheimer. Plusieurs mécanismes expliquant ces perturbations sont désormais clairement identifiés : déstructuration du cytosquelette neuronal, induction d'une agression oxydante, inhibition de l'activité d'enzymes jouant un rôle vital dans le fonctionnement cérébral, action sur le métabolisme d'un neuromédiateur, le glutamate, etc.

La recherche doit par conséquent s'orienter davantage vers l'étiologie de cette maladie, et non seulement vers la mise au point de thérapies médicamenteuses ou vaccinales. Ce n'est qu'en appliquant rapidement le principe de précaution qu'on pourra réduire l'exposition de la population au mercure et aux autres substances neurotoxiques, et ainsi retarder le vieillissement cérébral.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, mercure, amalgames dentaires, interactions gènes-environnement, prévention.

Abstract

Seen as a real sanitary curse in developed countries, Alzheimer's disease is about to create pandemonium on a worldwide scale. The outburst of this epidemic cannot only be explained by the ageing population and could, in decades to come, severely jeopardize the social security systems.

The causes of this pathology are still largely unknown but epidemiological studies have proved the importance of environmental factors, whose effects depend on the presence of disease susceptibility genes. Numerous publications have underlined in particular elemental mercury, whose main source is found in dental amalgams. Indeed, scientific tests have clearly identified that inorganic mercury induces harmful biological effects in the brain that can be compared to those observed in Alzheimer's patients. Several mechanisms explaining these disturbances have now been clearly identified: induction of oxidative stress, destruction of neuronal cytoskeleton, inhibition of the activity of

¹ Agrégée de l'Université en sciences de la vie

² Toxicochimiste, Directeur de recherche honoraire au CNRS

enzymes which play a vital role in brain functions, disturbances in glutamate - a neuromediator - metabolism, etc.

Research must therefore be more orientated towards the identification of the causes of this illness and not only towards palliative therapies such as drugs and vaccination.

The level of our exposure to mercury and other neurotoxic substances can only be reduced by rapidly applying the precautionary principle, therefore delaying cerebral ageing.

Key words: Alzheimer disease, mercury, dental amalgams, gene-environment interactions, prevention.

➤ **Introduction**

La maladie d'Alzheimer (MA) touche actuellement près de 900000 Français et en atteint environ 225 000 de plus chaque année. Les projections sont alarmantes : 1 200 000 Français devraient être atteints d'ici 2020, et plus de 2 000 000 à l'horizon 2040 (1). A l'échelle du continent, environ 6 millions d'Européens sont concernés aujourd'hui, et ils devraient être plus de 16 millions en 2050. Véritable pandémie, cette dégénérescence concerne 26 millions de personnes dans le monde, nombre qui devrait quadrupler avant 2050.

Si cette pathologie neurodégénérative touche davantage le grand âge, elle n'épargne pas les personnes plus jeunes : les dernières statistiques canadiennes (janvier 2009) révèlent que les personnes concernées par la MA sont de plus en plus jeunes : 15% des malades ont moins de 65 ans. Considérant sa rapide progression, les auteurs de cette étude estiment que cette épidémie risque d'anéantir le système de santé canadien (2).

La maladie d'Alzheimer est donc devenue un problème majeur de santé publique, générant des coûts humains et sociaux gigantesques, et mettant en péril les systèmes d'assurance maladie. Les politiques de santé publique parviendront-elles à freiner son irrésistible progression ? Les autorités sanitaires espèrent parvenir à retarder de quelques années l'âge d'entrée dans la maladie, pour en abaisser la prévalence. Le Plan Alzheimer (2008-2012) affiche de grandes ambitions, notamment en matière de recherche sur la maladie, et la France aimerait en faire un modèle à imiter par les autres pays membres. Cependant il n'y est nullement fait mention d'une volonté de rechercher les causes environnementales de cette pathologie.

➤ **La maladie d'Alzheimer, conséquence inéluctable du vieillissement cérébral ?**

La rapide progression de la prévalence de la maladie d'Alzheimer est constamment expliquée par l'allongement de l'espérance de vie puisque cette maladie touche davantage les plus âgés : dans les pays développés, environ 20 % des plus de 75 ans et 30 % des plus de 90 ans en sont atteints. Cette maladie est donc en général considérée comme une conséquence quasi-inéluctable du vieillissement cérébral pour une proportion importante d'individus, en premier lieu ceux qui présenteraient une prédisposition génétique pour la maladie. Cette prédisposition est liée à l'existence de gènes possédant plusieurs allèles dont la présence peut conférer un excès de risque ou au contraire une protection, en fonction de divers facteurs environnementaux.

➤ **Environnement et susceptibilité génétique à la maladie**

Les facteurs environnementaux sont l'**ensemble des déterminants autres que génétiques** : alimentation, comportements à risques (tabac, alcool, drogues, sédentarité...), ou encore exposition à des substances toxiques présentes dans l'air (en milieu domestique, professionnel ou environnemental), les aliments, les produits de santé (médicaments, vaccins, matériaux dentaires...), les cosmétiques, etc.

Pour appréhender l'**importance de facteurs environnementaux** dans la survenue de la MA, il convient de s'intéresser à l'**évolution dans le temps de l'incidence** de la maladie, à sa **répartition mondiale** et aux **études de migrants** entre deux pays possédant un écart important dans la prévalence de la maladie.

On commence à suspecter une **augmentation de la prévalence et de l'incidence de cette maladie au cours du temps** pour des tranches d'âge identiques. Ainsi, l'étude Paquid révèle qu'à âge égal, la prévalence est plus élevée 10 ans après le début de l'étude (1998-99) qu'à la phase d'inclusion (1988-89). De même, une étude prospective italienne met en évidence un taux d'incidence en augmentation par rapport aux études antérieures (1). Cette tendance est nettement établie pour la Chine : la prévalence chronologique pour la maladie d'Alzheimer y a nettement progressé ces dernières décennies (3). Cependant, l'évolution des classifications et des méthodologies d'enquête ces 20 dernières années rendent délicate l'interprétation de ces données (4).

Par ailleurs, on observe une **répartition mondiale de la maladie extrêmement disparate** : l'incidence de la MA est élevée dans les pays développés, à l'exception notable du Japon, ainsi que dans les pays d'Amérique latine alors qu'elle est beaucoup plus faible dans les pays en développement et les pays émergents (compte-tenu de la pyramide des âges).

Qu'en est-il de la **distribution géographique des prédispositions génétiques** ? La susceptibilité génétique d'une population à la maladie résulte surtout de la proportion des allèles APOE dans cette population. En effet, le **statut APOE** est le **principal facteur génétique prédictif du développement de la maladie**, particulièrement de l'âge plus ou moins précoce de l'apparition des symptômes (5). Les gènes APOE commandent la synthèse d'apolipoprotéines, présentes en abondance dans le cerveau et transportant cholestérol et autres lipides. Le **polymorphisme génétique** est déterminé par l'existence de **3 allèles** principaux : **APOE3** (ou allèle $\epsilon 3$), le plus commun, **APOE2** (protecteur) et **APOE4** (facteur de risque). Une méta-analyse a montré que les caucasiens homozygotes pour APOE2 ont 25 fois moins de risques d'être atteint de la MA que les caucasiens homozygotes pour APOE4 (OR = 0,6 vs 14,9) (6). Cependant, posséder un ou deux allèles APOE4 ne condamne pas forcément à développer une démence. **La possession d'allèles APOE4 est donc un facteur prédictif essentiel de la survenue de la MA dans les pays riches**, en relation avec des effets dans le système nerveux central : accumulation de peptides β -amyloïdes, phosphorylation de la protéine Tau et perturbations fonctionnelles touchant les mitochondries (7).

Si le déterminisme de la MA était surtout génétique, la prévalence mondiale de la MA devrait correspondre en grande partie à la distribution mondiale des allèles APOE4. Or on n'observe pas forcément de relation entre ces 2 fréquences. Si en Asie l'allèle APOE4 est peu répandu dans la population (fréquence de 7 à 8 %) et la prévalence de la MA est faible, ce n'est pas le cas en Afrique noire où la fréquence de l'allèle APOE4 est très élevée et la prévalence de la MA très faible (8). Or, la comparaison de deux populations africaines vivant dans deux environnements très différents (Yorubas du Nigeria et Afro-américains d'Indianapolis) mais présentant une fréquence comparable et élevée d'allèles APOE4 (26 à 29%) montre que chez les Afro-américains âgés, le taux de prévalence de la MA – ajusté sur l'âge – est 4,4 fois plus élevé que chez les Yoruba du même âge (6,24% vs 1,41%) (8). Il semble donc que **des déterminants environnementaux, délétères ou protecteurs, jouent un rôle important dans l'apparition de la MA** : les Yorubas sont très peu touchés par la MA alors qu'ils possèdent une forte susceptibilité à cette maladie. En revanche, les caucasiens des Etats-Unis soumis au même environnement que les Afro-américains mais possédant en moyenne moins d'allèles APOE4 (fréquence de 13 à 16%), ont un risque 1,8 fois moins élevé que les Afro-américains de développer cette pathologie (9).

Les **études sur les migrants japonais** apportent aussi des enseignements intéressants. La prévalence de la MA est bien plus faible au Japon (environ 2%) que dans les autres pays développés (10). En revanche, elle triple presque chez les Japonais qui émigrent à Hawaï (5,4%), et est alors comparable à celle des populations caucasiennes américaine ou européenne (8). De même, la prévalence de la MA chez les Japonais ayant émigré au Brésil est élevée (5,7%), comparable à celle des Brésiliens de souche (11).

Toutes ces données mettent en évidence l'importance majeure de déterminants environnementaux dans la genèse de la MA. Dans les régions du monde les plus touchées et chez les migrants Japonais, des éléments de l'environnement, en interaction avec des facteurs génétiques, ont donc augmenté le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer.

➤ **Le mercure des amalgames dentaires est-il impliqué dans la maladie d'Alzheimer ?**

La **neurotoxicité des différentes formes de mercure** (mercure élémentaire Hg^0 , mercure inorganique : cation mercurieux Hg^+ et cation mercurique Hg^{2+} , et mercure organique : cation méthylmercure CH_3Hg^+ par exemple) est connue depuis longtemps. Elle a laissé l'expression "travailler du chapeau", évoquant la folie des chapeliers qui s'intoxiquaient avec le nitrate mercurique utilisé dans le procédé de feutrage. L'intoxication au mercure sous forme élémentaire ou inorganique, **l'hydrargyrisme**, inscrite dès 1919 au tableau des maladies professionnelles, recouvre plusieurs maladies ou symptômes neurologiques : encéphalopathie aiguë, tremblement intentionnel et ataxie cérébelleuse.

Ces vingt dernières années, l'étude de l'éventuelle relation entre une exposition au mercure élémentaire ou inorganique et la MA a donné lieu à de nombreuses publications.

• **La géographie mondiale de la maladie d'Alzheimer ressemble à celle de la maladie carieuse**

La **géographie mondiale de la MA correspond globalement à celle de la maladie carieuse et de l'utilisation généralisée de l'amalgame dentaire** : comme pour la MA, la prévalence de la maladie carieuse chez l'adulte est faible en Afrique et en Asie, y compris au Japon, pays qui a longtemps bénéficié d'une bonne santé dentaire en raison d'une alimentation pauvre en sucre. Cette prévalence est en revanche élevée dans les pays développés et en Amérique du Sud, où la consommation de sucre est depuis longtemps importante. Au Japon, pays traumatisé par la tragédie de Minamata (dans les années 50), **le choix a été fait d'éviter d'utiliser le mercure pour les soins dentaires**. Le Japon est justement le seul pays riche dans lequel la prévalence de la MA reste faible, malgré la progression de la maladie carieuse due à l'augmentation de la consommation de sucre. Pourtant l'espérance de vie en bonne santé y est très élevée.

Peu de données sont disponibles concernant un **éventuel lien entre la maladie carieuse et la MA**. Une étude de faible puissance a mis en évidence que des patients américains atteints de la MA avaient 7 à 8 fois plus de caries racinaires que les patients du groupe témoin (après appariement sur l'âge et sur le niveau d'éducation) (12).

• **Le cerveau, principale cible des vapeurs de mercure des amalgames**

Les **amalgames**, qui ne font pas l'objet de tests de toxicité dans le cadre classique d'une procédure de mise sur le marché, contiennent environ **50% de mercure sous forme élémentaire**. Ils libèrent en permanence des **vapeurs** de mercure (Hg^0). Le mercure élémentaire est en grande majorité **inhalé**, puis transféré à 80% des alvéoles pulmonaires vers le sang. Le mercure présent dans la cavité nasale peut aussi traverser l'épithélium nasal et être transporté jusqu'au cerveau par la **voie olfactive** (transport rétrograde). Dans les deux cas, il traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique

(BHE) grâce à sa lipophilie partielle. Il est alors oxydé et transformé en final en cations mercuriques, **incapables de retraverser la BHE**. Du fait de la très grande affinité du mercure pour les groupements thiols (-SH), **les cations mercuriques sont alors bloqués sous forme de complexes insolubles avec les composés biologiques soufrés** (peptides ou protéines), **et s'accumulent** alors peu à peu dans le cerveau pour des années voire des décennies (13). Le mercure est donc un **toxique bioaccumulable**, tout comme le sont des éléments proches : plomb, bismuth, cadmium,... regroupés sous le terme de **métaux traces toxiques**. Ce sont les cations mercuriques accumulés dans le cerveau qui sont responsables des effets toxiques consécutifs à l'inhalation de vapeurs de mercure : cette forme constitue le **toxique ultime** (le mercure élémentaire est quant à lui qualifié de protoxique).

L'imprégnation mercurielle du cerveau est corrélée au nombre d'amalgames (13). Une équipe italienne a montré que les porteurs de plus de 12 surfaces d'amalgames ont plus de 10 fois plus de mercure dans leur hypophyse et leur cortex cérébral que les porteurs de 3 surfaces ou moins d'amalgames (14).

Le mercure des amalgames dentaires représente la principale source d'exposition mercurielle dans les pays développés (15). Pour ces populations, il contribue approximativement pour deux tiers à l'imprégnation mercurielle du corps humain, particulièrement du cerveau (16).

- **Imprégnation mercurielle des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer**

Le cerveau des malades d'Alzheimer (M.A) possède des concentrations mercurielles plus élevées que celui des témoins (17), notamment dans le noyau basal de Meynert, région du cerveau où la dégénérescence neuronale est la plus marquée dans cette pathologie (18). Les M.A ont aussi une **concentration de mercure sanguin plus élevée** que des témoins (19 ; 20) ; cette concentration est en moyenne 3 fois plus élevée chez les M.A en début de maladie que chez les personnes indemnes, et cette élévation peut être associée à de hauts niveaux de peptides β -amyloïdes dans le liquide céphalorachidien (19).

- **Perturbations cérébrales résultant d'une exposition à de faibles doses de mercure élémentaire ou inorganique**

- **Rappel des caractéristiques biochimiques de la maladie d'Alzheimer**

Le développement de la MA correspond à un processus inflammatoire et de dégénérescence cérébrale. **L'hyperphosphorylation de la protéine Tau**, suivie de la **dégénérescence neurofibrillaire** (lésions intracellulaires), et **l'accumulation des peptides β -amyloïdes** formant les plaques séniles (lésions extracellulaires) constituent les **3 principaux marqueurs de la MA**.

- **L'agression oxydante : mécanisme important du processus toxique du mercure au niveau du système nerveux central** (21 ; 22)

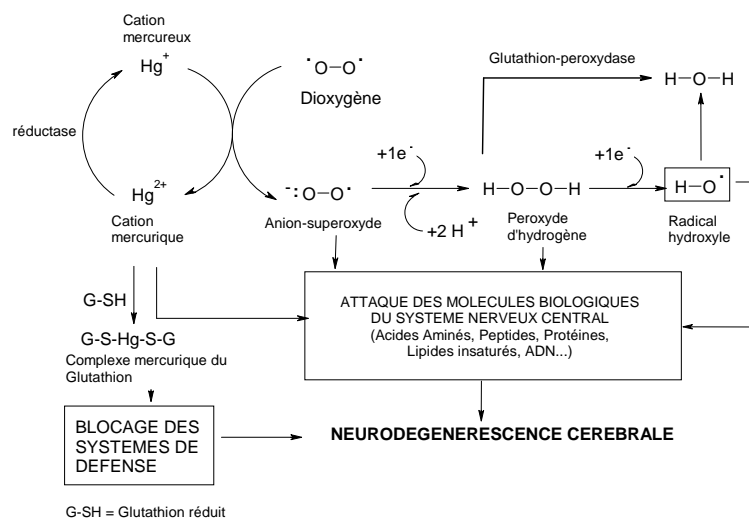
Le tissu cérébral d'un M.A présente des niveaux d'agression oxydante bien plus élevés que ceux d'un cerveau non atteint par cette pathologie (23). **Or, de faibles quantités de mercure inorganique induisent de même un stress oxydant au niveau cérébral. Principaux mécanismes impliqués dans l'agression oxydante due au mercure**

Dans le cerveau, le mercure issu de l'inhalation des vapeurs mercurielles se trouve sous trois formes principales : le **mercure élémentaire** (Hg^0) qui a traversé la BHE, le **cation mercurieux** (Hg^+) et le **cation mercurique** (Hg^{2+}) qui constitue la forme stable et réactive. Les deux entités ioniques (Hg^+ et Hg^{2+}) sont en général solubles dans l'eau et sont dotées d'activité toxique. Elles sont en équilibre entre les formes réduites et les formes oxydées, lesquelles vont jouer un rôle fondamental dans les processus toxiques du mercure.

Dans les cellules gliales (cellules nourricières des neurones), des réactions enzymatiques impliquant un seul électron vont permettre la transformation du mercure élémentaire en cation mercurique en présence d'une peroxydase, la catalase, qui utilise comme réactif oxydant le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). En plus du **pouvoir oxydant du cation mercurique** qui va entraîner une **dégradation oxydative de nombreux constituants biologiques** (protéines, peptides, lipides insaturés, acides nucléiques ...), les deux couples oxydo-réducteurs vont provoquer la réduction du dioxygène en plusieurs espèces réactives oxygénées (ROS), et en final en **radical hydroxyle ($H-O\cdot$)**. Ce radical à très brève durée de vie (10^{-6} s) est de loin l'**entité oxydante la plus réactive**, capable de détruire immédiatement toute molécule organique biologique telle que l'ADN. **L'agression oxydante des constituants cellulaires** débute par une attaque des lipides insaturés ; cette peroxydation membranaire entraîne ultérieurement l'oxydation des protéines puis celle de l'ADN. Si cette agression oxydante n'est pas bien contrôlée par les systèmes antioxydants présents au niveau neuronal, une dégradation cellulaire va s'installer, qui entraînera une **dégénérescence neuronale** pouvant aboutir à des **démences de type MA**. D'autres mécanismes toxiques peuvent aussi intervenir et perturber les processus de défense en particulier ceux impliquant les molécules sulfurées réductrices, comme le **glutathion (G-SH)**, tripeptide indispensable à la protection cellulaire contre l'agression oxydante, qui est alors **inactivé par formation d'un complexe mercurique** insoluble. Ainsi, si on soumet à de **faibles doses de cations mercuriques** une culture de neuroblastomes, on observe une chute importante de la concentration de glutathion donc une augmentation de l'agression oxydante (24).

Au niveau cellulaire, le cation mercurique après stockage essentiellement dans les lysosomes, va interagir principalement avec les **mitochondries**, lieu privilégié de la formation des entités réduites du dioxygène, responsables du vieillissement cellulaire. Si la toxicité du cation mercurique est surtout liée à sa très forte affinité pour les fonctions thiol des protéines (tubuline...) et des peptides (glutathion...), il est probable que **l'agression oxydante peut jouer un rôle important selon l'organe cible touché** (SNC, rein...).

La figure ci-dessous résume l'impact du cation mercurique sur les molécules biologiques des neurones et des cellules gliales.



Mécanismes de dégradation des molécules biologiques du système nerveux central par le cation mercurique et les entités réduites du dioxygène (ROS)

Il est possible que le **rôle protecteur du sélénium** dans les intoxications mercurielles soit lié à son intervention dans les systèmes de défense, comme celui de la glutathion-péroxydase, une enzyme

contenant de la sélénométhionine, et dont le rôle est (avec la catalase) de neutraliser le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) formé durant la réduction du dioxygène. On peut rappeler que le poisson est riche en sélénium, et qu'une consommation de poisson contaminé est protectrice de la MA, malgré l'apport de méthylmercure.

- **Perturbations liées à la forte affinité du cation mercurique pour les groupements thiols des protéines**

La très grande affinité des cations mercuriques (à l'instar de ceux du plomb) pour les fonctions thiols des peptides et protéines explique en grande part leur redoutable neurotoxicité.

Le cytosquelette des neurones assure entre autres le transport axoplasmique de nombreuses molécules, processus essentiel à la survie neuronale. Il est constitué par l'assemblage de microtubules se formant par polymérisation d'une protéine : **la tubuline**, qui possède plusieurs cystéines portant des fonctions soufrées thiol, indispensables à cette polymérisation. Les **cations mercuriques** empêchent ce processus par blocage des groupements thiols : il se forme alors des **amas de neurofibrilles toxiques** pour le neurone qui entraînent sa nécrose.

La tubuline constitue ainsi une cible extrêmement vulnérable au mercure, comme l'ont démontré de nombreuses expérimentations.

De très faibles doses de mercure inorganique inhibent la phosphorylation de la tubuline par la guanosine-tri-phosphate (GTP) chez des cellules nerveuses humaines (25). Le même mécanisme a été observé chez le rat. Ces perturbations moléculaires cérébrales sont identiques à celles observées post-mortem dans les cerveaux de 80% des M.A, et l'importance des lésions est corrélée à la concentration mercurielle du cerveau (26). Il a aussi été démontré que l'ADP-ribosylation de la tubuline et de l'actine est fortement inhibée, in vivo et in vitro chez le rat, par de très faibles quantités de mercure (27). Le blocage des fonctions de la tubuline peut aboutir à l'apoptose et à la formation de protéines chaperonnes du stress thermique (28). Enfin, sur des cultures de neurones en croissance, l'ajout de très faibles quantités de mercure inorganique (10⁻⁷ Mol) provoque la dépolymérisation de la tubuline, entraînant la **déstructuration du cytosquelette**, la **dégénérescence des axones** puis la **formation d'amas de neurofibrilles**. Cet effet n'est pas retrouvé avec d'autres métaux neurotoxiques (Al, Pb, Mn...), et les auteurs concluent que ces données d'ordre biochimique démontrent clairement **l'implication du mercure comme un facteur étiologique potentiel de la neurodégénération** (la vidéo de cette expérimentation figure sur le site de l'Université de médecine de Calgary : <http://commons.ucalgary.ca/mercury/>) (29).

Des enzymes telles que la **glutamine synthétase** (voir infra) et la **créatine kinase (CK)**, laquelle joue un rôle clé dans la régulation du niveau d'adénosine triphosphate des neurones, sont particulièrement **vulnérables aux cations mercuriques** du fait de leur grand nombre de fonctions thiols. Or **l'activité de la CK est nettement réduite dans les régions cérébrales particulièrement touchées par la MA** (30).

- **Une exposition des cellules nerveuses au mercure inorganique entraîne l'apparition des perturbations caractéristiques de la MA**

On a vu que dans des neurones exposés à de petites quantités de mercure se formaient les **amas de neurofibrilles**, un des marqueurs de la MA (29). On observe l'apparition des deux autres marqueurs de la maladie, **l'hyperphosphorylation des protéines Tau** et **l'augmentation de la sécrétion de peptides β -amyloïdes** dans une culture de neuroblastomes soumise à de **faibles doses de mercure inorganique** (24). Le **cuivre** et le **zinc**, deux métaux indispensables à la vie neuronale et entrant dans

la composition des amalgames dentaires seraient eux aussi impliqués dans la formation des **plaques amyloïdes**, en relation avec des perturbations de leur homéostasie cellulaire (31).

- **Le mercure inorganique perturbe le transport du glutamate et l'activité de la glutamine-synthétase (GS)**

Le glutamate, neuromédiateur impliqué dans l'apprentissage et la mémoire, est indispensable à la synthèse de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), un neurotransmetteur, et du glutathion (32). Chez les M.A, on observe une **activité excessive du glutamate**, neurotransmetteur excitateur qui devient neurotoxique s'il est en excès. **Or, les cations mercuriques sont des perturbateurs du métabolisme du glutamate**, même à dose micromolaire. Quand ce neuromédiateur est libéré dans la fente synaptique, ils se fixent sur les fonctions thiols de ses transporteurs protéiques et inhibent sa recapture par les astrocytes. (33). Il en résulte une élévation du glutamate extracellulaire, entraînant la mort neuronale par nécrose. On sait par ailleurs que le **taux de GS** est beaucoup plus élevé dans le fluide cérébrospinal des M.A, ce qui pourrait être utilisé comme un marqueur de la maladie (34). Cette enzyme est indispensable à la production de glutamine (utilisée pour la synthèse des neurotransmetteurs) à partir du glutamate capturé par l'astrocyte. **Or le cation mercurique inhibe dose-dépendante l'activité de la GS dans les astrocytes** bien plus que ne le fait le cation méthylmercure, même à dose très faible : une concentration de 5 µM de mercure inorganique pendant 6 heures entraîne une chute de l'activité de la GS de 74% (35).

L'exposition aux vapeurs de mercure émises par les amalgames peut donc provoquer **l'inhibition de la GS cérébrale**, entraînant une **élévation du taux de glutamate excitotoxique**, à l'origine de la nécrose des astrocytes et de la perturbation du fonctionnement des neurones glutaminergiques et GABAergiques. **De faibles doses de mercure inorganique (Hg²⁺) inhibent donc l'activité de 3 protéines, l'une de structure, la tubuline, et de deux enzymes indispensables au fonctionnement cérébral, la créatine-kinase et la glutamine-synthétase. Ces mêmes perturbations cellulaires sont observées dans la MA.**

• **Allèles APOE, risque de MA et exposition au mercure**

On connaît l'impact majeur de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer, et l'effet protecteur de l'allèle ε2. Or, les apolipoprotéines E n'interviennent pas seulement dans l'excrétion hors du SNC des lipides dont le cholestérol. **Ces protéines sont aussi capables de se lier aux cations mercuriques**, grâce à leurs groupements thiols possédant une très grande affinité pour cet élément (ainsi que pour d'autres cations métalliques, tels que ceux du plomb) : **le mercure** stocké dans le cerveau est ainsi véhiculé par ces protéines et peut alors traverser la BHE puis être éliminé par les reins (7 ; 36). Or, l'apolipoprotéine E2 possède deux cystéines, donc deux fonctions thiols (-SH), l'apolipoprotéine E3 en possède une seule tandis que l'apolipoprotéine E4 en est dépourvue. **Les homozygotes APOE2 possèdent donc de grandes capacités d'excréter le mercure hors du cerveau, ce qui n'est pas le cas des homozygotes APOE4.** Les autres catégories ont des possibilités de détoxification intermédiaires entre ces deux probabilités extrêmes (7). Des chercheurs émettent donc l'hypothèse que ce mécanisme explique la susceptibilité à la MA conférée par les gènes APOE4 : les porteurs d'un ou de deux gènes APOE4 auraient **plus de risques de contracter la MA en raison de leur difficulté à éliminer le mercure.** En l'absence d'exposition mercurielle (cas des Yoruba du Nigéria et des Japonais), les porteurs d'APOE4 ont donc peu de risques d'être atteints par la MA. En revanche, exposés à des quantités importantes de mercure (celui des amalgames), les migrants japonais augmenteraient leur risque de développer la maladie. La présence fréquente d'allèles ε4 confère à la population afro-américaine (les "migrants historiques") un risque très élevé d'avoir la maladie, alors que le risque de MA des Yoruba, non exposés, est indépendant de l'haplotype APOE (37).

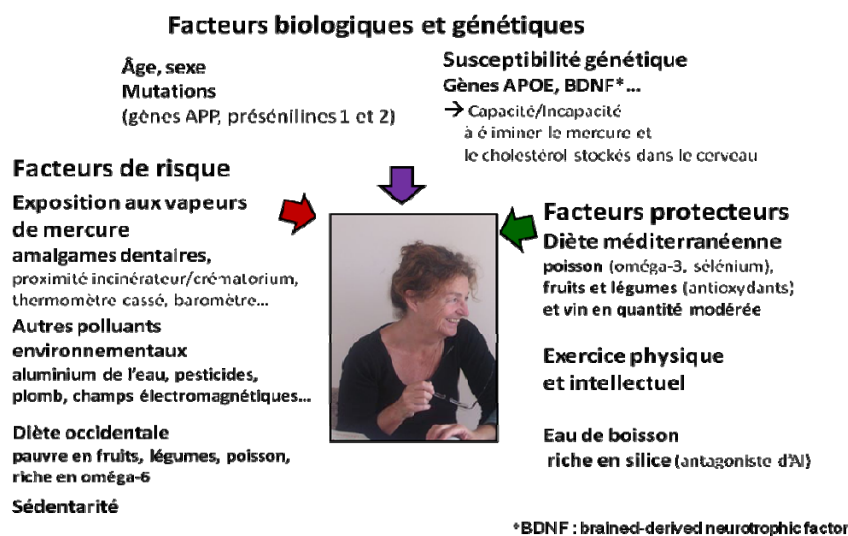
Il existe d'autres **susceptibilités génétiques** envers la MA, comme la plus ou moins grande capacité à synthétiser des **métallothionéines** en réponse à une exposition au mercure. Ces petites protéines soufrées, dont la principale fonction est le transport du zinc et du cuivre, sont capables de se lier fortement aux cations mercuriques présents dans le cerveau, permettant ainsi leur élimination. Cette variabilité génétique peut aussi expliquer l'inégalité devant une exposition mercurielle comparable (38). Un polymorphisme dit **BDNF** semble aussi **jouer un rôle dans la vulnérabilité à une exposition mercurielle à long terme** (39).

Par ailleurs, des scientifiques portent un intérêt croissant à la responsabilité du mercure dans des **modifications de l'expression des gènes (processus épigénétiques)**, et particulièrement sur les effets à long terme d'une exposition mercurielle précoce et ses éventuelles conséquences transgénérationnelles.

La **figure 3** résume les principaux déterminants, biologique, génétiques et environnementaux, qui peuvent diminuer ou accentuer le risque de développer un jour la MA.

- **Alcool, mercure et maladie d'Alzheimer**

Une consommation régulière de vin (2 à 4 verres/jour) est associée à un risque 4 fois moins élevé de MA (40). Cette action bénéfique pourrait être liée à une compétition entre l'oxydation de l'éthanol et l'oxydation du mercure élémentaire en cation mercurique (41). Certains spécialistes expliquent l'effet protecteur de l'alcool envers la MA par son effet inhibiteur sur la bioactivation oxydante du mercure, qui diminue l'imprégnation mercurielle du système nerveux central.



Principaux déterminants génétiques et environnementaux de la maladie d'Alzheimer

- **Exposition aux vapeurs de mercure, déficits d'olfaction et maladie d'Alzheimer**

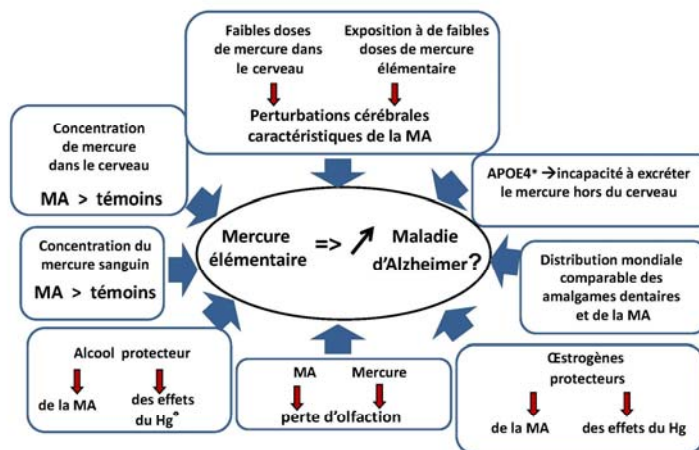
Le mercure élémentaire présent dans la cavité nasale peut traverser l'épithélium nasal et être transporté jusqu'au cerveau par la voie olfactive : **le mercure s'accumule préférentiellement dans le bulbe olfactif, entraînant des déficits olfactifs** (42). Or, **un des fréquents signes précoces d'une MA débutante est la perte de l'odorat**, qui pourrait être utilisée comme un marqueur précoce de la maladie en cas de déficit cognitif mineur (43).

- **Mercuré et œstrogènes**

Les effets protecteurs des œstrogènes envers la MA commencent à être bien étudiés. Un traitement préalable par des œstrogènes d'une culture de cellules nerveuses avant exposition au mercure empêche la mise en place du processus d'agression oxydante (44).

- **Espoirs apportés par les traitements chélateurs de métaux**

Plusieurs programmes de recherche s'intéressent à l'utilisation de chélateurs de métaux pour ralentir l'évolution de la maladie en solubilisant les peptides β -amyloïdes (45).



* APOE4 : gène codant pour une apolipoprotéine dépourvue de fonction thiol

Figure 4. Mercure (Hg) et maladie d'Alzheimer (MA) : un faisceau de présomptions

Mercuré

(MA) : un

**(Hg) et maladie d'Alzheimer
faisceau de présomptions**

Des essais cliniques de phase II sont déjà en cours, notamment avec le Clioquinol, chélateur du cuivre et du zinc (4) mais aussi du mercure (46).

➤ **Conclusion**

Il existe un **corpus scientifique considérable montrant la probable implication du mercure élémentaire dans l'initiation de maladies neurodégénératives, en particulier la MA**, comme l'illustre la figure 4. De plus, des scientifiques soupçonnent qu'une exposition précoce au mercure et à d'autres neurotoxiques (in utero ou durant la petite enfance) puisse élever le risque de développer, des décennies plus tard, une maladie neurodégénérative (47). En effet, le cerveau en développement est extrêmement vulnérable aux effets de neurotoxiques et on sait que les mécanismes de dégénérescence démarrent à des âges relativement jeunes : **les stratégies optimales de prévention des démences devraient consister à éviter l'exposition aux substances toxiques dès le plus jeune âge** (48).

La longue étude prospective nécessaire pour prouver la relation de cause à effet entre la MA et une exposition au long terme et à de faibles doses de mercure est difficile à envisager, en raison de la difficulté à trouver une population suffisante de témoins jamais exposés au mercure, et de l'existence d'une grande variabilité interindividuelle de la sensibilité au mercure. Or, des voix s'élèvent parmi les scientifiques pour déplorer le **niveau trop élevé de preuves requis avant de décider de l'interdiction d'une substance chimique** et de sa substitution, alors même que ses effets neurotoxiques sont bien connus (49) : il serait temps de tenir compte des données de la toxicologie cellulaire et moléculaire pour prendre des décisions permettant d'abaisser l'exposition à des métaux neurotoxiques. La fréquente interprétation par les experts des instances sanitaires d'incertitudes pour

retenir l'hypothèse nulle (celle de l'absence de risques) entraîne au long terme des coûts sanitaires et sociétaux énormes (50). L'exemple du plomb l'illustre bien : 50 ans se sont écoulés entre la reconnaissance de la neurotoxicité de ce métal et la suppression de cet additif dans l'essence, avec des conséquences dramatiques sur le cerveau en développement pendant deux générations (51). Pour freiner l'épidémie de la MA, **il est donc urgent de se préoccuper de ses causes environnementales**, et en premier lieu **d'abaisser l'exposition de la population au mercure en arrêtant l'utilisation des amalgames dentaires**, comme l'ont déjà décidé la Norvège, le Danemark et la Suède.

Références bibliographiques

1. Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF. Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders. *Med Sci (Paris)*. 2006 Mar;22(3):288-96.
2. Fédération québécoise des Sociétés d'Alzheimer, Risk Analytica. Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada. Données préliminaires. A paraître (www.alzheimerquebec.ca).
3. Li S, Yan F, Li G, Chen C, Zhang W, Liu J, Jia X, Shen Y. Is the dementia rate increasing in Beijing? Prevalence and incidence of dementia 10 years later in an urban elderly population. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jan;115(1):73-9.
4. Expertise collective Inserm. Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. Paris: Les éditions Inserm; 2007.
5. Olarte L, Schupf N, Lee JH, Tang MX, Santana V, Williamson J et al. Apolipoprotein E epsilon4 and age at onset of sporadic and familial Alzheimer disease in Caribbean Hispanics. *Arch Neurol*. 2006 Nov;63(11):1586-90.
6. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA*. 1997 Oct 22-29;278(16):1349-56.
7. 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.
8. Shadlen MF, Larson EB, Yukawa M. The epidemiology of Alzheimer's disease and vascular dementia in Japanese and African-American populations: the search for etiological clues. *Neurobiol Aging*. 2000 Mar-Apr;21(2):171-81.
9. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JC et al. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Feb;52(2):195-204.
10. White L, Petrovitch H, Ross GW, Masaki KH, Abbott RD, Teng EL et al. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1996 Sep 25;276(12):955-60.
11. Yamada T, Kadekaru H, Matsumoto S, Inada H. Prevalence of dementia in the older Japanese-Brazilian population. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Feb;56(1):71-5.
12. Jones JA, Lavalley N, Alman J, Sinclair C, Garcia RI. Caries incidence in patients with dementia. *Gerodontology*. 1993 Dec;10(2):76-82.
13. Weiner JA, Nylander M. The relationship between mercury concentration in human organs and different predictor variables. *Sci Total Environ*. 1993 Sep 30;138(1-3):101-15.
14. Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought. *Am J Forensic Med Pathol*. 2006 Mar;27(1):42-5.
15. WHO/IPCS. Inorganic mercury, Environmental Health Criteria 118. Geneva: WHO; 1991.
16. Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. Mercury exposure from "silver" tooth fillings: emerging evidence questions a traditional dental paradigm. *FASEB J*. 1995 Apr;9(7):504-8.
17. Björkman L, Lundekvam BF, Lægread T, Bertelsen BI, Morild I, Lilleng P et al. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study. *Environ Health*. 2007 Oct 11;6:30.
18. Wenstrup D, Ehmann WD, Markesbery WR. Trace element imbalances in isolated subcellular fractions of Alzheimer's disease brains. *Brain Res*. 1990 Nov 12;533(1):125-31.
19. Hock C, Drasch G, Golombowski S, Müller-Spahn F, Willershausen-Zönnchen B, Schwarz P et al. Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 1998;105(1):59-68.
20. Lars Gerhardsson, Thomas Lundh, Lennart Minthon, Elisabet Londos. Metal concentration in plasma and cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disordr* 2008;25:508-515.
21. Delattre J, Beaudoux JL, Bonnefont-Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Paris: Editions Tec & Doc Lavoisier; 2007.
22. Klassen CD. Toxicology: The Basic Science of Poisons. New York: Casarett & Doull's, McGraw-Hill Professional; 6 edition; 2001.
23. Su B, Wang X, Nunomura A, Moreira PI, Lee HG, Perry G et al. Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2008 Dec;5(6):525-32.
24. Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, Stahelin HB, Herrmann M, Renard P et al. Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem*. 2000 Jan;74(1):231-6.
25. Duhr EF, Pendergrass JC, Slevin JT, Haley BE. HgEDTA complex inhibits GTP interactions with the E-site of brain beta-tubulin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993 Oct;122(2):273-80.
26. Pendergrass JC, Haley BE, Vimy MJ, Winfield SA, Lorscheider FL. Mercury vapor inhalation inhibits binding of GTP to tubulin in rat brain: similarity to a molecular lesion in Alzheimer diseased brain. *Neurotoxicology*. 1997;18(2):315-24.

27. Palkiewicz P, Zwiers H, Lorscheider FL. ADP-ribosylation of brain neuronal proteins is altered by in vitro and in vivo exposure to inorganic mercury. *J Neurochem.* 1994 May;62(5):2049-52.
28. Cedrola S, Guzzi G, Ferrari D, Gritti A, Vescovi AL, Pendergrass JC et al. Inorganic mercury changes the fate of murine CNS stem cells. *FASEB J.* 2003 May;17(8):869-71.
29. Leong CC, Syed NI, Lorscheider FL. Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *Neuroreport.* 2001 Mar 26;12(4):733-7.
30. David S, Shoemaker M, Haley BE. Abnormal properties of creatine kinase in Alzheimer's disease brain: correlation of reduced enzyme activity and active site photolabeling with aberrant cytosol-membrane partitioning. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998 Mar 1;54(2):276-87.
31. Bush AI. Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2002 Nov-Dec;23(6):1031-8.
32. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol.* 2001 Sep;65(1):1-105.
33. Mutkus L, Aschner JL, Syversen T, Shanker G, Sonnewald U, Aschner M. Mercuric chloride inhibits the in vitro uptake of glutamate in GLAST- and GLT-1-transfected mutant CHO-K1 cells. *Biol Trace Elem Res.* 2006 Mar;109(3):267-80.
34. Tumani H, Shen G, Peter JB, Bruck W. Glutamine synthetase in cerebrospinal fluid, serum, and brain: a diagnostic marker for Alzheimer disease? *Arch Neurol.* 1999 Oct;56(10):1241-6.
35. Allen JW, Mutkus LA, Aschner M. Mercuric chloride, but not methylmercury, inhibits glutamine synthetase activity in primary cultures of cortical astrocytes. *Brain Res.* 2001 Feb 9;891(1-2):148-57.
36. 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.
37. Hendrie HC, Murrell J, Gao S, Unverzagt FW, Ogunniyi A, Hall KS. International studies in dementia with particular emphasis on populations of African origin. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006 Jul-Sep;20(3 Suppl 2):S42-6.
38. Carrasco J, Adlard P, Cotman C, Quintana A, Penkowa M, Xu F et al. Metallothionein-I and -III expression in animal models of Alzheimer disease. *Neuroscience.* 2006 Dec 28;143(4):911-22.
39. Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Rohlman DS, Farin FM, Bittner AC Jr et al. Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with cognitive and motor function. *Neurotoxicol Teratol.* 2005 Nov-Dec;27(6):781-96.
40. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris).* 1997 Apr;153(3):185-92.
41. 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.
42. Gobba F. Olfactory toxicity: long-term effects of occupational exposures. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006 Apr;79(4):322-31.
43. Pentzek M, Grass-Kapanke B, Ihl R. Odor identification in Alzheimer's disease and depression. *Aging Clin Exp Res.* 2007 Jun;19(3):255-8.
44. Olivieri G, Novakovic M, Savaskan E, Meier F, Baysang G, Brockhaus M, Müller-Spahn et al. The effects of beta-estradiol on SHSY5Y neuroblastoma cells during heavy metal induced oxidative stress, neurotoxicity and beta-amyloid secretion. *Neuroscience.* 2002;113(4):849-55.
45. S Flora SJ, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res* 128, October 2008, pp 501-523.
46. Tjälve H, Ståhl K. Effect of 5-chloro-7-iodo-8-hydroxy-quinoline (clioquinol) on the uptake and distribution of nickel, zinc and mercury in mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1984 Jul;55(1):65-72.
47. Landrigan P, Nordberg M, Lucchini R, Nordberg G, Grandjean P, Iregren A et al. The Declaration of Brescia on Prevention of the Neurotoxicity of Metals Brescia, Italia 17-18 June 2006. *Med Lav.* 2006.
48. Schofield P. Dementia associated with toxic causes and autoimmune disease. *Int Psychogeriatr.* 2005;17 Suppl 1:S129-47.
49. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet.* 2006 Dec 16;368(9553):2167-78.
50. Grandjean P, Choi A. The Delayed Appearance of a Mercurial Warning *Epidemiology* 2008;19: 10–11.
51. Needleman HL. The removal of lead from gasoline: historical and personal reflections. *Environ Res.* 2000 Sep;84(1):20-35.
52. Mortazavi SM, Daiee E, Yazdi A, Khiabani 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.