

## Professeur Jean-Bernard FOURTILLAN

Ingénieur chimiste, Professeur honoraire de Chimie thérapeutique et Pharmacocinétique  
Expert Pharmacologue -Toxicologue spécialisé en Pharmacocinétique auprès de l'AFSSAPS (ANSM)

# Mécanismes de la neurotoxicité des métaux lourds Hg et Al

## A-Mécanisme de la neurotoxicité du Mercure et du Thimérosal

Deux formes neurotoxiques de mercure peuvent être administrées chez l'homme :

- Les **amalgames dentaires argent-mercure**, forme inorganique du mercure
- Le **Thimérosal**, dérivé organomercuriel

### I- Les amalgames dentaires argent-mercure

En raison des propriétés antimicrobiennes du mercure, ils sont utilisés pour **combler les dents cariées**, depuis plus de 150 ans. Ils libèrent dans l'organisme l'ion mercurique  $Hg^{++}$ , qui s'accumule particulièrement dans les reins et le **cerveau**. L'amalgame dentaire argent-mercure est issu de la réaction du mercure liquide avec une poudre métallique d'argent qui conduit à la formation d'un alliage solide cristallisé argent-mercure. Réputé pour ses qualités antibactériennes, sa durabilité, sa facilité d'emploi et son faible coût, il a longtemps été la solution privilégiée en odontologie. Mais, rapidement, cette utilisation a soulevé des questions quant à l'innocuité d'une exposition chronique au mercure. Proportionnelle au nombre de plombages en bouche, la libération de mercure peut survenir lors de la condensation, du polissage, de la pose et de l'usure des amalgames. Un règlement européen en date du 17 mai 2017 a interdit l'utilisation d'amalgame dentaire au mercure pour les femmes enceintes, allaitantes, et les enfants de moins de 15 ans. Cette interdiction est entrée en vigueur le 1er juillet 2018.

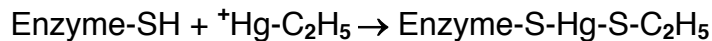
### Quels sont les dangers du mercure des amalgames dentaires pour la santé ?

L'amalgame crée des vapeurs dont une partie est absorbée par les poumons. Le mercure passe dans le sang, traverse la barrière hémato-encéphalique et **s'accumule dans le cerveau**. Il traverse également le placenta. Les ions mercuriques  $Hg^{++}$  qui s'échappent de l'amalgame s'accumulent dans plusieurs organes, notamment les reins et le **cerveau**. Certaines études ont depuis longtemps pointé du doigt **un lien entre amalgame dentaire au mercure et certaines maladies** comme la **sclérose en plaque**, la **maladie de Parkinson** ou encore la **maladie d'Alzheimer**. Dans un rapport publié en 2015, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a stipulé que « **le manque de données objectives et l'absence d'arguments probants ne permettent pas de statuer définitivement sur les risques neurologiques ou de sclérose en plaques, ni sur l'impact sur la fonction rénale, ni sur un éventuel rôle délétère sur la santé des enfants et des adultes, ni sur les bénéfices d'un retrait des amalgames** ».

## II- Le Thimérosal

En raison de ses propriétés antimicrobiennes, il a été utilisé comme **conservateur dans les vaccins**. Le Thimérosal va libérer dans l'organisme des ions éthylmercure  $^+Hg-C_2H_5$ . En raison de ses propriétés bactéricides et antifongiques, le Thimérosal a été utilisé comme **antiseptique**, pour la désinfection des tissus vivants, en particulier du revêtement cutané, et pour les mêmes raisons comme **conservateur** dans les vaccins.

Cette activité antimicrobienne est attribuée à la liaison du mercure avec les groupements thiols (-SH) présents, à tous les niveaux cellulaires, dans les protéines enzymatiques et structurales, comme au niveau des ribosomes. Ce sont des agents « thiolooprives ». L'ion éthylmercure  $^+Hg-C_2H_5$ , libéré par le Thimérosal, va se combiner aux groupements thiols de certaines enzymes cellulaires pour former des dérivés à liaison mercaptide, de la façon suivante :



**L'activité thiolooprive du Thimerosal est à l'origine de son activité antimicrobienne, pour les bactéries ou les champignons, mais aussi de sa forte toxicité pour toutes les cellules de l'organisme humain, comme l'indique les [résultats de la toxicité aigüe \(classe T+\)](#).**

Le sel sodique du Thimerosal (mercurothiolate sodique) était commercialisé sous le nom de **Merseptyl®**, comme solution antiseptique pour application locale, par le laboratoire GSK. **[L'AMM a été abrogée en 1996, et la déclaration d'arrêt de commercialisation a été publiée le 19/03/1997.](#)**

## III- Mécanisme de la neurotoxicité, à court et moyen termes, du mercure des amalgames dentaires et du Thimérosal par potentialisation et accentuation de la chimie de Fenton / Haber-Weiss

Il est unanimement admis que le « stress oxydatif », consécutif à la production de radicaux libres oxygénés, formés au cours de la respiration aérobie des cellules de notre organisme, constitue le processus de vieillissement cellulaire, dont dépend notre espérance de vie. Ces radicaux libres oxygénés, tels que :  $OH^\bullet$ ,  $O_2^{\bullet-}$ ,  $HO_2^\bullet$ ,  $NO^\bullet$ ,  $ONOO^\bullet$ ,  $ROO^\bullet$ ,  $RO^\bullet$ , etc, possèdent des électrons célibataires ( $^\bullet$ ). Ces radicaux libres oxygénés sont extrêmement réactifs, car, en cherchant à s'apparier, leurs électrons célibataires provoquent une destruction progressive des cellules de l'organisme, en particulier des cellules nerveuses (neurones, astrocytes). La production de ces superoxydes, dans les mitochondries des cellules de l'organisme, provoque des dommages à l'ADN mitochondrial cellulaire, en particulier dans les neurones et les astrocytes humains normaux.

Les ions mercuriques  $\text{Hg}^{++}$ , libérés par les **amalgames dentaires**, et les ions éthylmercure  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Hg}^+$ , libérés par le **Thimérosal**, **accélèrent la formation de superoxydes et de radicaux libres oxygénés**. Le mécanisme est le suivant : les ions  $\text{Hg}^{++}$  et  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Hg}^+$  potentialisent la chimie de Fenton / Haber-Weiss dans la matrice mitochondriale ; ce qui entraîne la **production de superoxydes et de radicaux libres oxygénés extrêmement neurotoxiques**. C'est ainsi que **ces deux ions sont des toxines mitochondriales dans les neurones et les astrocytes humains**. Cette découverte est d'autant plus importante que le nombre de maladies dans lesquelles la dysfonction mitochondriale est impliquée augmente rapidement (corrélations avec l'augmentation des cas d'autisme).

La **toxicologie du thimérosal** dans les astrocytes humains normaux (AHN) a été étudiée, en accordant une attention particulière à la fonction mitochondriale et à la formation d'oxydants spécifiques. Il a été constaté que l'éthylmercure inhibe non seulement la respiration mitochondriale, conduisant à une baisse du potentiel membranaire à l'état stationnaire, mais également, en même temps que ces phénomènes, augmente la formation de superoxydes, de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et de radicaux libres oxygénés, tel le radical libre hydroxyle  $\text{HO}^\bullet$ , générés par la **chimie de Fenton / Haber-Weiss** dans la matrice mitochondriale

Tout ceci est corroboré par la vidéo du **Pr F.L. Lorscheider** et coll. (Faculté de médecine de l'université de Calgary), qui met clairement en évidence **l'implication du mercure dans le développement des maladies neurodégénératives**.

Vidéo : « **How Mercury Causes Brain Neuron Degeneration** »

## Mécanisme proposé pour la neurotoxicité de l'ion éthylmercure $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Hg}^+$ libéré par le Thimérosal

1- En tant que cation lipophile, l'ion éthylmercure  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Hg}^+$  se concentrera à l'intérieur des neurones et des astrocytes, suivant le potentiel de la membrane plasmique de 45 mV, par un facteur de 5,6 fois, puis l'éthylmercure cytosolique se concentrera dans les mitochondries par un facteur de 1000 fois, sa diffusion étant facilitée par le potentiel de membrane mitochondriale d'environ 180 mV (figure 7-1).

Figure 7-1

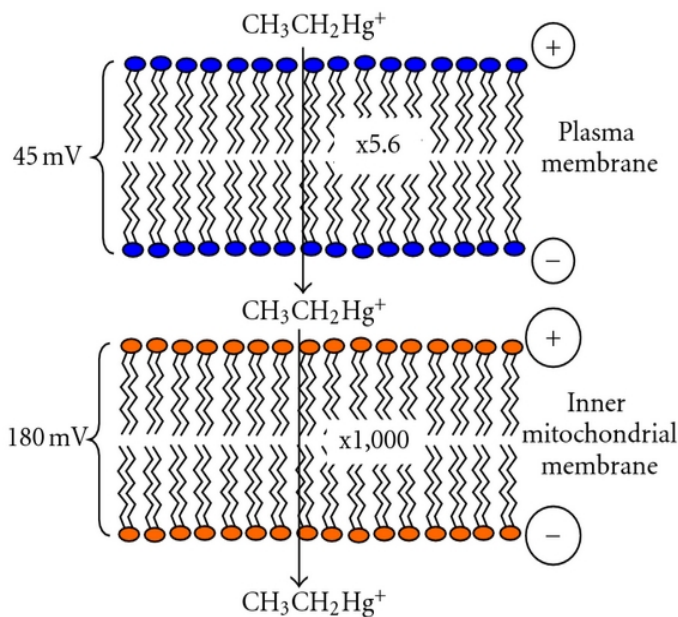
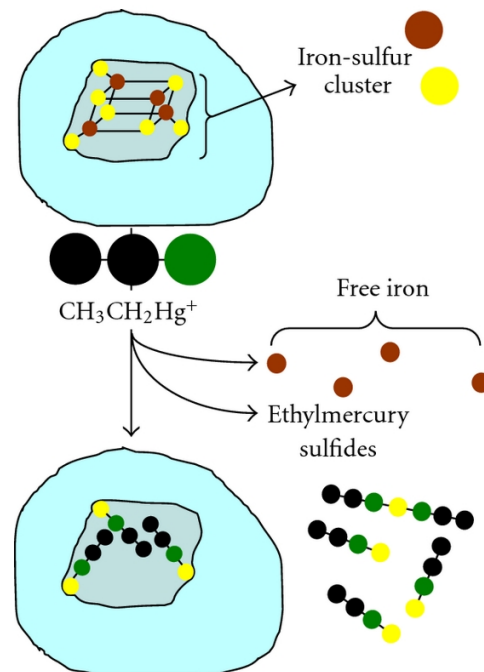


Figure 7-2

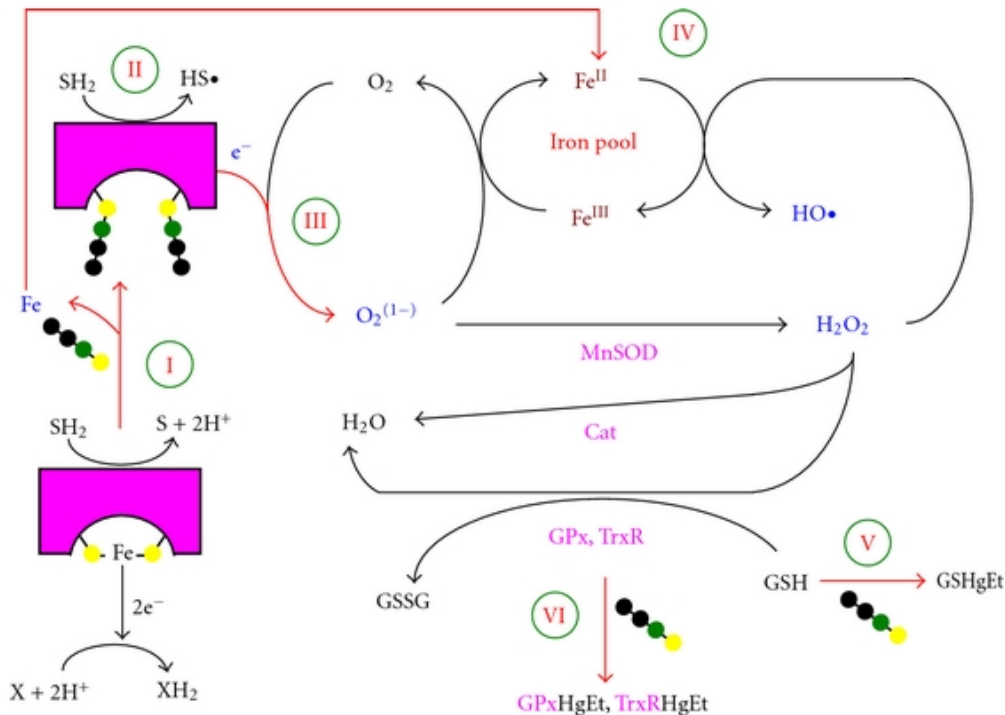


### 2- À l'intérieur des mitochondries

L'ion éthylmercure  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Hg}^+$  réagira et coiffa les fonctions thiols  $\text{R-S-H}$  / sélénols  $\text{R-Se-H}$ , y compris les résidus cystéine des centres fer-soufre. La formation d'adduits de sulfure d'éthylmercure provoquera non seulement une inhibition enzymatique, mais aussi la libération de fer libre dans la matrice mitochondriale (Fe) à l'intérieur des mitochondries. (Figures 7-2 et 7-3 I).

Le rôle de l'éthylmercure dans la formation et la détoxification des espèces oxygénées réactives (en anglais : Reactive Oxygen Species, ROS), est illustré à la figure 7-3. Les centres fer-soufre des oxydoréductases (par exemple, la succinate déshydrogénase), lorsqu'ils sont endommagés par le mercure organique, génèrent non seulement du fer libre (Figure 7-3 I), des ions ferreux  $\text{Fe}^{2+}$  (figure 7-3-II), mais forment également des espèces de radicaux carbonés intra-enzymatiques (figure 7-3-II) qui réagiront avec de l'oxygène moléculaire pour donner lieu à du superoxyde, (figure 7-3-III). Le superoxyde  $\text{O}_2^{\bullet-}$  peut réagir avec la génération de fer  $\text{Fe}^{3+}$ , ou être détruit en peroxyde d'hydrogène,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , par la Mn-SOD ([Manganèse Superoxyde Dismutase](#)) mitochondriale. L'ion ferreux  $\text{Fe}^{2+}$  et le peroxyde d'hydrogène  $\text{H}_2\text{O}_2$  réagissent pour générer le radical hautement oxydant, le radical hydroxyle  $\text{HO}^{\bullet}$  (selon la réaction de Fenton, voir Figure 7-3-IV), un agent impliqué dans la pathologie et le vieillissement. Les niveaux de peroxyde d'hydrogène seraient généralement abaissés par les antioxydants mitochondriaux, y compris les peroxydases à base de sélénol / thio dépendant du glutathion, comme les Glutathion Peroxydases GPx et les Thioredoxines Reductases TrxR. Cependant, ces enzymes sont inhibées par l'organomercure indirectement par l'épuisement du glutathion, (figure 7-3-V), et directement par le coiffement du site actif sélénol / thiol par l'organomercure, (figure 7-3-VI)

Figure 7-3



**Légende :**  $\text{Fe}^{\text{II}} = \text{Fe}^{2+}$  et  $\text{Fe}^{\text{III}} = \text{Fe}^{3+}$

**Rappel sur la réaction de Fenton :** La réaction d'oxydation la plus courante induite par les complexes de fer est la génération de radicaux libres oxygénés, tels que  $\bullet\text{OH}$  formé à partir de  $\text{H}_2\text{O}_2$  par les sels de  $\text{Fe}^{2+}$  selon la réaction de Fenton ([Fenton / Haber-Weiss](#)) :



Ainsi, la libération de fer catalyse la chimie de Fenton / Haber-Weiss conduisant à la formation du radical libre oxygéné  $\text{HO}\bullet$  hautement oxydant.  $\text{HO}\bullet$  a plusieurs cibles, y compris des capteurs du complexe de transition de perméabilité et également de l'ADNmt.

Des niveaux élevés de  $\text{HO}\bullet$  provoquent un arrêt de la mitose, entraînant la libération de cytochrome C par les mitochondries, et l'initiation de l'apoptose. Nous constatons qu'une conséquence de l'exposition de l'éthylmercure aux neurones et astrocytes humains normaux est des dommages au génome mitochondrial, avec une augmentation des entailles et des cassures de l'ADN et, surtout, du niveau de bases oxydées. Les mitochondries ont généralement 150 copies d'ADNmt et pendant le vieillissement ou l'exposition à des facteurs de stress environnementaux, le nombre de copies sans erreur d'ADNmt subit une baisse. Selon la théorie du vieillissement des radicaux libres d'origine mitochondriale, la production de ROS par les mitochondries entraîne des dommages et des mutations de l'ADNmt. Ceux-ci conduisent à leur tour à des déficits respiratoires progressifs de la chaîne, ce qui entraîne une production d'espèces oxygénées réactives (ROS) encore plus importante, produisant une boucle de rétroaction positive.

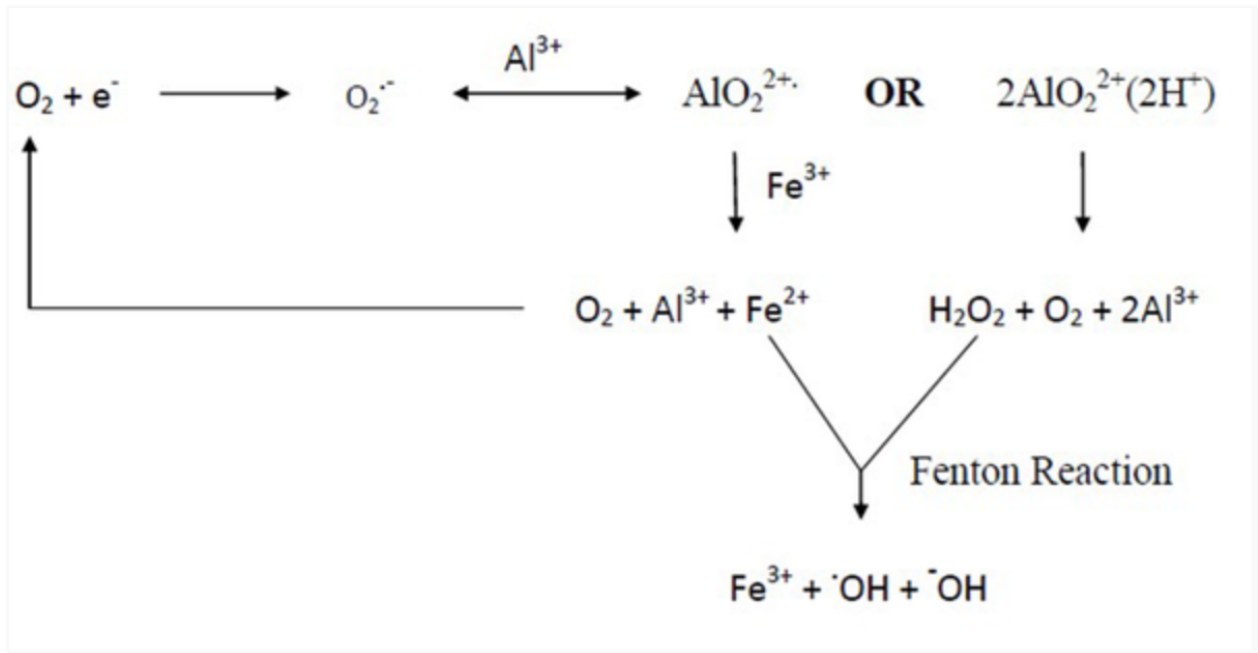
Les résultats de cette étude montrent que l'éthylmercure est une toxine mitochondriale dans les neurones et les astrocytes humains. Nous pensons que cette découverte est importante, d'autant plus que le nombre de maladies dans lesquelles la dysfonction mitochondriale a été impliquée augmente rapidement.

**Remarque :**

Le mécanisme de la neurotoxicité de l'ion mercurique  $\text{Hg}^{2+}$ , libéré par les amalgames dentaires mercure-argent, est semblable à celui de l'ion éthylmercure libéré par le Thimérosal

## II- Mécanisme de la neurotoxicité de l'aluminium

L'aluminium accélère le stress oxydatif in vivo et in vitro (référence 1). Les ions radicaux semi-réduits du superoxyde d'aluminium ( $\text{AlO}_2^{\cdot-}$ ) sont produits par la réaction de  $\text{Al}^{3+}$  avec le superoxyde  $\text{O}_2^{\cdot-}$ .  $\text{AlO}_2^{2+}$  réduit ensuite  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$  et favorise le stress oxydatif par la [réaction de Fenton et Haber-Weiss](#) (Kanti Das T, Wati M R, Fatima-Shad K. Oxidative Stress Gated by Fenton and Haber Weiss Reactions and Its Association With Alzheimer's Disease, *Arch Neurosci.* 2015 ; 2(2):e60038).



### Domages à l'ADN et aux structures neuronales

Le radical hydroxyle  $\cdot\text{OH}$ , produit par la réaction de Fenton, joue un rôle essentiel dans les dommages aux structures neuronales (**neurotoxicité qui touche en premier les neurones dopaminergiques, peu nombreux, de la substance noire**) et aux acides nucléiques de toutes les cellules de l'organisme.