

LE MERCURE DES AMALGAMES DENTAIRES, L'UN DES PRINCIPAUX FACTEURS ETIOLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Marie GROSMAN¹ et André PICOT²

SOMMAIRE

1. La maladie d'Alzheimer : un fléau sanitaire et social en rapide progression.	2
2. La géographie mondiale de la maladie d'Alzheimer est comparable à celle de la maladie carieuse.	3
3. Le cerveau, principale cible des vapeurs de mercure des amalgames.	4
4. L'exposition à de faibles doses de mercure élémentaire ou inorganique provoque les perturbations caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.	5
4.1. Rappel des caractéristiques biochimiques de la maladie d'Alzheimer.	5
4.2. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont en moyenne davantage exposées au mercure des amalgames dentaires que les personnes exemptes de cette pathologie neurodégénérative.	6
4.3. Les effets neurotoxiques du mercure sous sa forme ionisée divalente (Hg ²⁺) sont liés à ses propriétés chimiques : forte affinité pour les groupements thiols et importante activité pro-oxydante.	6
4.4. Le mercure inorganique perturbe le transport du glutamate et l'activité de la glutamine-synthétase.	7
5. Exposition mercurielle et susceptibilité génétique à la maladie d'Alzheimer.	8
6. Alcool, mercure et maladie d'Alzheimer.	10
7. Exposition aux vapeurs de mercure, déficits d'olfaction et maladie d'Alzheimer. ...	11
8. Conclusion : l'exposition au mercure dentaire semble bien être un des principaux facteurs étiologiques de la maladie d'Alzheimer.	11

¹ Agrégée de l'Université en sciences de la vie et de la Terre

² Toxicochimiste, Directeur de recherche honoraire au CNRS

1. La maladie d'Alzheimer : un fléau sanitaire et social en rapide progression.

La maladie d'Alzheimer (MA) touche une proportion de personnes de plus en plus grande en Europe comme dans les autres pays développés : environ 7 millions d'Européens souffraient de **démence** en 2000, la maladie d'Alzheimer représentant 50 à 70 % des cas. **D'ici 2050, ce nombre devrait dépasser 16 millions.**

L'incidence (nombre de nouveaux cas) **annuelle des démences** en Europe devrait passer en 50 ans de 1,9 million à 4,1 millions (1).

La **prévalence des démences** chez les **Français** de plus de 75 ans atteint presque 18% ; **80%** de ces démences sont des **maladies d'Alzheimer** (2). Cela représente près de 900 000 personnes atteintes par cette maladie (220 000 nouveaux cas par an), et les projections sur l'avenir sont alarmantes : 1 200 000 personnes atteintes par la maladie d'Alzheimer en 2020, et plus de 2 000 000 à l'horizon 2040 (3).

La maladie d'Alzheimer, désormais dénommée « épidémie du XXI^{ème} siècle », est donc devenue un problème aigu de santé publique dans tous les pays industrialisés, générant de gigantesques coûts humains et sociaux. Véritable bombe à retardement, cette pandémie met en péril notre système social d'assurance maladie.

La **rapide progression** de cette maladie est certainement liée à **l'augmentation de l'espérance de vie**, mais l'élévation de l'incidence au cours des décennies précédentes pour les mêmes tranches d'âge permet de suspecter **l'importance de facteurs environnementaux** (4).

A l'évidence, la neurodégénérescence à l'origine de cette maladie redoutable ne trouve pas son explication dans le seul vieillissement naturel du cerveau : les centenaires en possession de toutes leurs capacités mentales en sont la preuve.

Des éléments déterminants de notre environnement ont donc changé, provoquant l'apparition puis la progression de nombreuses maladies chroniques dans les pays occidentaux : maladies neurodégénératives, mais aussi maladies cardiovasculaires, cancers, maladies dites auto-immunes, atteintes de la reproduction,... Le terme environnement désigne ici tout ce qui n'est pas génétique : il peut s'agir de notre alimentation, de la présence de substances toxiques dans notre milieu (air, eau, aliments), de comportements sociétaux (tabac, alcool, drogues,...), mais aussi du développement de l'utilisation de produits de santé (médicaments, vaccins, matériaux dentaires,...), de cosmétiques, etc.

Actuellement, il n'existe pas de traitement efficace contre la maladie d'Alzheimer, ce qu'on ne peut que déplorer. Les médicaments prescrits (et remboursés) pour cette pathologie, des anticholinestérasiques en particulier, sont au mieux inefficaces (5), au pire néfastes pour la santé, à l'origine d'une surmortalité cardiovasculaire (6).

Il est donc primordial de tout mettre en œuvre pour appréhender l'étiologie de cette maladie afin de la prévenir, en recherchant les substances toxiques contribuant au développement de cette terrible pathologie.

Parmi les substances toxiques pouvant être incriminées (aluminium, plomb, mercure,...), le mercure des amalgames dentaires pourrait-il être un bon candidat ?

Pour l'appréhender, il est nécessaire de rechercher les réponses les plus pertinentes aux questions suivantes :

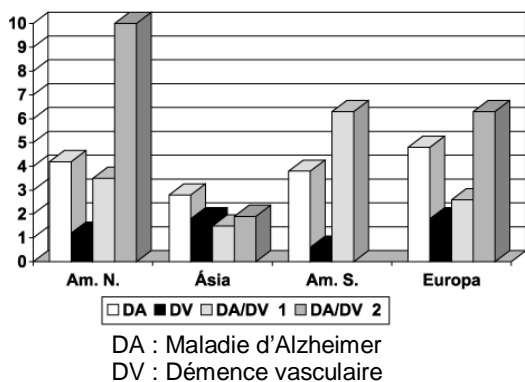
- au niveau mondial, observe-t-on une plus forte prévalence pour la maladie d'Alzheimer dans les pays utilisant largement l'amalgame ? (paragraphe 2)
- le mercure métallique (présent dans l'amalgame dentaire) est-il neurotoxique, et à quelle dose ? (paragraphe 3)
- le système nerveux central des malades d'Alzheimer concentre-t-il davantage, en moyenne, le mercure que celui des personnes non atteintes ? (paragraphe 3)
- peut-on reproduire les perturbations caractéristiques de la maladie d'Alzheimer en exposant à de très faibles doses de mercure métallique des animaux, ou des cultures de cellules nerveuses ? (paragraphe 4)
- pourquoi les personnes exposées au mercure métallique de leurs amalgames ne sont-elles pas toutes atteintes par la maladie d'Alzheimer ? (paragraphe 5)

2. La géographie mondiale de la maladie d'Alzheimer est comparable à celle de la maladie carieuse.

L'incidence de la maladie d'Alzheimer (MA) est beaucoup plus élevée, au même âge, dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (à l'exception des pays d'Amérique Centrale et du Sud) : cela permet d'envisager l'hypothèse d'une modification de "l'environnement" dans certaines régions du globe.

Par exemple, une étude prospective indienne a comparé les taux d'incidence de la maladie d'Alzheimer dans deux populations rurales, en Inde et aux Etats-Unis (Pennsylvanie) : le taux d'incidence de cette maladie est 5,4 fois plus élevé aux Etats-Unis (7). On retrouve une tendance comparable entre la population afro-américaine des Etats-Unis, plus fréquemment atteinte, et l'ethnie Yoruba du Niger (voir paragraphe 5).

L'Asie est un continent où la prévalence de la MA est faible (8). Parmi les pays asiatiques, le Japon, pays très industrialisé depuis des décennies, occupe une place à part. La prévalence de la MA y est bien plus faible (environ 2%) que dans les autres pays développés, alors que la prévalence de cette maladie chez les Japonais installés à Hawaii ou aux Etats-Unis est presque aussi élevée (environ 5,4% pour les Japonais d'Hawaii) que dans les populations caucasiennes américaines ou européennes (8 ; 9). De même, la prévalence de la MA chez les Japonais ayant émigré au Brésil est élevée (5,7%), comme elle l'est dans leur pays d'adoption (10 ; 11).



in Lopes MA, Bottino CM, 2002 :
Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000.

(prévalence des démences dans les régions du Monde : analyse des études épidémiologiques de 1994 à 2000).

En revanche, la prévalence des démences vasculaires est élevée au Japon, le facteur de risque incriminé étant la forte consommation de sel. Cependant, cette prévalence a tendance à baisser grâce à la meilleure prise en charge de l'hypertension, alors que la prévalence de la MA reste stable à un faible niveau (12) : **démences vasculaires et maladie d'Alzheimer semblent avoir une étiologie différente**, bien qu'elles soient toujours regroupées dans les statistiques.

Ces études épidémiologiques permettent de conforter **l'hypothèse que l'exposition à une ou des substances toxiques, davantage présente(s) aux Etats-Unis, en Europe et en Amérique du Sud qu'en Afrique et en Asie, y compris au Japon** (pays pourtant fortement industrialisé), **pourrait expliquer la progression de la MA.**

La **géographie mondiale de la maladie d'Alzheimer semble bien, en fait, correspondre à celle de la maladie carieuse et de l'utilisation généralisée de l'amalgame dentaire.** En effet, la **prévalence de la maladie carieuse** 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 en Amérique, y compris en Amérique du Sud, où la consommation de sucre est depuis longtemps importante.

D'autre part au Japon, pays traumatisé par les tragédies de Minamata et de Niigata (intoxication de la population au méthylmercure contenu dans le poisson, après une contamination d'origine industrielle), **le choix a été fait de ne pas utiliser le mercure pour les soins dentaires** : les dentistes emploient surtout des composites et non des amalgames dans les traitements conservateurs. Le Japon est justement le seul pays riche dans lequel la prévalence de la maladie d'Alzheimer 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) (13). Une étude récente (14) a aussi montré que les patients souffrant de démence avaient davantage de problèmes dentaires que les personnes non atteintes.

3. Le cerveau, principale cible des vapeurs de mercure des amalgames.

Le mercure est libéré en permanence des amalgames principalement sous forme de vapeurs mercurielles (mercure élémentaire) et secondairement sous forme ionisée, en particulier de cation mercurique.

Selon l'OMS, les vapeurs de mercure provenant des amalgames dentaires représentent la principale source d'exposition mercurielle pour les populations occidentales (15).

Le **mercure métallique** sous forme de vapeurs est en grande majorité inhalé, puis transféré à 80% dans le sang où il peut être oxydé. Il traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique (BHE) grâce à sa lipophilie partielle. Au niveau des cellules gliales (cellules nourricières et protectrices des neurones), il est oxydé par le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) en présence d'une peroxydase, la catalase, et transformé en final en cations mercuriques (Hg^{2+}), incapables de retraverser la BHE. Bloqué sous forme de complexes insolubles avec les composés biologiques soufrés, le mercure inorganique s'accumule alors peu à peu dans le cerveau pour des années voire des décennies (16). **Le mercure est donc un toxique cumulatif** (phénomène de bioaccumulation), tout comme le sont des éléments proches : plomb, bismuth, cadmium, ... (métaux traces toxiques).

Ce sont donc les cations mercuriques accumulés dans le cerveau qui sont responsables des effets délétères consécutifs à l'inhalation de vapeurs de mercure.

Il a bien été démontré que **l'imprégnation mercurielle du cerveau est corrélée au nombre d'amalgames (16 ; 17 ; 18 ; 19 ; 20 etc.)**. Ainsi, Eggleston et ses collaborateurs ont montré que le cerveau des personnes possédant un nombre moyen d'amalgames (5 à 15 surfaces) contenait 2 à 3 fois plus de mercure que celui des personnes en possédant peu (0 à une surface).

4. L'exposition à de faibles doses de mercure élémentaire ou inorganique provoque les perturbations caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

De très nombreuses études portant sur la relation entre une exposition au mercure élémentaire et la maladie d'Alzheimer ont été publiées ces dernières années dans des revues scientifiques reconnues internationalement. **Un nombre important d'entre elles mettent nettement en évidence qu'il existe un lien incontestable entre une exposition à de faibles doses de mercure élémentaire et le développement de la maladie d'Alzheimer** (ainsi que d'autres maladies neurodégénératives). La récente monographie de **J. Mutter** dresse à ce sujet un état des lieux très complet des connaissances scientifiques (21). Il paraît essentiel de citer les remarquables travaux de l'équipe de **Boyd Haley**, de l'Université de Lexington dans le Kentucky, dont les études internationalement reconnues ont permis d'expliquer les mécanismes moléculaires impliqués dans la neurodégénérescence caractéristique de la MA, consécutifs à une exposition continue à de faibles doses de vapeurs de mercure.

4.1. Rappel des caractéristiques biochimiques de la maladie d'Alzheimer.

Le développement de la MA correspond à un processus de dégénérescence et d'inflammation. Cette pathologie est caractérisée principalement par deux types de lésions.

D'une part, on observe une **augmentation de la capacité de phosphorylation** (estérification des fonctions alcool des acides aminés hydroxylés) **de la protéine Tau**, macromolécule essentielle à la stabilité de la tubuline, protéine majoritaire des microtubules constituant le cytosquelette des neurones. Les protéines Tau inactivées par l'excès de phosphorylation s'associent pour former des filaments pathologiques s'assemblant en **amas de neurofibrilles** à l'intérieur du neurone (dégénérescence neurofibrillaire), ce qui provoque la mort neuronale.

D'autre part, la MA se caractérise par l'**accumulation d'une protéine β -amyloïde (PbA)**, insoluble et neurotoxique, provenant d'un clivage anormal d'une glycoprotéine membranaire appelée protéine précurseur de la protéine β -amyloïde (ou APP). Les amas de PbA constituent les **plaques séniles**.

L'hyperphosphorylation de la protéine Tau, la dégénérescence neurofibrillaire et l'accumulation de la protéine β -amyloïde constituent les 3 principaux marqueurs de la maladie d'Alzheimer.

4.2. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont en moyenne davantage exposées au mercure des amalgames dentaires que les personnes exemptes de cette pathologie neurodégénérative.

Le cerveau des malades d'Alzheimer (M.A) possède des concentrations mercurielles plus élevées que celui des témoins (22 ; 23), notamment dans le noyau basal de Meynert, région centrale du cerveau où la dégénérescence neuronale est la plus marquée dans cette pathologie (24 ; 25).

Les M.A ont par ailleurs dans la majorité des cas un **taux de mercure sanguin 2 à 3 fois plus élevé** que celui des témoins (26). La concentration du mercure sanguin est de plus corrélée à la quantité de protéines β -amyloïdes déposées.

4.3. Les effets neurotoxiques du mercure sous sa forme ionisée divalente (Hg^{2+}) sont liés à ses propriétés chimiques : forte affinité pour les groupements thiols et importante activité pro-oxydante.

♦ La **tubuline** a pour particularité de posséder plusieurs cystéines, un acide aminé possédant une fonction soufrée thiol indispensable à la polycondensation de cette protéine cytosolique. En effet, cette protéine forme par polycondensation des microtubules, principaux constituants du cytosquelette des neurones, lequel assure entre autre le transport axoplasmique essentiel à leur survie. Or, les fonctions thiol ont une très forte affinité pour les **cations mercuriques (27)**. **La tubuline constitue ainsi une cible extrêmement vulnérable à ces cations mercuriques hydrosolubles.**

♦ Si on soumet à de **faibles doses de mercure inorganique (Hg^{2+})** une culture de neuroblastomes (cellules neuronales modifiées), on observe une chute de la concentration de glutathion (abondant tripeptide soufré, un des antioxydants majeurs au niveau cellulaire), donc une augmentation de l'agression oxydante, ainsi qu'une hyperphosphorylation des protéines Tau et un dépôt de protéine β -amyloïde (28). La pré-incubation avec de la mélatonine (hormone sécrétée par l'épiphyse cérébrale, douée d'activité antioxydante) protège les neurones contre l'action oxydante des cations mercuriques (28).

♦ Dans une culture de tissu cérébral humain, la présence de **mercure inorganique à très faible concentration** inhibe la phosphorylation de la tubuline par la guanosine-triphosphate (GTP), co-facteur indispensable à la formation des microtubules. D'autres métaux sous leur forme ionisée, comme le plomb (élément trace toxique très proche du mercure du point de vue de sa réactivité), le zinc mais aussi le fer ou l'aluminium n'ont pas cet effet (29).

- ◆ **Le mercure** empêche aussi la fixation de molécules de ribose sur l'adénosine diphosphate (ADP), une co-enzyme nucléotidique de la tubuline, ce qui conduit à l'inhibition de la polycondensation de cette protéine (30), entraînant la formation d'amas neurofibrillaires cytotoxiques.
- ◆ Leong et coll. ont observé que la présence de **très faibles quantités de mercure ionisé** (Hg^{2+}) dans des cultures de neurones provoquait la dégénérescence des axones ainsi que la formation d'amas de neurofibrilles. Une vidéo montre les conséquences dévastatrices d'une exposition à des doses très faibles (10^{-7} Mol) de **mercure inorganique** (Hg^{2+}) sur le cône de croissance de neurones en développement : on y voit distinctement les neurofibrilles se dénuder peu à peu de leur gaine de microtubules, qui se dépolymérisent progressivement (cette vidéo est visible sur le site de l'Université de médecine de Calgary : <http://commons.ucalgary.ca/mercury/>). Cet effet n'est pas retrouvé avec d'autres métaux neurotoxiques : aluminium, plomb, manganèse,... (31).
- ◆ Des rats exposés à **des vapeurs de mercure**, à des valeurs équivalant à quelques amalgames dentaires, montrent dans leur cerveau les mêmes perturbations moléculaires (inhibition de la formation des microtubules par blocage du site de liaison de la GTP) que celles observées post-mortem dans les cerveaux de 80% des M.A, l'importance des lésions étant corrélée à la concentration mercurielle du cerveau (23).
- ◆ Dans une culture de cellules souches de neurones, la présence de **faibles quantités de mercure inorganique** bloque les fonctions de la tubuline, entraînant la mort cellulaire programmée (apoptose) et la formation de protéines chaperonnes du stress thermique (32).
- ◆ Le **traitement de cerveaux par des chélateurs de métaux** associés à des antioxydants permet de solubiliser la protéine β -amyloïde (PbA) (33).
- ◆ Le **cuivre** et le **zinc**, cations indispensables à la vie neuronale et omniprésents dans le tissu cérébral, seraient d'après des travaux récents eux aussi impliqués dans la formation des plaques amyloïdes, en relation avec des perturbations dans leur homéostasie cellulaire (34). Or ces deux métaux entrent dans la composition des amalgames dentaires.

4.4. Le mercure inorganique perturbe le transport du glutamate et l'activité de la glutamine-synthétase.

Chez les M.A (ainsi que chez les malades souffrant de sclérose latérale amyotrophique), **l'activité excessive du glutamate** est un élément important : en effet ce neuromédiateur exciteur devient neurotoxique quand il est en excès.

Le glutamate est un neuromédiateur impliqué dans l'apprentissage et la mémoire, et est par ailleurs indispensable à la synthèse de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), un neurotransmetteur, et du glutathion, tripeptide soufré indispensable à la protection cellulaire contre l'agression oxydante (35).

Or, le mercure inorganique est un perturbateur du métabolisme du glutamate :

- Dès 1992, Brookes (36) met en évidence, dans des cultures de cellules nerveuses, que des **cations mercuriques**, à concentration micromolaire (10^{-6} Mol), inhibent la capture par les astrocytes (cellules gliales) du glutamate libéré dans la fente synaptique. Cette inhibition s'explique par la fixation des cations mercuriques sur les fonctions thiols des transporteurs protéiques du glutamate (37). Il en résulte une élévation du glutamate extracellulaire, à l'origine d'une excitotoxicité entraînant la mort des cellules nerveuses.

- Le **taux de glutamine-synthétase (GS)** est beaucoup plus élevé dans le fluide cérébrospinal des M.A, ce qui pourrait être utilisé comme un marqueur de la maladie (38). Cette enzyme est indispensable à la production de glutamine, amide non toxique dérivé de l'acide glutamique, formé à partir du glutamate capturé par l'astrocyte. La glutamine est ensuite utilisée par les neurones glutaminergiques et GABAergiques pour la synthèse de ces neurotransmetteurs. Or **le mercure inorganique inhibe dose-dépendante l'activité de la GS dans les astrocytes (39)** bien plus que ne le fait le cation méthylmercure. Cette inhibition est observée même à des doses très faibles (une concentration de 5 µM de mercure inorganique pendant 6 heures entraîne une chute de l'activité de la GS de 74%).

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 lyse des astrocytes (40), et de la perturbation du fonctionnement des neurones glutaminergiques et GABAergiques.

- **L'activité de la créatine kinase (CK)**, enzyme jouant un rôle clé dans la régulation du niveau d'adénosine triphosphate (ATP) des cellules neuronales, donc dans leur production énergétique, **est nettement réduite dans les régions cérébrales particulièrement touchées par la MA. (41 ; 42)**. La CK est en effet une cible importante de l'agression oxydante que subit le cerveau d'un M.A. Or la CK possède un grand nombre de fonctions thiols, tout comme la tubuline et la GS, ce qui la rend **vulnérable aux cations mercuriques (40)**.

De faibles doses de mercure inorganique (Hg²⁺) inhibent donc l'activité de 3 protéines, l'une de structure, la tubuline, les deux autres étant des enzymes importantes, la créatine-kinase et la glutamine-synthétase. Ces mêmes perturbations cellulaires sont observées dans la maladie d'Alzheimer.

5. Exposition mercurielle et susceptibilité génétique à la maladie d'Alzheimer.

Les effets toxiques d'une exposition mercurielle seront beaucoup plus importants si les mécanismes de détoxification du mercure sont insuffisants. Ces mécanismes sont sous la dépendance de gènes spécifiques, de mieux en mieux étudiés.

Allèles APOE, risque de MA et exposition au mercure.

Le polymorphisme du gène de l'apolipoprotéine E (APOE) constitue un facteur de susceptibilité génétique bien connu dans la MA. Ce gène existe sous 3 formes (ou allèles) : APOE2, APOE3 et APOE4. Les porteurs des 2 allèles APOE2 sont les moins exposés au risque de développer la MA, alors que ceux qui possèdent 2 APOE4 ont un risque maximal (43 ; 44). Farrer et coll. (45) ont ainsi, dans une méta-analyse, évalué que **les caucasiens homozygotes pour APOE2 ont 25 fois moins de risques de développer la MA que les caucasiens homozygotes pour APOE4 (OR =0,6 vs 14,9)**. Fitzpatrick et coll. ont estimé que l'incidence de la MA à 80 ans pour les homozygotes APOE4 est de 56,4 (pour 1000 personnes-années), et de 29,6 au même âge pour ceux qui ne possèdent pas cet allèle (46). Le génotype APOE détermine en grande partie l'âge moyen de développer la maladie (47 ; 48) et le risque en cas de troubles cognitifs légers (49).

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 sur le dépôt de protéines β-

amyloïdes au niveau cérébral, ainsi que la phosphorylation de la protéine Tau et diverses perturbations fonctionnelles des mitochondries (50 ; 21).

Les apolipoprotéines E interviennent dans le transport du cation mercurique et dans son élimination au niveau du système nerveux central :

L'apolipoprotéine E, protéine codée par les gènes APOE, est présente en grande quantité dans le système nerveux central, où elle est synthétisée dans les astrocytes. Elle est capable de transporter lipides et cholestérol à travers la barrière hémato-encéphalique, et d'excréter ainsi les lipides hors du tissu nerveux.

Cette protéine est aussi capable de se lier aux cations mercuriques, grâce à ses **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 barrière hémato-encéphalique puis être éliminé par les reins, grâce à la circulation sanguine (51 ; 21).

Or, si 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 de se détoxifier du mercure qui imprègne leur cerveau, ce qui n'est pas le cas des homozygotes APOE4.** Les autres catégories (homozygotes APOE3, hétérozygotes APOE2 et 3, APOE2 et 4) ont des possibilités de détoxification intermédiaires entre ces deux probabilités extrêmes (21).

Il semble raisonnable d'émettre l'hypothèse que c'est ce mécanisme qui explique la susceptibilité à la maladie d'Alzheimer conférée par les gènes APOE4. Selon cette hypothèse, **les individus génétiquement susceptibles** (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, ils devraient donc avoir peu de risques d'être atteints par la MA.

Des études de population viennent corroborer cette hypothèse :

Hendrie et ses collaborateurs ont mesuré l'incidence de la MA chez des Africains du Niger (les Yoruba) et chez des afro-américains (AA), 2 populations génétiquement proches : ces 2 populations présentent toutes deux une fréquence comparable et élevée d'allèles APOE4 (26 à 29%) (52). Pourtant, **l'incidence annuelle de la MA – standardisée en fonction de l'âge - est plus de 2 fois plus élevée chez les AA (2,52%) que chez les Yoruba (1,15%),** mettant en évidence **l'importance de facteurs environnementaux** (53).

On observe donc que **dans ces deux populations génétiquement comparables, c'est la plus exposée au mercure dentaire** (les afro-américains des USA) **qui a le plus de risques de développer une MA.** Les adultes Yoruba n'ont eux quasiment pas de dents obturées par des amalgames.

Les caucasiens des Etats-Unis, qui possèdent une fréquence moyenne d'allèles APOE4 beaucoup plus faible que les AA (13 à 16% : 54 ; 55 ; 8), ont un risque moins élevé que les afro-américains de développer cette pathologie (19,2 versus 34,7) (46) : les AA, possédant en moyenne moins de possibilités d'éliminer le mercure que les blancs américains, ont ainsi plus de risques qu'eux d'être atteints, pour une exposition comparable au mercure.

Il existe **d'autres susceptibilités génétiques à la maladie d'Alzheimer**, comme la plus ou moins grande capacité à synthétiser des **métallothionéines** en réponse à une exposition au mercure. Ces protéines, dont la principale fonction est le transport du zinc et du cuivre, sont

capables, en chassant ces oligoéléments, de fixer fortement les cations mercuriques présents dans le cerveau, permettant ainsi leur élimination. Cette variabilité génétique peut aussi expliquer l'inégalité devant une exposition mercurielle comparable (56). Un polymorphisme dit **BDNF (brained-derived neurotrophic factor)** semble aussi jouer un rôle dans la vulnérabilité à une exposition mercurielle à long terme (57).

Du fait de l'importance de la susceptibilité génétique dans la survenue de la maladie d'Alzheimer, **toute étude ayant pour objectif de rechercher la relation entre des facteurs environnementaux** (tels que le mercure, l'aluminium,...) **et cette pathologie devrait prendre en compte a minima l'haplotype APOE**. Ignorer ces paramètres constitue un biais interdisant l'exploitation des résultats. C'est le piège méthodologique dans lequel est tombée l'étude de Saxe (60), dirigée par un dentiste et publiée dans un journal dentaire, étude souvent mise en avant dans les rapports officiels. En France par exemple, dans le rapport officiel du groupe de travail sur l'amalgame de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) (61), cette publication est la seule exploitée dans la partie consacrée aux éventuelles relations entre l'imprégnation mercurielle due aux amalgames et la maladie d'Alzheimer.

Ces interactions entre gènes de susceptibilité et environnement lié à une exposition au mercure libéré par les amalgames met en évidence qu'il est extrêmement difficile de corrélér une exposition au mercure provenant des amalgames dentaires et les pathologies observées. Ceci est d'autant plus vrai que les « témoins » impliqués dans les études épidémiologiques ne sont jamais de véritables témoins, car ils ont pour la plupart été exposés à diverses autres sources de mercure : les adultes n'ayant jamais eu d'amalgames en bouche et n'ayant pas été exposés in utero sont rarissimes dans les pays occidentaux.

De ce fait, dans une population où de nombreuses personnes sont soumises à une exposition comparable au mercure, celles ayant des mécanismes de détoxification mercurielle déficients – génétiquement déterminés –, ont beaucoup plus de chances que les autres de développer une neurodégénérescence liée à cet élément.

6. Alcool, mercure et maladie d'Alzheimer.

Il a été mis en évidence qu'une consommation régulière de vin (3 à 4 verres/jour) est, semble-t-il, associée à un risque 4 fois moins élevé de maladie d'Alzheimer par rapport à une non-consommation (58). Cette action bénéfique serait liée à une compétition entre l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde - en présence de peroxyde d'hydrogène et de catalase - et l'oxydation du mercure élémentaire en cation mercurique. (59 ;17). De là à imaginer que l'alcool serait un facteur protecteur de la MA, en raison de son effet inhibiteur dans la bioactivation oxydante du mercure, diminuant ainsi l'imprégnation mercurielle au niveau du système nerveux central, il n'y a qu'un pas, franchi par certains spécialistes.

Cette corrélation vient encore renforcer l'hypothèse étiologique du mercure dans le développement de la maladie d'Alzheimer.

7. Exposition aux vapeurs de mercure, déficits d'olfaction et maladie d'Alzheimer.

Il est bien documenté que le mercure élémentaire présent dans la cavité nasale peut traverser l'épithélium nasal et être transporté jusqu'au cerveau par la voie olfactive (transport rétrograde) : **le mercure s'accumule préférentiellement dans le bulbe olfactif, entraînant de ce fait des déficits olfactifs (62 ; 63 ; 64).**

Il est bien connu par ailleurs qu'**un des premiers signes fréquents d'une maladie d'Alzheimer débutante est la perte de l'odorat.** Il est même question de considérer ce signe comme un moyen de dépister précocement cette pathologie en cas de déficit cognitif mineur (65 ; 66).

8. Conclusion : l'exposition au mercure dentaire semble bien être un des principaux facteurs étiologiques de la maladie d'Alzheimer.

Il existe donc une forte probabilité pour que le mercure des amalgames soit un facteur étiologique majeur de la maladie d'Alzheimer (et des autres pathologies neurodégénératives) :

- **L'incidence de la maladie d'Alzheimer est en progression dans les pays industrialisés, et est plus élevée dans les populations utilisant l'amalgame depuis des décennies.**
- **Le cerveau des porteurs d'amalgames subit une exposition au long terme à de faibles doses de mercure métallique, neurotoxique avéré. L'imprégnation mercurielle du tissu cérébral est surtout corrélée au nombre d'amalgames, et augmente peu à peu au cours de la vie.**
- **Le cerveau et le sang des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer contiennent davantage de mercure inorganique que ceux des personnes non atteintes.**
- **L'exposition à de faibles doses de mercure métallique entraîne dans le cerveau un ensemble de perturbations cellulaires caractéristiques du syndrome Alzheimer.**
- **Tous les porteurs d'amalgames sont exposés aux vapeurs de mercure, mais seules les personnes possédant des mécanismes de détoxification métallique peu efficaces ont un risque élevé de développer la pathologie.**

D'autres éléments-traces toxiques comme le plomb **potentialisent les effets du mercure sur le système nerveux central.** Un récent article de Monnet-Tschudi et collaborateurs (67) constate l'existence d'un corpus considérable de preuves que les métaux dits lourds (en particulier le mercure et le plomb) seraient impliqués dans l'initiation de maladies neurodégénératives, et souligne l'importance de prendre des mesures préventives.

P. Grandjean et P.J. Landrigan, dans un article de décembre 2006 qui a eu un grand retentissement dans la communauté scientifique (68), déplorent **le niveau trop élevé de preuves requis avant de décider de l'interdiction d'une substance chimique, alors**

même que ses effets neurotoxiques sont bien connus, comme c'est le cas du mercure élémentaire et du cation méthylmercurique.

P. Schofield, un neuropsychiatre australien, rappelle que les mécanismes de dégénérescence démarrent à des âges relativement jeunes, et que **les stratégies préventives optimales des démences consisteraient à éviter les expositions aux substances toxiques dès le plus jeune âge (69).**

La grande et longue étude prospective qui serait nécessaire pour prouver la relation de cause à effet entre une exposition au mercure et la MA est extrêmement difficile à mettre en place. Par comparaison, établir le lien entre tabagisme et cancer du poumon (et autres pathologies associées) fut un peu plus simple : la fréquence du cancer pulmonaire ayant considérablement augmenté au cours de la première moitié du vingtième siècle, chez les hommes seulement (les femmes jouaient alors le rôle de « témoins »), il fut possible d'établir un lien avec l'augmentation du tabagisme masculin qui avait précédé cette « épidémie ». Il est beaucoup plus délicat de mettre en évidence une corrélation significative entre telle ou telle maladie et une exposition au long terme aux vapeurs de mercure, étant donné que toute la population (du moins dans les pays développés) est exposée au mercure des amalgames (souvent dès le stade embryonnaire) : trouver un effectif suffisant de personnes jamais exposées aux amalgames (population « témoin ») tient de la gageure.

Il est donc ici indispensable d'appliquer **le principe de prévention** : les effets toxiques du mercure élémentaire (comme ceux du cation méthylmercurique) sont bien connus, et le faisceau d'arguments scientifiques concernant le lien entre neurodégénérescences et exposition au mercure des amalgames extrêmement convaincant. **Il existe désormais suffisamment de données concernant les effets toxiques dus à l'exposition au mercure élémentaire du système nerveux central, pour que l'on fasse cesser de toute urgence l'usage du mercure dans les soins dentaires afin de lutter contre le fléau sanitaire et social que représente la maladie d'Alzheimer** (ainsi que d'autres pathologies dans lesquelles le mercure peut être impliqué : autres maladies neurodégénératives, autisme, maladies dites autoimmunes et/ou inflammatoires : syndrome de Goujerot-Sjögren, maladie de Crohn,..., maladies cardiovasculaires, certains cancers,...).

A l'avenir, il est indispensable de mettre en place au niveau européen des tests de toxicité pour tout matériau dentaire (tests de cytotoxicité, immunotoxicité, génotoxicité, tératogénicité,...) avant toute mise sur le marché, afin de protéger la population.

L'innocuité devrait désormais devenir le premier critère de choix d'un matériau dentaire, comme elle aurait toujours dû l'être.

Références

- 1. Number of dementia sufferers in Europe between the years 2000 and 2050.**
Wancata J, Musalek M, Alexandrowicz R, Krautgartner M.
Eur Psychiatry. 2003 Oct;18(6):306-13
- 2. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort**
[Article in French]
Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF; PAQUID.
Unité INSERM 330, Université Victor Segalen Bordeaux II. Hanta.Ramaroson@isped.u-bordeaux2.fr
Rev Neurol (Paris). 2003 Apr;159(4):405-11
- 3. Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders**
Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF.
Med Sci (Paris). 2006 Mar;22(3):288-96 [Article in French]
- 4. Dementia epidemiology research: it is time to modify the focus of research.**
Kuller LH.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Dec;61(12):1314-8
- 5. Alzheimer's disease - donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine**
Extrait du site di NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) :
<http://guidance.nice.org.uk/TA111>
- 6. Revue Prescrire**
Numéro 278, décembre 2006
Médicaments de la maladie d'Alzheimer : à l'origine de tremblements et d'aggravation de symptômes parkinsoniens
- 7. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study.**
Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, Ganguli M.
Neurology. 2001 Sep 25;57(6):985-9.
- 8. The epidemiology of Alzheimer's disease and vascular dementia in Japanese and African-American populations: the search for etiological clues.**
Shadlen MF, Larson EB, Yukawa M.
Department of Medicine, Harborview Medical Center, School of Pharmacy, University of Washington, 325 9th Avenue, Box 359755, Seattle, WA 98104-2499, USA. mshadlen@u.washington.edu
Neurobiol Aging. 2000 Mar-Apr;21(2):171-81
- 9. Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King County, Washington state. The Kame Project.**
Graves AB, Larson EB, Edland SD, Bowen JD, McCormick WC, McCurry SM, Rice MM, Wenzlow A, Uomoto JM.
Department of Epidemiology and Biostatistics, University of South Florida, Tampa, USA.
Am J Epidemiol. 1996 Oct 15;144(8):760-71
- 10. Prevalence of dementia in the older Japanese-Brazilian population.**
Yamada T, Kadekaru H, Matsumoto S, Inada H, Tanabe M, Moriguchi EH, Moriguchi Y, Ishikawa P, Ishikawa AG, Taira K, Yamori Y.
Psychiatry Clin Neurosci. 2002 Feb;56(1):71-5
Department of Internal Medicine and Health Care, Fukuoka University, Fukuoka, Japan. tyamada@fukuoka-u.ac.jp
- 11. Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000**
Lopes MA, Bottino CM.
Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil.
Arq Neuropsiquiatr. 2002 Mar;60(1):61-9
- 12. Incidence and risk factors of dementia in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study.**
Fujishima M, Kiyohara Y.
Department of Medicine and Clinical Sciences, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Maidashi 3-1-1, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan. mfujishima@mui.biglobe.ne.jp
Ann N Y Acad Sci. 2002 Nov;977:1-8
- 13. Caries incidence in patients with dementia.**
Jones JA, Lavalley N, Alman J, Sinclair C, Garcia RI.
Geriatric Dental Program (160), Department of Veterans Affairs Medical Center, Bedford, MA 01730, USA.
Gerodontology. 1993 Dec;10(2):76-82.
- 14. Oral health status in individuals with dementia living in special facilities.**
Rejnefelt I, Andersson P, Renvert S.
Department of Health Sciences, Kristianstad University College, Kristianstad, Sweden.
Int J Dent Hyg. 2006 May;4(2):67-71
- 15. WHO/IPCS 1991 : extrait de Global Mercury Assessment, UNEP Mercury Programm, chap 4**
(<http://www.chem.unep.ch/mercury/Report/GMA-report-TOC.htm>)

- 16. The relationship between mercury concentration in human organs and different predictor variables.**
Weiner JA, Nylander M.
Sci Total Environ. 1993 Sep 30;138(1-3):101-15
- 17. Mercury concentrations in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings.**
Nylander M, Friberg L, Lind B
Swed Dent J. 1987;11(5):179-87
- 18. Correlation of dental amalgam with mercury in brain tissue.**
Eggleston DW, Nylander M
J Prosthet Dent. 1987 Dec;58(6):704-7
- 19. Mercury burden of human fetal and infant tissues.**
Drasch G, Schupp I, Hofl H, Reinke R, Roeder G
Eur J Pediatr. 1994 Aug;153(8):607-10
- 20. Dental amalgam and mercury levels in autopsy tissues: food for thought.**
Guzzi G, Grandi M, Cattaneo C, Calza S, Minoia C, Ronchi A, Gatti A, Severi G.
Am J Forensic Med Pathol. 2006 Mar;27(1):42-5
- 21. Alzheimer disease: mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator.**
Mutter J, Naumann J, Sadaghiani C, Schneider R, Walach H.
Neuro Endocrinol Lett. 2004 Oct;25(5):331-9.
- 22. Brain trace elements in Alzheimer's disease.**
Ehmann WD, Markesbery WR, Alauddin M, Hossain TI, Brubaker EH.
Neurotoxicology. 1986 Spring;7(1):195-206
- 23. Mercury vapor inhalation inhibits binding of GTP to tubulin in rat brain: similarity to a molecular lesion in Alzheimer diseased brain.**
Pendergrass JC, Haley BE, Vimy MJ, Winfield SA, Lorscheider FL.
Neurotoxicology. 1997;18(2):315-24.
- 24. Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease.**
Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD, Mao YX, Vance DE.
Neurotoxicology. 1988 Spring;9(1):1-7
- 25. Trace element imbalances in isolated subcellular fractions of Alzheimer's disease brains.**
Wenstrup D, Ehmann WD, Markesbery WR
Brain Res. 1990 Nov 12;533(1):125-31
- 26. Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease.**
Hock C, Drasch G, Golombowski S, Müller-Spahn F, Willershausen-Zönnchen B, Schwarz P, Hock U, Growdon JH, Nitsch RM.
J Neural Transm. 1998;105(1):59-68
- 27. Complete amino acid sequence of beta-tubulin from porcine brain.**
Kraus E, Little M, Kempf T, Hofer-Warbinek R, Ade W, Ponstingl H.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1981 Jul;78(7):4156-60
- 28. Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells.**
Olivieri G, Brack C, Müller-Spahn F, Stahelin HB, Herrmann M, Renard P, Brockhaus M, Hock C.
J Neurochem. 2000 Jan;74(1):231-6
- 29. HgEDTA complex inhibits GTP interactions with the E-site of brain beta-tubulin.**
Dühr EF, Pendergrass JC, Slevin JT, Haley BE.
Toxicol Appl Pharmacol. 1993 Oct;122(2):273-80
- 30. The dental amalgam mercury controversy--inorganic mercury and the CNS; genetic linkage of mercury and antibiotic resistances in intestinal bacteria.**
Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO, Zwiers H.
Toxicology. 1995 Mar 31;97(1-3):19-22.
- 31. Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury.**
Leong CC, Syed NI, Lorscheider FL
Neuroreport. 2001 Mar 26;12(4):733-7
- 32. Inorganic mercury changes the fate of murine CNS stem cells.**
Cedrolia S, Guzzi G, Ferrari D, Gritti A, Vescovi AL, Pendergrass JC, La Porta CA
FASEB J. 2003 May;17(8):869-71. Epub 2003 Mar 28
- 33. The severity of cortical Alzheimer's type changes is positively correlated with increased amyloid-beta Levels: Resolubilization of amyloid-beta with transition metal ion chelators.**
Fonte J, Miklossy J, Atwood C, Martins R
J Alzheimers Dis. 2001 Apr;3(2):209-219.
- 34. Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease.**
Bush AI.
Neurobiol Aging. 2002 Nov-Dec;23(6):1031-8

- 35. Glutamate uptake.**
Danbolt NC
Prog Neurobiol. 2001 Sep;65(1):1-105
- 36. In vitro evidence for the role of glutamate in the CNS toxicity of mercury.**
Brookes N.
Toxicology. 1992 Dec 4;76(3):245-56.
- 37. Mercuric chloride inhibits the in vitro uptake of glutamate in GLAST- and GLT-1-transfected mutant CHO-K1 cells.**
Mulkus L, Aschner JL, Syversen T, Shanker G, Sonnewald U, Aschner M. -
- 38. Glutamine synthetase in cerebrospinal fluid, serum, and brain: a diagnostic marker for Alzheimer disease?**
Tumani H, Shen G, Peter JB, Bruck W
Arch Neurol. 1999 Oct;56(10):1241-
- 39. Mercuric chloride, but not methylmercury, inhibits glutamine synthetase activity in primary cultures of cortical astrocytes.**
Allen JW, Mulkus LA, Aschner M
Brain Res. 2001 Feb 9;891(1-2):148-57
- 40. The Relationship of the toxic effects of mercury to exacerbation of the medical condition classified as Alzheimer's disease (2002).**
Boyd E. Haley, Professor and Chair, Department of Chemistry, University of Kentucky, Lexington, KY 40506-0055
(étude présente sur le site de l'UNEP)
- 41. Oxidative modification of creatine kinase BB in Alzheimer's disease brain.**
Aksenov M, Aksenova M, Butterfield DA, Markesbery WR.
Sanders-Brown Center on Aging, University of Kentucky, Lexington 40536-0230, USA. J Neurochem. 2000 Jun;74(6):2520-7
- 42. Abnormal properties of creatine kinase in Alzheimer's disease brain: correlation of reduced enzyme activity and active site photolabeling with aberrant cytosol-membrane partitioning.**
David S, Shoemaker M, Haley BE.
Department of Chemistry, University of Kentucky, Lexington, KY 40506-0055, USA.
Brain Res Mol Brain Res. 1998 Mar 1;54(2):276-87
- 43. Apolipoprotein E and Alzheimer disease.**
Huang Y.
Neurology. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S79-85
- 44. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study.**
Slooter AJ, Cruts M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MM, Van Broeckhoven C, van Duijn CM
Arch Neurol. 1998 Jul;55(7):964-8
- 45. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium.**
Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM
JAMA. 1997 Oct 22-29;278(16):1349-56.
- 46. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study.**
Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, Lopez OL, Jagust W, Breitner JC, Jones B, Lyketsos C, Dulberg C.
J Am Geriatr Soc. 2004 Feb;52(2):195-204
- 47. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative.**
Blacker D, Haines JL, Rodes L, Terwedow H, Go RC, Harrell LE, Perry RT, Bassett SS, Chase G, Meyers D, Albert MS, Tanzi R.
1: Neurology. 1997 Jan;48(1):139-47
- 48. Apolipoprotein E epsilon4 and age at onset of sporadic and familial Alzheimer disease in Caribbean Hispanics.**
Olarte L, Schupf N, Lee JH, Tang MX, Santana V, Williamson J, Maramreddy P, Tycko B, Mayeux R.
Arch Neurol. 2006 Nov;63(11):1586-90
- 49. The apolipoprotein E epsilon4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment.**
Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, Bienias JL, Berry-Kravis E, Bennett DA.
Neurocase. 2005 Feb;11(1):3-7
- 50. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease.**
Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y
Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Apr 11;103(15):5644-51. Epub 2006 Mar 27
- 51. Apolipoprotein E genotyping as a potential biomarker for mercury neurotoxicity.**
Godfrey ME, Wojcik DP, Krone CA.
J Alzheimers Dis. 2003 Jun;5(3):189-95

- 52. Alzheimer's disease, genes, and environment: the value of international studies.**
Hendrie HC, Hall KS, Ogunniyi A, Gao S
Can J Psychiatry. 2004 Feb;49(2):92-9
- 53. Lessons learned from international comparative crosscultural studies on dementia.**
Hendrie HC
Am J Geriatr Psychiatry. 2006 Jun;14(6):480-8
- 54. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele?**
Corbo RM, Scacchi R
Ann Hum Genet. 1999 Jul;63(Pt 4):301-10
- 55. Apolipoprotein epsilon4 allele frequency in young Africans of Ugandan descent versus African Americans.**
Willis F, Graff-Radford N, Pinto M, Lawson L, Adamson J, Epstein D, Parfitt F, Hutton M, O'Brien PC.
J Natl Med Assoc. 2003 Jan;95(1):71-6.
- 56. Metallothionein-I and -III expression in animal models of Alzheimer disease.**
Carrasco J, Adlard P, Cotman C, Quintana A, Penkowa M, Xu F, Van Nostrand WE, Hidalgo J.
Neuroscience. 2006 Dec 28;143(4):911-22. Epub 2006 Oct 4
- 57. Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with cognitive and motor function.**
Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Rohlman DS, Farin FM, Bittner AC Jr, Li T, Garabedian C.
Neurotoxicol Teratol. 2005 Nov-Dec;27(6):781-96
- 58. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area.**
Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, Renaud S, Breteler MB.
Rev Neurol (Paris). 1997 Apr;153(3):185-92
- 59. Organ and cellular distribution of inhaled metallic mercury in the rat and Marmoset monkey (Callithrix jacchus): influence of ethyl alcohol pretreatment.**
Khayat A, Dencker L
Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1984 Aug;55(2):145-52.
- 60. Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury.**
Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ, Henry RG, Cornett CR, Snowdon DA, Grant FT, Schmitt FA, Donegan SJ, Wekstein DR, Ehmann WD, Markesbery WR
J Am Dent Assoc. 1999 Feb;130(2):191-9
- 61. Le mercure des amalgames dentaires. Etat des lieux et recommandations.**
Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Paris, Octobre 2005 :
<http://agmed.sante.gouv.fr/html/10/dentaire/rptoct05.pdf>
- 62. A review of axonal transport of metals.**
Arvidson B.
Toxicology. 1994 Mar 11;88(1-3):1-14
- 63 Uptake of metals in the brain via olfactory pathways.**
Tjälve H, Henriksson J
Neurotoxicology. 1999 Apr-Jun;20(2-3):181-95.
- 64 Olfactory toxicity: long-term effects of occupational exposures.**
Gobba F
Int Arch Occup Environ Health. 2006 Apr;79(4):322-31. Epub 2006 Jan 25
- 65 Odor identification in Alzheimer's disease and depression.**
Pentzek M, Grass-Kapanke B, Ihl R
Aging Clin Exp Res. 2007 Jun;19(3):255-8
- 66 Olfaction and neurological diseases: a review of the literature**
Rev Neurol (Paris). 2007 Feb;163(2):155-67
Demarquay G, Ryvlin P, Royet JP.
- 67. Involvement of environmental mercury and lead in the etiology of neurodegenerative diseases.**
Monnet-Tschudi F, Zurich MG, Bosch C, Corbaz A, Honegger P
Rev Environ Health. 2006 Apr-Jun;21(2):105-17
- 68. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals.**
Grandjean P, Landrigan PJ.
Lancet. 2006 Dec 16;368(9553):2167-78
- 69. Dementia associated with toxic causes and autoimmune disease.**
Schofield P.
Int Psychogeriatr. 2005;17 Suppl 1:S129-47