

Revoir

## Chélation dans l'intoxication aux métaux

Swaran JS Flora \* et Vidhu Pachauri

Division de pharmacologie et de toxicologie, établissement de recherche et de développement pour la défense, Jhansi Road, Gwalior 474 002, Inde ; Courriel : [vidhurdre@gmail.com](mailto:vidhurdre@gmail.com)

\* Auteur à qui la correspondance doit être adressée ; Courriel : [sjsflora@drde.drdo.in](mailto:sjsflora@drde.drdo.in) ; [sjsflora@hotmail.com](mailto:sjsflora@hotmail.com) ;  
Tél. : +91-751-234-4301 ; Télécopie : +91-751-234-1148.

Reçu : 8 mars 2010 ; sous forme révisée : 22 avril 2010 / Accepté : 27 mai 2010 /

Publié : 28 juin 2010

---

Résumé : La thérapie par chélation est le traitement médical privilégié pour réduire les effets toxiques des métaux. Les agents chélateurs sont capables de se lier aux ions métalliques toxiques pour former des structures complexes qui sont facilement excrétées par le corps, les éliminant des espaces intracellulaires ou extracellulaires. Le 2,3-Dimercaprol a longtemps été le pilier du traitement chélateur des intoxications au plomb ou à l'arsenic, mais ses effets secondaires graves ont conduit les chercheurs à développer des analogues moins toxiques. Chélateurs hydrophiles comme le méso-2,3-

L'acide dimercaptosuccinique favorise efficacement l'excrétion rénale des métaux, mais leur capacité à l'accès aux métaux intracellulaires est faible. Des stratégies plus récentes pour remédier à ces inconvénients, telles que la thérapie combinée (utilisation d'agents chélateurs de structure différente) ou la co-administration d'antioxydants, ont été récemment rapportées. Dans cette revue, nous fournissons une mise à jour des agents chélateurs existants et des différentes stratégies disponibles pour le traitement des intoxications aux métaux lourds et aux métalloïdes.

Mots clés : agents chélateurs ; thérapie combinée; stress oxydatif ; antioxydant; succimer; les monoesters ; métaux lourds

---

## 1. Introduction

Les métaux font partie intégrante de nombreux composants structuraux et fonctionnels du corps, et le rôle critique des métaux dans les processus physiologiques et pathologiques a toujours intéressé les chercheurs. Le déploiement de cette dernière a inspiré de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la modification des concentrations de métaux dans des organes spécifiques du corps et/ou dans des branches évolutives du corps entier comme la métallotoxologie et la métallobiopharmacologie. L'utilisation de métaux pour restaurer la physiologie saine et normale du corps, soit par administration directe de métaux essentiels, soit en chélatant les métaux en excès ou toxiques, ou en les utilisant comme supports pour une administration ciblée de médicaments, ou pour marquer des biomolécules à des fins de diagnostic, sont toutes des techniques qui peuvent être classées sous la rubrique générale de la métallobiopharmacologie. Cependant, dans la présente revue, nous limiterons notre discussion à la thérapie par chélation qui est un concept et un outil important pour modifier les concentrations de métaux dans le corps.

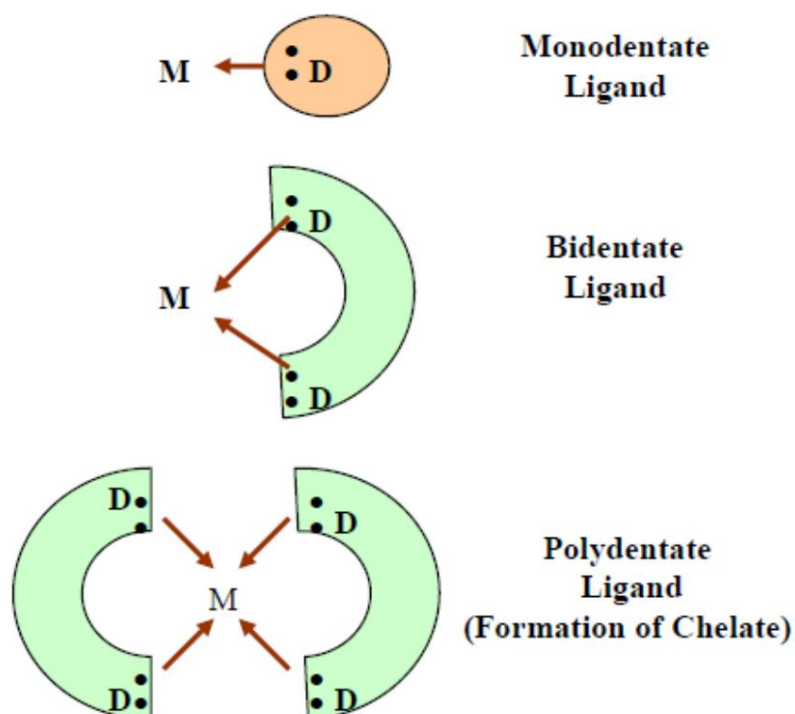
La chélation tire son origine du mot grec *chele* qui signifie pince de homard, décrivant ainsi le concept d'accrochage ou de tenue avec une forte adhérence. Le terme chélate a été appliqué pour la première fois par Sir Gilbert T. Morgan et HDK Drew en 1920. Ils ont suggéré ce terme pour désigner les groupes en forme d'étrier qui fonctionnent comme deux unités d'association et se fixent à un atome central de manière à produire des anneaux hétérocycliques [1].

La toxicité des métaux peut survenir en raison d'une surcharge en métaux essentiels ou d'une exposition à des métaux lourds provenant de diverses sources. La plupart des métaux sont capables de former des liaisons covalentes avec le carbone, donnant naissance à des composés métallobiologiques. Les métaux et les composés métalliques interfèrent avec les fonctions de divers systèmes organiques comme le système nerveux central (SNC), le système hématopoïétique, le foie, les reins, etc. Des tests diagnostiques pour la présence de métaux lourds, et par la suite une diminution de la charge corporelle de ces substances, devraient faire partie intégrante du régime de traitement global des personnes souffrant d'une intoxication aux métaux symptomatologie ou une exposition connue à ces substances.

## 2. Chélation : concept et chimie

Bien que le concept de chélation soit basé sur une simple chimie de coordination, l'évolution d'un chélateur idéal et d'une thérapie de chélation qui élimine complètement le métal toxique spécifique du site souhaité dans le corps implique une approche intégrée de conception de médicaments. Les agents chélateurs sont des composés organiques ou inorganiques capables de se lier aux ions métalliques pour former une structure complexe en forme d'anneau appelée « chélates ». Les agents chélateurs possèdent des atomes de liaison « ligand » qui forment soit deux liaisons covalentes, soit une liaison covalente et une coordonnée, soit deux liaisons coordonnées dans le cas des chélates bidentés. Principalement des atomes comme S, N et O fonctionnent comme des atomes de ligands sous la forme de groupes chimiques comme  $-SH$ ,  $-SS$ ,  $-NH_2$ ,  $=NH$ ,  $-OH$ ,  $-OPO_3H$  ou  $>C=O$ . Les ligands bidentés ou multidentés forment des structures cycliques qui incluent l'ion métallique et les atomes à deux ligands attachés au métal [2] (Figure 1). De nombreux donneurs agissent comme ligands bidentés. Les cycles chélates à cinq chaînons sont particulièrement stables et sont souvent formés par des ligands avec des squelettes YCCY tels que  $Y-CH_2-CH_2-Y$ ,  $Y-CO-CH_2-Y$  etc. où Y est OR, NR<sub>2</sub>, O, S, NR, etc. Il existe également des exemples de ligands chélates inorganiques qui forment un cycle à cinq chaînons avec des ions métalliques. D'autres types de ligands chélateurs sont possibles, comme l'EDTA<sup>4-</sup>, qui est un ligand hexadenté. Dans le cas le plus simple, un proton ( $H^+$ ) capable d'absorber la paire isolée d'électrons du ou des atomes liant le ligand du chélateur peut être impliqué dans la formation du complexe de coordination. Cependant, la charge positive du proton demeure puisqu'il n'y a ni perte ni gain d'électrons au cours du processus.

Figure 1. Formation de complexes de ligands métalliques utilisant des ligands mono, bi et polydentés.



Cette dernière peut également être connue sous le nom de « charge ionique nette » du complexe, qui joue un rôle crucial dans la gestion du devenir pharmacocinétique et, en fin de compte, du comportement toxicologique de tels complexes in vivo. Dans l'environnement biologique, les cations métalliques, à savoir  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  et  $\text{Zn}^{2+}$  et spécialement les métaux de transition comme Mn, Fe et Co peuvent être impliqués dans une telle formation complexe. Bien que la stabilité de tels complexes varie, les facteurs décisifs reposent sur les propriétés à la fois de l'agent chélateur et du métal chélaté. La constante de stabilité d'un complexe peut être exprimée quantitativement dans les valeurs de l'équation d'équilibre, qui dépendent de la structure atomique des métaux chélatés.

Par exemple, les constantes de stabilité pour différents métaux avec EDTA sont sur l'échelle indiquée dans le tableau 1, où un métal avec une constante  $k$  plus élevée entre en compétition pour l'agent chélateur avec un métal de valeur de stabilité inférieure et élimine finalement ce dernier.

Tableau 1. Constantes de stabilité du complexe EDTA-métal.

|       |      |    |    |    |    |    |    |    |    |   |       |     |     |     |     |     |      |      |      |      |      |      |      |  |  |
|-------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|-------|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|--|--|
| Métal | Na   | Li | Ba | Sr | Mg | Ca | Mn | Fe | Co | K | (log) | 1,7 | 2,8 | 7,8 | 8,6 | 8,7 | 10,6 | 13,4 | 14,4 | Zn   | Cd   | Pb   | Ni   |  |  |
|       | 16,1 |    |    |    |    |    |    |    |    |   |       |     |     |     |     |     |      |      |      | 16,1 | 16,4 | 18,3 | 18,4 |  |  |

Cependant, d'autres variables comme le nombre d'hétérocycles formés et la concentration relative jouent également un rôle, c'est pourquoi le  $\text{Ca}^{2+}$ , qui est facilement disponible dans les fluides corporels, se lie préférentiellement au  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  malgré la constante de stabilité plus élevée du Pb. De plus, malgré toutes les propriétés connues souhaitées chez un chélateur idéal, la prévisibilité du résultat est limitée. Une entité chimique considérée comme un chélateur idéal in vitro pourrait ne pas le prouver in vivo, soit en raison de considérations de toxicité, soit en raison de la présence de substances endogènes (hémoglobine, cytochromes, etc.) qui peuvent également chélater les ions métalliques et ainsi offrir une concurrence.

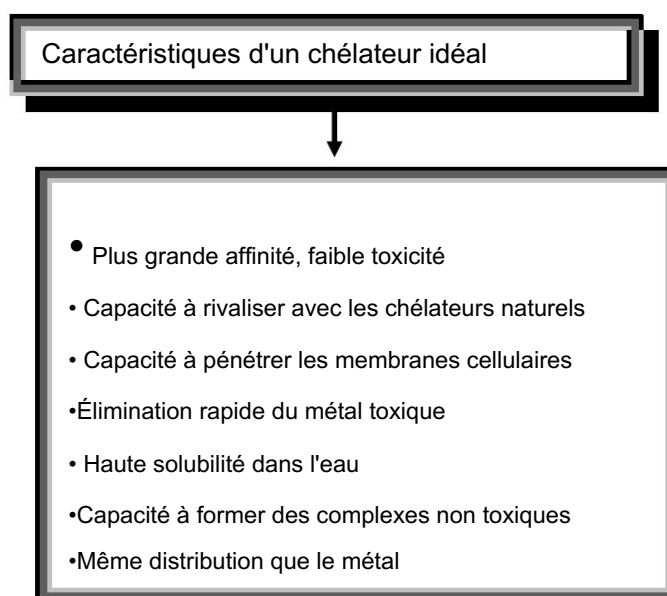
De plus, le pH est également un facteur important influençant la formation et la stabilité des complexes. La plupart des agents chélateurs sont instables à faible pH, tandis qu'à pH élevé, les métaux ont tendance à former des hydroxydes insolubles qui sont moins accessibles aux agents chélateurs. Cette caractéristique devient significative dans des conditions pathologiques conduisant à une acidose ou à une alcalose.

Une chélation efficace de manière optimale peut être obtenue grâce à une certaine combinaison des propriétés de base des ions métalliques, des agents chélateurs et du complexe métallique résultant. Un agent chélateur qui occupera davantage de positions de coordination d'un ion métallique donnera généralement (mais pas toujours) un complexe d'une plus grande stabilité qu'autrement. De même, alors que la charge ionique nette du chélateur définit son absorption, sa distribution et sa capacité à atteindre l'ion métallique pour se lier ; la charge ionique nette du complexe décide de son élimination du site spécifique et de son excrétion du corps. Ainsi, il est important qu'un chélateur satisfasse aux critères qui lui permettent de : (1) traverser les barrières physiologiques dans des compartiments où un ion métallique toxique est concentré, (2) former un complexe stable avec le métal après l'avoir retiré du chélateur biologique, si nécessaire sur le site et (3) forment un complexe de chélation dont les propriétés le rendent non toxique et facilitent son excrétion, non seulement du site de dépôt, mais également du corps [3].

### 3. Agents chélateurs courants : pharmacologie et toxicologie

Un chélateur idéal doit avoir une solubilité élevée dans l'eau, une résistance à la biotransformation, une capacité à atteindre les sites de stockage des métaux, à conserver sa capacité de chélation au pH des fluides corporels et la propriété de former des complexes métalliques moins toxiques que l'ion métallique libre (Figure 2).

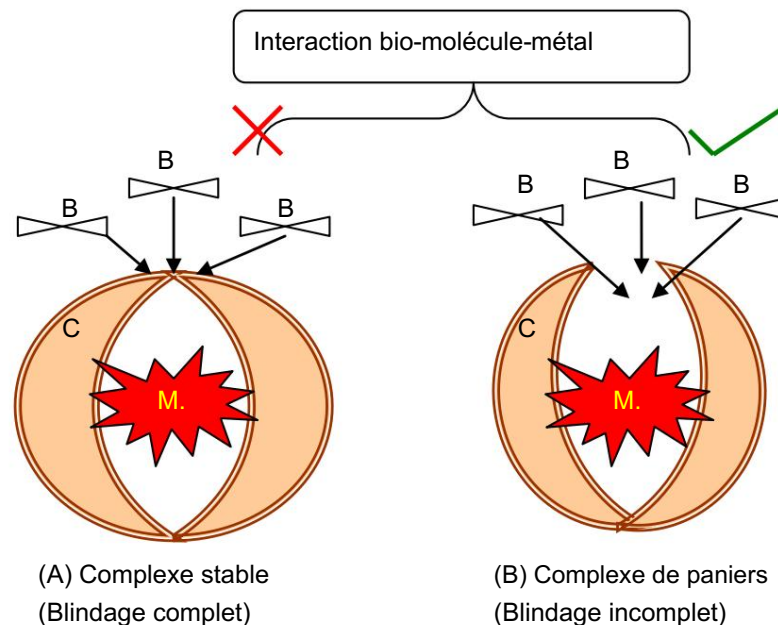
Figure 2. Caractéristiques d'un agent chélateur idéal pour une meilleure chélation des métaux lourds.



Pendant la Seconde Guerre mondiale, le dimercaprol (également appelé British Anti-Lewisite ou BAL), un composé organique dithiol, a été développé comme antidote expérimental contre le gaz toxique à base d'arsenic Lewisite. Après la Seconde Guerre mondiale, un empoisonnement massif au plomb a été observé chez un grand nombre de membres de la marine, identifiés plus tard grâce à leur travail de repeinture des coques de navires. Cela a introduit l'utilisation médicale de

EDTA comme agent chélateur principal. Le BAL a dominé les prescriptions médicales pour l'intoxication générale aux métaux en raison de sa grande efficacité contre l'empoisonnement humain à l'arsenic et au mercure. Dans les années 1960, le BAL a été modifié en acide méso 2,3-dimercaptosuccinique (DMSA), un dithiol apparenté présentant beaucoup moins d'effets secondaires. Un autre dithiol, le 2,3-dimercaptopropane 1-sulfonate de sodium (DMPS), a été introduit comme agent chélateur du mercure par des chercheurs de l'ex-Union soviétique. La thérapie par chélation a toujours été utilisée pour tenter de réduire la charge corporelle de métaux toxiques chez les patients très symptomatiques présentant des marqueurs biologiques élevés [4-6]. Les agents chélateurs peuvent affecter la toxicité des métaux en mobilisant le métal toxique principalement dans l'urine. Un agent chélateur formant un complexe stable avec un métal toxique peut protéger les cibles biologiques de l'ion métallique, réduisant ainsi la toxicité locale [7] (Figure 3). La desferrioxamine (DFOA), un chélateur du fer, recouvre complètement la surface du  $\text{Fe}^{3+}$  lors de la formation du complexe, empêchant ainsi les réactions radicalaires catalysées par le fer [8]. Cependant, un chélateur peut parfois exposer le métal à l'environnement biologique et ainsi augmenter la toxicité du métal (Figure 3). L'acide éthylènediamine-tétraacétique (EDTA) n'est pas capable de protéger la surface de l'ion  $\text{Fe}^{3+}$ , mais forme un complexe ouvert (complexe en panier), augmentant ainsi la capacité catalytique du  $\text{Fe}^{3+}$  à générer un stress oxydatif [9]. Les structures de divers agents chélateurs sont présentées à la figure 4.

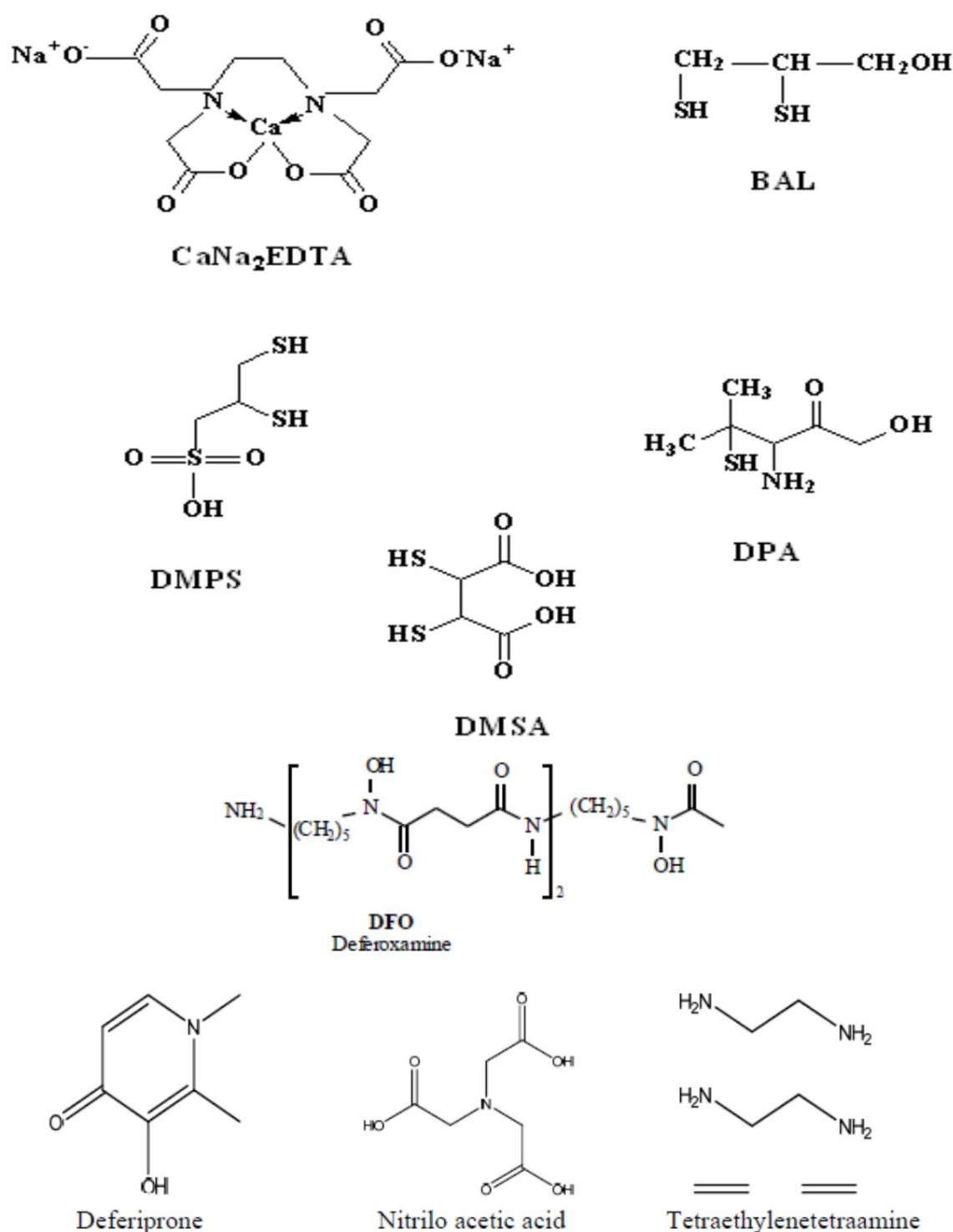
Figure 3. Structures de deux complexes différents de métaux avec agents chélateurs. (A) Le complexe stable empêche l'interaction du métal avec les biomolécules, (B) Le complexe panier améliore l'interaction du métal avec les biomolécules. Symboles utilisés : B- Bio-molécules ; Agent C-chélatant ; M-Métal.



Les ligands préférés pour les ions mous et limites tels que  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  et  $\text{As}^{3+}$  sont les thiolates et les amines. Par conséquent, les sites de liaison aux métaux connus contiennent dans la plupart des cas des résidus Cys ou His. Beaucoup de ces sites sont constitués de courtes étendues contiguës de séquences d'acides aminés qui se chevauchent entre des peptides voisins ayant une activité de liaison qui sont utilisées pour déterminer provisoirement les principaux motifs de liaison. La majorité des protéines et des peptides qui fonctionnent dans l'absorption, la distribution, le stockage ou la détoxification des ions métalliques essentiels et non essentiels possèdent un ou plusieurs sites de liaison aux métaux. Le

Les motifs -Cys-XX-Cys- et -Cys-Cys- de diverses protéines sont bien connus pour leurs propriétés de liaison aux métaux lourds [10,11]. Il est reconnu depuis longtemps que les composés contenant du sulfhydryle ont la capacité de chélater les métaux. Les acides aminés soufrés méthionine et cystéine, la N-acétylcystéine, un analogue acétylé de la cystéine, le métabolite de la méthionine, la S-adénosylméthionine, l'acide  $\alpha$ -lipoïque et le glutathion tripeptidique (GSH), contribuent tous à la chélation et à l'excrétion des métaux du corps humain.

Figure 4. Structures de divers agents chélateurs utilisés pour traiter les cas d'intoxication aux métaux lourds.



### 3.1. Acide éthylènediamine tétraacétique de calcium disodique (CaNa<sub>2</sub>EDTA)

L'acide calcium disodique éthylènediamine tétraacétique (CaNa<sub>2</sub>EDTA) est l'agent chélateur le plus couramment utilisé. C'est un dérivé de l'acide éthylènediamine tétraacétique (EDTA) ; un acide polyamino-polycarboxylique synthétique et, depuis les années 1950, il constitue l'un des piliers du traitement du saturnisme infantile [12]. Le médicament est revendu comme bénéfique dans les maladies vasculaires depuis 1955. On pense que le traitement chélateur peut modifier la morphologie et le volume de la plaque, ou améliorer la fonction endothéliale, et suggère qu'il pourrait remplacer le pontage aorto-coronarien [13]. Plusieurs théories ont été proposées pour étayer ces dernières, se concentrant principalement sur la chélation du calcium. L'EDTA agirait dans les affections vasculaires soit en éliminant le calcium présent dans les plaques graisseuses, soit directement par effet de chélation, soit alternativement en stimulant la libération d'hormones qui, à leur tour, provoquent l'élimination du calcium ou abaissent les taux de cholestérol. Une autre théorie suggère que la thérapie à l'EDTA pourrait réduire les lésions dues au stress oxydatif et l'inflammation des parois des vaisseaux sanguins [14].

Bien qu'un certain nombre d'essais menés indiquent l'utilité du CaNa<sub>2</sub>EDTA dans les maladies coronariennes, les preuves en l'absence d'essais contrôlés ne sont pas aussi convaincantes. Au vu des rapports dans lesquels les améliorations symptomatiques ont été comparables aux effets placebo et aux risques associés à la thérapie, celle-ci a été critiquée [15]. L'American Heart Association a déclaré qu'« il n'y a pas eu d'études scientifiques publiées, contrôlées et adéquates utilisant une méthodologie scientifique actuellement approuvée pour soutenir ce traitement des maladies coronariennes. L'utilisation de cette forme de traitement non éprouvée pour les maladies coronariennes peut priver les patients des avantages bien établis des nombreuses autres méthodes précieuses de traitement de ces maladies » [13,16] pour le programme d'évaluation des stratégies de traitement alternatives pour atteindre la santé cardiaque (PATCH). Les enquêteurs ont également conclu, après un essai contrôlé randomisé portant sur 84 patients, qu'il n'existe aucune preuve étayant un effet bénéfique du traitement par chélation du calcium avec l'EDTA chez les patients atteints de cardiopathie ischémique, d'angor stable et d'un test positif sur tapis roulant pour l'ischémie. Une autre sous-étude de PATCH rejette les avantages proposés de l'EDTA en association avec des vitamines pour améliorer la vasodilatation médiée par le flux de l'artère brachiale altérée endothélium-dépendante chez les patients atteints de maladie coronarienne [17]. Mais récemment, tous les essais cliniques randomisés ont manqué de puissance et le NCCAM et le National Heart, Lung, and Blood Institute ont lancé l'essai pour évaluer la thérapie par chélation (TACT). TACT est la première étude multicentrique de plus grande envergure visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement chélateur par l'EDTA chez les patients atteints de maladie coronarienne. Cet essai en double aveugle, contrôlé par placebo, a commencé à recruter des participants, visant un échantillon de 2 372 personnes, âgées de ≥ 50 ans et ayant déjà subi un infarctus du myocarde, afin de tester si le traitement chélateur par l'EDTA, le traitement vitaminique à haute dose ou les deux sont efficaces en prévention secondaire. L'étude a débuté en 2003 et devait se terminer dans 5 ans [14]. Toutefois, des essais sont en cours et des résultats concluants n

Le CaNa<sub>2</sub>EDTA peut être utile pour le traitement des intoxications par des métaux qui ont une affinité plus élevée pour les agents chélateurs que le Ca<sup>2+</sup>. L'utilisation réussie du CaNa<sub>2</sub>EDTA dans le traitement du saturnisme est due, en partie, à la capacité du plomb à déplacer le calcium du chélate. Initialement, l'EDTA a été présenté sous forme de sel de sodium (NaEDTA) qui, administré in vivo, entraînait l'excrétion urinaire de calcium conduisant à une hypocalcémie avec un risque de tétanie dû à la formation de son complexe calcique. Pour surmonter ce risque, le CaNa<sub>2</sub>EDTA a été introduit pour le traitement du saturnisme. Le complexe Pb-EDTA a une constante de stabilité élevée. Il a donc été constaté que le CaNa<sub>2</sub>EDTA chélate le plomb des fluides corporels, excréant le PbNa<sub>2</sub>EDTA, laissant le Ca derrière lui.

## Profil pharmacologique

Le CaNa<sub>2</sub>EDTA est faiblement absorbé dans le tractus gastro-intestinal (<5 %) et ne peut donc être administré que par voie parentérale. L'administration intraveineuse de ce médicament entraîne une bonne absorption mais est très douloureuse au site d'injection. L'injection intraveineuse pourrait donc être administrée soit par dilution dans du dextrose à 5 %, soit dans une solution saline (perfusion iv) [12]. Le CaNa<sub>2</sub>EDTA est distribué principalement dans les fluides extracellulaires, ce qui limite sa capacité à chélater les métaux présents à l'intérieur des cellules. Cette dernière contribue également à l'un de ses inconvénients majeurs celui de redistribuer le plomb des autres tissus vers le cerveau. Signalant la même chose, Flore et coll. [18] ont recommandé d'éviter l'utilisation du CaNa<sub>2</sub>EDTA pour les tests de mobilisation du plomb chez les enfants. Il a été suggéré que le CaNa<sub>2</sub>EDTA, lorsqu'il est administré à des animaux chroniquement exposés au plomb, mobilise le métal déposé dans les tissus durs pour la chélation. Cela permet ensuite au plomb circulant mobilisé de se redistribuer dans les tissus mous comme le cerveau et le foie afin d'atteindre l'équilibre. Le CaNa<sub>2</sub>EDTA n'est pas métabolisé de manière significative et est excrété rapidement par filtration glomérulaire, entièrement inchangé dans les urines, dont 50 % apparaissent en une heure [2]. Le médicament présente une demi-vie d'élimination de 1,4 à 3 heures chez l'adulte et est entièrement excrété dans les 24 heures.

Les risques associés au traitement par CaNa<sub>2</sub>EDTA sont importants : insuffisance rénale, arythmies, tétanie, hypocalcémie, hypotension, dépression médullaire, temps de saignement prolongé, convulsions, arrêt respiratoire, etc. [16]. Bien que la néphrotoxicité du CaNa<sub>2</sub>EDTA soit dose-dépendante et réversible après l'arrêt du traitement, un dépassement de la dose quotidienne maximale de 75 mg/kg pourrait être fatal. Cependant, certains rapports soulignent également l'efficacité de l'EDTA dans les maladies artérielles rénales chroniques [19,20]. D'autres effets indésirables peuvent inclure fatigue, maux de tête, fièvre, congestion nasale, larmoiement, lésions cutané-muqueuses, glycosurie, myalgie, hépatotoxicité, augmentation de la fréquence urinaire, hypotension, modifications anormales de l'ECG et symptômes gastro-intestinaux [21]. Un traitement prolongé avec CaNa<sub>2</sub>EDTA entraîne une déplétion des métaux essentiels, notamment Zn, Cu et Mn [22]. Il a été rapporté qu'une supplémentation en zinc pendant et après la chélation est également bénéfique [23]. Bien que la déplétion en zinc provoquée par le traitement par CaNa<sub>2</sub>EDTA soit rapidement réversible par une supplémentation en zinc, elle est considérée comme un mécanisme clé des effets tératogènes du médicament, en particulier lorsqu'il est administré entre les jours 11 et 14 à des doses comparables à celles des humains. Cela permet d'utiliser l'EDTA comme outil de recherche pour étudier les mécanismes et le rôle des molécules dépendantes du zinc aux périodes critiques de la grossesse. Le CaNa<sub>2</sub>EDTA a une valeur DL<sub>50</sub> de 16,4 mmol/kg chez la souris [12]. Le médicament est contre-indiqué en cas de grossesse, de maladies rénales actives ou d'anurie, d'hépatite et d'hypersensibilité aux produits édentés [21].

### 3.2. Calcium trisodique DTPA

Le diéthylènetriaminepentaacétate trisodique de calcium ou de zinc (CaNa<sub>3</sub>DTPA ou ZnNa<sub>3</sub>DTPA respectivement) a été utilisé contre le plutonium et d'autres éléments transuraniens comme le californium, l'américium et le curium [24]. Le médicament est efficace contre l'empoisonnement au cobalt et au zinc dans des modèles expérimentaux [25,26]. Son efficacité contre l'intoxication aiguë au cadmium est prometteuse, mais elle est moins efficace que celle des carbodithioates [27,28].



### Profil pharmacologique

Comme le CaNa<sub>2</sub>EDTA, le CaNa<sub>3</sub>DTPA/ZaNa<sub>3</sub>DTPA est mal absorbé dans le tractus gastro-intestinal et est donc administré par voie parentérale et distribué de manière extracellulaire. Ils peuvent être administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire ou par inhalation via un nébuliseur [24,29], les premières étant douloureuses. Le CaNa<sub>3</sub>DTPA présente un inconvénient attendu, celui de l'épuisement du Zn du système, qui peut être surmonté par une supplémentation ou par l'utilisation du sel de zinc du médicament. Malgré cet inconvénient, bien que le CaNa<sub>3</sub>DTPA soit toujours préféré à la forme Zn en raison de sa plus grande efficacité, il n'est pas recommandé pour un traitement prolongé. Bien que le CaNa<sub>3</sub>DTPA soit bien toléré, certains effets indésirables peuvent être observés,

incluant des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des frissons, de la fièvre et des crampes musculaires au cours des premières 24 heures [29].

Le CaNa<sub>3</sub>DTPA est tératogène comme le CaNa<sub>2</sub>EDTA en raison de son effet de déplétion en Zn et en Mn qui est confirmé par les effets tératogènes du ZnNa<sub>3</sub>DTPA à une dose 16 fois inférieure à celle du CaNa<sub>3</sub>DTPA. Ainsi, bien que le médicament soit contre-indiqué pendant la grossesse, le ZnNa<sub>3</sub>DTPA peut être administré avec précaution s'il est inévitable. D'autres contre-indications incluent la prescription aux enfants, chez les patients présentant une insuffisance rénale et une dépression médullaire.

### 3.3. D-pénicillamine

La D-pénicillamine (DPA ;  $\beta$ - $\beta$ -diméthylcystéine ou 3-mercapto-D-valine) est un acide aminé contenant du sulfhydryle et un produit de dégradation de la pénicilline. Seul l'isomère D est utilisé car l'isomère L provoque une névrite optique. Le DPA est principalement utilisé comme agent chélateur dans la toxicité des métaux lourds, à savoir. intoxication au plomb, au mercure et au cuivre (maladie de Wilson) [30].

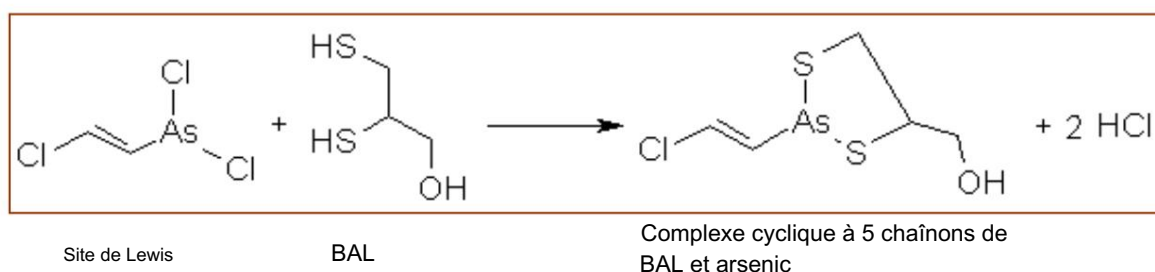
### Profil pharmacologique

Le DPA est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et peut être administré par voie orale ou intraveineuse. Il est absorbé à environ 50 % par voie orale et suit principalement une distribution extracellulaire. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 1 et 4 heures après l'administration orale. Une fraction minime du médicament subit un métabolisme hépatique en disulfures, et la majeure partie du médicament est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La demi-vie d'élimination varie de 1 à plus de 7 heures. Bien que de faibles effets indésirables aient été rapportés, certains graves, notamment la thrombocytopénie et la leucocytopénie (incidence de 5 à 15 %), et dans de rares cas, une anémie aplasique peut survenir. Un traitement prolongé au DPA peut entraîner une anorexie, des nausées et des vomissements. L'activité ulcérogène du DPA chez le rat, pouvant impliquer la stimulation des récepteurs histaminergiques (H1 et H2), a été rapportée [31]. Les autres effets toxiques du DPA comprennent des troubles gastro-intestinaux (10 à 30 %), des modifications/perte du goût (5 à 30 %), une perte de cheveux (1 à 2 %) et en partie une protéinurie (5 à 20 %) [32]. Les effets indésirables graves sont des phénomènes auto-immuns tels que le pemphigus, le lupus érythémateux induit par le DPA, la polymyosite/dermatomyosite, la glomérulopathie membraneuse et pneumopathie d'hypersensibilité [32]. Le DPA est un tératogène et un lathyrogène bien reconnu qui provoque des anomalies squelettiques, cutanées et pulmonaires [31]. La contre-indication la plus importante concerne les patients allergiques à la pénicilline et en cas d'insuffisance rénale. La co-administration de DPA à des patients recevant un traitement à base d'or, des médicaments antipaludiques ou cytotoxiques, de la phénylbutazone ou de l'oxyphenbutazone doit être contre-indiquée car elle peut entraîner des effets indésirables plus graves.

### 3.4. Anti Lewisite britannique (BAL)

Le 2,3-Dimercaprol (BAL) est un agent chélateur traditionnel développé par des biochimistes britanniques de l'Université d'Oxford pendant la Seconde Guerre mondiale [33]. BAL a un squelette à 3 carbones avec deux groupes sulfhydryle (-SH) et un groupe hydroxyle. Il est utilisé en clinique depuis 1949 dans les intoxications à l'arsenic, au cadmium et au mercure. C'est un liquide huileux, clair et incolore avec une odeur typique de mercaptan âcre et désagréable. Il détoxifie la Lewisite en formant un complexe stable à cinq chaînons avec l'arsenic (Figure 5). Chez l'homme et les modèles expérimentaux, l'efficacité antidotique du BAL s'est avérée plus efficace lorsqu'elle est administrée immédiatement après l'exposition. Outre la mobilisation rapide de l'arsenic et du mercure du corps, cela provoque une augmentation significative des dépôts cérébraux de composés d'arsenic et de mercure [34,35].

Figure 5. Réaction chimique de la lewisite avec la British Anti Lewisite (BAL) pour donner un complexe cyclique stable à 5 chaînons.



### Profil pharmacologique

En raison de sa nature huileuse, le médicament n'est pas absorbé par voie orale et l'administration de BAL nécessite une injection intramusculaire profonde extrêmement douloureuse et allergisante. Il a été constaté qu'il mobilisait et relocalisait le plomb vers le cerveau, augmentant ainsi ses effets neurotoxiques (36). Bien que le traitement par le dimercaprol augmente l'excrétion du cadmium, il existe une augmentation concomitante de la concentration rénale de cadmium, son utilisation doit donc être évitée en cas de toxicité du cadmium. Le médicament a une demi-vie courte. Ainsi, les inconvénients majeurs de BAL comprennent :

1. Faible indice thérapeutique (faible marge de sécurité)
2. Tendance à redistribuer l'arsenic au cerveau et aux testicules
3. Nécessité d'une injection intramusculaire (douloureuse)
4. Odeur désagréable (œufs pourris)

D'autres effets indésirables courants comprennent la fièvre, la conjonctivite (inflammation des yeux), le larmoiement (déchirure), la sensation de constriction (poitrine, membres, mâchoire, abdomen), les maux de tête, les paresthésies (sensation de picotement), les tremblements, les nausées et la douleur au site d'injection [37]. Des complications plus graves peuvent être des infections (abcès) au site d'injection, des lésions hépatiques, une pression artérielle et une fréquence cardiaque élevées et une hémolyse (destruction des globules rouges) chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate (G6PD) [37].

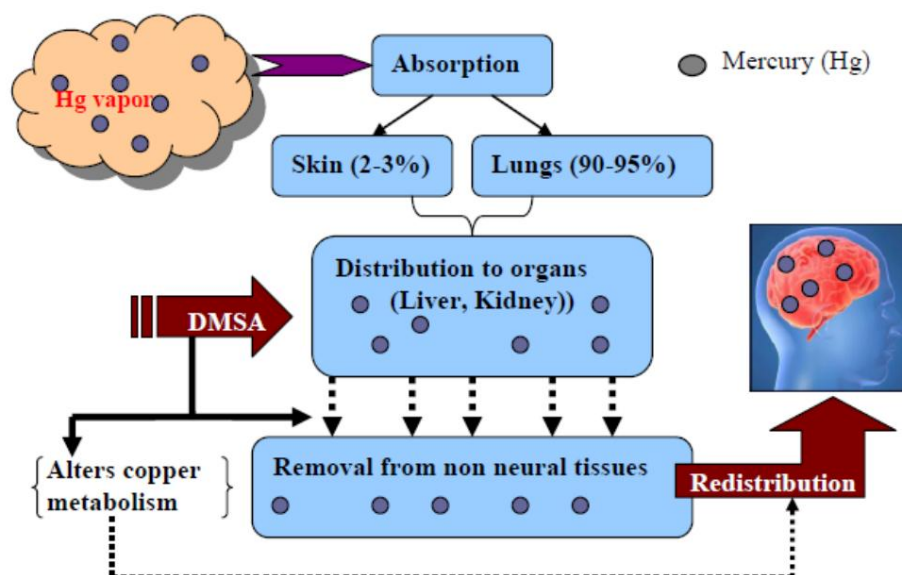
### 3.5. Acide méso-2,3-dimercaptosuccinique (DMSA)

Un dérivé chimique du dimercaprol qui retient de plus en plus l'attention est l'acide méso-2,3-dimercaptosuccinique (DMSA). Le DMSA est un composé dithiol (contenant deux groupes sulfhydryle, ou –SH) et un analogue du dimercaprol (BAL). Il y a 40 ans, les premières études ont identifié le DMSA comme un antidote efficace contre les intoxications aux métaux lourds. Par la suite, le DMSA a été étudié pendant plus de vingt ans en République populaire de Chine, au Japon et en Russie avant que des scientifiques d'Europe et des États-Unis ne « découvrent » la substance et son utilité potentielle au milieu des années 1970 [38].

#### Profil pharmacologique

La nature hydrophile du DMSA provoque une absorption considérable dans le tractus gastro-intestinal, la voie d'administration orale possible crée donc un avantage distinct par rapport au BAL. Le médicament est lié à 95 % aux protéines plasmatiques, très probablement en raison de la liaison de l'un de ses groupes sulfhydryle à un résidu cystéine sur l'albumine, laissant l'autre –SH disponible pour chélater les métaux [39]. Le DMSA a une large fenêtre thérapeutique et est le moins toxique parmi les composés dithiol (40). Aucune perte significative de métaux essentiels comme le zinc, le fer, le calcium et le magnésium n'est observée. Cependant, le métabolisme du cuivre peut être modifié chez l'homme après l'administration de DMSA [41]. Un inconvénient majeur associé au DMSA est sa distribution extracellulaire, puisqu'il est incapable de traverser la membrane cellulaire. Les effets indésirables du DMSA comprennent un inconfort gastro-intestinal, une réaction cutanée, une légère neutropénie et des enzymes hépatiques élevées. La valeur DL50 du sel de sodium du DMSA est environ 3 % supérieure à celle du DMPS [38], chez la souris elle est de : 2,4 pour iv, 3,8 pour im, 4,4 pour ip et 8,5 g/kg pour voie orale.

Figure 6. Limites du DMSA dans le traitement de la toxicité du mercure.



- Le Mercure qui est principalement absorbé dans les poumons et finalement distribué dans les tissus mous.
- Une altération du métabolisme du cuivre suite à une chélation avec le DMSA pourrait également contribuer à la redistribution du Hg des tissus mous vers le cerveau.

De nombreuses études animales et humaines ont montré que l'administration de DMSA augmente l'excrétion urinaire de mercure et réduit la concentration de mercure dans le sang et les tissus [42-44]. Le traitement de chélation avec le DMSA doit être initié peu de temps après l'exposition pour prévenir l'accumulation et éviter la toxicité. Des études sur des modèles animaux ont montré que ni le DMSA ni aucun autre agent chélateur ou mobilisateur n'étaient capables d'atténuer la charge cérébrale due au mercure [45,46]. Le traitement au DMSA après exposition au mercure inorganique a provoqué une augmentation accrue du mercure dans les axones moteurs, probablement en raison de la redistribution du mercure, qui était mobilisé à partir des tissus non neuraux (par exemple, les reins et le foie). (Figure 6) [46].

### 3.6. 2,3 dimercaptopropane-l-sulfonate de sodium (DMPS)

Le 2,3-dimercaptopropane sulfonate de sodium (DMPS) est un autre analogue du BAL. Le DMPS n'est pas considéré comme un médicament approprié contre la toxicité du plomb. Une étude pilote du DMPS chez les enfants intoxiqués par le plomb réalisée par Gersl et ses collègues indique une efficacité inférieure à celle du CaNa2EDTA et du DMSA (47). DMPS, bien que connu pour son efficacité antidote contre le mercure, il a également été signalé comme ayant des effets limités. efficacité pour traiter les intoxications au plomb et à l'arsenic [18,48]. Le médicament est enregistré en Allemagne pour le traitement de l'intoxication au mercure, mais il n'est pas approuvé aux États-Unis. Par conséquent, à moins d'une autorisation spéciale de la Food and Drug Administration des États-Unis, il est illégal pour les médecins de l'utiliser aux États-Unis, ni est-il légal pour les pharmacies de le composer. Pourtant, le DMPS est utilisé illégalement par des membres de l'industrie de la santé alternative pour traiter des personnes souffrant prétendument d'une intoxication au mercure, le plus souvent attribuée à des amalgames dentaires.

#### Profil pharmacologique

Le DMPS, étant de nature hydrophile, est principalement distribué dans l'espace extracellulaire mais peut pénétrer dans les cellules par des mécanismes de transport spécifiques. Ainsi, on sait que le DMPS est distribué à la fois dans les espaces extracellulaires et, dans une moindre mesure, dans les espaces intracellulaires [2]. Le DMPS semble être biotransformé chez l'homme en disulfures acycliques et cycliques. Le médicament et ses métabolites sont rapidement éliminés de l'organisme par les reins. Il est important de noter que ce médicament ne redistribue pas l'arsenic, le plomb ou le mercure inorganique vers le cerveau [49]. Aucun effet indésirable majeur suite à l'administration de DMPS chez l'homme ou l'animal n'a été rapporté [49]. Les effets indésirables pendant le traitement par DMPS comprennent un inconfort gastro-intestinal, des réactions cutanées, une légère neutropénie et des enzymes hépatiques élevées. Certains patients, notamment ceux présentant des symptômes d'asthme allergique, peuvent développer une hypersensibilité au DMPS [50].

De plus, l'administration orale de DMPS n'a pas eu d'effet négatif sur la fin de la gestation, la parturition ou la lactation chez les souris matures et le développement fœtal et néonatal ne semble pas être affecté de manière négative.

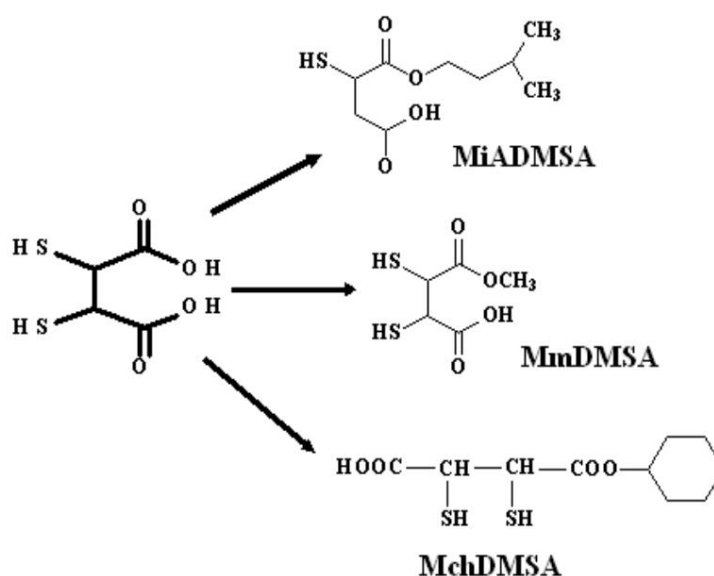
### 3.7. Nouveaux analogues du DMSA

L'agent chélateur connu DMSA s'est avéré avoir moins d'effets secondaires et une plus grande efficacité. La propriété chélatrice des métaux lourds du DMSA est due à la présence de groupes dithiol vicinaux qui peuvent également agir comme un piègeur de radicaux oxygène et ainsi inhiber la peroxydation lipidique, donnant un avantage supplémentaire dans la lutte contre le stress oxydatif induit par les métaux lourds. Cependant, ses propriétés hydrophiles ne lui permettent pas de

traverser la membrane cellulaire. Il a été récemment observé que les esters de DMSA pourraient être des antidotes plus efficaces contre la toxicité des métaux lourds. Un grand nombre d'esters de DMSA ont été synthétisés dans le but d'obtenir des effets de chélation et de transport optimaux par rapport au DMSA. Ces esters sont principalement les mono- et diesters du DMSA qui ont été étudiés expérimentalement dans le but d'améliorer l'absorption tissulaire des agents chélateurs. Afin de rendre les composés plus lipophiles, la longueur de la chaîne carbonée du DMSA parent a été augmentée par estérification contrôlée avec l'alcool correspondant (méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle et hexyle) (Figure 7). Il a également été rapporté que ces mono et diesters ont un meilleur potentiel pour mobiliser les métaux lourds des tissus de la souris (51). Walker et coll. [51] ont étudié les effets de sept esters monoalkyliques différents du DMSA sur la mobilisation du plomb chez la souris et ont observé qu'après une dose parentérale unique du chélateur DMSA, il y avait une réduction de 52 % des concentrations de plomb alors qu'avec les monoesters la réduction variait.

de 54% à 75%. Dans la plupart de ces rapports publiés, il a été observé que les analogues du DMSA étaient capables de traverser les biomembranes et étaient plus efficaces pour réduire la charge d'arsenic en cas d'intoxication aiguë et subchronique. Ces études ont également suggéré que les monoesters pourraient être préférés aux diesters de DMSA en raison de leur plus grande efficacité contre l'intoxication par l'arsenic et de leur plus faible toxicité.

Figure 7. Monoesters de DMSA nouvellement synthétisés.



### 3.7.1. Monoisoamyl DMSA (MiADMSA)

Le monoisoamyl DMSA a été synthétisé par estérification contrôlée du DMSA avec de l'alcool isoamylique. L'estérification contrôlée a produit le MiADMSA, un monoester alkylique à chaîne ramifiée en C5 du DMSA qui était de nature lipophile par rapport au DMSA parent. Des études de chélation avec MiADMSA ont montré qu'il était très efficace pour réduire la charge de métaux lourds provenant de divers organes chez les animaux exposés aux métaux lourds [52,53].

## Profil pharmacologique

MiADMSA est un candidat médicament potentiel qui est encore en phase de développement et son profil pharmacologique complet n'a donc pas encore été établi. Cependant, les études menées à ce jour mettent en évidence l'efficacité et l'innocuité de la nouvelle molécule contre la toxicité aiguë et chronique du plomb et de l'arsenic chez les animaux de laboratoire. Les résultats suggèrent que l'administration de MiADMSA augmente l'activité de l'ALAD, un biomarqueur spécifique de la toxicité du plomb dans tous les groupes d'âge et une augmentation des taux sanguins de GSH chez les jeunes rats. Il a également été constaté que MiADMSA potentialise la synthèse de MT dans le foie et les reins et les niveaux de GSH dans le foie et le cerveau, tout en réduisant considérablement les niveaux de GSSG dans les tissus. MiADMSA est capable de mobiliser le cadmium lié au niveau intracellulaire [54] et semble fournir des fonctions antioxydantes en éliminant le cadmium du site des réactions d'oxydation délétères. Les groupes sulfhydryle réduits de ce composé peuvent également participer à des réactions antioxydantes et éventuellement retarder la propagation des dommages oxydatifs induits par le cadmium. Récemment, Flora et Mehta [55] ont suggéré l'inversion du dysfonctionnement induit par l'arsenic avec un traitement concomitant par MiADMSA in vitro et in vivo. En utilisant la spectroscopie IR, ils ont suggéré que MiADMSA se lie à l'arsenic pour former un adduit qui empêche l'arsenic d'exercer son effet toxique dans les deux modèles. Mehta et Flora, [56] ont rapporté pour la première fois la comparaison du rôle dans la redistribution des métaux de différents agents chélateurs (trois chélateurs aminés et quatre chélateurs thiols) sur l'hépatotoxicité et le stress oxydatif de la métallothionéine induite par un agent chélateur chez le rat. L'interaction du MiADMSA et du DMSA avec les métaux essentiels est la même. MiADMSA s'est avéré sans danger chez les rats adultes suivi par les rats jeunes et vieux [57]. Notre groupe a rapporté pour la première fois les données toxicologiques du MiADMSA, administré à des rats mâles et femelles par voie orale et intrapéritonéale (ip) (25, 50 et 100 mg/kg pendant trois semaines). La voie d'administration orale s'est révélée meilleure que la voie ip sur la base des études histopathologiques des tissus hépatiques et rénaux. MiADMSA s'est révélé légèrement plus toxique en termes de perte de cuivre et de certaines variables biochimiques dans le tissu hépatique chez les femelles que chez les rats mâles [58,59]. Les études ont conclu que l'administration de MiADMSA chez des rats femelles est confondue avec des effets secondaires et peut nécessiter une certaine prudence lors de son utilisation. Les niveaux sans effet nocif observé (NOAEL) pour la toxicité maternelle et développementale du MiADMSA étaient respectivement de 47,5 mg/kg et 95 mg/kg/jour, ce qui indique que le MiADMSA ne produirait pas de toxicité pour le développement chez la souris en l'absence de toxicité maternelle (60). Mehta et coll. [61] ont suggéré que MiADMSA n'avait aucun effet sur la durée de la gestation, la taille des portées, le sex-ratio, la viabilité et la lactation. Taubeneck et coll. [62] ont montré que la toxicité du DMSA pour le développement est principalement due à un métabolisme perturbé du cuivre, ce qui pourrait également être vrai pour le MiADMSA. Il est rapporté que la toxicité du DMSA avec une DL50 de 16 mmol/kg est bien inférieure à la toxicité du MiADMSA avec une DL50 de 3 mmol/kg, mais inférieure au BAL (1,1 mmol/kg).

### 3.7.2. Monométhyl DMSA (MmDMSA) et monocyclohexyl DMSA (MchDMSA)

MmDMSA a un groupe méthyle à chaîne droite et ramifiée, tandis que MchDMSA a une chaîne carbonée cyclique. Ainsi, ils ont tous deux de meilleures caractéristiques lipophiles et pourraient pénétrer plus facilement dans les cellules qu'un agent chélateur à action extracellulaire comme le DMSA. Ces deux agents chélateurs sont actifs par voie orale. Jones et coll. [54] dans leur étude in vivo sur des souris mâles albinos exposées au cadmium pendant sept jours, observé que l'administration de MmDMSA et de MchDMSA produisait des réductions significatives de l'ensemble

niveaux de cadmium dans le corps. De plus, aucune redistribution du cadmium dans le cerveau n'a été observée. L'évaluation *in vivo* de ces monoesters dérivés d'alcools supérieurs (monoesters C3-C6) s'est avérée avoir une meilleure efficacité par rapport aux monoesters dérivés d'alcools inférieurs (monoesters C1-C2) [54]. Leur capacité à être administrés par voie orale suggère cependant qu'ils pourraient présenter des avantages considérables dans le traitement clinique de la toxicité au plomb ; des études approfondies sont en outre nécessaires pour parvenir à une conclusion finale.

### 3.8. Déféroxamine (MPO)

La déféroxamine est un acide trihydroxamique, sidérophore sécrété par *Streptomyces pilosus*, un champignon. Cet agent chélateur est connu pour sa forte affinité de liaison pour le fer trivalent et sa moindre affinité pour d'autres métaux, ce qui en fait un agent chélateur spécifique pour les maladies liées au fer telles que la thalassémie majeure ainsi que l'empoisonnement à l'aluminium associé à la dialyse rénale chronique.

#### Profil pharmacologique

L'absorption du DFO dans le tractus gastro-intestinal est faible et il est donc administré principalement par injection ou perfusion intraveineuse. Il est principalement distribué de manière extracellulaire et la liaison aux protéines dans le plasma est faible (<10 %). Il se complexe avec le fer et est excrété rapidement sous forme de ferrioxamine, principalement par les reins et un tiers dans la bile par la face. Ainsi, son efficacité est également déterminée par un débit urinaire adéquat et peut être facilitée par la dialyse en cas de dysfonctionnement. Ce médicament est généralement bien toléré avec quelques cas où les effets secondaires incluent une toxicité ophtalmologique et auditive, des infections bactériennes et fongiques, des altérations de l'histologie sanguine, des réactions allergiques et cutanées, en plus de quelques effets indésirables signalés sur les poumons, les reins et le système nerveux (63). La dose intraveineuse totale de déféroxamine ne doit généralement pas dépasser 80 mg/kg/24 heures. La voie d'administration intramusculaire n'est pas recommandée en cas de choc circulatoire.

### 3.9. Défériprone (L1)

La défériprone (L1 ; CP20 ; 1,2-diméthyl-3-hydroxypyrid-4-one) est un chélateur du fer et est considérée comme une alternative appropriée à la déféroxamine dans la surcharge en fer transfusionnelle [64]. C'est comparativement moins cher que la déféroxamine. Des études cliniques suggèrent que l'administration combinée de déféroxamine et de défériprone trois jours par semaine est très efficace pour réduire la surcharge en fer, accompagnée d'une amélioration de la fonction cardiaque chez les patients atteints de thalassémie transfusionnelle. Il convient de noter que la déféroxamine est connue pour inverser le dysfonctionnement cardiaque et que la défériprone a également montré des effets cardio-protecteurs. Ceux-ci peuvent être attribués à une réduction de la surcharge en fer, mais le mécanisme spécifique n'est pas clair. De plus, en raison de l'incidence plus élevée de l'agranulocytose, le traitement doit être étroitement surveillé [65].

#### Profil pharmacologique

Les principaux avantages comprennent l'administration orale et l'absorption rapide par le tractus gastro-intestinal. La L1 est principalement excrétée par voie rénale et a une demi-vie de 47 à 134 minutes. Doses de

75 à 100 mg/kg de poids corporel/jour de L1 ont été considérés comme efficaces pour maintenir un équilibre ferrique stable et pour réduire les taux de ferritine sérique dans l'année suivant le traitement chez les patients thalassémiques surchargés en fer. La L1 est rapidement absorbée, principalement par l'estomac, et atteint rapidement la circulation. Cependant, il pourrait s'agir d'une interaction aliment-médicament ou d'autres facteurs gastriques qui retardent l'apparition du médicament dans le sang après une administration orale. La L1 est principalement métabolisée sous forme de conjugués glucuronides et excrétée dans l'urine. De larges variations du métabolisme et de la clairance de L1 parmi les patients ont été observées, qui dépendent principalement de la surcharge en fer et de la disponibilité du fer chélatable [66]. Les principaux effets secondaires signalés au cours d'un traitement par déféprone sont l'arthropathie, les symptômes gastro-intestinaux, les maux de tête et une carence modérée en zinc. Ces effets indésirables disparaissent généralement en réduisant la dose ou en arrêtant le médicament. À l'exception de symptômes articulaires sévères chez quelques patients, la plupart des sujets des différents essais cliniques ont pu poursuivre le traitement par L1 sur le long terme. La complication la plus grave, mais rare, suite à l'administration de déféprone est l'agranulocytose ou la neutropénie.

### 3.10. TÊTA

La tétraéthylènetétraamine ou trientine est un médicament de choix en cas d'intoxication aiguë au cuivre. Bien qu'aujourd'hui on utilise moins d'ustensiles en cuivre, dans les temps anciens, l'utilisation d'ustensiles en cuivre pouvait entraîner une exposition importante au cuivre. Une augmentation de l'excrétion urinaire de cuivre a été rapportée après administration de TETA [2].

#### Profil pharmacologique

Normalement, le TETA est administré par voie orale, mais son absorption est relativement faible, comme l'indique la récupération observée dans l'urine et la carcasse après l'administration d'une dose orale de TETA marqué au C14. Deux métabolites majeurs de TETA ont été identifiés, à savoir :

N1-acétyltriéthylènetétramine (MAT) et N1,N10-diacétyltriéthylènetétramine (DAT). Le premier joue un rôle important dans le mécanisme moléculaire par lequel TETA extrait le cuivre du système. Les 5 à 18 % de TETA absorbés par voie systémique seraient largement métabolisés, la majorité étant excrétée dans l'urine sous forme de métabolite(s) [67,68]. La maladie de Wilson se caractérise par une perturbation de l'homéostasie du cuivre qui est héréditaire et entraîne une augmentation progressive de l'accumulation de cuivre et peut même être mortelle si elle n'est pas guérie. La maladie de Wilson était initialement traitée avec du DPA, mais le TETA était un meilleur chélateur et s'est révélé potentiellement exempt d'effets secondaires comme ceux du DPA. La posologie recommandée pour traiter les patients atteints de la maladie de Wilson est de 0,75 à 2 g/jour. La DL50 orale pour le rat pour le TETA est de 2,5 g/kg de poids corporel et est très proche de la dose recommandée pour le traitement de la maladie de Wilson.

### 3.11. Acide nitrilotriacétique (NTA)

L'acide nitrilotriacétique (NTA, C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>6</sub>) est un acide polyaminocarboxylique et est également utilisé comme agent chélateur qui forme des composés de coordination (chélates) avec des ions métalliques tels que Ca<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> ou Fe<sup>3+</sup>. Les utilisations du NTA sont assez similaires à celles de l'EDTA. Cependant, contrairement à l'EDTA, le NTA est facilement biodégradable. Le NTA est disponible sous deux formes, l'une étant un dérivé du sodium (Na<sub>3</sub>NTA) et l'autre du fer (FeNTA). Ces deux formes ont été utilisées comme agents chélateurs (69).

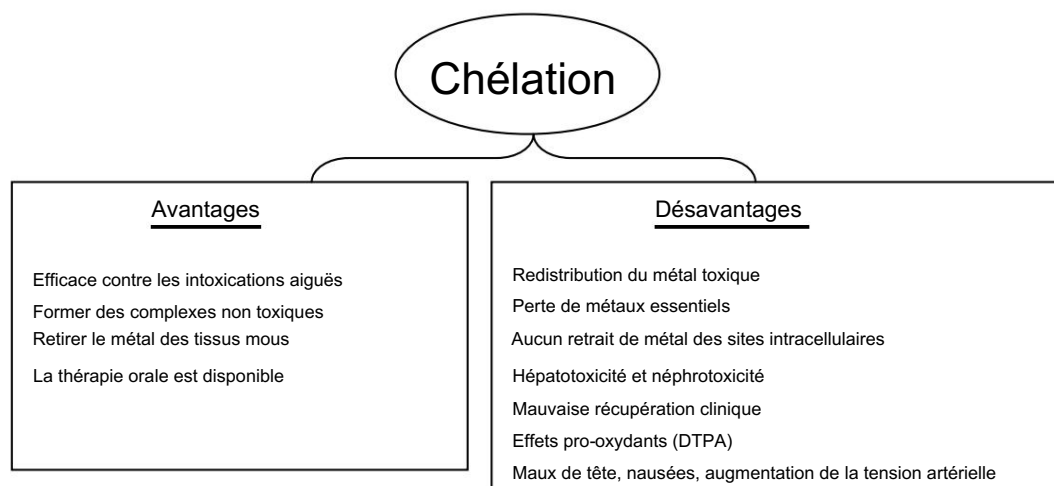


Il a été démontré que le NTA possède la capacité de mobiliser le nickel du cerveau, du cœur, des reins et du foie de rats empoisonnés au nickel. Dans une étude comparative avec six agents liants métalliques, le NTA s'est révélé très efficace pour dialyser le nickel des fractions subcellulaires du foie, des reins et des globules sanguins chez des rats exposés au sulfate de nickel (70). Outre la mobilisation du nickel, une dose unique de NTA a été testée pour éliminer le manganèse de divers organes et plasmas chez le rat. Les résultats de ces études ont indiqué que le NTA se lie rapidement au Mn et forme des complexes stables et diffusibles qui entraînent une excrétion plus rapide du Mn par les rats (71). Puisque le NTA est considéré comme non mutagène *in vitro* [72], un mécanisme épigénétique est supposé, basé sur le fait qu'il existe une cytotoxicité soutenue du transfert d'ions zinc vers les voies urinaires [72]. Les cellules vacuolées des tubules proximaux représentent les lésions les plus précoces [73], suivies de la desquamation, de la nécrose/apoptose et de la prolifération [74-76]. Avec l'application chronique d'un niveau de dose élevé, ces altérations conduisent en continu à des foyers hyperplasiques, des adénomes et des adénocarcinomes (77). Cette capacité des deux NTA à former des tumeurs ne peut être exclue. Des études ont cependant indiqué que la capacité de formation de tumeurs des deux NTA dépend fortement de la voie et de la dose. Alors que le FeNTA provoque une surcharge en fer et une peroxydation lipidique dans les cellules et est génotoxique [78,79], le Na3NTA se lie principalement au zinc et au calcium, exerçant ainsi ses effets toxiques [72].

#### 4. Limites du traitement chélateur actuel

La plupart des agents chélateurs actuellement utilisés ont des effets secondaires graves [80]. Étant donné que les effets indésirables possibles et les risques associés aux chélateurs utilisés de manière conventionnelle ont déjà été soulignés dans les sections précédentes, les limitations mécanistiques sont abordées ici. Le CaNa2EDTA est un agent chélateur général qui complexe une grande variété d'ions métalliques et est utilisé en clinique malgré les risques associés. Le CaNa2EDTA ne peut pas traverser les membranes cellulaires et son utilisation est donc limitée pour éliminer les ions métalliques de leurs complexes dans le liquide extracellulaire. De la même manière, le succimer est classiquement utilisé. Bien que le DMSA soit considéré comme plus sûr, il partage les limites de la distribution extracellulaire. Ce dernier rend le médicament efficace dans les cas d'intoxication chronique lente et à faible dose aux métaux (en particulier au plomb et à l'arsenic) puisque le métal atteint les compartiments cellulaires derrière les barrières physiologiques, y compris la barrière hémato-encéphalique. Un exemple classique de ce type a été démontré lors d'un essai clinique mené au Bangladesh, où le DMSA s'est révélé inefficace chez les patients exposés de manière chronique à l'arsenic (81). Il est donc d'une préoccupation immédiate en matière de santé environnementale d'identifier les limites des agents chélateurs actuellement disponibles et de développer de nouveaux médicaments plus efficaces dans les cas d'exposition faible et à long terme à des métaux toxiques. Bien que le traitement au DMSA et au DMPS ait montré des effets indésirables moindres, la perte de métaux essentiels, en particulier le cuivre et le zinc, peut être considérée comme l'une des sérieuses limitations. La spécificité du métal cible peut être un autre domaine qui doit être abordé lors du développement de nouveaux médicaments. La D-pénicillamine (DPA) présente l'inconvénient d'un risque possible de provoquer une réaction anaphylactique chez les patients allergiques à la pénicilline. De plus, l'utilisation prolongée du DPA peut induire plusieurs lésions cutanées, dermatomyosites, effets indésirables sur le collagène, sécheresse, etc. Nous avons résumé les bénéfices et les inconvénients associés à la thérapie par chélation sont présentés dans la figure 8.

Figure 8. Avantages et inconvénients du traitement par chélation.



Un examen rétrospectif de divers antidotes révèle qu'il n'existe pas d'unanimité globale quant à l'efficacité d'un schéma thérapeutique particulier. Cela est principalement dû aux différentes conditions expérimentales, protocoles d'essai et espèces d'animaux utilisés pour évaluer divers antidotes. L'adoption d'un traitement particulier dans un pays est dictée par divers facteurs, notamment les organismes de réglementation et les législations. En outre, la toxicité d'un schéma thérapeutique particulier est négligée dans un pays particulier alors que, comme dans d'autres pays, elle constitue la raison du rejet. Le succès de tout traitement repose sur le fait que : (i) il agit rapidement, (ii) a une longue durée de vie et de conservation, (iii) a des effets secondaires minimes et (iv) est facile à appliquer.

Les raisons de rechercher de nouveaux antidotes sont les suivantes : (i) il n'existe aucun prétraitement efficace et sûr qui pourrait être institué comme mesure préventive contre une éventuelle exposition à l'arsenic, (ii) les traitements recommandés ont de sérieuses limitations comme des effets secondaires ou sont contre-indiqués pour divers cas d'empoisonnement aux métaux lourds, (iii) la plupart des traitements disponibles doivent être administrés par voie intraveineuse par un médecin et la victime ne peut en aucun cas recourir à l'auto-assistance, (iv) il n'existe aucun traitement oral sûr et efficace disponible et (v) il n'existe aucun antidote à action rapide capable d'éliminer immédiatement les métaux toxiques du sang et des tissus mous. Il ressort donc clairement de ce qui précède que la plupart des chélateurs conventionnels sont compromis par de nombreux effets secondaires et inconvénients et qu'il n'existe aucun traitement sûr et efficace disponible pour l'empoisonnement aux métaux lourds.

#### 5. Stratégies plus récentes : thérapie combinée

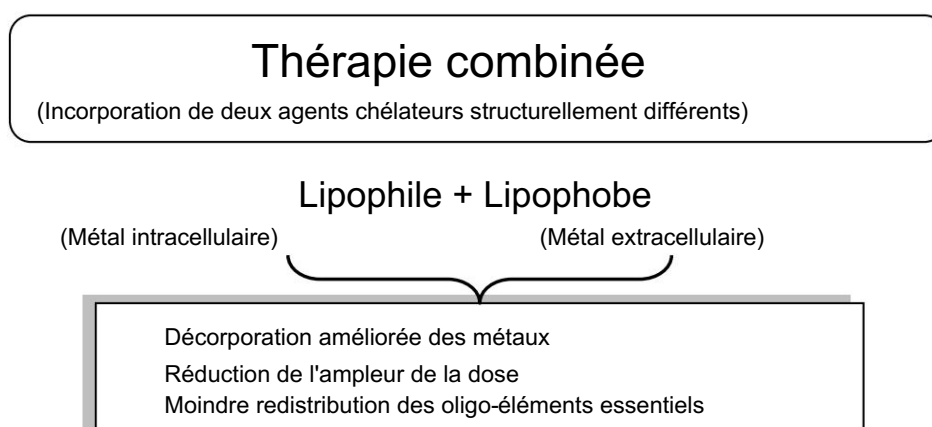
Une nouvelle tendance dans le traitement par chélation consiste à utiliser deux chélateurs de structure différente (Tableau 2). Le concept de thérapie combinée repose sur le fait que deux médicaments prescrits agiront selon un mécanisme d'action différent, entraînant ainsi un effet supplémentaire, ou parfois ils peuvent se soutenir mutuellement, conduisant à une synergie. L'idée d'utiliser un traitement combiné repose sur l'hypothèse que divers agents chélateurs sont susceptibles de mobiliser les métaux toxiques provenant de différents compartiments tissulaires et que de meilleurs résultats pourraient donc être attendus [18,82]. La thérapie combinée est une approche visant à assurer une mobilisation accrue des métaux hors du corps, une réduction de la dose de chélateurs toxiques potentiels et aucune redistribution des métaux toxiques d'un organe à un autre suite à une exposition chronique aux métaux [18,83-85].

Le principal mécanisme derrière l'administration de deux agents chélateurs de structure différente est

illustré à la figure 9. Flora et al. [18] ont observé que l'administration combinée de DMSA et de CaNa<sub>2</sub>EDTA contre le saturnisme chronique conduisait à une élimination plus prononcée du plomb et à de meilleures récupérations des variables biochimiques sensibles au plomb altérées, sans compter qu'aucune redistribution du plomb vers un autre organe n'a été remarquée. La co-administration de DMSA et de MiADMSA à des doses plus faibles (0,15 mmol/kg) s'est avérée la plus efficace non seulement pour réduire le stress oxydatif induit par l'arsenic, mais également pour éliminer l'arsenic du sang et des tissus mous par rapport à d'autres traitements (86).

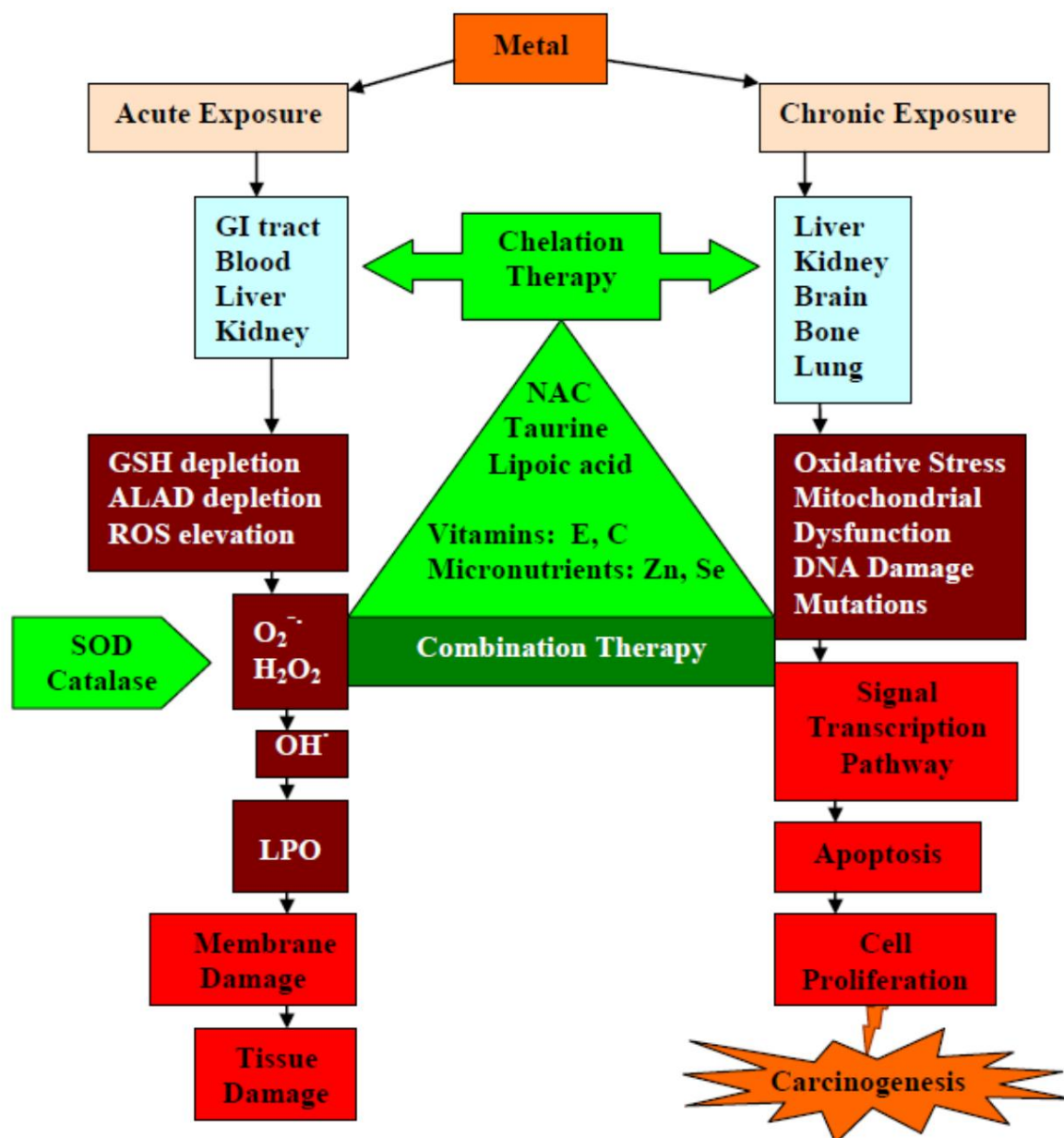
En traitant des animaux de laboratoire avec MiADMSA et DMSA, nous pourrions non seulement assurer une meilleure élimination de l'arsenic, mais également minimiser de nombreux effets secondaires graves, conduisant à une meilleure efficacité thérapeutique des chélateurs (87). Étant donné que MiADMSA est lipophile, il peut chélater le métal toxique intracellulaire et le rendre accessible au DMSA disponible de manière extracellulaire, ce qui peut alors faciliter l'excrétion rapide du métal du corps. Le DMSA et le MiADMSA, en plus d'agir comme chélateur de métaux, pourraient également agir comme antioxydant (88). Les groupes sulfhydryle présents dans ces chélateurs peuvent interagir avec les radicaux libres d'oxygène ou avec les produits de la peroxydation lipidique comme les hydroperoxydes lipidiques et les aldéhydes produits par les métaux lourds, réduisant ainsi le stress oxydatif.

Figure 9. Effets bénéfiques de la thérapie combinée.



De plus, l'administration combinée de DMSA et de MiADMSA chez des animaux exposés de manière chronique à l'arsenic a également pu protéger contre les dommages à l'ADN hépatique. Cette observation renforce grandement la possibilité que la co-administration de deux agents chélateurs donne non seulement une meilleure efficacité en termes de récupération du stress oxydatif induit par l'arsenic, mais aide également à réduire la dose d'un chélateur potentiellement toxique, minimisant ainsi les effets secondaires possibles. ]. Une dose réduite d'agent chélateur s'est avérée bénéfique contre la toxicité du plomb, avec une efficacité optimale sur les variables biochimiques modifiées et la charge corporelle en plomb (87). Récemment, il a été rapporté que l'administration combinée de chélateur de thiol (MiADMSA) et de CaNa<sub>2</sub>EDTA est bénéfique contre la toxicité chronique au plomb en termes de modification du niveau de neurotransmetteurs, de changements neurocomportementaux et de marqueurs de l'apoptose (83). Il s'est également avéré bénéfique en réduisant la charge corporelle en plomb et la mort des cellules neuronales (83). L'administration combinée de DMSA et de MiADMSA s'est révélée très efficace non seulement pour réduire la charge de plomb, mais également pour fournir de meilleures récupérations cliniques, en particulier dans le cerveau, que la monothérapie (89). Ainsi, l'administration combinée de DMSA et de MiADMSA est recommandée pour obtenir les effets optimaux du traitement chélateur. La figure 10 décrit les effets de l'exposition aiguë et chronique aux métaux et diverses mesures préventives et thérapeutiques contre cette exposition.

Figure 10. Symptômes d'exposition aiguë et chronique à la toxicité des métaux et mesures préventives et thérapeutiques possibles à leur encontre.



## 6. Stress oxydatif dans la toxicité des métaux et rôle des antioxydants

L'arsenic est l'un des métaux les plus étudiés qui induisent la génération de ROS et entraînent un stress oxydatif. Les résultats expérimentaux montrent que l'ion radical superoxyde et  $H_2O_2$  sont produits après exposition à l'arsénite dans divers systèmes cellulaires [48,86,90]. Shi et coll. [91] ont fourni la preuve que l'arsenic génère des radicaux libres qui entraînent des dommages cellulaires et la mort par l'activation de voies de signalisation sensibles à l'oxydation. Les ROS jouent un rôle important dans la modification de la voie de transduction du signal et de la régulation des facteurs de transcription. De nombreux rapports ont indiqué que l'arsenic affecte les facteurs de transcription soit par l'activation ou l'inactivation de diverses cascades de transduction de signaux [92,93]. L'arsenic est connu non seulement pour produire des ROS, mais également des radicaux peroxydes diméthylarsiniques d'oxyde d'azote ( $NO^{\cdot}$ )  $(CH_3)_2AsOO^{\cdot}$  et également le radical diméthylarsinique

Des lésions oxydatives de l'ADN induites par l'arsenic ont été observées dans des études *in vivo* [96] et *in vitro* [97,98]. Dans une étude de Schiller et al. [99] il a été démontré que l'arsénite peut inhiber l'activité de la pyruvate déshydrogénase (PDH) en se liant aux dithiols vicinaux dans l'enzyme pure et dans l'extrait tissulaire. Le mécanisme de toxicité de l'arsénite a été rapporté en raison de ses effets sur la génération du radical hydroxyle [100].

Le cadmium, contrairement à d'autres métaux lourds, est incapable de générer des radicaux libres par lui-même. Cependant, des rapports ont indiqué que des radicaux superoxydes, des radicaux hydroxyles et des radicaux d'oxyde nitrique pourraient être générés indirectement [101]. Watanabe et coll. [102] ont montré la génération de peroxyde d'hydrogène non radicalaire qui est devenu à lui seul une source importante de radicaux libres via la chimie de Fenton. Le cadmium pourrait remplacer le fer et le cuivre d'un certain nombre de protéines cytoplasmiques et membranaires comme la ferritine, qui à leur tour libéreraient et augmenteraient la concentration d'ions fer ou cuivre non liés. Ces ions libres participent à l'apparition du stress oxydatif via les réactions de Fenton [103-105]. L'intoxication aiguë des animaux au cadmium a montré une activité accrue des enzymes de défense antioxydantes telles que la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase, la glutathion réductase et la glutathion-S-transférase [106].

Bien que divers mécanismes aient été suggérés pour les effets toxiques du Hg, aucun mécanisme unique n'explique tous les résultats pathologiques. La réactivité chimique du métal suggère que le stress oxydatif pourrait être impliqué dans la toxicité induite par le mercure. Il a été démontré que le GSH, le principal antioxydant intracellulaire, était épuisé et avait une fonction altérée en matière de toxicité du Hg (107).

Le stress oxydatif peut être considéré comme l'un des principaux mécanismes contribuant à la toxicité des métaux et constitue donc une solide justification en faveur de l'inclusion d'antioxydants pendant le traitement par chélation (Tableau 2). La supplémentation en antioxydants avec des agents chélateurs s'est avérée bénéfique pour augmenter la mobilisation du plomb et permettre la récupération des variables biochimiques altérées (108, 109). Les thérapies combinées avec des antioxydants comme la N-acétylcystéine (NAC) [53], l'acide lipoïque (LA) [109], la mélatonine [53] et la gossypine [110] se sont révélées très prometteuses pour améliorer les guérisons cliniques dans les modèles animaux. MiADMSA seul ou en association avec le captopril s'est avéré significativement efficace pour inverser l'apoptose induite par le plomb (111). Nous avons noté un effet significatif de la taurine sur la diminution des taux de plomb et d'arsenic dans le sang, le foie, les reins et le cerveau, respectivement, lorsqu'elle est co-administrée avec le DMSA ou le MiADMSA (112, 113). Ceci suggère que la capacité antioxydante de la taurine devient plus efficace lorsqu'elle est administrée avec des chélateurs thiols ou que la taurine pourrait faciliter l'entrée du chélateur dans les sites intracellulaires, réduisant ainsi la concentration d'arsenic. La NAC est connue pour ses propriétés chélatrices de métaux et a été utilisée dans plusieurs conditions cliniques (114). Les groupes thiol présents dans la NAC agissent pour réduire les radicaux libres et fournissent un site chélatant pour les métaux. L'administration combinée de NAC et de succimer après une exposition à l'arsenic a conduit à un changement significatif des variables indicatives du stress oxydatif et à l'élimination du métal toxique (arsenic) des organes mous (115). Pandé et coll. [116] ont suggéré que la NAC pourrait être utilisée à la fois comme agent préventif et thérapeutique avec MiADMSA/DMSA dans la prévention ou le traitement de l'intoxication au plomb chez le rat. La co-administration de vitamine C et de MiADMSA pour réduire la charge d'arsenic dans le foie et les reins conforte l'idée selon laquelle la vitamine C agit comme un agent détoxifiant en formant un complexe faiblement ionisé mais soluble (108). Récemment, nous avons également signalé que l'interaction d'un non-métal (fluorure) avec un métalloïde (arsenic) conduisait également à certains effets antagonistes (117). L'acide lipoïque pourrait également avoir la capacité d'interférer avec l'absorption de l'arsenic.

Rôle bénéfique du LA contre la toxicité du plomb [109] et du GaAs [118] en termes de chélation du plomb et de l'arsenic

du sang et des tissus mous ont également été rapportés. Récemment, l'importance clinique des médicaments à base de plantes a fait l'objet d'une attention considérable (Tableau 2). Un traitement combiné avec le chélateur thiol et l'antioxydant naturel *Centella asiatica* s'est avéré bénéfique dans la récupération du stress oxydatif induit par le plomb, y compris le niveau d'amines biogènes et la charge corporelle en plomb par rapport à la monothérapie (119).

Tableau 2. Stratégies thérapeutiques pour remédier aux limites du traitement chélateur conventionnel.

| Thérapeutique<br>Stratégie                             | Exemples  | Réf.  | Avantages  |
|--|---|---|--|
| Développement de<br>nouveaux agents<br>chélateurs      | MiADMSA<br>MmDMSA<br>MchDMSA  | [86]  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meilleure efficacité thérapeutique.</li> <li>- Accès aux métaux liés intracellulairement.</li> <li>- Moins de réactions indésirables aux médicaments.</li> <li>- Meilleure spécificité.</li> </ul>  |
| Combinaison<br>thérapie avec deux<br>agents chélateurs | DMSA+ MiADMSA<br>MiADMSA+CaNa2EDTA  | [52,87,89]<br>[85]  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meilleure efficacité de chélation - Élimination des substances intra- et extra-cellulaires les métaux.</li> <li>- Empêche la redistribution du métal</li> <li>- Réduction de la dose.</li> <li>- Moins d'effets indésirables</li> </ul>   |
| Agent chélatant<br>+ Antioxydants                      | DMSA/MiADMSA + NAC<br>DMSA/MiADMSA + LA<br>MiADMSA+ Quercétine<br>DMSA/MiADMSA + Taurine<br>Vitamine DMSA/ MiADMSA+ | [115 207]<br>[109]<br>[132]<br>[112,113]<br>[205 108 120] | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chélation des métaux et protection contre les ROS.</li> <li>- Rétablir le statut Pro/Antioxydant.</li> <li>- Protège du stress oxydatif.</li> </ul>   |
| Agent chélatant<br>+ Micronutriments                   | DMSA+Zn<br>CaNa2EDTA+Zn<br>Fe<br>DMSA+Cu  | [16 122 121]<br>[111]<br>[208]<br>[121]                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modifie la toxicocinétique des métaux.</li> <li>- Reconstituer les pertes de métaux essentiels</li> <li>- Cofacteurs pour un antioxydant crucial et les enzymes métabolisantes.</li> </ul>  |
| Agent chélateur +<br>Extrait de plantes.               | <i>Centella asiatica</i><br><i>Moringa Oleifera</i><br>Ail  | [209]<br>[210]<br>[211]                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il a été démontré que les extraits de plantes potentialiser l'efficacité des agents chélateurs.</li> <li>- Les médicaments à base de plantes sont plus sûrs selon revendications traditionnelles.</li> <li>- Les extraits de plantes offrent les bienfaits des propriétés naturelles de chélation et des bienfaits antioxydants.</li> </ul> |

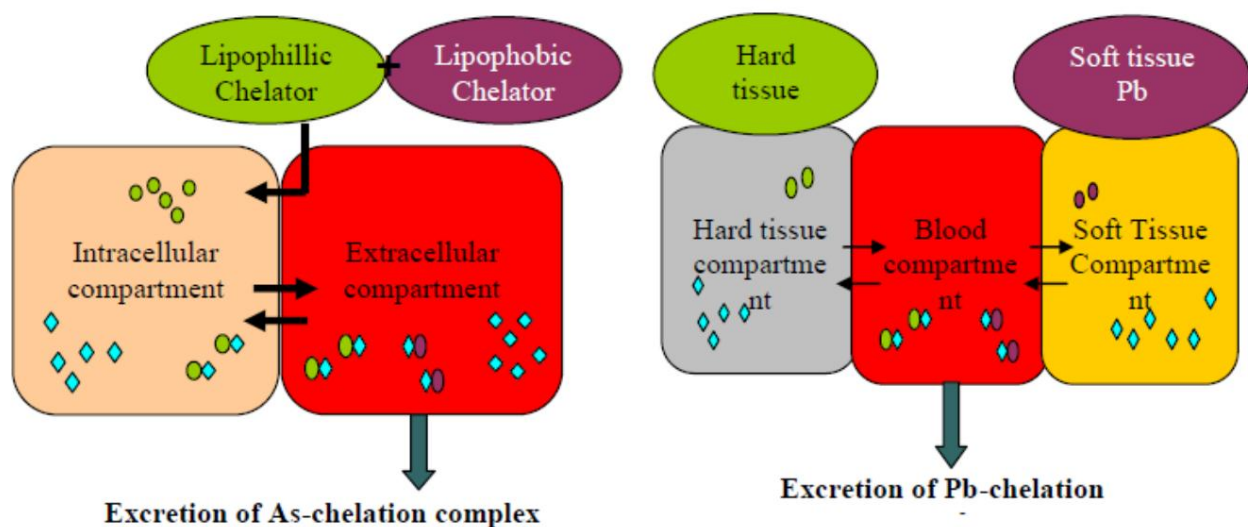
L'administration de *C. asiatica* pendant la chélation a produit des effets plus prononcés, en particulier dans la récupération des paramètres du stress oxydatif, ce qui suggère qu'avec l'élimination du plomb du tissu cible, cet antioxydant permet d'inverser efficacement les paramètres modifiés indiquant le stress oxydatif.

Un certain nombre d'études ont été rapportées dans lesquelles une co-administration d'un nutriment alimentaire comme une vitamine, par exemple la thiamine [120], un métal essentiel à savoir le zinc [121,122] ou un acide aminé comme la méthionine [123] avec un agent chélateur entraînent de nombreux effets bénéfiques, comme l'obtention de meilleures récupérations cliniques ainsi que

mobilisation du heavy metal. La supplémentation en métaux traces s'est avérée plus efficace lorsqu'elle est administrée au cours d'un traitement chélateur que les agents chélateurs seuls [23,124].

Le fer, in vitro, est un bon chélateur de l'arsenic [125]. Il a été démontré qu'une supplémentation simultanée en zinc inverse efficacement l'inhibition de l'enzyme ALAD, sensible au plomb et dépendante du zinc, chez les rats Wistar mâles [126, 127]. Lorsque le zinc était administré avant l'arsenic, il y avait une réduction de la concentration d'arsenic dans plusieurs parties de l'organisme des souris adultes, contribuant ainsi à une diminution de la toxicité du métal (128). Il est également bien établi que la biosynthèse de la métallothionéine peut être influencée par le zinc. Le rôle de la supplémentation en zinc au cours de la chélation du plomb [23] et du cadmium [129,130] aurait de nombreux effets bénéfiques. Une élimination plus efficace de l'arsenic hépatique et une récupération des indices biochimiques sensibles à l'arsenic suite à l'administration combinée de zinc et de MiADMSA [124] pourraient offrir une réponse au problème soulevé par la monothérapie par MiADMSA [56,57]. Diverses tendances en matière de thérapies combinées et leurs aspects bénéfiques ont été résumés dans la figure 11.

Figure 11. montrant le mécanisme possible impliqué pour une meilleure efficacité thérapeutique de la thérapie chélatrice combinée en cas d'empoisonnement au plomb/arsenic en utilisant deux agents chélateurs différents.



Les composés phénoliques agissant comme antioxydants peuvent fonctionner comme terminateurs des chaînes de radicaux libres et comme chélateurs d'ions métalliques à activité redox capables de catalyser la peroxydation lipidique (131). Mishra et Flora [132] ont également rapporté que le traitement combiné à la quercétine et au MiADMSA était non seulement capable de chélater l'arsenic de la cellule, mais également d'améliorer les niveaux d'oxydants, c'est-à-dire de réduire les effets toxiques de l'arsenic. Les traitements combinés avec MiADMSA + NAC et MiADMSA + mannitol ont été efficaces à la fois en termes de récupération des paramètres du stress oxydatif et de réduction de la charge en cadmium dans le sang et les tissus [133]. Ces traitements combinés ont également été efficaces pour corriger partiellement la perte de zinc endogène dans le foie et le cerveau induite par le cadmium. Il a été rapporté que le co-traitement avec la NAC réduit la peroxydation lipidique et prévient l'hépatotoxicité induite par le cadmium (134). La NAC, en plus de prévenir l'hépatotoxicité et de réduire le taux de libération de CdMT par le foie, protège directement en formant un complexe avec le Cd [135], ou indirectement en éliminant les radicaux libres [136] ou en servant de donneur de cystéine pour la synthèse du GSH.

## 7. Recommandations thérapeutiques en cas d'intoxication aux métaux lourds

L'intoxication aux métaux peut être aiguë, subaiguë ou chronique. Habituellement, une intoxication aiguë est bien définie et identifiable, avec des manifestations graves et rapides qui peuvent être guéries avec des soins médicaux immédiats. Cependant, les symptômes subchroniques qui peuvent se transformer en toxicités chroniques aux métaux peuvent être mal définis comme un mauvais état de santé général et ne pas être identifiables comme un syndrome classique. De plus, les toxicités chroniques peuvent être réversibles ou irréversibles, entraînant un développement lent de manifestations telles que le cancer ou des malformations tératogènes après une période de latence. Le traitement de l'intoxication aiguë par les métaux implique des soins médicaux d'urgence qui ne peuvent pas être décrits dans la présente revue. La présente revue suivra les grandes lignes de la gestion générale et spécifique de la toxicité des métaux. Les principes de base de la gestion de la toxicité des métaux sont traités étape par étape, pour une compréhension facile, comme suit :

- (1) Prévention d'une absorption supplémentaire de métal dans le système
- (2) Élimination du métal de la circulation
- (3) Inactivation du métal biodisponible dans le système

Les étapes 1 et 2 sont plus applicables dans les cas d'intoxication aiguë aux métaux et l'étape 3 est davantage orientée vers toxicités métalliques subchroniques ou chroniques [137].

### 7.1. Prévention d'une absorption supplémentaire de métaux dans le système

La mesure la plus importante et la plus immédiate consiste à retirer le patient de l'exposition. Les métaux toxiques peuvent être absorbés par diverses voies d'exposition, notamment l'inhalation, la voie cutanée ou orale. En fonction de l'intensité et de l'étendue de l'exposition, un traitement supplémentaire est décidé. En cas d'exposition élevée aux métaux sous forme de vapeurs de Hg ou de vapeurs concentrées de gaz Pb ou As, le retrait immédiat du patient non seulement du site mais également le retrait des vêtements, la décontamination de la peau, des yeux, des cheveux et de la zone environnante, suivis d'une assistance médicale d'urgence peuvent être nécessaires, alors qu'en cas d'expositions professionnelles chroniques ou d'exposition due au mode de vie (ménage, eau potable contaminée, aliments, ustensiles, etc.), un retrait de l'exposition, suivi ou non d'un traitement immédiat, est nécessaire. Le système excréteur normal peut expulser les métaux pour permettre une récupération progressive d'une légère toxicité. En cas d'ingestion de métaux toxiques, les cas aigus nécessiteront une vidange gastrique dans les quatre heures suivant l'ingestion du métal, ou une inactivation du métal dans l'estomac au-delà de quatre heures ou lorsque la vidange gastrique n'est pas possible. Divers antidotes inactivants, notamment le charbon actif, le lait, le blanc d'œuf, le bicarbonate de sodium, le sulfate de sodium ou de magnésium, le bleu de Prusse, etc. peuvent être utilisés pour des métaux spécifiques qui ne sont pas abordés ici.

### 7.2. Élimination du métal de la circulation

Après absorption du métal dans la circulation dans les cas aigus, il peut être éliminé du corps pour éviter une distribution et une pénétration ultérieures dans les tissus ; réduisant ainsi les dommages graves. Des techniques telles que l'induction de diurèses, la modulation du pH urinaire pour l'excrétion des métaux, l'utilisation d'agents complexants pour améliorer l'excrétion fécale des métaux soumis à une circulation entérohépatique étendue ou à une hémodialyse peuvent être utilisées.



Bien que ces techniques semblent prometteuses, leur applicabilité et leur efficacité varient en fonction des propriétés physicochimiques du métal, de la voie d'exposition, de l'intensité et de l'étendue de l'exposition et de l'état du patient.

### 7.3. Inactivation de la biodisponibilité des métaux dans le système

#### 7.3.1. Plomb

La manifestation clinique de la toxicité du plomb est appelée « plombisme » et est connue depuis l'Antiquité. Les enfants sont plus vulnérables à l'exposition au plomb que les adultes en raison de la fréquence de l'activité main-bouche (pica) et d'un taux plus élevé d'absorption et de rétention intestinale. Il a été rapporté que la plombémie altère les voies métaboliques normales chez les enfants à des niveaux très faibles [138]. Les Centers for Disease Control and Prevention ont déterminé que les activités de prévention primaire chez les enfants devraient commencer à des niveaux de plombémie (plombémie) > 10 µg/dL [139]. Le plomb (Pb) se lie aux composants des enzymes sulfhydryle et amide, modifiant leur configuration et diminuant leurs activités. Il peut également entrer en compétition avec les cations métalliques essentiels pour les sites de liaison, inhibant l'activité enzymatique ou altérant le transport des cations essentiels tels que le calcium (83). Le plomb produit toute une série d'effets, principalement sur le système hématopoïétique, le système nerveux et les reins. Le plomb inhibe de nombreuses étapes de la voie de synthèse de l'hème. L'acide δ-aminolévulinique déshydratase (ALAD), qui catalyse la formation de porphobilinogène à partir de l'acide δ-aminolévulinique (ALA) et de la ferrochélatase, qui incorpore le fer dans la protoporphyrine (140). L'ALA présent dans l'urine est utilisé depuis de nombreuses années comme indicateur d'exposition, d'inhibition de l'hématopoïèse chez les travailleurs industriels et pour le diagnostic d'intoxication au plomb [140,141].

La ferrochélatase catalyse l'incorporation du fer dans le cycle porphyrine. En raison de la toxicité du plomb, l'enzyme est inhibée et le zinc remplace le fer, et la concentration de protoporphyrine de zinc est augmentée [142]. La cible la plus vulnérable du saturnisme est le système nerveux. L'encéphalopathie au plomb survient rarement lorsque la plombémie est inférieure à 100 µg/dL. L'un des mécanismes importants connus pour la neurotoxicité induite par le plomb est la perturbation du métabolisme du calcium. Le stress oxydatif, une condition décrivant la production de radicaux oxygénés au-delà d'un seuil permettant une neutralisation adéquate des antioxydants, a été impliqué comme condition pathologique dans la toxicité du plomb. Des études ont montré que le plomb provoque un stress oxydatif en induisant la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et en affaiblissant le système de défense antioxydant des cellules [143,144]. L'épuisement des principales réserves de sulfhydryle des cellules semble être un mécanisme indirect important du stress oxydatif induit par les métaux rédox-inactifs (145, 146).

Outre le traitement de soutien pour les sujets exposés au plomb, un traitement chélateur est recommandé dans les cas symptomatiques ou lorsque la plombémie est élevée (50 à 60 µg/dL) [12]. La dose recommandée de CaNa2EDTA pour les patients adultes et pédiatriques asymptomatiques présentant une plombémie inférieure à 70 µg/dL mais supérieure à 20 µg/dL est de 1 000 mg/m<sup>2</sup> /jour, administrée par voie intraveineuse (iv) ou intramusculaire (im). L'administration iv de CaNa2EDTA doit toujours se faire sous forme de perfusion sur une période de 8 à 12 heures, le médicament étant administré par voie intramusculaire en deux doses administrées à des intervalles de 8 à 12 heures. Cependant, chez les patients présentant une plombémie supérieure à 70 µg/dL, une monothérapie avec CaNa2EDTA pourrait en fait aggraver les symptômes. Ces cas doivent recevoir un traitement combiné de CaNa2EDTA et de BAL.

De même, pour l'encéphalopathie au plomb chez les nourrissons, une perfusion iv immédiate de CaNa2EDTA (1 500 mg/m<sup>2</sup> /jour) est recommandée.

administré pendant cinq jours et un BAL gratuit (450 mg/m<sup>2</sup> /jour) est recommandé pendant quatre heures avant et pendant le traitement par CaNa<sub>2</sub>EDTA pour éviter la redistribution cérébrale du plomb. Le traitement initial augmente l'excrétion urinaire de plomb et réduit la charge de plomb dans le sang, ce qui est généralement suivi d'un rebond de concentration sanguine élevée de plomb à l'arrêt de la chélation. Cela se produit en raison de la redistribution (mobilisation) du métal à partir de réservoirs comme le système squelettique. Ainsi, après un intervalle de deux jours, un deuxième traitement est prescrit pour permettre la redistribution du plomb et la reconstitution du zinc et d'autres métaux essentiels. De plus, des médicaments anticonvulsivants (par exemple, la phénytoïne) ou un traitement hyperosmotique (par exemple, la dexaméthasone) peuvent être ajoutés à la perfusion de CaNa<sub>2</sub>EDTA si nécessaire. Bien que le CaNa<sub>2</sub>EDTA soit efficace, il est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que le complexe plomb-EDTA est excrété par filtration glomérulaire, il aggrave les risques d'insuffisance rénale. Chez les adultes atteints de néphropathie au plomb, CaNa<sub>2</sub>EDTA peut être prescrit à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> à différents intervalles de temps pendant cinq jours qui peuvent être répétés après un intervalle d'un mois en fonction des taux de créatinine sérique. Le dimercaprol a été initialement prescrit en monothérapie à la dose de 4 mg/kg, im à différents intervalles jusqu'à sept jours. Ce produit n'est plus utilisé en raison de ses effets indésirables et de la disponibilité de chélateurs plus sûrs comme le DMSA. Dans les cas moins graves, le DMSA (30 mg/kg/jour) peut être facilement prescrit pour son administration orale et pour réduire les effets secondaires. Le DMSA a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis (US FDA) pour le traitement de l'intoxication au plomb chez les enfants présentant une plombémie de 45 µg/dL. Un avantage majeur du DMSA est que le plomb n'est pas redistribué au cerveau et aux autres organes vitaux après son traitement chez des rats intoxiqués au plomb [18,84]. Des études animales suggèrent que le DMSA est un chélateur efficace du plomb concentré dans les tissus mous, mais qu'il est incapable de chélater le plomb des os (142). Erkal et coll. [148] ont indiqué que le stress oxydatif induit par le plomb répondait modérément au traitement au DMSA, accompagné d'une réduction de la concentration de plomb dans le sang et les tissus mous. Il a été démontré que le DMSA, en tant qu'antioxydant et chélateur puissant du plomb, épuise considérablement le plomb de l'hippocampe, entraînant une récupération du stress oxydatif et de l'apoptose induits par le plomb (149). Le DMSA se lie au lead en utilisant les groupes -SH. Bien que la D- pénicillamine partage également l'avantage de l'administration orale lorsqu'elle est prescrite à raison de 250 mg administrés quatre fois pendant cinq jours de traitement ou de 40 mg/kg/jour pour un traitement chronique ; il n'est plus utilisé pour le traitement des intoxications au plomb car un succimer au profil plus sûr est disponible [12]. Il est important de noter qu'en cas d'intoxication professionnelle au plomb, un traitement chélateur avec exposition continue n'est jamais recommandé. Au lieu de cela, le patient fortement exposé au plomb peut être retiré du site et alors seulement un traitement chélateur doit être administré.

### 7.3.2. Arsenic

L'arsenic est répertorié comme le contaminant le plus prioritaire sur la liste prioritaire ATSDR/EPA des substances dangereuses sur les sites du Superfund [150]. Les principales sources anthropiques d'arsenic dans l'environnement comprennent les opérations de fusion et l'arséniate de cuivre chromaté, une variété de pesticides utilisés dans le traitement sous pression du bois à des fins de construction. L'arsenic peut être transmis non seulement par l'eau potable, mais également par exposition directe à la peau et aux cheveux. Il peut également être transmis par les céréales alimentaires et la transmission possible de l'arsenic par le riz d'été (Boro) cultivé dans le bassin du Bengale est un sujet de débat [151]. Des niveaux élevés d'arsenic ont été trouvés dans 10 pays en développement, dont l'Inde [152,153]. Au Bangladesh, 57,5 % de la population étudiée présentaient des lésions cutanées causées par une intoxication à l'arsenic (n = 1 630 adultes) [154]. La toxicité de l'arsenic est associée à divers troubles hépatiques, rénaux, neurologiques et cutanés.

En cas d'exposition chronique, il est également connu pour produire des effets cancérogènes. L'arsenic s'accumule rapidement et largement dans le foie, où il inhibe l'oxydation du pyruvate ou de l' $\alpha$ -cétoglutarate liée au NAD. Cela se produit par complexation de l'arsenic trivalent avec les thiols vicinaux nécessaires à l'oxydation de ce substrat [115]. Les modifications dermatologiques consécutives à une intoxication chronique à l'arsenic sont des caractéristiques courantes et le diagnostic clinique initial repose souvent sur une hyperpigmentation et une kératose palmaire et solaire. Les effets toxiques de l'arsenic comprennent également des changements de comportement, de la confusion et des pertes de mémoire. L'exposition à l'arsenic présent dans l'eau potable a été associée à un déclin de la fonction intellectuelle chez les enfants. L'arsenic est classé comme cancérogène du groupe 1 pour l'homme sur la base de preuves épidémiologiques solides [155]. Les régions du Bangladesh et de l'Inde touchées par l'arsenicose présentaient une incidence élevée de tumeurs chez les résidents locaux (156). Les mécanismes par lesquels l'arsenic provoque des cancers humains ne sont pas bien compris. Des études *in vivo* récentes indiquent que les formes méthylées de l'arsenic peuvent servir de co-cancérogènes ou de promoteurs de tumeurs [157,158]. L'un des mécanismes importants des troubles induits par l'arsenic est sa capacité à se lier à des molécules contenant un groupe sulfhydryle (–SH).

Le dimercaprol, à la dose de 3 à 4 mg/kg im toutes les 4 à 12 heures, pourrait être suivi de pénicillamine pendant quatre jours, car quatre doses fractionnées peuvent être administrées jusqu'à un maximum de 2 g/jour. Le succimer ou DMSA a été testé avec succès chez l'animal ainsi que dans des cas d'empoisonnement à l'arsenic chez l'homme [159]. Le DMSA est également efficace contre la toxicité de l'arsenic, mais l'USFDA a approuvé le DMSA uniquement pour la chélation du plomb chez les enfants. Nous avons également signalé une diminution significative de l'arsenic et une récupération significative des variables biochimiques altérées chez les rats exposés de manière chronique à l'arsenic (140). Cependant, dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle, mené sur quelques patients sélectionnés dans les régions du Bengale occidental (Inde) affectées par l'arsenic, avec administration orale de DMSA, il a été suggéré que le DMSA n'était pas efficace pour produire des bénéfices cliniques et biochimiques ou des améliorations histopathologiques des lésions cutanées. [160].

#### 7.3.4. Cadmium

Le cadmium (Cd) est l'un des ions métalliques les plus toxiques de notre environnement et se trouve dans l'air, les aliments et l'eau. Les ions Cd sont absorbés par la plupart des tissus du corps et se concentrent principalement dans le foie et les reins et ont une longue demi-vie biologique de 11 à 20 ans chez l'homme (161). Le cadmium est répertorié par l'Environmental Protection Agency des États-Unis comme l'un des 126 polluants prioritaires. La caractéristique la plus dangereuse du cadmium est qu'il s'accumule tout au long de la vie. L'exposition humaine chronique au cadmium entraîne un dysfonctionnement rénal, une anémie, un dysfonctionnement hépatique, des ostéotoxicités et des cancers dans plusieurs organes, y compris potentiellement le rein (162, 163). En raison de ses propriétés cancérogènes, le cadmium a été classé comme cancérogène humain de première catégorie par le Centre international de recherche sur le cancer, Lyon, France [164]. Le cadmium est un puissant cancérogène pour l'homme et a été associé aux cancers du poumon, de la prostate, du pancréas et des reins. Le cadmium peut provoquer l'ostéoporose, l'anémie, l'emphysème non hypertrophique, des lésions tubulaires rénales irréversibles, l'éosinophilie, l'anosmie et la rhinite chronique. La néphrotoxicité induite par le cadmium est clairement l'affection la plus importante et la plus fréquente chez l'homme suite à une exposition chronique au métal [165]. Les différents effets toxiques induits par le cadmium et d'autres métaux lourds dans les systèmes biologiques pourraient être dus à des altérations du système de défense antioxydant [166]. Les dommages oxydatifs induits par le cadmium ont été démontrés par une augmentation de la peroxydation lipidique et inhibition des enzymes nécessaires pour prévenir de tels dommages oxydatifs [167]. Il a été suggéré que le

Les mécanismes de toxicité aiguë du Cd impliquent l'épuisement du glutathion et des groupes sulfhydryle liés aux protéines, entraînant une production accrue de ROS tels que l'ion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et les radicaux hydroxyles (168, 169). Les ROS ont été impliquées dans la néphrotoxicité chronique du Cd [170], l'immunotoxicité [171] et la carcinogenèse [172]. L'inflammation du foie induite par le cadmium est un autre mécanisme important du stress oxydatif induit par le cadmium [173]. Les mitochondries sont une cible importante de la toxicité du cadmium (174). Il a été proposé que le Cd se lie initialement aux protéines thiols de la membrane mitochondriale, affecte la transition de perméabilité mitochondriale, inhibe la réaction en chaîne respiratoire, puis

génère ROS [175]. L'accumulation de cadmium dans le cerveau provoque une altération du comportement, qui est exacerbée chez les rats nourris avec un régime pauvre en protéines [176]. La métallothionéine (MT), un composé de faible poids moléculaire, Il a été démontré que la protéine liant les métaux, riche en cystéine, joue un rôle protecteur contre les maladies induites par le cadmium. hépatotoxicité et néphrotoxicité [177].

Un traitement chélateur efficace contre le cadmium n'a pas encore été identifié, mais le CaNa2EDTA a également été recommandé sans aucun bénéfice clinique prouvé. Il est suggéré que le CaNa2EDTA à la dose de 75 mg/kg/jour en trois à six doses divisées pendant cinq jours (dose totale par cinq jours ne dépassant pas 500 mg/kg) puisse être prescrit immédiatement après une exposition au Cd. Étant donné que la diminution de l'efficacité de la thérapie au cadmium se produit parallèlement à la distribution du métal dans les tissus. Le CaNa3DTPA, un antidote efficace contre le cobalt, s'avère également efficace contre la toxicité aiguë du cadmium. Cependant, il est moins efficace que les carbodithioates [27,28]. La dose habituelle largement acceptée de CaNa3DTPA ou de ZnNa3DTPA est de 1 g/jour en dose unique, deux à cinq jours par semaine par administration im. Divers analogues de carbodithioates, notamment le diéthyle (De), le diméthyle (Dm) et le diisopropyle (Di) –

Les dithiocarbamates (DTC) ont été étudiés pour leur efficacité chélatrice contre la toxicité du cadmium.

Bien que les analogues aient été efficaces, ils ont montré une plus grande efficacité avec une injection retardée, indiquant une interaction avec le Cd-thionéine (Cd lié) plutôt qu'avec le Cd ionique libre. De plus, la thérapie combinée DeDTC avec DTPA a provoqué l'excrétion de concentrations accrues de Cd dans l'urine. Il a été suggéré que le DTPA agit directement avec le DeDTC dans la complexation du Cd, où le DTPA contribue à augmenter l'excrétion urinaire du complexe en raison de sa polarité (167).

### 7.3.5. Mercure

Le mercure est un constituant naturel de la croûte terrestre et se trouve sous plusieurs formes chimiques et physiques. Sous sa forme élémentaire (métallique), il existe à l'état liquide à température ambiante et se volatilise facilement à température (0 °C) et pression (1 atm) standard pour former des vapeurs de mercure. Ces dernières années, le mercure élémentaire s'est avéré être une source potentielle de toxicose chez les enfants [178,179].

Dans l'environnement, les humains et les animaux sont exposés à de nombreuses formes chimiques de mercure, notamment les vapeurs de mercure élémentaire (Hg), le mercure inorganique [Hg (I)], le mercure [Hg (II)] et les composés mercuriques organiques. Le mercure élémentaire peut être libéré par les restaurations à l'amalgame dentaire [180] et peut ensuite être converti en mercure inorganique dans le corps qui peut s'accumuler dans le cerveau [181].

Les vapeurs de mercure métallique sont à la fois neurotoxiques et néphrotoxiques. L'exposition à des niveaux importants de mercure métallique peut entraîner des effets neurologiques, respiratoires, rénaux, reproductifs, immunologiques, dermatologiques et divers autres effets [182]. Les ions mercuriels et mercuriques confèrent leurs effets toxicologiques principalement par le biais d'interactions moléculaires avec des groupes sulfhydryle sur diverses molécules comme le GSH, la métallothionéine (MT) et l'albumine [183-187]. Il a été rapporté que les mercuriaux provoquent l'apoptose chez

neurones cultivés; cependant, les voies de signalisation entraînant la mort cellulaire n'ont pas été bien caractérisées. Il a été rapporté que le muscle squelettique constitue un dépôt important de MeHg [188] et que le système de défense antioxydant activé des cellules fournit un mécanisme compensatoire pour le stress oxydatif induit par HgCl<sub>2</sub>. Cependant, un tel phénomène n'a pas été rapporté dans les neurones [189] et le Hg présente donc un effet plus neurotoxique [106].

Le dimercaprol et la D-pénicillamine sont les agents chélateurs prescrits contre l'empoisonnement au mercure inorganique et élémentaire. Le traitement recommandé comprend le dimercaprol à une dose de 5 mg/kg im pour les patients symptomatiques à un niveau élevé et la D-pénicillamine à 250 mg/kg par voie orale pour les patients asymptomatiques ou en cas d'exposition à un faible niveau. Les analogues hydrophiles du BAL, du DMPS et du DMSA ont été testés avec succès pour le traitement de la toxicité des composés mercuriels [190]. Le DMPS a montré une mobilisation efficace du mercure provenant des reins et a réduit sa demi-vie biologique (191). Le DMPS est le médicament de choix pour réduire la charge d'alkylmercure provenant de l'organisme, y compris du cerveau [191]. De plus, le DMPS est un médicament approuvé en Allemagne pour le traitement du mercure ; il a également été utilisé pour son test de provocation. Il est important de noter que le BAL peut être contre-indiqué en cas d'intoxication au mercure organique (phényle et alkylmercure), car le complexe lipidique soluble qu'il forme peut augmenter la distribution du mercure dans les tissus et le cerveau, le rendant ainsi plus nocif.

#### 7.3.6. Fer

Le fer est un micronutriment essentiel utilisé dans presque tous les aspects du fonctionnement cellulaire normal et il est particulièrement crucial pour la conservation de l'énergie. Le fer est une hépatotoxine bien connue. La surcharge en fer est une affection moins fréquente, mais une teneur élevée en fer dans les tissus a été associée à plusieurs pathologies, notamment les maladies hépatiques et cardiaques [193], le cancer [194], les troubles neurodégénératifs [195], le diabète et les troubles immunologiques [196]. La fibrose hépatique et la cirrhose sont les principales conséquences de la surcharge chronique en fer ainsi que des transfusions sanguines répétées [197]. La toxicité ferreuse est donc généralement divisée en cinq stades cliniques : toxicité gastro-intestinale, choc circulatoire, stabilité relative, hépatotoxicité et cicatrices gastro-intestinales. La toxicité ferreuse est associée à une hémochromatose primaire, à un apport alimentaire élevé en fer et à des transfusions sanguines fréquentes. Le stress oxydatif est un état général chez les patients hémodialysés [198], l'injection périodique de fer par voie intraveineuse étant un facteur contribuant au stress oxydatif. Le tractus gastro-intestinal est le principal site cible, sans toxicité systémique. Le cœur est le principal site de toxicité systémique, tandis que le foie est sensible car, contrairement à d'autres organes, il est capable d'éliminer le fer non lié à la transferrine (199). Le choc toxique est la cause de décès la plus fréquente par intoxication au fer. À un stade précoce, elle est hypovolémique en raison d'une perte importante de sang et de liquide du tractus gastro-intestinal. La nécrose hépatique est la deuxième cause fréquente de décès. Une concentration sérique supérieure à 500 µg/dL est l'indicateur recommandé en laboratoire. Les symptômes courants comprennent des vomissements dans les 30 premières minutes à plusieurs heures, suivis de douleurs abdominales, de diarrhée, d'hyperglycémie et de fièvre.

Le traitement de l'intoxication ferreuse implique une décontamination gastro-intestinale, des soins de soutien et l'administration d'un agent chélateur. La déféroxamine est le chélateur spécifique et le plus puissant du fer et connue pour sa forte affinité pour la forme ferrique (Fe<sup>3+</sup>) mais a une très faible affinité pour le calcium (Ca<sup>2+</sup>). La déféroxamine doit être administrée soit par voie intramusculaire (90 mg à 1 g/kg), soit par voie intraveineuse à raison de 15 mg/kg/h. Son absorption gastro-intestinale est très faible. Quel que soit le parcours de

administration, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 6 g. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les complications gastro-intestinales et les chocs une fois le traitement terminé. Il a été démontré que la déféripone orale (1,2-diméthyl-3-hydroxypyrid-4-one) est aussi efficace que la desferrioxamine sc pour l'élimination du fer chez l'homme et présente un profil de toxicité similaire mais différent de celui de la desferrioxamine chez les animaux et les humains. 200]. Il y a peu de développements encourageants récents suite à l'introduction de la déféripone en association avec la déféroxamine [201]. Des doses variables de déféripone (50 à 120 mg/kg) et de déféroxamine (20 à 60 mg/kg) ont été utilisées pour obtenir des réserves de fer corporelles faibles et sûres, mais les effets de ces traitements sont variables selon les patients. Diverses études récentes ont démontré l'innocuité et l'efficacité d'un autre nouveau chélateur du fer, le déférasirox, pour réduire la charge en fer chez les patients surchargés en fer. Le déférasirox, un chélateur oral tridenté approuvé pour la surcharge chronique en fer, offre une alternative pratique, efficace et prometteuse à la déféroxamine [66]. Ce chélateur est susceptible de constituer un développement significatif dans le traitement de la surcharge transfusionnelle en fer, en raison de sa capacité à fournir une couverture de chélation constante et du potentiel d'améliorer l'observance [202].

#### 8. Rôle des antioxydants pendant la chélation

L'induction d'espèces réactives de l'oxygène par les métaux et l'épuisement ultérieur des défenses cellulaires antioxydantes peuvent entraîner une perturbation de l'équilibre pro-oxydant/antioxydant dans les tissus (203). Dans le cas où le stress oxydatif peut être partiellement impliqué dans la toxicité des métaux, une stratégie thérapeutique visant à augmenter la capacité antioxydante des cellules peut renforcer l'efficacité du traitement à long terme. Cela peut être accompli soit en réduisant la possibilité que le métal interagisse avec des biomolécules critiques et en induisant des dommages oxydatifs, soit en renforçant les défenses antioxydantes des cellules grâce à une supplémentation endogène de molécules antioxydantes. Bien que de nombreux chercheurs aient confirmé le stress oxydatif induit par les métaux, l'utilité des antioxydants conjointement ou conjointement avec un traitement chélateur n'a pas encore été étudiée de manière approfondie. La supplémentation en vitamines, métaux essentiels ou acides aminés pendant le traitement par chélation s'est avérée bénéfique pour augmenter la mobilisation des métaux et permettre la récupération d'un certain nombre de variables biochimiques altérées [204-206]. Ces antioxydants (vitamines C et E, acide  $\alpha$ -lipoïque, etc.), administrés seuls ou en combinaison avec un agent chélateur, se sont révélés efficaces pour mobiliser le métal des tissus mous et durs [203]. Le rôle important des métaux lourds dans les dommages oxydatifs suggère un nouveau mécanisme pour un problème ancien, celui de savoir si les métaux sont impliqués dans la détérioration oxydative des macromolécules biologiques. Bien que plusieurs mécanismes aient été proposés pour expliquer la toxicité induite par les métaux lourds, aucun d'entre eux n'a encore été défini explicitement. Des preuves indirectes in vivo de l'implication de l'oxydation dans la pathotoxicité induite par les métaux ont été démontrées par l'atténuation du stress oxydatif dans les érythrocytes après un traitement avec du thiol contenant des antioxydants éprouvés, de la N-acétylcystéine et un succimer chez des rats exposés à l'arsenic (115). En plus du rôle des micronutriments dans la modification de la toxicité des métaux, ces composants nutritionnels peuvent également agir comme agents chélateurs complémentaires (adjuvants) augmentant l'efficacité d'un chélateur connu, ou en agissant indépendamment.

## 9. Conclusions

Les métaux, d'une part, sont des composants essentiels de la physiologie normale de la santé, mais d'autre part, ils peuvent provoquer de graves manifestations toxiques. La thérapie par chélation est le traitement de base contre la toxicité des métaux. La thérapie par chélation complexe le métal et permet d'éliminer le métal en excès ou toxique du système, le rendant immédiatement non toxique et réduisant les effets tardifs. Bien qu'une gamme de chélateurs de métaux soit désormais disponible pour la chélation des métaux toxiques, le développement de molécules pouvant être classées dans des catégories proches d'un chélateur idéal est loin d'être une réalité. La plupart des chélateurs présentent les inconvénients de nombreux effets indésirables, d'une liaison non spécifique et d'inconvénients d'administration. Dans un monde où l'exposition aux métaux est croissante, bien que la thérapie par chélation soit un outil important dans la lutte contre les troubles du stockage des métaux, l'absence d'essais cliniques à plus grande échelle suscite toujours une controverse sur ses avantages thérapeutiques cliniques. Cependant, malgré tous les inconvénients, il est important de comprendre la nécessité de molécules chélatrices plus spécifiques et avancées non seulement pour résoudre les empoisonnements sans réponse comme la toxicité du cadmium, mais également pour obtenir une guérison clinique complète dans les cas d'autres troubles liés aux métaux.

De plus, de nouvelles stratégies thérapeutiques devraient être étudiées afin d'obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques.

L'utilisation d'une thérapie combinée avec plus d'un agent chélateur et/ou la prescription d'antioxydants ou de nutraceutiques peuvent être considérées plus sérieusement comme des recommandations cruciales en matière de thérapie chélatrice.

## Remerciements

Les auteurs remercient R. Vijayaraghavan, Directeur de l'établissement pour son soutien et ses encouragements. L'un de nous (VP) remercie le Conseil Central de Recherche en Ayurveda et Sidha pour un Bourse de recherche senior (SRF).

## Les références

1. Morgan, T. ; Gilbert, T. ; A dessiné; Harry, DK CLXII—Recherches sur l'affinité résiduelle et la coordination. Partie II Acétylacétones de sélénium et de tellure. J. Chem. Soc. 1920, 117, 1456-1465.
2. Andersen, O. Principes et développements récents dans le traitement par chélation de l'intoxication métallique. Chimique. Rév.1999 , 99, 2683-2710.
3. Jones, MM Conception de nouveaux agents chélateurs pour l'élimination des métaux toxiques intracellulaires. Dans Chimie de coordination : un siècle de progrès ; Kauffman, GB, éd.; American Chemical Society : Washington, DC, États-Unis, 1994 ; pp. 427-438.
4. Baum, CR Traitement de l'intoxication au mercure. Curr. Avis. Pédiatre. 1999, 11, 265-268.
5. Guldager, B. ; Jorgensen, PJ; Grandjean, P. Excrétion de métaux et rétention de magnésium chez les patients atteints de claudication intermittente traités par EDTA disodique intraveineux. Clin. Chimique. 1996, 42, 1938-1942.
6. Fournier, L. ; Thomas, G. ; Garnier, R. ; Buisine, A. ; Houze, P. ; Pradier, F. Traitement à l'acide 2, 3-Dimercaptosuccinique de l'intoxication aux métaux lourds chez l'homme. Méd. Toxicol. 1988, 3, 499-504.

7. Andersen, O. Exposition orale au cadmium chez la souris : toxicocinétique et efficacité des agents chélateurs. Critique. Révérend Toxicol. 1989, 20, 83-112.
8. Tilbrook, GS ; Hider, RC Chélateurs du fer pour ions métalliques à usage clinique. Biol. Système. 1998, 35, 691-730.
9. Singh, S. ; Khodr, H. ; Tayler, Michigan ; Hider, RC Chélateurs du fer thérapeutiques et leur potentiel Effets secondaires. Biochimie. Soc. Symp. 1995, 61, 127-137.
10. Kojima, Y. ; Binz, Pennsylvanie ; Kägi, JH Métallothionéine IV; Klaassen, C., éd.; Birkhauser Verlag : Bâle, Suisse, 1999 ; Volume 66, p. 3-6.
11. Cobbett, C. ; Goldsbrough, P. Phytochélatines et métallothionéine : rôles dans le heavy metal désintoxication et homéostasie. Ann. Révérend Plant Physiol. 2002, 53, 159-182.
12. Klaassen, CD Métaux lourds et antagonistes du heavy metal. Dans Les bases pharmacologiques de la thérapeutique ; Goodman, L., Gilman, A., éd. ; McGraw Hill, Division des publications médicales : New York, NY, États-Unis, 2006 ; pages 1825-1872.
13. Quan, H. ; Ghali, Washington ; Verhoef, MJ; Norris, CN ; Galbraith, PD; Knudtson, ML Utilisation de thérapie de chélation après angiographie coronarienne. Suis. J.Méd. 2001, 111, 686-691.
14. Miller, KL; Liebowitz, RS; Newby, LK Médecine complémentaire et alternative dans les maladies cardiovasculaires : une revue des approches biologiques Am. Coeur J. 2004, 147, 401-411.
15. Ernst, E. Thérapie de chélation pour les maladies coronariennes : un aperçu de toutes les investigations cliniques. Suis. Coeur J. 2000, 140, 139-141.
16. Knudtson, ML; Wyse, KG; Galbraith, PD Thérapie par chélation pour les cardiopathies ischémiques. UN sentier contrôlé randomisé. JAMA 2002, 287, 481-486.
17. Anderson, TJ ; Hubacek, J. ; Wyse, DG ; Knudtson, ML Effet du traitement chélateur sur la fonction endothéliale chez les patients atteints de maladie coronarienne : sous-étude PATCH. J. Amer. Coll. Cardiol. 2003, 41, 420-425.
18. Flore, SJS ; Bhattacharya, R. ; Vijayaraghavan, R. Potentiel thérapeutique combiné de l'acide méso 2,3-dimercaptosuccinique et de l'édétate disodique de calcium dans la mobilisation et la distribution du plomb dans l'intoxication expérimentale au plomb chez le rat. Fonds. Appl. Toxicol. 1995, 25, 233-240.
19. Lin-Tan, DT ; Lin, JL ; Yens, TH ; Chen, KH ; Huang, YL Résultats à long terme d'un traitement chélateur répété au plomb dans les maladies rénales chroniques non diabétiques progressives. Néphrol. Cadran. Transplantation. 2007, 22, 2924-2931.
20. Lin, JL; Ho, HH ; Yu, CC Thérapie de chélation pour les patients présentant une charge corporelle élevée et une insuffisance rénale progressive. Un parcours randomisé et contrôlé. Anne. Interne. Méd. 1999, 130, 7-13.
21. DRUGDEX Évaluation du médicament. Thomson MICROMEDEX Healthcare Series (Monographie sur CD ROM); 2004, tome 122.
22. Ibim, SE ; Trotman, J. ; Musey, PI ; Semafuko, WE Épuisement des éléments essentiels par le calcium Traitement à l'EDTA disodique chez le chien. Toxicologie 1992, 73, 229-237.
23. Flore, SJS ; Tandon, SK Effets bénéfiques de la supplémentation en zinc pendant le traitement de chélation d'intoxication au plomb chez le rat. Toxicologie 1990, 64, 129-139.
24. Spoor, NL L'utilisation de l'EDTA et du DTPA pour accélérer l'élimination des dépôts transuraniens éléments provenant de l'humain ; Harwell : Didcot, Royaume-Uni, 1977.



25. Llobet, JM; Domingue, JL; Corbella, J. Comparaison de l'efficacité de plusieurs chélateurs après administration unique sur la toxicité, l'excrétion et la distribution du cobalt. *Cambre. Toxicol.* 1986, 58, 278-281.
26. Llobet, JM; Domingue, JL; Corbella, J. Antidotes pour l'intoxication au zinc chez la souris. *Cambre. Toxicol.* 1988, 61, 321-323.
27. Gale, GR ; Atkins, LM; Walker, EM, Jr. ; Smith, AB Effets comparatifs du diéthylthiocarbamate, du dimercaptosuccinate et du diéthylènetriaminepentaacétate sur la distribution dans les organes et l'excrétion du cadmium. *Anne. Clin. Laboratoire. Sci.* 1983, 13, 33-44.
28. Walker, EM, Jr. ; Coup de vent, GR ; Fody, EP; Atkins, LM; Smith, Alberta; Jones, MM Effets antidotes comparatifs du diéthylthiocarbamate, du dimercaptosuccinate et de la diéthylène triamine pentaacétate contre la toxicité testiculaire induite par le cadmium chez la souris. *Rés. Commun. Chimique. Pathol. Pharmacol.* 1986, 51, 231-244.
29. Centre d'assistance aux urgences radiologiques, Site de formation (REAC/TS). Ca-DTPA (diéthylènetriaminepentaacétate de trisodium calcium). Institut d'Oak Ridge pour la science et l'éducation : Oak Ridge, Tennessee, États-Unis, 2002.
30. Roussaeux, CG; MacNabb, LG L'administration orale de D-penicillamine provoque une mortalité néonatale sans défauts morphologiques chez les souris CD-1. *J.Appl. Toxicol.* 1992, 12, 35-38.
31. Gupta, B. ; Srivastava, RK ; Saxena, KK; Prasad, DN Une étude sur la pénicillamine induite ulcération gastrique chez le rat. *Ind. J. Pharmacol.* 1980, 12, 247-252.
32. Grasedyck, K. D-pénicillamine — effets secondaires, pathogenèse et diminution des risques. *Z. Rheumatol.* 1988, 47, 17-19.
33. Peters, R. ; Stocken, L. ; Thompson, R. Anti-Lewisite britannique (BAL). *Nature* 1945, 156, 616-619.
34. Hoover, TD; Aposhian, HV BAL augmente la teneur en arsenic-74 du cerveau du lapin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1983, 70, 160-162.
35. Berlin, M. ; Ullberg, S. Augmentation de l'absorption de mercure dans le cerveau de la souris causée par le 2,3-dimercaptopropanol (BAL). *Nature* 1963, 197, 84-85.
36. Andersen, O. Considérations chimiques et biologiques dans le traitement des intoxications métalliques par agents chélateurs. *Mini Rév. Med. Chimique.* 2004, 4, 11-21.
37. Janakiraman, N. Hémolyse pendant le traitement par chélation du BAL pour des taux de plombémie élevés dans deux G6PD enfants déficients. *Clin. Pédiatre.* 1978, 17, 485-487.
38. Aposhian, HV DMSA et DMPS – Antidotes solubles dans l'eau contre les intoxications aux métaux lourds. *Anne. Tour. Pharmacol. Toxicol.* 1983, 23, 193-215.
39. Alan, L. ; Miller, ND Acide dimercaptosuccinique (DMSA), un traitement non toxique et soluble dans l'eau pour toxicité des métaux lourds. *Alternant. Méd. Rév.* 1998, 3, 199-207.
40. Graziano, JH Rôle de l'acide 2,3-dimercaptosuccinique dans le traitement des intoxications aux métaux lourds. *Méd. Toxique.* 1986, 1, 155-162.
41. Aposhian, HV ; Maiorino, RM; Fléchette, RC ; Perry, DF Excrétion urinaire de l'acide méso-2,3-dimercaptosuccinique chez les sujets humains. *Clin. Pharmacol. Là.* 1989, 45, 520-526.
42. Aaseth, J. ; Alexandre, J. ; Raknerud, N. Traitement de l'intoxication au chlorure mercurique avec de l'acide dimercaptosuccinique et des diurétiques : études préliminaires. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1982, 19, 173-186.

43. Grandjean, P. ; Guldager, B. ; Larsen, IB Réponse placebo dans les maladies environnementales. Thérapie par chélation des patients présentant des symptômes attribués aux amalgames. *J. Occup. Environ. Méd.* 1997, 39, 707-714.
44. Ramsey, DT; Castel, SW ; Faggella, AM Utilisation de succimer administré par voie orale (acide méso-2, 3-dimercaptosuccinique) pour le traitement du saturnisme chez le chien. *Confiteur. Vétérinaire. Méd. Assoc.* 1996, 208, 371-375.
45. Aposhian, HV ; Morgan. DL ; Reine, HL ; Maiorino, RM; L'Aposhian, la vitamine C MM, le glutathion ou l'acide lipoïque n'ont pas diminué le mercure dans le cerveau ou les reins chez les rats exposés aux vapeurs de mercure. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2003, 41, 339-347.
46. Ewan, KB ; Pamphlett, R. Augmentation du mercure inorganique dans les motoneurons de la colonne vertébrale après agents chélateurs. *Neurotoxicologie* 1996, 17, 343-349.
47. Gersl, V. ; Hrdina, R. ; Vavrova, J. ; Holeckova, M. ; Palicka, V. ; Vogkova, J. ; Mazurova, Y. ; Bajgar, J. Effets de l'administration répétée d'un agent chélateur du dithiol - 2,3-dimercapto 1-propanesulfonate de sodium (DMPS) - sur les paramètres biochimiques et hématologiques chez le lapin. *Actes. Médicament.* 1997, 40, 3-8.
48. Kalia, K. ; Flora, Stratégies SJS pour un traitement sûr et efficace de l'empoisonnement chronique à l'arsenic et au plomb. *J. Occup. Santé.* 2005, 47, 1-21.
49. Aposhian, MM; Maiorino, RM; Xu, Z. Le traitement au 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate de sodium (DMPS) ne redistribue pas le plomb ou le mercure dans le cerveau des rats. *Toxicologie* 1996, 109, 49-55.
50. McNeill Consumer Products Co. Informations sur le produit Chemet ; Produits de consommation McNeill Co. : Fort Washington, Pennsylvanie, États-Unis, 1994.
51. Walker, EM; Pierre, A. ; Milligan, LB; Coup de vent, GR ; Atkins, LM; Smith, Alberta; Jones, MM; Singh, PK ; Basinger, MA Mobilisation du plomb chez la souris par administration d'esters monoalkyliques d'acide méso-2,3-dimercaptosuccinique. *Toxicologie* 1992, 76, 79-87.
52. Flore, SJS ; Dubey, R. ; Kannan, directeur général ; Chauhan, RS ; Pantalon, BP; Jaiswal, Danemark L'effet de l'acide méso-2,3-dimercaptosuccinique (DMSA) et du monoisoamyl DMSA sur l'arséniure de gallium a induit des lésions hépatiques pathologiques chez le rat. *Toxicol. Lett.* 2002, 132, 9-17.
53. Flore, SJS ; Pandé, M. ; Kannan, directeur général ; Mehta, A. Le stress oxydatif induit par le plomb et sa récupération suite à la co-administration de mélatonine ou de n-acétylcystéine pendant la chélation avec du succimer chez des rats mâles. *Cellule. Mol. Biol.* 2004, 50, 543-551.
54. Jones, MM; Singh, PK ; Coup de vent, GR ; Smith, Alberta; Atkins, LM Mobilisation du cadmium in vivo par administration intrapéritonéale ou orale d'esters monoalkyliques de l'acide méso-2,3-dimercaptosuccinique. *Pharmacol. Toxicol.* 1992, 70, 336-343.
55. Flore, SJS ; Mehta, A. L'acide monoisoamyl dimercaptosuccinique annule la toxicité pour le développement induite par l'arsenic dans les corps embryoides dérivés de cellules souches embryonnaires humaines : comparaison avec des études in vivo. *Biochimie. Pharmacol.* 2009, 78, 1340-1349.
56. Mehta, A. ; Flore, SJS Rôle possible de la redistribution des métaux, de l'hépatotoxicité et du stress oxydatif dans les agents chélateurs induits par la métallothionéine hépatique et rénale chez le rat. *Chimie alimentaire. Toxicol.* 2001, 39, 1029-1038.
57. Flore, SJS ; Mehta, A. ; Gautam, P. ; Jatav, PC ; Pathak, U. Statut des métaux essentiels, effets prooxydants/antioxydants du MiADMSA chez les rats mâles : effets liés à l'âge. *Biol Trace Elem Rés.* 2007, 120, 235-247.

58. Mehta, A. ; Kannan, directeur général ; Dubé, SN; Pantalon, BP; Pantalon, SC ; Flore, SJS Altérations hématologiques, hépatiques et rénales après administration répétée orale ou intrapéritonéale de monoisoamyl DMSA I. Changements chez les rats mâles. J.Appl. Toxicol, 2002, 22, 359-369.
59. Flore, SJS ; Mehta, A. Altérations hématologiques, hépatiques et rénales après administration répétée orale et intrapéritonéale de monoisoamyl DMSA. II. Changements chez les rats femelles. J.Appl. Toxicol, 2003, 23, 97-102.
60. Blanusa, M. ; Prester, L. ; Piasek, M. ; Kostial, K. ; Jones, MM; Singh, PK L'ester monoisoamylique du DMSA réduit la rétention de  $^{203}\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$  chez le rat : 1. Thérapie par chélation pendant la grossesse. J. Trace Elem. Exp. Méd. 1997, 10, 173-181.
61. Mehta, A. ; Pantalon, SC ; Flore, SJS L'acide monoisoamyl dimercaptosuccinique a induit des changements chez les rats femelles gravides en fin de gestation et de lactation. Reproduit. Toxicol. 2006, 21, 94-103.
62. Taubeneck, MW; Domingue, JL; Llobet, JM; Keen, CL Meso 2, l'acide 3-dimercaptosuccinique (DMSA) affecte le métabolisme du cuivre maternel et fœtal chez la souris suisse. Toxicologie 1992, 72, 27-40.
63. Winship, KA Toxicité de l'aluminium : une revue historique, partie 2. Effets indésirables des médicaments Toxicol. Rév. 1993, 12, 177-211.
64. Hoffbrand, AV; Cohen, A. ; Hershko, C. Rôle de la déféripone dans le traitement par chélation pour surcharge transfusionnelle en fer. Sang 2003, 102, 17-24.
65. Kattamis, A. ; Ladis, V. ; Berdousi, H. ; Kelekis, Terre-Neuve-et-Labrador; Alexopoulou, E. ; Papasotiriou, I. ; Drakaki, K. ; Kaloumenou, I. ; Galani, A. ; Kattamis, C. Traitement chélateur du fer avec une thérapie combinée avec la déféripone et la déférixamine : un essai de 12 mois. Cellule sanguine. Mol. Dis. 2006, 36, 21-25.
66. Cappellini, MD; Pattoneri, P. Chélateurs du fer oraux. Ann. Révérend Med. 2009, 60, 25-38.
67. Kodama, H. ; Meguro, Y. ; Tsunakawa, A. ; Nakazato, Y. ; Une mise.; Murakita, H. Sort du dichlorhydrate de triéthylènetétramine administré par voie orale : un médicament thérapeutique pour la maladie de Wilson. Tohoku J. Exp. Méd. 1993, 169, 59-66.
68. Kodama, H. ; Murata, Y. ; Iitsuka, T. ; Abe, T. Métabolisme de la triéthylènetétramine administrée dichlorhydrate chez l'homme. Sciences de la vie. 1997, 61, 899-907.
69. Bahnemann, R. ; Leibold, E. ; Kittel, B. ; Mellert, W. ; Jackh, R. Différents modèles de toxicité rénale après administration subaiguë d'acide Na-nitilotriacétique et d'acide Fe-nitilotriacétique à des rats Wistar. Toxicol. Sci. 1998, 46, 166-175.
70. Tandon, Saskatchewan ; Mathur, AK Chélation dans l'intoxication aux métaux. III. Abaissement de la teneur en nickel Organes de rats empoisonnés. Acta Pharmacol. Toxicol. 1976, 38, 401-408.
71. Kaur, G. ; Hasan, Saskatchewan ; Srivastava, RC Effet de l'acide nitilotriacétique (NTA) sur la distribution de manganèse-54 chez le rat. Cambre. Toxicol. 1980, 45, 203-206.
72. Anderson, RL Le rôle du zinc dans la toxicité des cellules tubulaires rénales associée au nitilotriacétate (NTA). Fd Cosmet. Toxicol. 1981, 19, 639-650.
73. Nixon, GS; Buehler, EV; Niewhuis, RJ Étude d'alimentation de rats de deux ans avec du nitilotriacétate de trisodium et son chélate de calcium. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1972, 21, 244-249.
74. Alden, CL; Kanerva, RL; Anderson, RL; Adkins, AG Effets à court terme de l'acide nitilotriacétique alimentaire dans le rein du rat mâle Charles River. Vétérinaire. Pathol. 1981, 18, 549-559.
75. Hiasa, Y. ; Kitahori, Y. ; Konishi, N. ; Shimoyama, T. Effet lié à la dose du nitilotriacétate de trisodium monohydraté sur la tumorigénèse rénale initiée avec la N-éthyl-N-hydroxy-éthylnitrosamine chez le rat. Carcinogénèse 1985, 6, 907-910.

76. Miyashiro, A. Effet favorisant le nitrilotriacétate de trisodium monohydraté sur le développement de tumeurs dans les reins et les vessies urinaires ou chez les rats traités avec de la N-éthyl-N-hydroxyéthyl-nitrosamine ou de la N-butyl-N-(hydroxybutyl) nitrosamine. *J. Nara Med Assoc.* 1984, 35, 550-565.
77. Dietrich, DR; Swenberg, JA Lésions prénéoplasiques dans les reins de rongeurs induites spontanément ou par des agents non génotoxiques : nature prédictive et comparaison avec les lésions induites par des cancérogènes génotoxiques. *Mutat. Rés.* 1991, 248, 239-260.
78. Hartwig, A. ; Klyszcz-Nasko, H. ; Schlepegrell, R. ; Beyersmann, D. Dommages cellulaires causés par le nitrilotriacétate ferrique et le citrate ferrique dans les cellules V79 : relation entre la peroxydation lipidique, les cassures de brins d'ADN et l'échange de chromatides sœurs. *Carcinogénèse* 1993, 14, 107-112.
79. Umemura, T. ; Hasegawa, R. ; Sai-Kato, K. ; Nishikawa, A. ; Furukawa, F. ; Toyokum, S. ; Uchida, K. ; Inoue, T. ; Kurokawa, Y. Prévention par le 2-mercaptoéthane sulfonate et la N-acétylcystéine des lésions oxydatives rénales chez les rats traités au nitrilotriacétate ferrique. *Jpn. J. Cancer Rés.* 1996, 87, 882-886.
80. Angle, CR Thérapies de chélation pour l'intoxication aux métaux. En toxicologie des métaux ; Chang, LW, Éd.; CRC Press : Boca Raton, FL, États-Unis, 1996 ; pages 487 à 504.
81. Guha Mazumder, DN ; Ghoshal, UC ; Saha, J. ; Santra, A. ; De, BK; Chatterjee, A. ; Dutta, S. ; Angle, CR ; Centeno, JA Essai randomisé contrôlé par placebo sur l'acide 2,3-dimercapto succinique dans le traitement de l'arsenicose chronique due à la consommation d'eau souterraine contaminée par l'arsenic. *Clin. Toxicol.* 1998, 36, 683-690.
82. Kostial, K. ; Blanus, M. ; Plasek, LJ; Samarzila, M. ; Jones, MM; Singh, PK Monoisoamyl-et mono-n-hexyl-meso-2,3-dimercaptosuccinate pour mobiliser la rétention de Hg203 en fonction de l'âge des rats et de la voie d'administration. *J.Appl. Toxicol.* 2001, 15, 201-206.
83. Flore, SJS ; Saxena, G. ; Mehta, A. Inversion de l'apoptose neuronale induite par le plomb par traitement par chélation chez le rat : rôle des ROS et du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire. *J. Pharmacol. Exp. La.* 2007, 322, 108-116.
84. Cory-Slechta, DA Mobilisation du plomb au cours du traitement par chélation DMSA et à long terme efficacité à terme. *J. Pharmacol. Exp. Thérapie.* 1988, 246, 84-91.
85. Flore, SJS ; Saxena, G. Lead a induit un stress oxydatif et des altérations hématologiques et leur réponse à l'administration combinée de calcium disodique EDTA avec un chélateur de thiol chez le rat. *J. Biochimie. Mol. Toxicol.* 2004, 18, 221-233.
86. Mishra, D. ; Mehta, A. ; Flora, SJS Inversion de l'apoptose hépatique avec administration combinée de DMSA et de ses analogues chez le cobaye : rôle du glutathion et des enzymes liées. *Chimique. Rés. Toxicol.* 2008, 21, 400-407.
87. Bhadauria, S. ; Flore, SJS Réponse au stress oxydatif induit par l'arsenic, aux dommages à l'ADN et au déséquilibre métallique à l'administration combinée de DMSA et de monoisoamyl DMSA lors d'un empoisonnement chronique à l'arsenic chez le rat. *Cellule. Biol. Toxicol.* 2007, 23, 91-104.
88. Flore, SJS ; Mehta, A. ; Rao, PVL; Kannan, directeur général ; Bhaskar, ASB; Dubé, SN; Pantalon, BP Potentiel thérapeutique des esters monoisoamyliques et monométhyliques de l'acide méso 2, 3-dimercaptosuccinique chez les rats intoxiqués à l'arséniure de gallium. *Toxicologie* 2004, 195, 127-146.
89. Flore, SJS ; Saxena, G. ; Gautam, P. ; Kaur, P. ; Gill, KD Le plomb a induit un stress oxydatif et des altérations des amines biogènes dans différentes régions du cerveau du rat et leur réponse à l'administration combinée de DMSA et de MiADMSA. *Chimique. Biol. Interac.* 2007, 170, 209-220.

90. Flore, SJS ; Bhadauria, S. ; Dhaked, R. ; Pant, SC Oxydatif induit par l'arsenic dans le sang et le cerveau stress et sa réponse à certains chélateurs de thiol chez les rats mâles. *Sciences de la vie*. 2005, 77, 2324-2337.
91. Shi, H. ; Shi, X. ; Liu, KJ Mécanisme oxydatif de la toxicité de l'arsenic et de la cancérogenèse. *Mol. Cellule. Biochimie*. 2004, 255, 67-78.
92. Kumagai, Y. ; Sumi, D. Arsenic : Transduction du signal, facteur de transcription et biotransformation impliqués dans la réponse cellulaire et la toxicité. *Anne. Révérend Pharmacol. Toxicol.* 2007, 47, 243-262.
93. Hu, Y. ; Porte-poisse.; Snow, ET Effet de l'arsenic sur l'activité de liaison du facteur de transcription AP-1 et de l'ADN NF-kappaB et l'expression des gènes associée. *Toxicol. Lett.* 2002, 133, 33-45.
94. Pi, J. ; Horiguchi, S. ; Soleil, Y. ; Nikaido, M. ; Shimojo, N. ; Hayashi, T. Un mécanisme potentiel pour l'altération de la formation d'oxyde nitrique causée par une exposition orale prolongée à l'arséniate chez le lapin. *Rad gratuit. Biol. Méd.* 2003, 35, 102-113.
95. Rin, K. ; Kawaguchi, K. ; Yamanaka, K. ; Tezuka, M. ; D'accord, N. ; Okada, S. Les cassures de brins d'ADN induites par l'acide diméthylarsinique, un métabolite de l'arsenic inorganique, sont fortement renforcées par les radicaux anions superoxydes. *Biol. Pharma. Taureau*. 1995, 18, 45-58.
96. Magos, L. Aspects épidémiologiques et expérimentaux de la carcinogenèse des métaux : physico-chimique propriétés, cinétiques et espèces actives. *Environ. Perspective de santé*. 1991, 95, 157-189.
97. Angéline, SA; Jeffrey, LB ; Marie, MM ; Eugène, D. ; Marie, GW ; Josué, WH ; Margaret, RK L'exposition à l'arsenic est associée à une diminution de la réparation de l'ADN in vitro et chez les individus exposés à l'arsenic dans l'eau potable. *Environ. Perspective de santé*. 2006, 114, 1193-1198.
98. Wen-Chien, C. ; Chunfa, J. ; Andrew, AK ; Richard, JJ; Michael, AT ; Chi, VD Rôle de la NADPH oxydase dans la formation d'espèces réactives de l'oxygène induites par l'arsenic et la cytotoxicité dans les cellules de leucémie myéloïde. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2004, 101, 4578-4583.
99. Schiller, CM; Fowler, BA; Woods, JS Effets de l'arsenic sur la pyruvate déshydrogénase Activation. *Environ. Perspective de santé*. 1977, 19, 205-207.
100. Nadia, E. ; Garcia-Medina, MOI ; Jiménez, C. ; Marc, C. ; Luz, MM; Juan, MD; Charles, CH Aversion conditionnée pour la saveur et expression cérébrale de Fos suite à une exposition à l'arsenic. *Toxicologie* 2007, 235, 73-82.
101. Galán, C. ; Garcia, BL; Troyano, A. ; Vilaboa, NE; Fernández, C. ; Blas, DE; Aller, P. Le rôle de l'oxydation intracellulaire dans l'induction de la mort (apoptose et nécrose) dans les cellules promonocytaires humaines traitées avec des inducteurs de stress (cadmium, chaleur, rayons X). *EUR. J. Cell. Biol.* 2001, 80, 312-320.
102. Watanabe, M. ; Henmi, K. ; Ogawa, K. ; Suzuki, T. Génération dépendante du cadmium d'espèces réactives de l'oxygène et cassures de l'ADN mitochondrial dans les souches photosynthétiques et non photosynthétiques d'*Euglena gracilis*. *Comp. Biochimie. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 2003, 134, 227-234.
103. Casalino, E. ; Calzaretto, G. ; Sblano, C. ; Landriscina, C. Mécanismes inhibiteurs moléculaires des enzymes antioxydantes dans le foie et les reins de rat par le cadmium. *Toxicologie* 2002, 30, 37-50.
104. Waisberg, M. ; Joseph, P. ; Hale, B. ; Beyersmann, D. Mécanismes moléculaires et cellulaires de cancérogenèse du cadmium. *Toxicologie* 2003, 192, 95-117.
105. Watjen, W. ; Beyersmann, D. Apoptose induite par le cadmium dans les cellules de gliome C6 : influence de stress oxydatif. *Biométaux* 2004, 17, 65-78.
106. Ognjanovic, BI; Pavlović, SZ ; Malétique, SD ; Zikic, RV ; Stajin, AS; Radojicic, RM; Saicic, ZS; Petrovic, VM Influence protectrice de la vitamine E sur le système de défense antioxydant dans le sang des rats traités au cadmium. *Physiol. Rés.* 2003, 52, 563-570.

107. Quig, D. Métabolisme de la cystéine et toxicité des métaux. *Modifier. Méd. Rév.* 1998, 3, 262-270.
108. Flore, SJS Les composants nutritionnels modifient l'absorption des métaux, la réponse toxique et la chélation thérapeutique. *J. Nutri. Environ. Méd.* 2002, 12, 51-65.
109. Pandé, M. ; Flore, SJS Lead a induit des dommages oxydatifs et sa réponse à l'administration combinée d'acide  $\alpha$ -lipoïque et de succimères chez le rat. *Toxicologie* 2002, 177, 187-196.
110. Gautam, P. ; Flora, SJS La supplémentation orale en gossypine pendant l'exposition au plomb protège l'altération de la voie de synthèse de l'hème et le stress oxydatif cérébral chez le rat. *Nutrition* 2010, 26, 563-570.
111. Pachauri, V. ; Saxena, G. ; Mehta, A. ; Mishra, D. ; Flora, SJS La thérapie de chélation combinée abroge la neurodégénérescence induite par le plomb chez le rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009, 240, 255-264.
112. Flore, SJS ; Pandé, M. ; Bhadauria, S. ; Kannan, GM Administration combinée de taurine et d'acide méso 2, 3-dimercaptosuccinique dans le traitement de l'intoxication chronique au plomb chez le rat. *Hum. Exp. Toxicol.* 2004, 23, 157-166.
113. Flore, SJS ; Chouhan, S. ; Kannan, directeur général ; Mittal, M. ; Swarnakar, H. L'administration combinée de taurine et de monoisoamyl DMSA protège les lésions oxydatives induites par l'arsenic chez le rat. *Oxydate. Méd. Cellule. Long.* 2008, 1, 39-45.
114. Bannière, W. ; Koch, M. ; Capin, DM ; Hopf, SB ; Chang, S. ; Tong, TG Thérapie chélatrice expérimentale en cas d'intoxication au chrome, au plomb et au bore avec la N-acétylcystéine et d'autres composés. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986, 83, 142-147.
115. Flora, SJS L'arsenic a induit un stress oxydatif et sa réversibilité suite à l'administration combinée de N-acétylcystéine et d'acide méso-2,3-dimercaptosuccinique chez le rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999, 26, 865-869.
116. Pandé, M. ; Mehta, A. ; Pantalon, BP ; Flora, SJS Administration combinée d'un agent chélateur et d'un antioxydant dans la prévention et le traitement de l'intoxication aiguë au plomb chez le rat. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2001, 9, 173-184.
117. Mittal, M. ; Flore, SJS Effets de l'exposition individuelle et combinée à l'arsénite de sodium et au fluorure de sodium sur le stress oxydatif des tissus, les niveaux d'arsenic et de fluorure chez les souris mâles. *Chimique. Biol. Interagir.* 2006, 162, 128-139.
118. Bhatt, K. ; Flora, SJS La co-administration orale d'acide  $\alpha$ -lipoïque, de quercétine et de captopril prévient la toxicité de l'arséniure de gallium chez le rat. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2009, 240, 236-244.
119. Saxena, G. ; Flore, SJS Modifications des amines biogènes cérébrales et de la biosynthèse de l'hème et leur réponse à l'administration combinée de succimères et de *Centella asiatica* chez des rats empoisonnés au plomb. *J. Pharma. Pharmacol.* 2006, 58, 547-559.
120. Flore, SJS Singh, S. ; Tandon, SK Chélation dans l'intoxication aux métaux XVIII : effets combinés de la thiamine et du versénate de calcium disodique sur la toxicité du plomb. *Sciences de la vie.* 1986, 38, 67-71.
121. Flora, SJS Influence de la supplémentation simultanée en zinc et en cuivre lors de la chélation de plomb chez le rat. *Hum. Exp. Toxicol.* 1991, 10, 331-336.
122. Flore, SJS ; Bhattacharya, R. ; Sachan, SRS Effets dose-dépendants de la supplémentation en zinc pendant le traitement par chélation de l'intoxication au plomb chez le rat. *Pharmacol. Toxicol.* 1994, 74, 330-333.
123. Flore, SJS ; Tandon, SK Effets bénéfiques de la supplémentation en zinc pendant le traitement de chélation d'intoxication au plomb chez le rat. *Toxicologie* 1990, 64, 129-139.

124. Modi, M. ; Pathak, U. ; Kalia, K. ; Flore, SJS Études sur l'antagonisme de l'arsenic avec le monoisoamyl DMSA et le zinc chez des souris mâles. Environ. Toxicol. Pharmacol. 2005, 19, 131-138.
125. Paul, CP ; Misbahuddin, M. ; Ahmed, ANN; Dewan, ZF; Mannan, MA Accumulation de arsenic dans les tissus de rats déficients en fer. Toxicol. Lett. 2000, 135, 193-197.
126. Flore, SJS ; Singh, S. ; Tandon, SK Thiamine et zinc en prévention ou thérapie du plomb intoxication. J. Inter. Méd. Rés. 1989, 17, 68-75.
127. Cerklewski, FL Effet post-absorbant d'une augmentation du zinc alimentaire sur la toxicité et l'élimination du plomb tissulaire chez le rat. J. Nutr. 1984, 114, 550-554.
128. Kreppel, H. ; Liu, J. ; Liu, Y. ; Reichl, FX; Klaassen, CD Tolérance à l'arsénite induite par le zinc dans souris. Fonds. Appl. Toxicol. 1994, 23, 32-37.
129. Flore, SJS ; Gubrelay, U. ; Kannan, directeur général ; Mathur, R. Effet de la supplémentation en zinc lors de l'administration d'un agent chélateur en cas d'intoxication au cadmium chez le rat. J.Appl. Toxicol. 1998, 18, 357-362.
130. Jones, MM; Singh, PK ; Coup de vent, GR ; Atkins, LM; Smith, AB Esters d'acide méso dimercapto-succinique comme agent mobilisateur de cadmium. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1988, 95, 507-514.
131. Schroeter, H. ; Boyd, C. ; Spencer, JPE ; Williams, RJ; Cadenas, E. ; Rice-Evans, C. Signalisation MAPK dans la neurodégénérescence : influences des flavonoïdes et de l'oxyde nitrique. Neurobiol. Vieillesse 2002, 23, 861-880.
132. Mishra, D. ; Flore, SJS L'administration de quercétine pendant un traitement par chélation protège le stress oxydatif induit par l'arsenic chez la souris. Biol. Trace Elem. Rés. 2008, 122, 137-147.
133. Tandon, Saskatchewan ; Singh, S. ; Prasad, S. ; Khandekar, K. ; Dwivedi, VK ; Chatterjee, M. ; Mathur, N. Inversion du stress oxydatif induit par le cadmium par un agent chélateur, un antioxydant ou leur combinaison chez le rat. Toxicol. Lett. 2003, 145, 211-217.
134. Cheikh, ZA ; Zaman, K. ; Tang, W. ; Thanhtram ZV Traitement du cadmium chronique néphrotoxicité par la N-acétylcystéine. Toxicol. Lett. 1999, 104, 137-142.
135. Kadima, W. ; Rabenstein, DL Études par résonance magnétique nucléaire de la chimie des solutions de complexes métalliques. Complexes de ligands mixtes de cadmium, d'acide nitrilotriacétique, de glutathion et de ligands associés. J.Inorg. Biochimie. 1990, 38, 277-288.
136. Nagasaki, H. ; Nakano, H. ; Boudjeina, K. ; Jaeck, D. ; Alexandre, E. ; Baek, Y. ; Kitamura, N. ; Yamaguchi, M. ; Kumada, K. Efficacité du préconditionnement avec la N-acétylcystéine contre les lésions de reperfusion après une ischémie froide prolongée dans le foie de rats dans lesquels le glutathion avait été réduit par la buthionine sulfoximine. EUR. J. Surg. 1998, 164, 139-146.
137. Kazantzis, G. Diagnostic et traitement de l'empoisonnement aux métaux-Aspect général. Dans Manuel sur la toxicologie des métaux ; Friberg, G., Nordberg, GF, Vouk, VB, éd.; Elsevier : Amsterdam, Pays-Bas, 1990 ; pages 302 à 317.
138. Finkelstein, Y. ; Markowitz, M. ; Rosen, J. Neurotoxicité induite par le plomb à faible niveau chez les enfants : un mise à jour sur les effets sur le système nerveux central. Frère. Rés. Rév.1998 , 27, 168-176.
139. Prévention de l'empoisonnement au plomb chez les jeunes enfants : une déclaration des Centers for Disease Control d'Atlanta, Géorgie ; Centres pour le contrôle et la prévention des maladies : Atlanta, Géorgie, États-Unis, 1991.
140. Jaffe, EK Porphobilinogen synthase, la première source d'asymétrie de l'hème. J. Bioénergie. Biomembrane. 1995, 27, 169-179.

141. Wetmur, JG Influence du polymorphisme humain commun de la  $\delta$ -aminolévulinate déshydratase sur diriger le fardeau du corps. Environ. Santé. Perspective. 1994, 102, 215-219.
142. Güreş, H. ; Ozgunes, H. ; Neal, R. ; Spitz, RD ; Ercal, N. Effets antioxydants de la N-acétylcystéine et du succimer dans les globules rouges des rats exposés au plomb. Toxicologie 1998, 128, 181-189.
143. Sandhir, R. ; Gill, KD Effet du plomb sur la peroxydation lipidique dans le foie des rats. Biol. Trace Elem. Rés. 1995, 48, 91-97.
144. Flora, SJS Plomb dans l'environnement : prévention et traitement. J. Environ. Biol. 2002, 23, 29-44.
145. Stohs, ST; Bagchi, D. Mécanisme oxydatif dans la toxicité des ions métalliques. Rad gratuit. Biol. Méd. 1995, 18, 321-336.
146. Ercal, N. ; Gurer-Orhan, H. ; Aykin-Burns, N. Métaux toxiques et stress oxydatif, partie I : mécanismes impliqués dans les dommages oxydatifs induits par les métaux. Curr. Haut. Méd. Chimique. 2001, 1, 529-539.
147. Flore, SJS ; Pantalon, BP; Tripathi, N. ; Kannan, directeur général ; Jaiswal, DK Distribution de l'arsenic par les diesters de l'acide méso 2, 3-dimercaptosuccinique lors d'une intoxication subchronique chez le rat. J. Occuper. Santé 1997, 39, 119-123.
148. Ercal, N. ; Teratphan, P. ; Hammond, TC ; Mathews, RH; Grannemann, NH; Spitz, DR Les indices in vivo de stress oxydatif chez les souris C57BL/6 exposées au plomb sont réduits par un traitement à l'acide méso-2,3-dimercaptosuccinique ou à la N-acétylcystéine. Rad gratuit. Biol. Méd. 1996, 21, 157-161.
149. Zhang, J. ; Wang, XF ; Lu, ZB ; Liu, NON ; Zhao, BL Les effets de l'acide méso-2,3-dimercaptosuccinique et des procyanidines oligomères sur la neurotoxicité aiguë du plomb dans l'hippocampe du rat. Rad gratuit. Biol. Méd. 2004, 37, 1037-1050.
150. Profil toxicologique ATSDR pour l'arsenic ; Agence pour le registre des substances toxiques et des maladies, ATSDR/PB/2000/108021, Service de santé publique des États-Unis : Atlanta, GA, États-Unis, 2000.
151. Duxbury, JM; Mayer, Alberta; Lauren, JG ; Hassan, N. Aspects de la chaîne alimentaire de la contamination par l'arsenic au Bangladesh : effets sur la qualité et la productivité du riz. J. Environ. Sci. Santé. Un toxique. Danger Subst. Environ. Ing. 2003, 38, 61-69.
152. Smedley, PL; Kinniburgh, DG Un examen de la source, du comportement et de la distribution de l'arsenic dans eaux naturelles. Appl. Géochimie. 2001, 17, 517-568.
153. Rapport de synthèse des Nations Unies, Arsenic dans l'eau potable ; Nations Unies : Genève, Suisse, 2001.
154. Smith, AH; Arroyo, AP ; Mazumdar, DN Lésions cutanées induites par l'arsenic chez les Atacamenos du nord du Chili malgré une bonne alimentation et des siècles d'exposition. Environ. Il a. Perspective. 2000, 108, 617-620.
155. Tchounwou, PB; Patlolla, AK ; Centeno, JA Effets cancérigènes et systémiques sur la santé associés à l'exposition à l'arsenic - une revue critique. Toxicol. Pathol. 2003, 31, 575-588.
156. Chowdhury, Royaume-Uni ; Biswas, BK ; Chowdhury, TR ; Samante, G. ; Mandal, BK; Basu, GC; Chanda, CR ; Lodh, D. ; Saha, KC ; Mukherjee, Saskatchewan ; Roy, S. ; Kabir, S. ; Quamruzzaman, Q. ; Chakraborti, D. Contamination des eaux souterraines par l'arsenic au Bangladesh et au Bengale occidental, en Inde. Environ. Santé. Perspective. 2000, 108, 393-397.
157. Bode, AM; Dong, Z. Le paradoxe de l'arsenic : mécanismes moléculaires de transformation cellulaire et effets chimiothérapeutiques. Critique. Révérend Oncol. Hématol. 2002, 42, 5-24.
158. Wang, YP ; Zhu, HG; Zhang, ZY Étude préliminaire sur les cellules Tca8113 induites par le trioxyde d'arsenic apoptose. Shanghai Kou Qiang Yi Xue 2002, 11, 343-345.



159. Gubrelay, U. ; Mathur, R. ; Flora, SJS Traitement de l'intoxication à l'arsenic : une mise à jour. *Ind.J. Pharmacol.* 1998, 30, 209-217.
160. Guha Mazumder, DN ; Ghoshal, UC ; Saha, J. ; Santra, A. ; De, BK; Chatterjee, A. ; Dutta, S. ; Angle, CR ; Centeno, JA Essai randomisé contrôlé par placebo sur l'acide 2,3-dimercaptosuccinique dans le traitement de l'arsenicose chronique due à la consommation d'eau souterraine contaminée par l'arsenic. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1998, 36, 683-690.
161. Suwazono, Y. ; Kido, T. ; Nakagawa, H. ; Nishijo, M. ; Honda, R. ; Kobayashi, E. ; Dochi, M. ; Nogawa, K. Demi-vie biologique du cadmium dans l'urine des habitants après l'arrêt de l'exposition au cadmium. *Biomarqueurs* 2009, 14, 77-81.
162. Mandel, JS; McLaughlin, JK; Schlehofer, B. ; Møller, A. ; Helmer, U. ; Lin, R. ; McCredie, M. ; Adami, U. Étude internationale sur le cancer des cellules rénales. IV. Profession. *Int. J. Cancer* 1995, 61, 601-605.
163. Waalkes, député; Misra, RR Cancérogénicité et génotoxicité du cadmium. En toxicologie des métaux ; Chang, L., éd.; CRC Press : Boca Raton, FL, États-Unis, 1996 ; pages 231 à 244.
164. CIRC, Centre international de recherche sur le cancer, le béryllium, le cadmium, le mercure et les expositions dans l'industrie du verre. Dans *Monographies du Centre international de recherche sur le cancer sur l'évaluation des risques cancérogènes pour l'homme* ; Publications scientifiques du CIRC : Lyon, France, 1993 ; Volume 58, pages 119-237.
165. Goyer, RA; Cherian, MG Effets rénaux des métaux. En toxicologie des métaux ; Goyer, RA, Klaassen, CD, Waalkes, député, éd. ; Academic Press : San Diego, Californie, États-Unis, 1995 ; pages 389 à 412.
166. Sheweita, SA Modifications induites par les métaux lourds dans les niveaux de glutathion et de glutathion réductase/ glutathion S-transférase dans le foie de souris mâles. *Int. J. Toxicol.* 1998, 17, 383-392.
167. Kelley, C. ; Sargent, DE; Uno, JK Agents thérapeutiques au cadmium. *Curr. Pharma. Des.* 1999, 5, 229-240.
168. Liu, F. ; Jan, KY Dommages à l'ADN dans les cellules endothéliales aortiques bovines traitées à l'arsénite et au cadmium. *Radic libre. Biol. Méd.* 2000, 28, 55-63.
169. Bagchi, D. ; Vuchetich, PJ; Bagchi, M. ; Hassoun, EA; Tran, MX; Tang, L. ; Stohs, SJ Induction du stress oxydatif par l'administration chronique de bichromate de sodium et de chlorure de cadmium à des rats. *Radic libre. Biol. Méd.* 1997, 22, 471-478.
170. Cheikh, ZA ; Vu, TT; Zaman, K. Le stress oxydatif en tant que mécanisme d'hépatotoxicité chronique induite par le cadmium et de toxicité rénale et protection par les antioxydants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1999, 154, 256-263.
171. Ramírez, DC ; Gimenez, MS Induction de changements redox, d'oxyde nitrique synthase et de cyclooxygénase-2 inducibles par exposition chronique au cadmium dans les macrophages péritonéaux de souris. *Toxicol. Lett.* 2003, 145, 121-132.
172. Waisberg, M. ; Joseph, P. ; Hale, B. ; Beyersmann, D. Mécanismes moléculaires et cellulaires de cancérogenèse du cadmium. *Toxicologie* 2003, 192, 95-117.
173. Yamano, T. ; DeCicco, LA ; Rikans, LE Atténuation des lésions hépatiques induites par le cadmium chez les rats Fischer 344 mâles sénescents : rôle des cellules de Kupffer et des cytokines inflammatoires. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000, 162, 68-75.

174. Belyaeva, EA; Dymkowska, D. ; Wieckowski, M. ; Wojtczak, L. Les mitochondries en tant que cible importante de la toxicité des métaux lourds dans les cellules AS-30D d'hépatome de rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008, 231, 34-42.
175. Dorta, DJ; Leite, S. ; DeMarco, KC ; Prado, IM; Rodrigues, T. ; Mingatto, FE ; Uyemura, SA; Santos, AC ; Curti, C. Une séquence d'événements proposée pour la déficience mitochondriale induite par le cadmium. *J.Inorg. Biochimie.* 2003, 97, 251-257.
176. Ali, MM ; Lal, B. ; Mathur, N. ; Chandra, SV Toxicité comportementale du cadmium chez le rat en relation au niveau de la nutrition protéique. *Nutr. Rés.* 1991, 11, 325.
177. Klaassen, CD; Liu, J. Rôle de la métallothionéine dans l'hépatotoxicité induite par le cadmium et néphrotoxicité. *Métab. Rév.* 1997, 29, 79-102.
178. Amler, S. Mercure liquide : un jouet toxique. *Contemp. Pédiatre.* 2002, 19, 37-56.
179. Risher, JF; Nickel, RA; Amler, SN Intoxication au mercure élémentaire en milieu professionnel et résidentiel : deux études de cas. *Int. J. Hyg. Environ. Santé.* 2003, 206, 371-379.
180. Patterson, JE; Weissberg, BG ; Dennison, PJ Mercure dans l'haleine humaine provenant d'amalgames dentaires. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 1985, 34, 459-468.
181. Björkman, L. ; Lundekvam, BF ; Laegreid, T. ; Bertelsen, BI; Morild, moi; Lilleng, P. Mercure dans le cerveau, le sang, les muscles et les ongles humains en relation avec l'exposition : une étude d'autopsie. *Environ. Santé* 2007, 6, 30.
182. Goyer, RA; Clarkson, TW Effets toxiques des métaux. Dans *Toxicologie de Casarett & Doull : les bases des poisons*, 6e éd. ; Klaassen, CD, éd.; McGraw-Hill : New York, NY, États-Unis, 2001 ; pages 822 à 826.
183. Geier, DA; Sykes, LK ; Geier, MR Un examen du thimérosal (merthiolate) et de son produit de dégradation de l'éthylmercure : considérations historiques spécifiques concernant la sécurité et l'efficacité. *J. Toxicol. Environ. Critique de santé B. Rév.* 2007, 10, 575-596.
184. Clarkson, TW La pharmacologie des composés du mercure. *Anne. Révérend Pharmacol.* 1972, 12, 375-406.
185. Lorscheider, Floride ; Vimy, MJ; Summers, AO Exposition au mercure provenant d'obturations dentaires en « argent » : les preuves émergentes remettent en question un paradigme dentaire traditionnel. *FASEB J.* 1995, 9, 504-508.
186. Hultberg, B. ; Anderson, A. ; Isaksson, A. Interaction des métaux et des thiols dans les dommages cellulaires et la distribution du glutathion : potentialisation de la toxicité du mercure par le dithiothréitol. *Toxicologie* 2001, 156, 93-100.
187. McGoldrick, TA; Verrouiller, EA ; Rodilla, V. ; Hawksworth, GM Renal conjugué à la cystéine CS lyase toxicité médiée par les alcènes halogénés dans les cultures primaires de cellules tubulaires proximales humaines et de rat. *Cambre. Toxicol.* 2003, 77, 365-370.
188. González, P. ; Dominique, Y. ; Massabau, JC; Boudou, A. ; Bourdineaud, JP Effets comparatifs du méthylmercure alimentaire sur l'expression des gènes dans le foie, les muscles squelettiques et le cerveau du poisson zèbre (*Danio rerio*). *Environ. Sci. Technologie.* 2005, 39, 3972-3980.
189. Sarafian, TA; Bredesen, DE; Verity, MA Résistance cellulaire au méthylmercure. *Neurotoxicologie* 1996, 17, 27-36.
190. Blanus, M. ; Varnaï, VM; Piasek, M. ; Kostial, K. Chélateurs comme antidotes de la toxicité des métaux : aspects thérapeutiques et expérimentaux. *Curr. Méd. Chimique.* 2005, 12, 2771-2794.

191. Gonzalez-Ramirez, D. ; Zuniga-Charles, M. ; Narro-Juarez, A. ; Molina-Recio, Y. ; Hurlbut, KM; Fléchette, RC ; Aposhian, HV DMPS (2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate, dimaval) diminue la charge corporelle de mercure chez les humains exposés au chlorure mercurieux. *J. Pharmacol. Exp. La.* 1998, 287, 8-12.
192. Lund, MOI ; Bannière, W., Jr. ; Clarkson, Tennessee ; Berlin, M. Traitement de l'ingestion aiguë de méthylmercure par hémodialyse avec perfusion de N-acétylcystéine (Mucomyst) et 2,3-dimercaptopropane sulfonate. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1984, 22, 31-49.
193. Rassmusen, M. ; Folsom, AR ; Catellier, DJ; Tsai, M. ; Garg, U. ; Eckfeldt, JH Une étude prospective de la maladie coronarienne et de la mutation C282Y du gène de l'hémochromatose (HFE) : étude du risque d'athérosclérose dans les communautés (ARIC). *Athérosclérose* 2001, 154, 739-746.
194. Parikkila, S. ; Niemela, O. ; Savolainen, ER; Koistinen, la mutation P. HFE n'explique pas la surcharge en fer transfusionnelle chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë. *Transfusion* 2001, 41, 828-831.
195. Berg, D. ; Gerlach, M. ; Youdim, MB; Double, KL ; Zecca, L. ; Riederer, P. ; Becker, G. Voies cérébrales du fer et leur pertinence pour la maladie de Parkinson. *J. Neurochem.* 2001, 79, 225-236.
196. Li, J. ; Zhu, Y. ; Singhal, mutation du gène DP HFE chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *J. Rhématol.* 2000, 27, 2074-2077.
197. Tenenbein, M. Hépatotoxicité en cas d'intoxication aiguë au fer. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2001, 39, 721-726.
198. Salahudeen, AK ; Olivier, B. ; Bower, JD; Roberts, LJ Augmentation des F2-isoprostanes estérifiés plasmatiques après une perfusion intraveineuse de fer chez des patients sous hémodialyse. *Rein Int.* 2001, 11, 539-549.
199. Ponka, P. ; Tenenbein, M. ; Eaton, JW Iron. Dans Manuel sur la toxicologie des métaux, 3e éd. ; Nordberg, GF, Fowler, BA, Nordberg, M., Friberg, L., éd.; Academic Press : San Diego, Californie, États-Unis, 2007 ; pp. 577-598.
200. Kontoghiorghes, GJ Efficacité et toxicité comparatives de la desférioxamine, de la déféripone et d'autres médicaments chélateurs du fer et de l'aluminium. *Toxicol. Lett.* 1995, 80, 1-18.
201. Kontoghiorghes, GJ; Kolnagou, A. Nouveau traitement efficace de la surcharge en fer dans la lassémie utilisant le protocole thérapeutique combiné ICOC de déféripone (L1) et de déféroxamine et de nouveaux médicaments chélateurs. *Hématologique* 2006, 91, 34-35.
202. Stumpf, JL Déférasirox. *Suis. J. Système de santé. Pharma.* 2007, 64, 606-616.
203. Flore, SJS ; Mittal, M. ; Mehta, A. Stress oxydatif induit par les métaux lourds et son inversion possible par thérapie chélatrice. *Ind. J. Med. Rés.* 2008, 128, 501-523.
204. Pachauri, P. ; Saxena, G. ; Mehta, A. ; Mishra, D. ; Flora, SJS La thérapie de chélation combinée abroge la neurodégénérescence induite par le plomb chez le rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009, 240, 255-265.
205. Flore, SJS ; Pandé, M. ; Mehta, A. Effet bénéfique de l'administration combinée de certains antioxydants naturels (vitamines) et chélateurs de thiol dans le traitement de l'intoxication chronique au plomb. *Chimique. Biol. Inter.* 2003, 145, 267-280.
206. Pandé, M. ; Flore, SJS Lead a induit des dommages oxydatifs et sa réponse à l'administration combinée d'acide  $\alpha$ -lipoïque et de succimères chez le rat. *Toxicologie* 2002, 177, 187-196.

207. Kannan, directeur général ; Flora, SJS Administration combinée de n-acétylcystéine et de monoisoamyl DMSA sur le stress oxydatif des tissus pendant le traitement par chélation de l'arsenic. *Biol. Trace Elem. Rés.* 2006, 110, 43-59.
208. Modi, M. ; Flora, SJS Administration combinée de fer et de monoisoamyl DMSA dans le traitement de l'intoxication chronique à l'arsenic chez la souris. *Cellule. Biol. Toxicol.* 2007, 23, 429-443.
209. Saxena, G. ; Flore, SJS Modifications des amines biogènes cérébrales et de la biosynthèse de l'hème et leur réponse à l'administration combinée de succimer et de *Centella asiatica* chez des rats empoisonnés au plomb. *J. Pharma. Pharmacol.* 2006, 58, 547-559.
210. Mishra, D. ; Gupta, R. ; Pantalon, SC ; Kushwah, P. ; Satish, HT; Flore, SJS Potentiel thérapeutique de l'administration combinée de MiADMSA et de poudre de graines de *Moringa oleifera* sur le stress oxydatif induit par l'arsenic et la distribution des métaux chez la souris. *Toxicol. Mécanisme Méth.* 2008, 19, 169-182.
211. Flore, SJS ; Mehta, A. ; Gupta, R. Prévention de l'apoptose hépatique induite par l'arsenic par l'administration concomitante d'extraits d'ail chez la souris. *Chimique. Biol. Inter.* 2009, 177, 227-233.

© 2010 par les auteurs ; titulaire de licence MDPI, Bâle, Suisse. Cet article est un article en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution.

(<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).