

République Algérienne Démocratique et Populaire



Université Constantine 1
Département de biologie animale

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

N° d'Ordre :

Mémoire

Pour l'obtention du

**DIPLOME DE MASTER EN TOXICOLOGIE ET
SANTÉ**

Intitulé

La cytotoxicité induite par le mercure

Présenté par :

LALOUI RABAB & BRAHIMI OUAFIA

Devant le jury

Président :	AMRANI .A(MC)	Université de Constantine1
Encadreur :	MANED.A (Pr)	Université de Constantine 1
Examineurs :	IHOUALS (MA)	Université de Constantine 1
	BOULDJADJ. R (MA)	Université de Constantine 1

Soutenu publiquement le : 23.06.2014

ANNEE
UNNIVERSITAIRE :
2013-2014

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu , nous tenons à remercier notre encadreur Mr : Mennad Ahmed, son précieux conseil et son durant toute la période du travail. Sa patience et son soutien qui nous a été précieux afin de mener notre travail à bon port. Qui a eu la gentillesse de lire et corriger ce travail.

Nos vifs remerciements pour Madame Ammedeh Souad qui s'est dévouée pour nos dispenser de tous

Conseils et directives utiles pour la réalisation de ce modeste travail s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulue nous consacrer.

Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

DEDICACES

Je tiens à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là.

A mon père et ma mère, qui m'ont comblé de leur soutien et m'ont voué un amour inconditionnel. Vous êtes pour moi un exemple de courage et de sacrifice continu, que cet humble travail témoigne mon affection, mon éternel attachement et qu'il appelle sur moi votre continuelle bénédiction.

A mes chers frères et sœurs : Saïda et son mari , Karim et sa femme , Houda et son mari, Meriem et son mari , Sacia et son mari , et Skander.

A mes chères nièces : Douaa, Lina , Aya , Roumaïssa, Miral et Yasmîn.

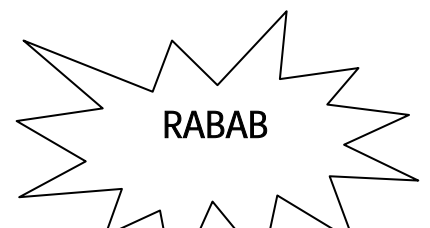
A mes chers neveux : Yasser, Abd el rahman , Zakaria , Djad et Mostaf

Aux personnes que j'ai tant aimé qu'elles assistent à ma soutenance : les regrettés mon chère Mohamed et sa femme Elodie et ma petite adorable amour

** SARAS**

*Et Seul le pur esprit *ADEL**

Enfin je le dédie : A mes chères amies Nor el houda , sarah et khadidja et ouafia à tous que je n'ai pas cités et à tous ceux qui me connaissent.



DEDICACE

On remercier dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté et d'entamer et de terminer ce mémoire.

Je dédie cette mémoire à.....

Ames parents « Kamel » et « Souad » qui m'ont encouragés tout au long de ma vie avec amour et mon profond respect.

Vous présentez pour moi les symboles de la bonté par excellence la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

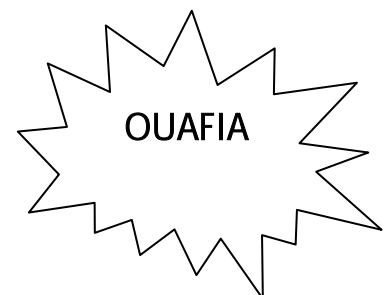
A mes frères : « Yacine », « Amar » et « Minou », et ma sœur unique « Loubna ».

Puisse dieu, le tout puissant vous préserver et vous accorder santé, bonheur ,et longue vie à ma grand père « Mekhlouf » et son épouse «Noura ».

Et sans oublier mon ancle « Madjid » et son épouse « Samia », et tante « Hayet » et sa fille et « Nadia ».

A ma très chère amie « Fatima » et « Rabab » .

A toute qui m'ont toujours aidé et ma encouragé de Fère mieux.



Listes des figures :

Figure1	Tableau périodique des éléments chimiques :le Hg est encadré par un étoile .
Figure2	Les propriétés physicochimiques du mercure.
Figure3	Cycle biogéochimique du mercure.
Figure4	Protocole de production de mercure.
Figure5	Les sources d'exposition chez l'homme.
Figure6	Les principales cibles touchées par le mercure chez l'homme.
Figure7	Les effets cytotoxique du mercure .
Figure8	Les effets clastogènes du méthylmercure.
Figure9	La désintégration de la structure de mitotubule et tubuline par le mercure.
Figure10	Les effets du mercure inorganique sur les neurones.
Figure11	Maladie d'Alzheimer(A) et transformation du cerveau en cas de (B).
Figure12	Photomicrographes de la coloration immunohistochimique sur l'exposition de NOSb dans le cortex rénale des rats témoins(AetC) et rats traité par Hgcl2 (BetD)x400.
Figure13	Réparation des cellules apoptotique et du mercure dans le rein du rat exposé a HgCl(4mg/Kg) la méthode combinée de coloration TUNEL.G,glomérule,S,l'espace,Flèche tube distal
Figure14	Tissu hépatique des rats traités par le HgCl2 montrent une hémorragie du veint central et nécrose(*) grossissement x 400.

Sommaire :

□ -Introduction	1
II-Synthèse bibliographique.....	3
II -1-Le mercure.....	4
1-1-Propriété physicochimique.....	4.
1-2-Propriété physique du mercure.....	5
1-3-Mobilité et disponibilité du mercure	6
1-3-1-Les milieux terrestres.....	6
1-3-2-Les milieux aquatiques.....	7
1-4-Principales utilisations du mercure.....	7
1-4-1-Le mercure inorganique	7
1-4-2-Le mercure organique.....	8
1-5-Cycle biogéochimique du mercure.....	9
1-6-L'exposition au mercure.....	10
1-6-1-Sources d'exposition humain au mercure.....	11
1-7-Métabolisme du mercure et organes cibles chez l'homme.....	12
1-7-1-Mercure inorganique.....	12
1-7-1-1-Absorption.....	12
1-7-1-2-Transport et distribution.....	13
1-7-1-3-Excrétion.....	13
1-7-2-Mercure organique.....	14
1-7-2-1-Absorption.....	14
1-7-2-2-Transport et distribution.....	14
1-7-2-3-Excrétion.....	15
1-8-Pathologie mercure.....	16
1-8-1-Pathologie de mercure métallique et ses dérivés inorganique...	16.
1-8-1-1-Intoxication aigue.....	16.
1-8-1-1-1-Manifestation digestives.....	16
1-8-1-2-Intoxication chronique.....	16
1-8-1-1-2-Manifestation pulmonaires.....	17
1-8-1-1-3-Manifestation cutanées.....	17
1-8-1-1-Atteintes au système nerveux central et périphérique.....	18
1-8-1-2-Atteintes rénale.....	18
1-8-1-3-Atteintes cutanées.....	19
1-8-1-4-Atteinte oculaire.....	19
1-8-1-5-Effets tératogène et reprotoxique.....	20
1-8-1-6-Effets cancérogènes.....	20
1-8-1-1-2-7-Risque liée au port d'amalgames dentaire.....	20
1-8-2-Pathologi des dérivées organique du mercure.....	21

1-8-2-1-Atteintes du système nerveux et dérivé.....	22
1-8-2-2-Effet tératogène et reprotoxique.....	22
1-8-2-3-Effet cancérogènes.....	24
2-2-Cytotoxicité du mercure.....	25.
2-3-Mécanisme moléculaires des toxicité par des minimales de mercure.....	26
2-3-1-Methylemercure.....	28
2-4-Cytotoxicité de la cellule nerveuse.....	30
2-5-Néphrotoxicité du mercure.....	33
2-6-Hépatotoxicité du mercure.....	39
2-7-Génotoxicité du mercure.....	40
2-8-Dosage et évaluation du mercure.....	41
2-9-Valeurs limites tolérables du mercure.....	42
III-Conclusion et recommandations.....	43
II□-Résumé.....	46.
□-Références bibliographique.....	51

Liste des abréviations :

ADN :Acide désoxyribonuléique

ADP :adenosine diphosphate

ALP :alkaline phosphatase

ALT : alanine aminotransférase

ARNm :acide ribonucléique messenger

AST : aspartate aminotransférase

ATP :Adénosine triphosphate

ATPase :enzyme adenosine triphosphatase

Ca²⁺ :calcium

CH₃Hg : methylmercure

CIRC :Centre interneional de recherche sur le cancer

COOH :groupement carboxyl

DiMeHg :dimethylmercure

ETHg :Ethylmercure

GSH :glutathion

GTP :Guannosine triphosphate

H₂O₂ :pyroxydes d'hydrogène

Hg :mercure

Hg⁺² :ion mercurique

Hg⁰ :mercure métallique

HgCl :chlorure de mercure

HgCl₂ :dichlorure de mercure

HgOCl² :dichlorure de mercure

Hg_s :sulfure de mercure cinabre

IgE :immunoglobine E

MARK :métogène activited protéine kinase

MD :macula densa

MeHg :methylmercure

MT :Methalothionéine

Na⁺⁺-K⁺ :compe de sodium /potasium

NAG :N-acetyl-β-D-glucosaminidase

Na-k :sodium et potassium

NH₂ :groupement amine

NO :Nitrique oxyde

NOSb :Nitrique oxydase synthase brain type

OMS:L'organisation mondiale de la santé

ROS :espace reactive de l'oxygène

SeH/-Se :Séélénol/Séélénolat

-SH /-S :Thiol/Thiolate

-SH :Groupement thiol

SNV :Système nerveux central

I- INTRODUCTION

I-Introduction

Grâce à ses propriétés physicochimiques, en particulier sa grande volatilité, le mercure d'origine naturelle ou anthropique circule dans l'ensemble des milieux naturels : air, eau, sol, sédiments.

Bien que les conditions locales puissent influencer sur l'exposition au mercure de certaines populations, la plupart des gens sont exposés principalement au méthylmercure par l'intermédiaire de leur alimentation, en particulier via le poisson, et aux vapeurs de mercure élémentaire par l'intermédiaire des amalgames dentaires ainsi que dans le cadre des activités professionnelles. Les vapeurs de mercure élémentaire sont également toxiques pour le système nerveux et d'autres organes. Même si le méthylmercure est la préoccupation majeure pour la population en général, les fortes expositions au mercure élémentaire sont également préoccupantes

C'est dans des populations consommant de grandes quantités de poisson largement contaminé par le MeHg, que les premiers symptômes d'une atteinte neurologique sévère ont été observés dans la baie de Minamata au Japon dans les années 1950. Ces symptômes touchaient les adultes, mais aussi les enfants nouveau-nés exposés in utero via l'alimentation maternelle. Depuis, la relation entre l'exposition prénatale au MeHg et les conséquences sur la santé de l'enfant s'est précisée, tant au niveau des effets possibles chez l'enfant que des niveaux d'exposition maternelle pouvant entraîner ces effets ([OMS, 1977](#)).

A la température et à la pression ambiante, le mercure se présente sous la forme d'un liquide se vaporisant facilement et pouvant subsister jusqu'à une année dans l'atmosphère. Une fois libéré dans l'atmosphère, il est transporté et déposé en tout lieu. Il finit par s'accumuler dans les sédiments des fonds lacustres où il se transforme en un dérivé organique plus toxique, le méthylmercure, lequel s'accumule à son tour dans les tissus des organismes marins ([Mitra, 1986](#)).

Métabolisé en méthylmercure, il peut provoquer une intoxication mortelle en cas d'inhalation et il est également nocif en cas d'absorption transcutanée. Après inhalation, la vapeur de mercure passe des poumons dans le sang dans la proportion d'environ 80 %. Il peut avoir des effets délétères sur les

systemes nerveux, digestif, respiratoire et immunitaire ainsi que sur les reins, tout en provoquant des lésions pulmonaires (Friberg, and Vostal 1972; PNUE, 2005).

Pour expliquer la cytotoxicité du mercure il est très important focaliser nos études sur les caractéristiques liant ses formes, surtout mercuriques, aux molécules cellulaires cibles.

L'objet de cette étude théorique est d'actualiser nos compréhensions concernant la cyto-toxicité induite par le mercure à fin d'ouvrir des pistes envisageant des perspectives protectrices ou thérapeutiques pouvant diminuer les effets néfaste de ce métal dangereux mais indispensable. Pour concevoir ses mécanismes d'action notre approche bibliographique a compris deux principaux volets , le 1^{er} porte sur l'historique du mercure, le 2^{ème} sur ses comportement vis-à-vis les organes et les organites cibles.

II- SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

II.1. Le mercure

Connu dès l'antiquité d'où son nom vient du mot Hydrargium, le mercure devient un élément chimique de symbole Hg et de numéro atomique 80. C'est un métal argenté brillant, le seul se présentant sous forme liquide dans les conditions normales de température et de pression, conditions dans lesquelles il se vaporise toutefois assez aisément. Son symbole Hg provient du latin, lui-même emprunté au grec, hydrargyrum qui signifie « argent liquide ».

On trouve le mercure sous forme naturelle ou oxydée, principalement sous forme de cinabre (sulfure de mercure (HgS) de couleur rouge vermillon. Il a 38 isotopes, dont plusieurs isotopes stables éventuellement utilisables pour des analyses isotopiques ou un traçage isotopique .. Il a aussi des isotopes radioactifs instables (31 de ses 38 isotopes dont seulement 4 ont une période supérieure à la journée). Seul le ^{203}Hg a, selon l'IRSN a une application pratique (traceur isotopique) (Glinka, N., 1981).

II.1.1. Propriétés physicochimiques

Le mercure existe sous trois formes : le mercure élémentaire ou métallique, le mercure inorganique et le mercure organique.

Le mercure est un métal blanc argenté, brillant, très dense et très mobile. C'est le seul métal liquide à température ambiante, ce qui lui a valu son symbole (Hg) du mot grec latinisé hydrargyrum (argent liquide). Le mercure élémentaire ou mercure métal est volatil aux températures ambiantes habituelles (assez pour être à l'origine d'intoxication) et pratiquement insoluble dans l'eau. Il forme des amalgames avec de nombreux métaux. En plus de l'élément lui-même (Hg^0), le mercure peut exister sous deux valences principales +1 et +2, correspondant aux composés mercureux et mercuriques. De la spéciation dépendent la cinétique et la toxicité du mercure qui est un toxique cumulatif.

Parmi les composés minéraux inorganiques, on peut retenir les composés suivants : le sulfure mercurique (HgS), l'oxyde mercurique (HgO), les chlorures mercurique et mercureux (HgCl₂, Hg₂Cl₂), le sulfate mercurique (HgSO₄). Les dérivés organométalliques peuvent être classés en trois catégories :

- les composés alkylés qui sont les plus toxiques : composés méthylmercuriels (hydroxydes, chlorures, cyandiamides.), éthylmercuriels (hydroxydes, chlorures.), diMeHg et diéthylmercure;
- les dérivés alkoxyalkylés (chlorure et silicate de méthoxyéthylmercure
- les dérivés arylés (diphénylmercure, acétate et nitrate de phénylmercure) en général moins dangereux.

Les principales formes chimiques du mercure sont résumées dans la figure 2.

II.1.2. Propriétés physiques du mercure

Numéro atomique : **80**

Masse atomique : **200,59 g.mol⁻¹**

Electronégativité de Pauling : **1,9**

Masse volumique : **13,6 g.cm⁻³ à 20°C**

Température de Fusion : **- 38,9 °C**

Température d'ébullition : **356,6 °C**

Rayon atomique (Van der Waals) : **0,157 nm**

Rayon ionique : **0,11 nm (+2)**

Isotopes : **38**

Configuration électronique : **[Xe] 4f¹⁴ 5d¹⁰ 6s²**

Energie de première ionisation : **1004,6 kJ.mol⁻¹**

Energie de deuxième ionisation : **1796 kJ.mol⁻¹**

Energie de troisième ionisation : **3294 kJ.mol⁻¹**

Potentiel standard : **+ 0,854 V (Hg²⁺ / Hg)**

Figure 1: Tableau périodique des éléments chimiques. Le mercure (Hg) est encadré par une étoile rouge.

Figure1 : Tableau périodique des éléments chimiques; Le Hg est encadré par un étoile

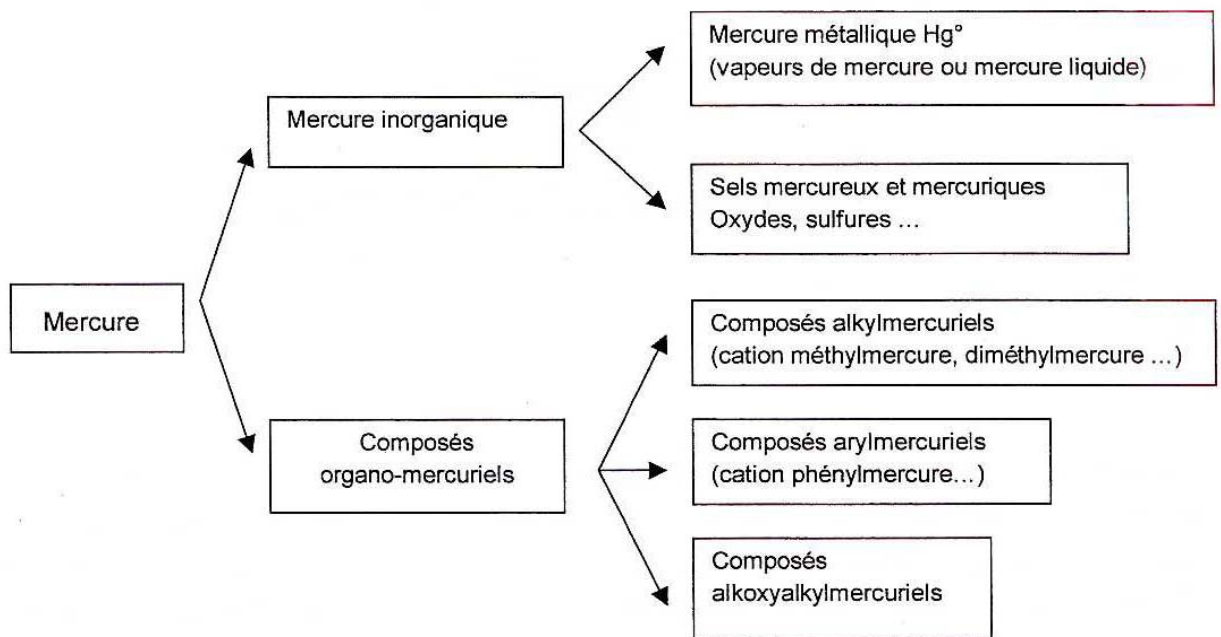


Figure 2 : Les propriétés physico-chimiques du mercure

II.1.3. Mobilité et biodisponibilité du mercure

Le mercure sous forme de vapeur est très mobile dans l'air, et reste pour partie mobile dans le sol et les sédiments. Il l'est plus ou moins selon la température et le type de sol (il l'est moins en présence de complexes argilo-humiques et plus dans les sols acides et lessivables). Il n'est ni dégradable ni biodégradable.

II.1.3.1. Les milieux terrestres

- Les sols

L'enrichissement en mercure des sols peut être d'origine naturelle, du fait de la pédogenèse. Il est alors fortement lié à la nature de la roche mère et aux conditions de milieu, la présence de Hg dans les sols peut également être liée dans les zones boisées à la chute des feuilles pour plus de 50 L'Hg est faiblement mobile dans les sols, il y est rapidement immobilisé par réaction

avec les oxydes métalliques. Une partie de l'Hg présent dans les sols est éliminée par volatilisation notamment après réduction microbienne d'Hg⁺² en Hg⁰, qui serait le processus biologique dominant de la chimie de l'Hg dans les sols (Mitra, 1986).

▪ Les végétaux

L'accumulation du mercure dans les plantes via les racines augmentant avec la concentration du sol sous-jacent, se caractérise par une cinétique rapide.. Chez les plantes supérieures la translocation du Hg est faible bien qu'elle semble favorisée par des concentrations élevées. Ainsi, la contamination du feuillage des arbres provient principalement du mercure atmosphérique. Chez les plantes supérieures l'exposition au Hg peut affecter la photosynthèse les échanges d'eau et les membranes cellulaires, pour des concentrations atmosphériques (Boening, 2000).

▪ Les animaux

Un transfert significatif de mercure a été observé pour les volailles et autres animaux d'élevage nourris avec des farines de poisson. Dans la région de l'Amazonie, du bétail abreuvé par de l'eau contaminée présentait des concentrations doubles de celles des témoins. Concernant la faune sauvage, une forte dépendance saisonnière peut apparaître dans les concentrations en mercure, en fonction de la variation du régime alimentaire et notamment de la consommation de champignons (Pokorny et Ribaric-Lasnik, 2002).

II.1.3.2. Les milieux aquatiques

Dans les biotopes aquatiques le mercure se trouve majoritairement sous forme inorganique (Hg(OH)₂, HgCl₂, HgOCl); le mercure organique ne représente que quelques pourcents du Hg total.(Cossa 1994).

II.1.4. Principale utilisation du mercure

II.1.4. 1. Le mercure inorganique

Le mercure métal a trois grands domaines d'application : dans l'industrie électrique comme constituant des piles, de lampes, de redresseurs de courant ou de minuterie ; dans l'industrie chimique, il sert de cathode lors de la production par électrolyse de chlore et de soude caustique; pour la fabrication d'appareils de mesure et de laboratoire (baromètres, manomètres, densimètres, aéromètres, pompes à mercure, thermomètres). Il sert également à la préparation de nombreux amalgames, notamment dentaires, à la réalisation de miroir ou de dorure, et à la récupération de métaux précieux. Les dérivés minéraux du mercure trouvent de nombreux usages, notamment comme composants de piles sèches (interdites dans l'UE) ou électrolytes pour accumulateurs, dans l'industrie chimique comme catalyseur en synthèse organique (pour la production de chlorure de vinyle monomère) ou agent d'électrolyse, la fabrication de différents composés du mercure et la préparation de dérivés organomercuriels. Ils sont aussi employés comme pigments, dans les poudres détonantes des feux d'artifice, comme antiseptiques ou dans les crèmes et savons antiacnéiques ou éclaircissants cutanés.

La réglementation européenne et américaine interdit la présence de mercure dans les produits cosmétiques, à part certaines préparations dont le taux est limité. Le mercure est interdit dans les crèmes éclaircissantes distribuées en France depuis plus de 20 ans (PNUE, 2005).

II.1.4. 2. Le mercure organique

Les dérivés organiques ont été surtout employés comme antifongique dans le papier et les peintures latex, comme algicide et insecticide, ou comme antiseptique et dans les vaccins (thiomersal). Leur emploi dans les algicides et les produits phytosanitaires est interdit dans l'UE. L'utilisation des composés organomercuriels pour les enrobages de semence et leur emploi dans la fabrication des peintures où ils jouaient un rôle fongicide sont interdits en Europe depuis le début des années 1990. En population générale l'apport de mercure est principalement alimentaire par consommation de poissons, en moyenne 2 à 20 μ g/j avec des variations inter-individuelles. Les vapeurs de mercure et le relargage de mercure métal et de mercure inorganique par les amalgames dentaires représentent une source d'exposition jugée comme relativement faible, généralement inférieure à 5 μ g/j pour le mercure

inorganique (Lauwerys et al.2007) . Cet apport peut être augmenté par la mastication de chewing-gum et le bruxisme chez les porteurs d'amalgames (Clarkson, 2002).

Dans l'air ambiant, le mercure se trouve principalement sous forme élémentaire et résulte de l'émission du métal à partir des sources anthropiques, mais aussi industrielles. Le MeHg présent dans l'environnement résulte de la méthylation du mercure inorganique. Le mercure provenant principalement de sources de combustion, telles que des centrales électriques au charbon et des incinérateurs d'ordures, se dépose dans des lacs et cours d'eau où il est transformé en MeHg par des bactéries sédimentaires. Ce dernier possède la capacité de s'accumuler dans les organismes (bioaccumulation) et de se concentrer tout au long des chaînes alimentaires (bioamplification), en particulier dans la chaîne alimentaire aquatique : les poissons (surtout les truites, brochets et perches d'eau douce), et mammifères marins prédateurs (requins, grands thons et espadons d'eau de mer) (Clarkson, 1998). Plus un poisson se situe à un niveau élevé de la chaîne alimentaire, plus il a tendance à avoir un taux élevé de mercure (UNEP, 2002).

II.1.5. Cycle biogéochimique du mercure

La figure 3 récapitule la mobilité du mercure entre les différents compartiments de la biosphère. L'évaporation, à température modérée, du mercure élémentaire (métal) provenant de sources naturelles ou anthropiques, entraîne sa circulation dans l'atmosphère dans tous les points du globe, avec une durée de résidence estimée à une année en moyenne. Il est reprecipité sur la surface terrestre par les pluies sous une forme oxydée et soluble dans l'eau. C'est là qu'intervient le processus de méthylation par les micro-organismes aquatiques, et la production du méthylmercure (MeHg) est particulièrement favorisée par des conditions de température élevées et de dégradation de la matière organique, comme on les rencontre dans les régions tropicales. En raison du phénomène de bioamplification, la concentration de MeHg augmente le long de la chaîne alimentaire et est particulièrement élevée dans la chair des poissons carnivores (thon, requin), en moyenne 10 fois plus élevée que chez les poissons herbivores et de 10 000 à 100 000 fois plus que la concentration dans l'eau. Il n'y a pas de mode de

préparation ou de cuisson qui permette de diminuer la concentration de mercure dans le poisson. (Cah Nutr Diet ;1998)

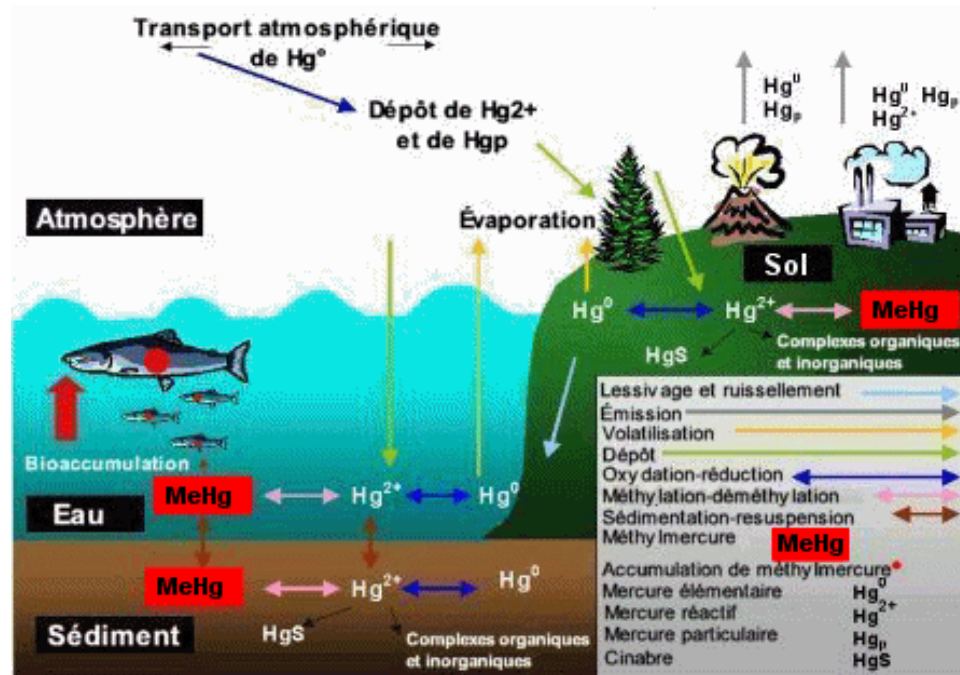
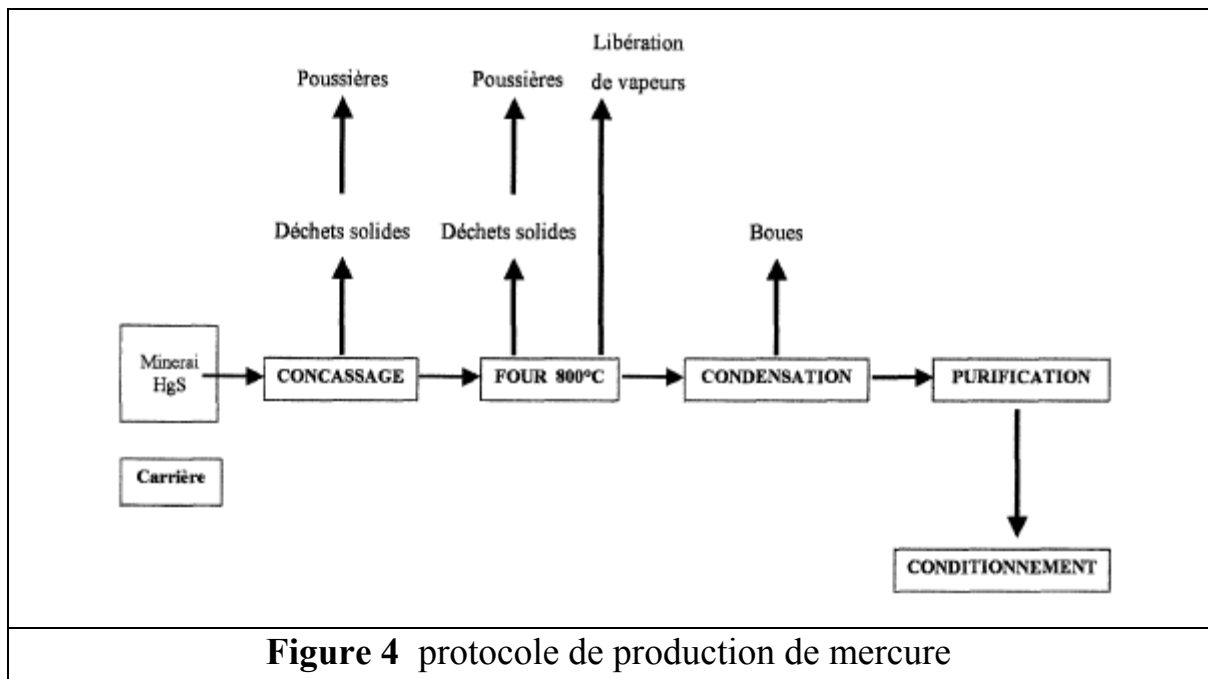


Figure 3 : Cycle biogéochimique du mercure. .
(Cah Nutr Diet ;1998)

II.1.6. L'exposition au mercure

La plupart des gens sont exposés à de faibles quantités, souvent par le biais d'une exposition chronique (contact intermittent ou continu à long terme). Cependant, certaines personnes sont exposées à des niveaux élevés, y compris lors d'expositions aiguës (sur une courte durée, souvent moins d'une journée), par exemple à la suite d'un accident industriel. Les facteurs déterminant les effets sur la santé sont la forme chimique de mercure, la dose, l'âge ou le stade de développement, la durée de l'exposition et le mode d'exposition (inhalation, ingestion ou contact avec la peau). Les fœtus, particulièrement, sont sensibles aux incidences du mercure sur le développement. L'exposition professionnelle au mercure est essentiellement celle des usines d'extraction du mercure. La figure 4 montre les différentes étapes utilisées pour la production du mercure métallique et les rejets issues (OMS, 1977).



II.1.6.1. Source d'exposition humaine au MeHg(OMS, 1977).

La consommation de poissons et de mammifères marins contaminés représente la principale source d'exposition humaine au MeHg, notamment chez les populations dont l'alimentation repose largement sur ce type de nourriture (WHO, 1990). La concentration de mercure présent dans les poissons varie selon l'espèce entre 0,05 et 1,4 mg/kg (PNUE, 2005). Les premiers accidents écologiques très sérieux sont illustrés par la dramatique intoxication entre 1953 et 1956 de villageois de la Baie de Minamata au Japon. Elle faisait suite à la consommation de poissons et coquillages contaminés par le MeHg formé à partir du sulfate mercurique rejeté par une usine de production d'acétaldéhyde. L'apport quotidien en mercure total par les poissons frais consommés a été estimé entre 2 et 5 mg pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Le même scénario s'est produit à Niigata le long du fleuve Agano en 1964-1965 (Tsubaki T, Sato 1966). Plusieurs séries de cas d'intoxication à partir de farines issues de graines traitées par des organomercurels se sont produites en Irak en 1956, en 1960 et en 1971-1972 (Bakir,1973) et au Guatemala. À l'heure actuelle, il existe un risque d'exposition des populations fortement consommatrices de poisson, comme dans les Îles Féroé, ou s'il existe une pollution environnementale par le

mercure inorganique, susceptible de se transformer en MeHg (par exemple, du fait de l'orpaillage en Guyane).

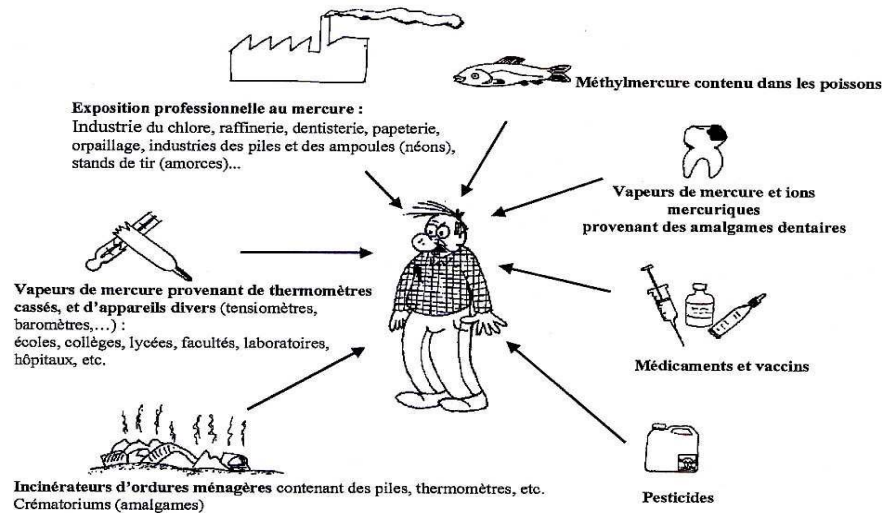


Figure 5 : Les sources d'exposition mercurielle chez l'homme.

II.1.7. Métabolisme du mercure et organes cibles chez l'homme (Bakir,1973)

L'absorption, la distribution et le stockage du mercure dans l'organisme sont liés à l'espèce chimique en cause et aux propriétés physicochimiques des composés, en particulier de leur solubilité. On différencie pour cette raison le devenir du mercure chez l'homme pour les différents composés : le mercure métallique et inorganique, et le mercure organique

II.1.7.1. Mercure inorganique

II.1.7.1.1. Absorption

Sous forme de vapeur, le mercure élémentaire est rapidement et essentiellement absorbé par voie pulmonaire, le taux d'absorption alvéolaire étant classiquement évalué à 80 % (WHO, 2003). Les quelques études portant sur l'absorption par voie orale du mercure métal ne rapportent pas de symptômes (Wright et al.,1980) et de nombreuses études concluent à un

coefficient d'absorption par voie digestive négligeable, de l'ordre de 0,01 % (Garnier,2000). Par voie cutanée, le taux d'absorption du mercure métallique sous forme vapeur est faible, évalué à moins de 3 % par certains auteurs (Hursh *et al.*, 1989). La pénétration sous-cutanée du mercure métallique est une voie accidentelle régulièrement décrite chez des infirmières par blessures suite au bris de thermomètres à mercure. En revanche, plusieurs observations ont montré des intoxications avec syndrome néphrotique par passage transdermique lors de l'application cutanée de crème ou savon éclaircissant contenant des sels de mercure inorganique (De Bont, *et al.*, 1986). Encore récemment, elles sont décrites dans des pays en voie de développement et dans certains pays industrialisés qui n'ont pas légiféré pour en interdire l'utilisation dans les produits cosmétiques (Olumide, *et al.*,2008). Le taux d'absorption digestive des dérivés inorganiques, tels que le chlorure mercurique, suite à l'ingestion volontaire ou accidentelle peut aller jusqu'à 10 % et peut être à l'origine d'une intoxication aiguë (Lauwerys *et al.*, 2007). Le risque d'inhalation de ces dérivés en milieu industriel est faible.

II.1.7.1.2. Transport et distribution

Le mercure élémentaire après absorption est distribué rapidement dans tous les organes, où il est rapidement oxydé par la catalase cellulaire en ion mercurique (Hg^{2+}) lui permettant de se fixer sur des protéines sanguines et tissulaires ; il reste néanmoins échangeable expliquant l'action chélatrice de certains agents. Après exposition à des concentrations atmosphériques de mercure élémentaire comprises entre 0,1 et 0,2mg/m³, 74 à 80 % du mercure inhalé est retenu dans l'organisme avec une accumulation ciblée sur le rein où il se lie à la métallothionéine (MT). Le mercure inorganique se distribue de façon similaire dans tous les organes. L'accumulation des dérivés inorganiques dans le rein et le fœtus est plus faible que le mercure métallique, ce dernier étant plus lipophile. Les ions mercuriques formés se fixent sur les protéines plasmatiques et sont rapidement distribués dans le foie et le rein. Dans le rein, les ions mercuriques sont conjugués à des groupements thiol (-SH) de molécules endogènes pour être ensuite captés par les cellules épithéliales des tubules proximaux et des anses de Henlé, mais peu par les

glomérules. Dans les cellules, il s'accumule dans les lysosomes, les mitochondries et les membranes cellulaires. Une partie importante du mercure inorganique se fixe sur une protéine aux propriétés similaires à la MT, cette dernière semblant jouer un rôle protecteur en inhibant l'action toxique du mercure ([WHO, 2003](#)).

II.1.7.1.3. Excrétion

L'élimination du Hg^0 ou du mercure inorganique est principalement rénale lors d'exposition prolongée, dans une moindre mesure, elle peut être biliaire (jusqu'à 40 %), et plus faible par voie cutanée et salivaire ou dans les phanères. Après le début de l'exposition, il existe une période de latence en relation avec le stockage progressif de mercure dans le rein. Par la suite, l'excrétion s'élève et atteint un plateau entre dix jours et six mois. Le mercure inorganique est excrété sous forme ionisée ou fixée à des protéines. En cas d'exposition aux vapeurs de mercure, le mercure peut être excrété dans le lait maternel sous forme inorganique via l'albumine ([Sundberg et al., 1999](#)).

II.1.7.2. Mercure organique

II.1.7.2.1. Absorption

Trois voies d'absorption du mercure organique sont possibles (pulmonaire, cutanée et digestive), avec une meilleure absorption des dérivés alkylés à chaîne courte (comme le MeHg). En milieu professionnel, l'absorption est surtout respiratoire et cutanée. L'absorption pulmonaire est de l'ordre de 60 % pour les dérivés alkylés les plus volatils. Très lipophile, il passe facilement la barrière cutanée. En population générale, l'exposition au mercure organique est principalement digestive par l'ingestion d'aliments contaminés (poissons) et l'absorption digestive du MeHg est de 95 %.

II.1.7.2.2. Transport et distribution

Dans la circulation sanguine, le mercure organique se fixe principalement sur les groupements thiol des globules rouges (90 % du mercure organique est intra-érythrocytaire) ou forme un complexe hydrosoluble en se fixant sur les groupements thiol d'un ligand (Farina, *et al* 2013) .

Très lipophile, le MeHg passe facilement la barrière hémato-encéphalique par le biais d'un transport actif (Kerper *et al.*, 1996)et, une fois dans le cerveau, devient moins échangeable que dans les autres organes . Les dérivés alkylés se distribuent et s'accumulent préférentiellement dans le cerveau et se concentrent dans les cheveux où ils sont stockés. Dans le système nerveux central (SNC), le mercure se localise préférentiellement dans la substance grise, en particulier les cellules de Purkinje. L'accumulation dans le rein du MeHg est limitée à la différence des ions mercuriques rapidement formés lors de l'exposition à l'éthylmercure (EtHg). L'EtHg diffuse plus lentement dans le cerveau et, à quantité égale, il a une toxicité moindre que celle du MeHg. Chez la femme enceinte, les dérivés alkylés traversent le placenta et s'accumulent dans le cerveau du fœtus. Le MeHg ingéré est partiellement déméthylé par la flore bactérienne intestinale en une forme inorganique (Clarkson, 2002).

II.1.7.2.3. Excrétion

L'élimination du mercure organique est principalement biliaire. Il subit dans l'intestin un cycle entérohépatique avec réabsorption portale. L'excrétion fécale peut être stimulée par l'administration de résines thiolées fixant le mercure. Une partie du MeHg excrété par voie biliaire est déméthylée en mercure inorganique par la flore microbienne et une faible partie est réabsorbée. La majeure partie du MeHg est éliminée sous forme déméthylée dans les fèces. Le MeHg est faiblement excrété dans les phanères et dans les urines (< 10 %). La demi-vie biologique du MeHg chez l'homme est estimée entre 35 et 189 jours, avec de larges variations interindividuelles.

Chez les personnes ayant une exposition constante, une stabilisation de la charge corporelle sera obtenue après un an. L'excrétion du MeHg dans le lait maternel est plus faible que celle du mercure inorganique. Le mercure métal et les dérivés organiques, en particulier les dérivés alkylés, franchissent facilement la barrière hémato-encéphalique et sont des toxiques cumulatifs pour le SNC. Les dérivés inorganiques ont le rein pour organe cible principal et sont à l'origine de tubulopathie ou de glomérulopathie (Testud, et al., 2005).

II.1.8. Pathologie du mercure

II.1.8.1. Pathologie du mercure métallique et ses dérivés inorganiques

II.1.8.1.1. Intoxication aiguë

II.1.8.1.1. 1. Manifestations digestives

L'ingestion accidentelle ou volontaire de mercure métallique n'entraîne pas d'intoxication, car il est très peu absorbé, mais peut se compliquer d'une fausse route et entraîner une inhalation avec une atteinte pulmonaire. Les intoxications aiguës par ingestion publiées sont essentiellement liées à l'ingestion volontaire ou accidentelle de chlorure mercurique. Le tableau initial est lié au pouvoir caustique des sels inorganiques dans le tractus digestif. Des douleurs abdominales, des vomissements sanglants, voire même des perforations digestives ont été observés. Une stomatite, une gastroentérite et une colite ulcéro-hémorragique peuvent compliquer le tableau. Le décès peut survenir sur un état de choc hémodynamique, une défaillance cardiovasculaire ou une insuffisance rénale aiguë anurique par nécrose tubulaire (Kang-Yum and Oransky, 1992).

II.1.8.1.1. 2. Manifestations pulmonaires

Devenue exceptionnelle en milieu de travail, l'intoxication aiguë par le mercure métallique peut être observée suite à l'inhalation de fortes

concentrations de vapeurs de mercure produites de façon accidentelle dans une zone confinée [Taug et al., 1992](#)). Les premiers symptômes apparaissent quelques heures après l'exposition associant une asthénie, une fièvre, des céphalées et une myalgie suivie de signes d'irritation des voies respiratoires, avec une toux et une dyspnée. En cas d'exposition plus sévère, le plus souvent suite au chauffage et à la l'inhalation du métal (quelques heures à des concentrations atmosphériques autour de 2–3mg/m³). Une atteinte systémique peut compliquer le tableau avec, dans certaines observations, une atteinte tubulaire rénale et une cytolyse modérées par toxicité directe; une encéphalopathie avec céphalée, tremblement, ataxie et confusion mentale; des atteintes cutané muqueuses retardées avec une stomatite, un érythème mercuriel avec des maculopapules prurigineuse siégeant aux plis, aux faces latérales du cou et de l'abdomen, évoluant vers une fine desquamation, un érythème polymorphe ou une éruption bulleuse. Les signes systémiques, lorsqu'ils sont présents, sont toujours discrets ([Garnier,2000](#)).

II.1.8.1.1. 3. Manifestations cutanées

Le mercure métallique n'est pas une substance irritante, à l'inverse des dérivés inorganiques dont les propriétés irritantes et corrosives sont bien établies. En revanche, le mercure métal et ses dérivés inorganiques sont des allergènes à l'origine de dermatites de contact allergiques, d'urticaire, d'érythrodermie ou de purpura. Plusieurs auteurs rapportent des sensibilisations cutanées au mercure chez des porteurs d'amalgames dentaires, chez des dentistes ou après des bris de thermomètres à mercure ([Kanerva et al. 2001](#)). La pénétration sous-cutanée entraîne le plus souvent une réaction inflammatoire locale durable, évoluant vers un foyer fibreux pouvant devenir compressif, et une faible intoxication systémique. Des embolies pulmonaires à l'origine de décès ont été décrites lors de la migration d'emboles radio-opaques après injection intravasculaire de mercure métallique.

II.1.8.1.2. Intoxication chronique

L'intoxication chronique mercurielle, ou hydrargyrisme, est classiquement liée à une exposition chronique aux vapeurs de mercure. La plupart des données liées à l'intoxication chronique au mercure métal proviennent d'études épidémiologiques réalisées auprès de salariés d'usines de fabrication du chlore. L'organe cible chez l'homme lors de l'inhalation de vapeurs de mercure est le SNC. Lors d'expositions chroniques aux dérivés inorganiques du mercure, le rein est l'organe critique. La sévérité et la réversibilité des lésions dépendent de l'intensité et de la durée de l'exposition (WHO, 1991).

II.1.8.1.2.1. Atteintes du système nerveux central et périphérique

Les premières manifestations cliniques lors de l'exposition chronique aux vapeurs de mercure sont peu spécifiques : céphalées, asthénie, troubles de la personnalité et du caractère, troubles de la mémoire et de la concentration, tremblements intentionnels (Chapman *et al.*, 1990). Dès ce stade, les tests psychométriques et les potentiels évoqués permettent d'objectiver une atteinte neurologique centrale. Des troubles cognitifs ont été observés chez des salariés avec des concentrations de 20 à 30 µg/g créatinine de mercure urinaire, avec atteinte en premier lieu de l'attention, la mémoire et la coordination motrice. Les tremblements surviennent pour des taux urinaires supérieurs à 100 µg/g créatinine. À un stade plus avancé, exceptionnel de nos jours, les signes d'encéphalopathie sont plus spécifiques et associent un syndrome cérébelleux complet et une franche altération intellectuelle (Piikivi and Hänninen , 1989). Dans les cas sévères, le tableau diagnostique peut se compléter d'hallucinations et de delirium, plus rarement d'une atteinte des voies optiques ou d'un syndrome extrapyramidal. L'atteinte périphérique avec une polyneuropathie sensitivomotrice distale est fréquente pour des taux de mercure urinaire de plusieurs centaines de microgrammes par litre. À plus faibles doses, il peut s'observer une forme infraclinique objectivée par une diminution des conductions sensibles et motrices (Testud, *et al.*, 2005).

II.1.8.1.2.2. Atteinte rénale

Le mercure ionisé Hg^{2+} (inorganique) va s'accumuler au niveau des tubules proximaux du rein et la zone superficielle de la médullaire externe. Lors de fortes expositions au mercure élémentaire ou inorganique, des tubulopathies dose-dépendantes et des glomérulonéphrites à dépôts extra-membraneux de mécanisme immunotoxique sont observées (Hua *et al.*, 1993). Les atteintes tubulaires semblent survenir au-delà d'un certain seuil d'exposition, classiquement lorsque l'excrétion urinaire du Hg dépasse $50\mu\text{g/g}$ de créatinine. Une augmentation de l'excrétion de la N-acétyl- β -D-glucosaminidase (NAG) à partir de $25\mu\text{g/g}$ de créatinine de Hg urinaire suggère une atteinte tubulaire débutante (Langworth *et al.*, 1992). En revanche, il n'a pas été établi de seuil de survenue des atteintes glomérulaires. Généralement les manifestations rénales de l'exposition chronique au mercure métallique sont discrètes, associant une atteinte glomérulaire et tubulaire modérée, survenant à des niveaux d'exposition supérieurs à ceux nécessaires pour entraîner une atteinte neurologique.

II.1.8.1.2.3. Atteintes cutanées

L'acrodynie ou pink disease est un syndrome devenu exceptionnel. Il a surtout été décrit chez des bébés et de jeunes enfants exposés à des sels mercureux ou à des vapeurs de mercure, sans que la relation soit dose-dépendante. Des cas ont été récemment décrits après bris de thermomètres à mercure dans la chambre d'enfant non suivi d'une décontamination efficace. En plus des signes neurologiques (troubles de l'humeur et du comportement), le tableau se caractérise par la coloration rouge violacée et cyanotique des mains, des pieds et du visage qui sont oedématiés et douloureux, suivie d'une desquamation en lambeaux des paumes et des plantes, d'un rash papulaire. Elle s'accompagne de crise sudorale, d'une hypertension artérielle et d'une tachycardie sinusale pouvant faire évoquer à tort une maladie de Kawasaki.

Le mécanisme reste mal précisé mais la piste immunitaire est évoquée (Fuortes, *et al.*, 1995).

II.1.8.1.2.4. Atteinte oculaire

Le mercurialentisme est un des signes d'intoxication au mercure classiquement décrit et se traduisant par des reflets brunâtres de la capsule antérieure du cristallin, des opacités punctiformes disséminées dans le cristallin. Plusieurs études ont aussi montré une augmentation de la fréquence des dyschromatopsies dans l'axe bleu-jaune chez les salariés exposés, à un stade semble-t-il infraclinique (Urban *et al.*, 2003).

II.1.8.1.2.5. Effets tératogènes et reprotoxiques

Le mercure métallique et ses dérivés passent la barrière placentaire. Leur rôle tératogène et fœto-toxique chez l'animal est bien établi. Selon l'Organisation mondiale de santé (OMS), le risque d'avortement spontané chez les femmes professionnellement exposées au mercure n'a pas été établi. Aucune étude pertinente n'a permis de retrouver un risque sur les autres aspects de la reproduction. Les Pays-Bas ont classé le mercure métallique comme pouvant entraîner une toxicité sur le développement. Enfin, L'UE n'a pas classé le mercure métallique et ses dérivés comme toxiques pour la reproduction (WHO, 2003).

II.1.8.1.2.6. Effets cancérigènes

Les différentes études menées pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérigène du mercure métal et de ses dérivés inorganiques n'ont pas permis de conclure à un lien évident. En effet, le mercure métal et ses dérivés inorganiques sont classés dans le groupe 3 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), comme substance ne pouvant être classée du point de vue de sa cancérigénicité pour l'homme (WHO, 2003).

II.1.8.1.2.7. Risques liés au port d'amalgame dentaire

Une attention particulière s'est portée ces dernières années sur le risque d'intoxication mercurielle dans la population générale liée au port d'amalgames dentaires comportant du mercure, mais également de l'argent, du cuivre, de l'étain et du zinc. En effet, plusieurs études ont montré un relargage de mercure à partir des amalgames dentaires dans la cavité buccale, qui est ensuite inhalé, puis absorbé. La quantité absorbée par jour évaluée est faible, en moyenne de moins de 5µg/j et est corrélée avec le nombre d'amalgames (AFSSAPS, 2005). Le risque d'intoxication au mercure et d'atteinte neurologique chez les dentistes est bien connu. En revanche, en population générale, il s'agit d'une exposition chronique au mercure de très faible niveau et les seuls effets démontrés du port d'amalgame dentaire sont locaux avec des réactions inflammatoires (pulpite, lichen plan), disparaissant en quelques mois après le retrait de l'obturation (Camisa, et al. 1998). Plusieurs auteurs ont invoqué un effet neurotoxique, néphrotoxique, immunotoxique ou toxique pour la reproduction lié au port d'amalgame dentaire sans que ces suppositions ne soient démontrées. Dans des travaux récents, aucun effet sur la fonction rénale ou neuropsychologique n'a pu être démontré chez des enfants porteurs d'amalgames dentaires (Bellinger et al., 2006). L'AFSSAPS a mis en place en 2003 un groupe de travail avec une analyse bibliographique exhaustive portant sur l'état des connaissances sur les amalgames dentaires. Dans un rapport publié en (AFSSAPS, 2005), aucune preuve d'une relation de causalité entre la présence d'amalgames en bouche et des symptômes ou des pathologies systémiques n'a pu être apportée. Néanmoins, l'AFSSAPS recommande uniquement sur la base du principe de précaution d'éviter la pose ou la dépose d'amalgames pendant la grossesse ou l'allaitement. Plusieurs études épidémiologiques ont soulevé l'hypothèse d'un lien entre le port d'amalgames dentaires et la survenue de maladies neurodégénératives, telles que la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer sans apporter de preuve épidémiologique ou expérimentale suffisante pour mettre en évidence un lien causal (Thompson et al., 1988).

II.1.8.2. Pathologie des dérivés organiques du mercure

De rares cas de décès ont été rapportés suite à l'inhalation accidentelle de vapeurs d'alkylmercure sur le lieu de travail et après le développement de troubles neurotoxiques profonds. Une exposition unique à 5 mg/kg de diMeHg peut conduire à une intoxication mortelle. De telles situations d'exposition ne sont plus rencontrées en milieu professionnel. En fait, l'exposition aiguë au MeHg entraîne des signes d'intoxication retardés. L'intoxication par voie orale aux dérivés organomercuriels concerne typiquement les dérivés alkylés à chaînes courtes qui sont les mieux absorbés. Les effets peuvent résulter d'une absorption d'une forte dose unique (plusieurs milligrammes par kilogramme) ou d'une contamination répétée à des doses plus faibles. Ils semblent survenir avec une période de latence inversement proportionnelle à l'importance de l'exposition (Weiss, 2002). Lors de la contamination par le MeHg du poisson de la baie de Minamata Ou des graines de céréales en Irak, les premiers symptômes sont apparus après quelques semaines, voire plusieurs années comme au Japon.

II.1.8.2. 1. Atteintes du système nerveux par des dérivés

Le méthylmercure est hautement toxique, et c'est le système nerveux qui constitue le principal tissu cible dans l'organisme. Chez les adultes, ses premiers effets sont des symptômes non spécifiques comme des paresthésies, un malaise et un flou visuel; si l'exposition est importante, certains signes font leur apparition, comme une réduction concentrique du champ visuel, une surdité, une dysarthrie, une ataxie et, finalement, le coma et la mort (Harada, 1995).

II.1.8.2. 2. Effets tératogènes et reprotoxiques

Les dérivés alkylés traversent aisément la barrière placentaire et hémato-encéphalique du fœtus et se concentrent dans le cerveau fœtal ; ils passent dans le lait maternel de la femme contaminée la plupart du temps par son alimentation. Chez le fœtus, la concentration cérébrale en MeHg peut être

cinq à sept fois plus importante que la concentration sanguine maternelle (Cernichiari, *et al.*, 1995). On a observé chez les enfants nés de mères intoxiquées par le MeHg au Japon et en Irak une augmentation de la prévalence des convulsions et des hypertonies spastiques, des cécités, des surdités et des retards mentaux. (Harada. , 1976) rapporte une augmentation de l'incidence du retard mental, de l'atteinte sensorielle et des dysarthries chez les enfants vivant à Minamata par rapport ceux vivant dans d'autres villes japonaises. Pour de fortes expositions, une relation dose-effet a été établie à partir des données irakiennes entre la concentration de mercure capillaire maternelle au cours de la grossesse et la prévalence de retards psychomoteurs graves chez l'enfant. Les signes neurologiques liés à une exposition anténatale au MeHg semblent survenir au-delà d'un seuil estimé à 10ppm et sont confirmés par des études expérimentales chez le singe (Cox, *et al.*1989). L'OMS recommande néanmoins la plus grande prudence vis-à-vis des extrapolations concernant le risque évalué suite aux intoxications en Irak (WHO, 1990). L'existence d'un risque sur la santé pour les faibles doses d'exposition est controversée. Plusieurs études épidémiologiques ont été menées afin d'évaluer le risque sur le développement neurologique lors d'expositions au MeHg à faibles doses, comme celles liées à la consommation maternelle de poissons contaminés.

Parmi une cohorte d'enfants nés de mères exposées au MeHg dans plusieurs régions du Québec, en dehors d'une augmentation de la prévalence de l'abolition des réflexes tendineux chez les garçons, il n'est pas retrouvé d'augmentation significative d'atteinte neuropsychologique (McKeown-Eyssen, *et al.*, 1983). L'étude de l'imprégnation de mères exposées au MeHg via une consommation régulière de poissons entre 1981 et 1984, dans un village de pêcheurs au Pérou, n'a pas montré un excès de risque significatif d'atteintes du développement neurocomportemental de leurs enfants (Myers *et al.*, 2000). Une étude de cohorte menée aux Seychelles n'a pas retrouvé d'association entre l'exposition maternelle au MeHg provenant de la consommation très élevée de poisson (12 repas hebdomadaires) et le développement neurologique des enfants suivis pendant neuf années (Myers *et al.*, 2003). Une étude de cohorte menée aux Îles Féroé conclut aussi à l'absence de lien entre l'exposition au MeHg par consommation maternelle de

viande de baleine, l'exposition par le lait maternel et la survenue d'effets sur le développement neuropsychologique et comportemental chez les enfants (Grandjean, *et al.*, 1998). En revanche, en Guyane, où il existe une forte pollution organomercurielle liée aux activités d'orpaillage, la consommation répétée de poissons induit des troubles neurocomportementaux chez les enfants (Cordier, *et al.* 2002). En dehors des régions du globe où il existe une forte pollution environnementale, il n'y a pas lieu de limiter la consommation de poisson qui possède un effet bénéfique démontré sur la prévention de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires.

II.1.8.2. 3. Effets cancérigènes

Les études de mortalité, menées à partir des populations de Minamata au Japon, fortement exposées au MeHg, montrent une augmentation de la mortalité par cancer du foie et de l'œsophage, ainsi qu'un risque accru d'hépatopathie chronique et de cirrhose. Cependant, il est à noter qu'il existe une surconsommation d'alcool dans cette population. Une étude de cohorte réalisée en Suède auprès de salariés exposés à des composés mercuriels ne montre pas d'augmentation de l'incidence de cancers du cerveau. Par ailleurs, trois études cas-témoins portant sur des sujets exposés à des produits mercuriels utilisés pour l'enrobage de semences ont montré une augmentation du risque de survenue de sarcomes des tissus mous pour l'une d'entre elles et de lymphomes malins sans que la relation ne soit significative; cependant, il existe de nombreuses co-expositions représentant ainsi un facteur de confusion. Enfin, le risque de survenue de tumeurs rénales lors de l'exposition de souris au chlorure de MeHg est bien établi. Les dérivés organiques du mercure sont classés cancérigène en catégorie 2B par l'IARC (1993), comme substance cancérigène possible pour l'homme.

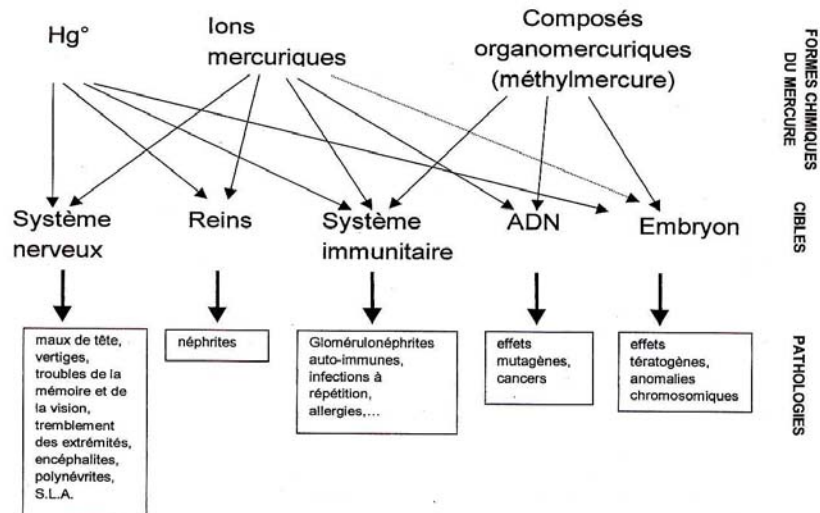


Figure 6 : les principales cibles touchées par le mercure chez L'homme
'IARC (1993).

II.2.2. Cytotoxicité du mercure

L'activité cytotoxique du mercure est liée d'une part à sa grande affinité pour le soufre, entraînant le blocage des fonctions thiol (-SH) des protéines (modifiant ainsi leur structure tertiaire et quaternaire) des peptides (glutathion) ou des acides aminés sulfurés (cystéines), les protéines ainsi inactivées peuvent être des enzymes, des protéines, des membranes cellulaires (notamment des récepteurs d'hormones et de neuromédiateurs), des protéines membranaires impliquées dans les transports ioniques (ATPase Na-K, canaux calciques) ou encore la tubuline et la myéline, ce qui provoque de graves perturbations dans la conduction de l'influx nerveux. La figure 7 montre que le mercure (Hg^0 , Hg^{2+} , CH_3Hg) peut traverser la membrane cellulaire (les ions Hg^{2+} et CH_3Hg^+ se lient aux protéines sulfurées et inhibent leur action (perturbation de la pompe NaK, des canaux calciques).)

Le mercure peut entraîner la lyse de la membrane sans doute par oxydation de phospholipides. Dans la cellule, le mercure provoque l'inactivation de nombreuses enzymes, provoquant un grave dysfonctionnement du métabolisme cellulaire. Il perturbe les ribosomes, pénètre dans le réticulum endoplasmique et inhibe la synthèse des protéines. Le mercure altère les membranes des lysosomes, des péroxysomes et des mitochondries, il perturbe la synthèse de l'ADN, agit sur les facteurs de transcription et provoque une surproduction de métallothionéines et de protéines dites de choc thermique

qui altèrent les structures cellulaires. Il induit la formation d'éléments oxydants responsables de l'oxydation de protéines et de l'ADN. Les effets clastogènes du mercure ont été observés dans des lymphocytes de sujets ayant ingéré des poissons contaminés par du méthyle mercure : cassure de chromosomes, présence de fragments ou de chromosome surnuméraires, absence de centromère (Skerfving, 1974).

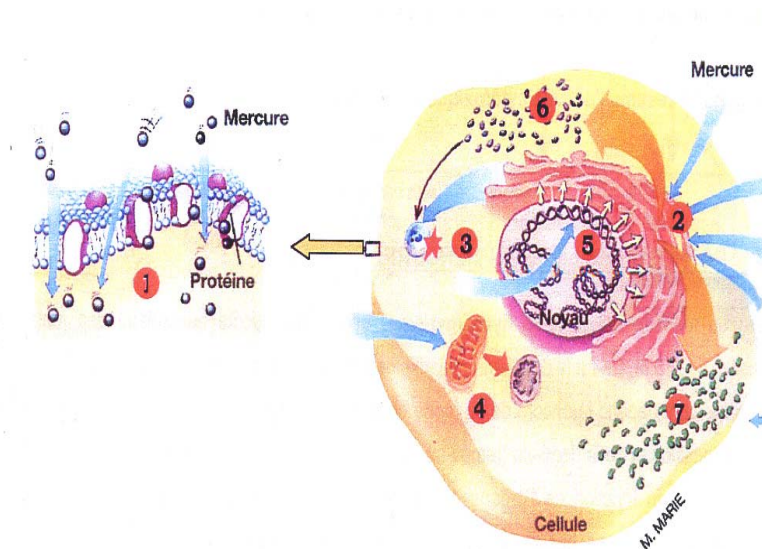


Figure 7 : Les effets cytotoxiques du mercure.
(Skerfving, 1974).

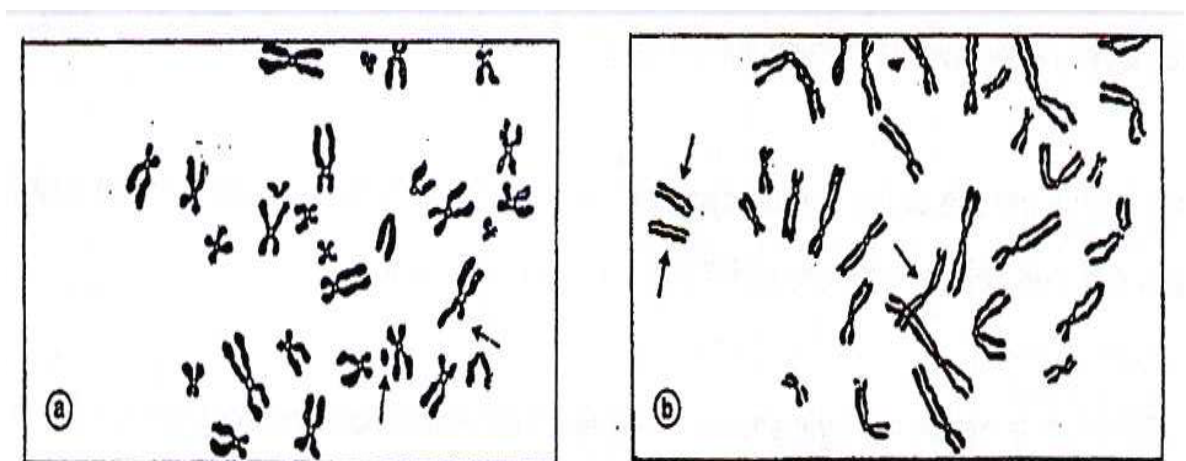


Figure 8 : Les effets clastogènes du méthylmercure.
(Skerfving, 1974).

II.2.3. Mécanismes moléculaires de toxicité par des doses minimales de mercure

Comme l'ion Hg^{2+} est connu par sa forte grande affinité aux groupements thiols, Le mercure intracellulaire s'attache donc aux résidus thiols des protéines en particulier ceux du glutathion et de la cystéine en se résultant par l'inactivation du soufre, des enzymes, des cofacteurs et des hormones (Mathieson, 1995).

Ses interactions moléculaires avec les groupements sulfhydryliques d'albumine, de métallothionéines, du glutathion, et de la cystéine sont impliquées dans les mécanismes dans la toxicité rénale (Zalups, 2000) et neuronale (James et al., 2005). Les autres groupes fonctionnels auxquels le mercure pourrait avoir une l'affinité importante, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ et $-\text{PO}_4$ (Hayes, 1983).

Le mercure bloque également la fonction immunitaires du Mn et du Zn menant à la carence des principales enzyme antioxydants, la dismutase de superoxyde, du CuZn-SOD et du Mn-SOD jouant un rôle important dans diverses maladies telles la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, le Cancer, etc. (Noor et al., 2002).

En plus, dans les cultures cellulaires des granules cérébrales, les concentration minimales du mercure provoque l'augmentation de Ca^{2+} qui peut déclencher une cascade d'événements menant à l'affaiblissement de l'énergie du métabolisme mitochondriale et la génération des espèces réactives de l'oxygène. En inhibant l'absorption de l'acide glutamique, le mercure rend les neurones sensibilises aux dommages excitotoxiques (Fonnum and serrure, 2004).

Le mercure favorise la formation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) telles que le peroxyde d'hydrogène. Ces ROS augmente la production des peroxydes lipidiques induite par le fer et le cuivre suivante et du radical hydroxyle le plus réactif Ces peroxydes lipidiques et radical hydroxyle peuvent endommager les biomembranes de cellules et détruire ainsi la cellule (Hussain et al., 1999).

Le stress des radicaux libres est fréquemment mentionné comme agent clé dans la progression de plus de 50 maladies (Halliwell, 1994), du vieillissement et des désordres dégénératifs (Nagy, 2001).

Le mercure obstrue la neurotransmission en agissant en tant qu'inhibiteur compétitif des récepteurs de cholinergiques muscariniques (Coccini *et al.*, 2000).

Les modifications rénales chez les ouvriers exposés à un niveau chronique bas de mercure indiquent une augmentation des antigènes et des enzymes tubulaires, et altère les taux des enzymes biochimiques, et diminue l'excrétion urinaire de l'eicosanoïdes et du glycosaminoglycane, et rend l'urine plus acide. Mais comme la fonction urinaire reste normale, la signification clinique de ces résultats reste encore à déterminer (Cardenas *et al.*, 1993).

Bien que la base moléculaire de l'immunotoxicité du mercure soit relativement moins étudiée, des recherches récentes montrent que le mercure à des doses minimales agit sur la réaction immunitaire en réduisant la synthèse du NO via l'inhibition du processus du facteur nucléaire NF- κ B et la modulation de l'expression de cytokine par l'activation de p38 MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase) (Kim *et al.*, 2002). Les sels de mercure provoquent l'allergie en induisant la synthèse d'IgE et en favorisant le profil de Th2-cytokine (Strenzke *et al.*, 2001).

Le fœtus est particulièrement vulnérable au méthyle-mercure depuis le développement du processus du cerveau fœtal, puisque la division cellulaire, la différenciation, et la migration sont perturbées par la liaison du mercure aux groupements thiols de la tubuline, constituant principal de protéine des microtubules neuronaux (Clarkson, 1992).

La génotoxicité chromosomique des sels de mercure peut être due à l'interaction de Hg²⁺ avec la protéine moteur kinesin facilitant les processus de transport cellulaires (Bonacker *et al.*, 2004).

Cette génotoxicité peut avoir des conséquences de grande envergure allant de la naissance des progénitures anormales aux désordres neurogénératifs.

II.2.3. 1. Le méthylmercure

Comme le MeHg est un monoalkylmercuriel, son atome Hg est un monocation ($\text{CH}_3\text{-Hg}^+$) possédant des propriétés électrophiles; et étant composé électrophile, il réagit et oxyde des groupes nucléophiles de plusieurs biomolécules tels les sulfhydryles (thiol/thiolate; $-\text{SH}/-\text{S}$) qui sont des cibles appropriées au MeHg dans les systèmes biologiques. Par conséquent, les interactions de MeHg avec les protéines contenant des sulfhydryles (les récepteurs des neurotransmetteurs, les transporteurs, les enzymes antioxydants, etc.), ainsi qu'avec des thiols non-protéiques (glutathion, cystéine), sont des phénomènes cruciaux favorisant la perturbation des cellules. (Sumi, 2008).

La fonction altérée des protéines est considérée en tant que un facteur causal dans la neurotoxicité induite par le MeHg (Semoule, *et al.*, 2012, 2011b).

Plusieurs études *in vitro* sur les organites isolés ou sur les cultures cellulaires et études *in vivo* sur les souris ont montré que l'exposition au MeHg provoque la déplétion du GSH. En raison du rôle crucial de GSH en maintenant l'homéostasie redox, plusieurs aspects de toxicité induite par le MeHg- ont été attribués à la déplétion du GSH. En plus des groupes SH, les sélénohydryl (sélénohol/sélénoolate, $-\text{SeH}/-\text{Se}$) ont été également rapportés en tant que cibles importantes favorisant la toxicité induite par MeHg. Plusieurs indices laissent considérer que les sélénoprotéines, sont des cibles critiques et primaires favorisant la toxicité induite par le MeHg- (Branco *et al.*, 2012).

II.2.3. 2. Le mercure élémentaire

Les données sur les mécanismes moléculaires de la toxicité induite par le Hg^0 sont rares comparativement à celles du MeHg. Le Hg^0 provoque la toxicité générale dans plusieurs tissus, tels que le poumon, le rein et l'appareil gastro-intestinal, en particulier (Goldwater, 1972). En effet, comme il a été mentionné précédemment, la majeure partie du Hg^0 absorbé est oxydé dans le sang à Hg^{2+} , et touche ultérieurement plusieurs organes. Cependant, une certaine quantité de Hg^0 sanguin (non oxydée en Hg^{2+}) traverse la membrane avant cette étape d'oxydation, et ainsi elle atteint le système nerveux central.

De ce fait, on croit que l'ion mercurique (Hg^{2+}) produit par oxydation d' Hg^0 dans le système nerveux central est la forme chimique toxique probable parce que la vapeur du Hg^0 elle-même ne peut pas réagir avec des ligands de tissu (Magos, 1967); par la suite, le Hg^{2+} issue se lie aux groupements SH contenus dans les ligands. Ceci peut expliquer la neurotoxicité observé chez les animaux après l'exposition Hg^0 . Les études basées sur les cultures cellulaires ont soulignées la dyshoméostasie du glutamate comme événement critique favorisant la toxicité induite par le Hg^{2+} (Brookes and Kristt, 1989).

II.2.4. Cytotoxicité de la cellule nerveuse

La tubuline a pour particularité de posséder plusieurs cystéines, un acide aminé possédant une fonction soufrée thiol indispensable à la polycondensation de cette protéine cytosolique. En effet, cette protéine forme par polycondensation des microtubules, principaux constituants du cytosquelette des neurones, lequel assure entre autre le transport axoplasmique essentiel à leur survie. Or, les fonctions thiol ont une très forte affinité pour les cations mercuriques (Kraus E et al;1981). La tubuline constitue ainsi une cible extrêmement vulnérable à ces cations mercuriques hydrosolubles.

La pré-incubation avec de la mélatonine (hormone sécrétée par l'épiphyse cérébrale, douée d'activité antioxydante) protège les neurones contre l'action oxydante des cations mercuriques (Olivieri G, Brack C, Muller et al.2000).

Dans une culture de tissu cérébral humain, la présence de mercure inorganique à très faible concentration inhibe la phosphorylation de la tubuline par la guanosine-triphosphate (GTP), cofacteur indispensable à la formation des microtubules. Le mercure empêche aussi la fixation de molécules de ribose sur l'adénosine diphosphate (ADP), une coenzyme nucléotidique de la tubuline, ce qui conduit à l'inhibition de la polycondensation de cette protéine (Lorscheider FL et al 1995), entraînant la formation d'amas neurofibrillaires cytotoxiques.

Plusieurs études ont observé que la présence de très faibles quantités de mercure ionisé (Hg^{2+}) dans des cultures de neurones provoquait la dégénérescence des axones ainsi que la formation d'amas de neurofibrilles. L'exposition à des doses très faibles (10^{-7} mol) de mercure inorganique (Hg^{2+})

sur le cône de croissance de neurones en développement poussent les neurofibrilles se dénuder peu à peu de leur gaine de microtubules, qui se dépolymérisent progressivement ([Leong CC et al 2001](#)).

Dans une culture de cellules souches de neurones, la présence de faibles quantités de mercure inorganique bloque les fonctions de la tubuline, entraînant la mort cellulaire programmée (apoptose) et la formation de protéines chaperonnes du stress thermique([Cedrola S et al 2003](#)).

En 1997, une équipe de chercheurs scientifiques a démontré que l'inhalation de vapeurs de mercure par les animaux produisait une lésion moléculaire dans le métabolisme des protéines du cerveau similaire aux lésions observées dans 80% des cerveaux affectés d'Alzheimer. Ces nouvelles découvertes révèlent d'importantes preuves visuelles sur la manière par laquelle le mercure provoque la neurodégénérescence. Les dommages cellulaires induits par le mercure inorganique sont associés à une perte des structures du cytosquelette. L'architecture et la survie des neurones centraux comptent beaucoup sur les composants du cytosquelette, en particulier le filament d'actine (F-actine) et les microtubules tel que les β -tubuline. Tout bouleversement de ces structures dynamiques ou de leur polymérisation / dépolymérisation de statut en raison de facteurs environnementaux ou génétiques pourraient compromettre la survie cellulaire. $HgCl_2$ entraîne des dommages aux cellules.

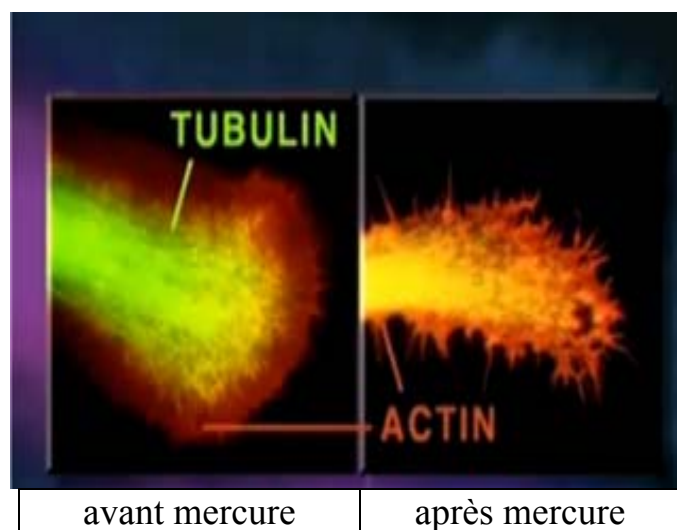


Figure 9 : La désintégration de la structure de microtubule et tubuline par le mercure. ([Cedrola S et al 2003](#))

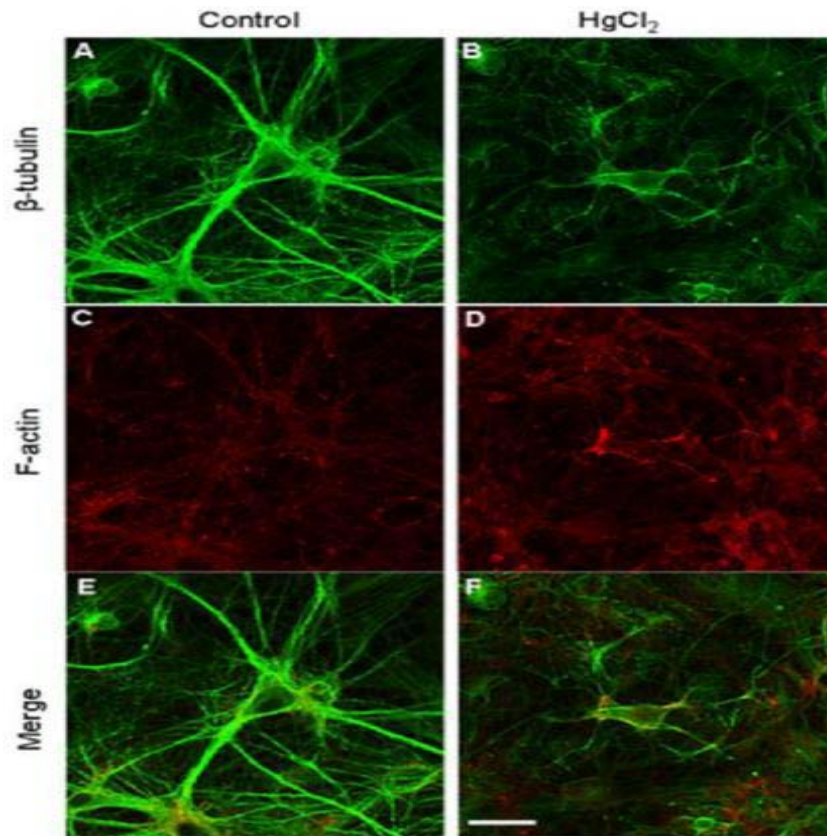


Figure10 : Les effets du mercure inorganique sur les neurones.

Pour tester si le mercure inorganique peut impliquer la perturbation des protéines du cytosquelette des neurones comme le F-actine et β -tubuline, des chercheurs ont cultivées des neurones corticaux pendant quatre à dix jours, ce qui a permis le développement de la croissance des neurites et la connectivité des réseaux. Les cellules ont ensuite été exposées à un milieu de culture qui ne contenait soit aucune trace de HgCl_2 (témoin) ou soit du HgCl_2 à 25 μM pendant 24 heures. Les préparations ont ensuite été fixées avec du paraformaldéhyde et colorées avec des anticorps anti- β tubuline et de la rhodamine-phalloïdine (pour étiqueter les filaments d'actine).

Comme le montre Figure11, les neurones pyramidaux corticaux en condition de contrôle (A) exposent de grands corps cellulaires avec de multiples processus en bonne santé et un réseau très étendu. En revanche, les neurones traités avec du HgCl_2 (B) paraissent beaucoup plus petit en taille et comprenant des neurites dégradées et un réseau compromis. Un fort marquage fluorescent des corps cellulaires et des neurites avec les protéines β -tubuline (A) et F-actine (C) ont été observés dans les neurones de commande (neurones témoins). Les cellules exposées au HgCl_2 à 25 μM , perdent

singulièrement de l'intensité fluorescente de la β -tubuline (B), mais il n'y a aucun changement apparent dans l'intensité de la coloration de la F-actine (D).

Ces résultats ont clairement démontré que la protéine β -tubuline est probablement affectée par la toxicité induite par le HgCl_2 dans le Système Nerveux Central. La réduction de l'intensité globale de la β -tubuline est probablement due au HgCl_2 qui induit la dégénérescence des neurones plutôt que la mort cellulaire, le niveau d'intensité de la F-actine est demeurée inchangée par le HgCl_2 . (source canada)

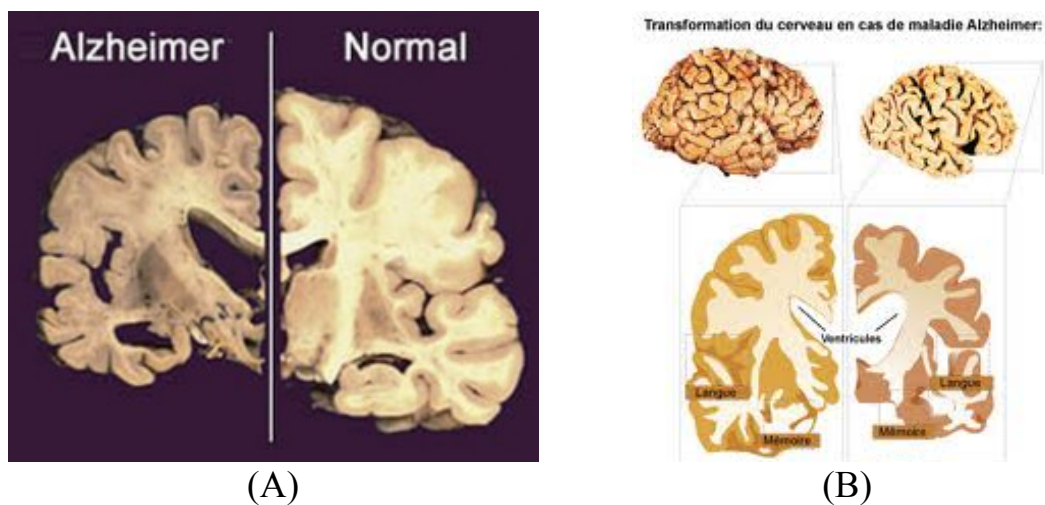


Figure11: Maladie d'Alzheimer (A) et Transformation du cerveau en cas de (B) (source canada)

II.2.5. Néphrotoxicité du mercure

En raison de leur rôle en tant qu'organes de filtration, les reins sont vulnérables aux attaques par une le mercure. En plus de leur fonction de filtration, les reins sont aussi métaboliquement actifs et procèdent une vaste oxydation, réduction, hydrolyse, et les réactions de conjugaison, avec des enzymes semblables à ceux présents dans le foie et autres tissus extrarénales impliqués dans ces réactions métaboliques.

L'exposition aux substances mercurielles peut induire des effets transitoires ou définitifs et concernant les structures glomérulaires, tubulaires ou même parfois le tissu interstitiel. Chaque substance est susceptible d'induire une néphrotoxicité par un mécanisme qui lui est propre. La lésion rénale survenant après une exposition à une dose toxique du mercure

inorganique (HgCl_2) serait probablement liée au fait que les reins accumulent plus de mercure que tout autre organe dans le corps .

Les composés organiques, tels le méthyle-mercure tendent à former des complexes avec les molécules contenant des thiols. En dépit de la stabilité thermodynamique des liaisons covalentes formées entre les ions mercuriques et les différentes molécules contenant des thiols dans la solution aqueuse, les caractéristiques de liaison entre les ions mercuriques et ces molécules contenant des thiols semblent être plus mobiles dans l'organisme. Par exemple, la plupart des ions mercuriques présents dans le plasma (juste après l'exposition au mercure minéral) sont liés aux protéines contenant des sulfhydryles, telles que l'albumine. Cependant, les ions Hg^{2+} liés aux protéines plasmatiques, juste après l'exposition au mercure minéral, ne restent pas assez longtemps attachés à ces protéines ; après quelques on observe une diminution rapide du mercure plasmatique et une absorption rapide au niveau des reins et du foie (Lau and Sarkar, 1979).

Le mercure ionisé Hg^{2+} s'accumule au niveau des tubules proximaux du rein et la zone superficielle de la médullaire externe(Calas,B et al ;2011). Lors de fortes expositions au mercure élémentaire ou inorganique, des tubulopathies dose-dépendantes et des glomérulonéphrites à dépôts extramembraneux de mécanisme immunotoxique ont été observées. Les atteintes tubulaires semblent survenir au-delà d'un certain seuil d'exposition. Généralement les manifestations rénales de l'exposition chronique au mercure métallique sont discrètes, associant une atteinte glomérulaire et tubulaire modérée. Beaucoup d'études ont montré que l'exposition à long terme au mercure, en particulier, la forme inorganique, peut endommager rénal qui pourrait induire des modifications des tissus glomérulaires et/ou tubulaires

Afin d'élucider les mécanismes responsables de l'insuffisance rénale aiguë induite par le HgCl_2 , on examine généralement l'expression de NOS b qui empêche la génération de NO dans le cortex. Les sites principaux d'expression ARNm et de protéines de NOS b sont les cellules MD et les cellules d'épithélium glomérulaire. Dans une expérience où des rats traités par le HgCl_2 (7.5 mg/kg) l'insuffisance rénale aiguë manifestée a été accompagnée d'une diminution de l'expression de NOS b comparativement aux témoins. Le NO de la MD peut diffuser dans les structures avoisinantes et

peut étendre ses effets locaux dans le mésangium extraglomérulaire, les capillaires glomérulaires et dans les cellules granuleuses produisant la rénine. (Denninger, J.W and Marletta M.A ;1999)

Les NO vasodilatateurs produite par NOS_b présent dans les cellules de MD participe à la régulation de l'hémodynamique glomérulaire par un effet feedback tubulo-glomérulaire (Yanagisawa ,H . ;et al 2002)

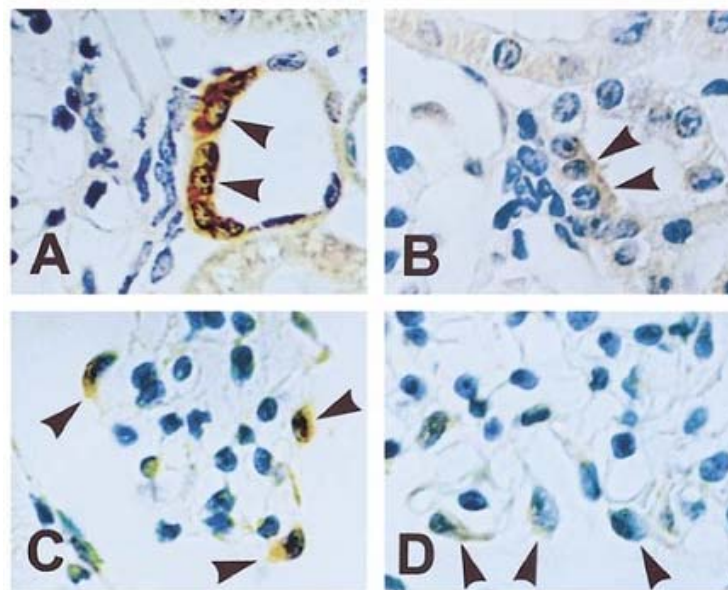


Figure 12 : Photomicrographes de la coloration immunohistochimique sur l'expression de NOS_b dans le cortex rénal des rats témoins (A et C) et rats traité par HgCl₂ (B et D) ; x400. (Yanagisawa ,H . ;et al 2002)

Dans la situation pathologique d'une tubulopathie, l'atteinte est généralement limitée à un segment du tube dans le cas de mercure. Les zones principales de l'accumulation rénale du mercure sont le cortex et la bande extérieure de la médullaire externe (Zalups and Lash 1994). En plus des preuves indiquant que les ions mercuriques sont absorbés au niveau de la membrane luminale des cellules tubulaires proximales, il y a d'autres preuves indiquant que les ions mercuriques sont également repris au niveau de la membrane baslatérale de ces cellules. Environ 40% de la dose de mercure inorganique est pris par la masse rénale des rats durant la première heure après l'injection*i.v.* d'une dose non-toxique de chlorure mercurique (Zalups,

1997). D'autres études indiquent qu'environ 40 à 60% de cette charge rénal en mercure peuvent être attribués à un mécanisme baslatéral. Ceci s'applique uniquement aux doses de mercure inorganique non-néphrotoxiques.

Une seule dose sous-cutanée de HgCl_2 (1,5 mg /kg) peu produire une nécrose(Verity and Brown ;1970). La nécrose tubulaire sévère est accompagnée avec une l'excrétion urinaire importante d'un certain nombre d'enzymes intracellulaires telles la lactate déshydrogénase (LDH), l'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT), et N-acétyl - D-glucosaminidase (NAG). L'excretion de la NAG est considéré comme biomarqueur précoce sensible aux atteintes cellulaire du tube rénal induite par le mercure et les métaux lourds (Zalups,R .K ;and Diamond ;1987). La nécrose est un mécanisme considéré comme une mort cellulaire désordonné qui survienne de façon aveugle, globale, par altérations plus ou moins rapides des différents constituants. C'est une perte irréversible de fonctions cellulaires altérées ; qui touche des groupes de cellules (Miura,K and Mori,R 1981).

L'injection d'une seule dose de HgCl_2 (4 mg/kg) à des rats entraîne une augmentation de la fragmentation de l'ADN rénale évaluée comme indice de l'apoptose, avant l'excrétion urinaire de la phosphatase alcaline (ALP) et des modifications morphologiques rénales évalués comme phénomènes nécrotiques (Homma /Takeda,S et al ;1999). L'apoptose induite par le mercure rénal parait également au site où le mercure est hautement distribué. Par conséquent, l'induction spécifique de l'apoptose et des lésions rénales par le mercure peut être attribuable à l'accumulation du métal. L'appoptose correspond à un processus physiologique normal se produisant durant le développement et dans divers tissus de l'organisme adulte qui permet l'élimination des cellules endommagées ou indésirables pour l'organisme.. Mais aussi l'apoptose peut signaler des situations physiopathologiques où les membranes mitochondriales perdent leur intégrité physique et fonctionnelle.

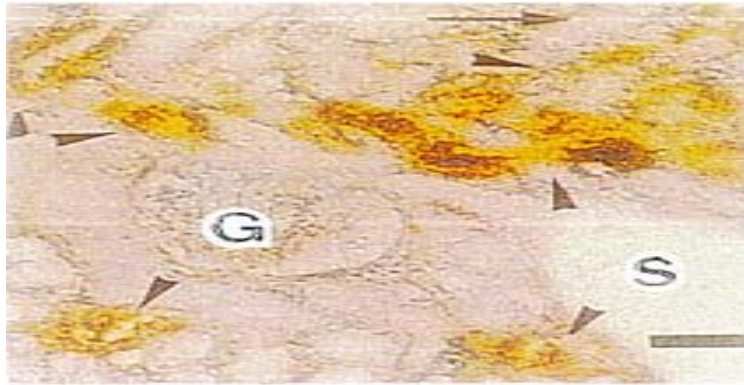


Figure 13 Répartition des cellules apoptotiques et du mercure dans le rein du rat exposé à HgCl_2 (4mg/kg). la méthode combinée de coloration TUNEL, G, glomérule, S, l'espace, flèche tube distal. (Homma /Takeda,S et al ;1999).

Plusieurs études ont démontré que le mercure inorganique interfère avec la fonction respiratoire mitochondriale et entraîne une production accrue du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) dans les mitochondries, en particulier au site II de couplage de la chaîne du transport des électrons. Ces résultats indiquent qu'un stress oxydant localisé dans les mitochondries peut être responsable de l'inhibition de divers procédés énergie dépendants en cellules épithéliales rénales. ont reporté que le mercure minéral a induit le flux de calcium des mitochondries, l'oxydation des nucléotides de pyridine, et une chute du potentiel de membrane.

L'affinité des ions mercuriques à se lier aux thiols suggère que la déplétion résultant des intracellulaires de thiols (particulièrement le glutathion) provoque directement, ou prédispose, les cellules tubulaires proximales au stress oxydant. En outre, il a été enregistré que d'autres antioxydants cellulaires tels l'acide ascorbique et la vitamine E, sont épuisés dans les reins des rats traités avec du HgCl_2 (Fukino et al, 1984). Il semble aussi que l'activité de plusieurs enzymes antioxydantes diminue nettement après l'exposition des rats aux doses néphrotoxiques de mercure. Par exemple, il a été signalé que l'administration du chlorure mercurique aux rats a entraînés la diminution de l'activité du superoxyde dismutase, de la catalase, de la glutathion peroxydase et de la glutathion bisulfure réductase dans le cortex rénal (Gstraunthaler et al., 1983).

Les données *in vitro* suggèrent que le stress oxydant induit par le mercure dans des mitochondries est un mécanisme important impliqué dans les

atteintes tubulaires rénales induites par le mercure. Les mitochondries isolées à partir d'un homogénats de cortex rénal des rats traités *in vivo* avec le chlorure mercurique ont manifesté une production de H₂O₂, une déplétion de GSH et une peroxydation lipidique très élevée. Ces résultats confirment les données *in vitro* et conduire à penser que le stress oxydatif induit par le mercure dans les mitochondries est un mécanisme important impliqué dans la lésion tubulaire rénale induite par le mercure (Lund, *et al.*, D. M.; 1993).

Le mercure inorganique induit également le flux des ions calcium des mitochondries rénales des rats *in vivo* et *in vitro*. Selon les données bibliographiques, les effets proéminents du mercure sur le statut du calcium mitochondriale puissent jouer un rôle important dans la néphropathie aiguë induite par le mercure. Smith *et al.* (1987) ont trouvé que le traitement des cellules tubulaires rénales de lapin avec des concentrations (2.5-10 µM) de mercure inorganique a provoqué une augmentation 2 à 10 fois plus de la teneur intracellulaire du calcium. Par contre, l'exposition des cellules à des concentrations plus élevées (25-100 µM) de mercure inorganique a produit une augmentation initiale rapide, 10 à 12 fois plus du calcium intracellulaire puis aux taux du calcium retourne rapidement à deux fois par rapport à celui des cellules contrôles. Ce retour est suivi ultérieurement d'une seconde augmentation graduelle de la teneur intracellulaire du calcium et qui dépendait de la présence du calcium extracellulaire. Cette augmentation en calcium intracellulaire a été accompagnée d'une cytotoxicité dépendante aussi de la présence du calcium extracellulaire.

Les membranes plasmiques cellulaires comprennent un grand nombre de protéines possédant des groupes sulfhydryliques qui sont nécessaires pour l'activité enzymatique et la structure membranaire (Rothstein, 1970). Parmi ces derniers l'ATPase (Na⁺⁺K⁺) - stimulée située sur la membrane basolatérale des cellules épithéliales dans les régions proximales et distales du néphron, et qui est inhibée par alkylation ou oxydation de son groupe sulfhydrylique. Anner *et al.* (1992) ont montré qu'un certains composés mercuriels tels le chlorure mercurique, le mersalyl, et l'acide *p*-mercuribenzène-sulfonique, inhibent potentiellement l'activité de l'ATPase en se liant à un site distinct de ceux auxquels les glycosides cardiaques (par exemple, digoxine et ouabaïne) se lient. Imesch *et al.* (1992) a prouvé que l'inactivation du (Na⁺⁺ K⁺)-ATPase

stimulée par le chlorure mercurique (0.1-100 μM) apparemment débloquent l'interaction entre les sous unités α - et le β - de la molécule d'ATPase, ainsi elle modifiant la sensibilité de l'enzyme aux médicaments extracellulaires, aux hormones, et aux anticorps.

Parmi les aquaporins trouvés dans les mammifères, excepté AQP4, tous sont susceptibles aux actions du mercure (Verkman, 1992). L'AQP1 est présent dans le tube contourné proximal, membre mince descendant de la boucle de Henle et vasa recta; AQP2 (canaux d'eau qui vasopressine-régulée), AQP3 et AQP4 se trouvent dans le tube (canalisation) collectant; AQP6 est trouvé dans la papille; et AQP7 est trouvé dans le tube contourné proximal. La liaison des ions mercuriques à ces aquaporins se résulte dans le blocus de leur fonction. Ce blocus est probablement l'un des mécanismes par lesquels les composés mercuriques, incluant les diurétiques mercurielles induisent le polyurée ou la diurèse. On pense que le blocus de la fonction des canaux d'eau est en dû à un changement critique dans la conformation de la protéine, qui se produit après la liaison du mercure au groupe sulfhydrylique d'un ou de plusieurs résidus cysteinyl dans cette protéine. Jusqu'à présent, il n'est pas clair si les interactions moléculaires qui se produisent entre les ions et les aquaporins mercuriques jouent un rôle mécanistique dans la néphropathie induite par les composés contenant du mercure.

II.2.6. Hépatotoxicité du mercure

Certaines études ont indiqué que l'intoxication par le HgCl_2 provoque une augmentation significative des hydroperoxydes lipidiques et du taux du MDA hépatiques représentant les principaux produits issus des radicaux libres favorisant la peroxydation lipidique des acides gras polyinsaturés (Huang, *et al.* 1996). L'augmentation observée des taux des peroxydes chez les rats traités avec le HgCl_2 reflète le stress oxydant pouvant affecter des organites de la cellule hépatiques. Les modifications histopathologiques du foie observées chez les rats intoxiqués par le HgCl_2 (Figure 14) peuvent être dues aux taux élevés des peroxydes (Bashandy *et al.*, 2011). D'autres études ont indiqué la déplétion significative du glutathion (GSH) chez les rats traités par le HgCl_2 . Le glutathion, comme capteur de mercure et antioxydant, joue un rôle spécifique en protégeant la cellule vis-à-vis la toxicité du mercure.

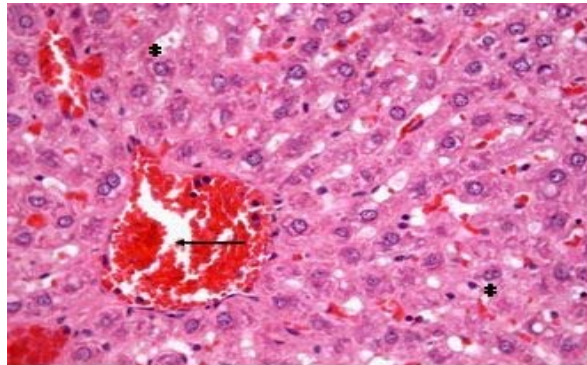


Figure 14. Tissu hépatique des rats traités par le HgCl_2 montrant une hémorragie du veine central (←) et une necrose (*), grossissement, X 400 (Bashandy *et al.*, 2011).

II.2.7. Génotoxicité du mercure

La génotoxicité du MeHg a été évaluée à travers de nombreux essais *in vitro* et *in vivo* dont les conclusions présentent certaines contradictions. Ainsi, il n'est pas mutagène dans les tests bactériens mais il induit, chez les eucaryotes, des effets clastogènes (cassures des brins d'ADN), des aberrations chromosomiques ainsi que des échanges de chromatides sœurs. Une corrélation entre l'incidence de micronoyaux dans les lymphocytes périphériques et les concentrations sanguines en mercure chez les pêcheurs mangeant de grandes quantités de poissons contaminés a été mise en évidence Franchi E, *et al.*, (1994) En Amazonie, une corrélation entre les concentrations capillaires en mercure (5 à 10 ppm) et une diminution de la prolifération des lymphocytes (baisse de l'indice mitotique) a également été démontrée (Amorim M *et al.* (2000) Les effets clastogènes du mercure ont été observés chez des lymphocytes de sujets ayant ingéré des poissons contaminés au méthylmercure. Cette étude, effectuée en 1974 dans une population suédoise consommant de grandes quantités de poissons, a révélé la présence de cassures de chromosomes, de fragments ou de chromosomes surnuméraires ainsi que l'absence de centromère. (Skerfving, 1974 and Déflora, 1994).

Les études de cancérogenèse ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des tumeurs rénales chez la souris mâle, la femelle n'étant pas affectée. Chez le rat, en revanche, aucune étude n'a permis de montrer un éventuel effet cancérogène du MeHg. Les résultats des études épidémiologiques sont actuellement insuffisants pour conclure quant à un éventuel effet cancérogène du mercure chez l'homme ([Boffeta P, et al \(1993\)](#)). Ainsi, l'examen des causes de décès de 334 habitants de Minamata n'a révélé aucune élévation du taux de mortalité par cancer chez les sujets exposés, même si un excès de mortalité par leucémie a été mis en évidence, sans qu'une corrélation avec l'exposition au MeHg n'ait pu être démontrée ([Amorim M et al \(1984\)](#).) [Kinjo Y, et al \(1996\)](#)).

Les travailleurs des usines de fabrication de fulminate de mercure ($\text{Hg}[\text{OCN}]_2$) affichaient une augmentation significative de l'incidence des aberrations chromosomiques et de micronoyaux dans les lymphocytes périphériques comparativement à des sujets témoins non exposés ([Anwar et Gabal, 1991](#)). Il n'y avait aucune corrélation entre les taux urinaires de mercure ou la durée de l'exposition et la fréquence accrue des effets; les auteurs de l'étude ont conclu que le mercure n'était peut-être pas l'agent clastogène dans le procédé de fabrication. Dans une étude menée par [Popescu et al. \(1979\)](#), 18 travailleurs exposés à un mélange de chlorure de mercure, de chlorure de méthylmercure et de chlorure d'éthylmercure affichaient des hausses significatives de fragments acentriques. [Barregard et al. \(1991\)](#) ont mis en lumière une corrélation entre l'exposition cumulative au mercure et l'induction de micronoyaux dans un groupe de travailleurs d'usines de chlore, ce qui évoque la possibilité d'un effet génotoxique. D'autres études n'ont pas observé d'effet génotoxique chez des travailleurs exposés à des vapeurs de mercure ([Mabille et al., 1984](#)).

II.2.8. Dosage et évaluation du mercure

Pour les intoxications par le mercure métal et inorganique le meilleur indicateur biologique de la dose interne du métal est le dosage de mercure total urinaire. Il permet d'apprécier une exposition ancienne et constante de plus de trois mois. En effet, les concentrations urinaires de mercure atteignent

un état d'équilibre en dix jours à six mois. Ce dosage est bien corrélé aux effets sur la santé. Pour une concentration inférieure à 50 µg/g créatinine, il n'y a pas d'atteinte clinique ou même physiologique. Le dosage du mercure plasmatique est aussi un bon indicateur de l'exposition aux dérivés inorganiques du mercure et il permet d'apprécier l'imprégnation récente. Son dosage est à privilégier dans les intoxications aiguës, la concentration du mercure dans le sang variant plus rapidement dans le sang que celle dans les urines. La mesure du mercure dans le sang total permet d'apprécier l'imprégnation récente mais son taux est très influencé par le mercure organique provenant de la consommation alimentaire

Les évaluations concernant le mercure salivaire sont insuffisantes pour le retenir comme un indicateur à utiliser en routine. Pour les intoxications par le mercure organique les dosages du mercure dans le sang total et dans les capillaires sont les meilleurs témoins de l'intensité de l'exposition et reflètent bien la charge corporelle; leur taux est bien corrélé au risque d'intoxication. Les premiers signes neurotoxiques apparaissent pour des concentrations de 200µg/L dans le sang et de 50 µg/g dans les capillaires ([Garnier 2000](#)).

Pour l'interprétation en population générale, la consommation des aliments contaminés doit être prise en compte. Le manque de données disponibles ne permet pas de proposer une valeur limite de référence.

II.2.9. Valeurs limites tolérables du mercure

Dans la population générale, où la consommation de poisson est généralement modérée, la concentration du mercure total sanguin ou dans le plasma doit être inférieure à 5µg/L et la concentration du mercure total urinaire doit être inférieure à 3µg/g de créatinine. En milieu professionnel, la concentration du mercure total sanguin ne doit pas dépasser 15µg/L en fin de poste et fin de semaine et la concentration en mercure total urinaire ne doit pas dépasser 50 µg/g de créatinine avant le début de prise de poste. Europe, la concentration limite de mercure total à ne pas dépasser dans les eaux destinées à la consommation humaine ne doit pas dépasser 1µg/L. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) proposent une dose hebdomadaire tolérable provisoire pour le MeHg à 1,6 µg/kg MeHg à de poids corporel maximum de mercure organique ([AFSSA, 2005](#))

III- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

III . Conclusion et recommandations

Il ressort de cette étude que les différentes formes du mercure peuvent provoquer une multitude d'effets toxiques chez l'homme, et ceci selon la forme spécifique de mercure, l'âge, la durée et le taux d'exposition à laquelle le sujet est exposé. Les études professionnelles ont prouvé que les principaux organes de cible de l'exposition à un taux élevé chronique au mercure élémentaire sont le rein et le système nerveux central.

À des taux environnemental appropriés ou inférieurs, le rein reste une cible potentielle pour les formes inorganiques de mercure, en particulier chlorure mercurique. Cependant, un seuil concernant la toxicité adverse du système nerveux central et du rein rénale chez les adultes a été suggéré qui est de l'ordre 25-30 du $\mu\text{g Hg}/\text{m}^3$ dans l'air des milieux professionnel équivalent approximativement à 35 $\mu\text{g Hg}/\text{g}$ créatinine, bien qu'il y ait études qui ont mentionné des modifications rénales mineures (protéinurie tubulaire rénale) à des taux allant de 5-10 $\mu\text{g Hg}/\text{g}$ créatinine.

Concernant le MeHg, qui touche le système nerveux central, l'exposition prénatale demeure la phase potentielle la plus critique.

Le consensus général est que l'exposition au mercure sous ses diverses formes devrait être réduite au minimum dans les milieux du travail.

Pour des expositions chroniques et constantes au mercure métal ou aux dérivés inorganiques, le dosage du mercure urinaire est un bon indicateur de la dose interne, alors que pour des expositions fluctuantes, le dosage du mercure plasmatique est à privilégier.

D'après cette étude, il nous a semblé utile de proposer les recommandations suivantes :

- L'interdiction de l'utilisation de composés organomercuriels pour l'enrobage de peintures et la fabrication des peintures.

- L'obligation de récupérer les déchets d'amalgames dentaires issus des cabinets dentaires et l'interdiction de commercialisation de thermomètres à mercure vise à réduire l'utilisation et le rejet de mercure dans l'environnement.

-Mettre des mesures techniques permettant la décontamination d'une zone de travail ou d'un ancien site pollué, peuvent être mises en œuvre afin de prévenir la contamination dans le temps : récupération du mercure répandu, transformation en composés non volatils, etc.

- ❖ En milieu professionnel, la conception d'adaptation des locaux permettant de limiter l'exposition aux vapeurs de mercure.
- ❖ limitation de la température des locaux à 18–20 °C,
- ❖ ventilation permanente avec évacuation au sol
- ❖ Piégeage et épuration des eaux usées
- ❖ interdiction de rejet aux égouts des déchets contenant du mercure.
- ❖ l'hygiène des salariés et le port d'équipement de protection (vêtement de travail, gants et bottes) permettent de limiter le risque d'exposition.

IV. RESUME

IV. Résumé

Récemment le souci s'est installé concernant les risques potentiels à la population humaine provenant des niveaux environnementaux actuels du mercure, d'où la protestation de plusieurs associations et organisations tels l'OMS réclamant l'élimination ou la réduction de l'utilisation du mercure dans la mesure du possible. Cette étude vise à actualiser notre compréhension concernant la toxicité induite par le mercure et concevoir les mécanismes impliqués dans l'absorption, les liaisons intracellulaires et le mode d'action du mercure. Le mercure entrant dans les tissus se distribue dans tous organites intracellulaires, noyau, lysosomes, mitochondrie. Lors de fortes expositions au mercure élémentaire ou inorganique, différentes formes de toxicité ont été observées. Les atteintes semblent survenir au-delà d'un certain seuil d'exposition. Généralement les manifestations cytotoxiques de l'exposition chronique au mercure inorganique sont discrètes. Ces effets seraient traduits par le stress oxydant, l'apoptose ou/et la nécrose.

La majorité des recherches, bien que limitées, suggère que les cibles potentielles de l'exposition environnementale à long terme au mercure soient semblables à ceux qui se produisent durant l'exposition professionnelle et qui comprennent les systèmes immunitaire, rénal, et cardio-vasculaires. Cependant, l'évidence suggère également que, en particulier dans le cas des composés organiques de mercure, l'organe le plus sensible à la toxicité est le système nerveux central, particulièrement surtout durant la période utérine et infantile dans l'utérus. Il s'avère également que les populations humaines qui ont consommé traditionnellement d'une manière excessive les produits de la mer ont plus de risque. Par contre l'ampleur du risque de la population globale pouvant résulter des taux d'exposition ambiante existants semble limitée. Cette constatation est basée sur un ensemble de données incomplètes, et donc le consensus général que l'exposition au mercure sous ses diverses formes devrait être réduite au minimum semble très justifié. Un certain nombre de domaines potentiels pour des recherches ultérieures sont

suggérés nécessaires pour le développement d'une évaluation des risques plus rigoureuse

Mots Clé : Mercure, Cytotoxicité, Pollution,

IV. Abstract

Recently concern has grown about the potential risks to the human population from current background environmental levels, leading bodies such as the World Health Organisation (WHO) to call for the reduction or, wherever possible, elimination of the use of mercury.

This study aims to bring up to date our comprehension concerning the toxicity induced by mercury and to design the mechanisms implied in absorption, the connections intracellular and the mode of action of mercury. Mercury entering cells is distributed in all intracellular organelles, nucleus, lysosomes, mitochondria. During strong exposures to elementary or inorganic mercury, various forms of toxicity are observed. It seems that alterations occur beyond of a certain threshold of exposure. Generally the cytotoxic manifestations of the chronic exposure to inorganic mercury are discrete. These effects would be manifested by oxidative stress, apoptosis or/et necroses.

The majority of researches suggest that the potential targets of long-term environmental exposure to mercury are similar to those occurring from occupational exposure including the immune, renal, and cardiovascular systems. However, the evidence also suggests that, particularly in the case of organic mercury compounds, the most sensitive endpoint is central nervous system toxicity, especially in relation to exposure during the in utero period and childhood. It also appears that those human populations which have traditionally consumed diets high in sea foods are at greatest risk. However, the extent of risk to the general population that may arise from existing environmental exposure levels appears limited. This observation is based on an incomplete dataset and therefore the general consensus view that exposure to mercury in its various forms should be minimised where practical, appears to be justified.

Keywords : Mercury, Cytotoxicity, Pollution,

الملخص

:

IIV-RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographique

- Tamashiro H, Akagi H, Araki M, Futatsuka M, Roht L. Causes of death
- Boffeta P, Merler E, Vainio H. Carcinogenicity of mercury and mercury compounds. Scand J Work Environ Health 1993; 19:1-7.
- Denninger, J.W.; Marletta, M.A.; (1999) guanylate cyclase and the
- Ohnesorge, 1982. (figure 6)
- Amorim M, Mergler D, Bahia M, Dubeau H, Miranda D, Lebel J et al.
- Cah Nutr Diet 1998 Decloitre F. La part des différents aliments dans
- Cedrola S, Guzzi G, Ferrari D, Gritti A, Vescovi AL, Pendergrass JC, La
- Environnement Canada. Biogéochimie. EC 2010-10-30; [En ligne]
[\(figure 3\)](http://www.ec.gc.ca/mercure-mercury/default.asp?lang=Fr&n=67E16201-1)
- Fonte J, Miklossy J, Atwood C, Martins R J Alzheimers Dis. 2001
- Franchi E, Loprieno G, Ballardini M, Petrozzi L, Migliore L. Cytogenetic
- Homma-Takeda
- Krauhs E, Little M, Kempf T, Hofer-Warbinek R, Ade W, Ponstingl H.
- Lamure et Brusset, 1962. (figure 5)
- Le vidéo : http://www.dailymotion.com/video/xbcsw3_effets-du-
- Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO, Zwiers H. Toxicology. 1995
- Miura, K., Mori, R.; (1981). Effects of Selenuim On Mercury –Induced
- Nakazawa et coll., 1975 ; Déflora et coll., 1994. (figure 7)
- Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, Stahelin HB, Herrmann M, Renard
- Pokorny B, Ribaric-Lasnik C (2002). Seasonal variability of mercury and heavy metals in roe deer (&DSUHROXV_FDSUHROXV) kidney. (QYLURQ__3ROOXW_117, 35-46..
- Skerfving, 1974, Déflora, 1994 (figure 8).
- source : radio-canada.ca (figure 10) - Colas, B.; Andujar, P.L Descatha, A.; (2011) Intoxication par le mercure la
- Zalups, R.K.; Diamond, G.L.; (1987). Virchows Arch . B Cell Pathol .
S.; Takenaka, Y.; Kumagai, Y.; Shimogo, N., (1999). Selective induction of
- Kinjo Y, Akiba S, Yamaguchi N, Mizuno S, Watanabe S, Wakamiya J
26;12(4):733-7

507.

-Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Le mercure des amalgames dentaires : actualisation des connaissances. Mise en place d'un réseau d'évaluation pluridisciplinaire. Recommandations. Paris, France, 2005 : 103 pages

and Environmental Safety,5,351-367.

-Anner BM, Moosmayer M and Imesch E (1992) Mercury blocks Na-K-ATPase by a ligand-dependent and reversible mechanism. Am J Physiol 262:F830–F836.

-Anwar, W.A. et M.S. Gabal (1991): Cytogenetic study in workers occupationally exposed to mercury fulminate. Mutagenesis 6:189-192
apoptosis of renal proximal tubular cells caused by inorganic

Apr;3(2):209-219.

-Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, al-Rawi NY, et al. Methylmercury poisoning in Iraq. Science 1973;181:230–41.

-Barregard, L., B. Hogstedt, A. Schutz, A. Karlsson, G. Sallsten et G. Thiringer. (1991): Effects of occupational exposure to mercury vapour on lymphocyte micronuclei. Scandinavian Journal of Work, Environment and Health 17: 263-268.

-Bashandy S. A., Alhazza I. M., El-Desoky G. E. and Al-Othman Z. A. (2011). Hepatoprotective and hypolipidemic effects of *Spirulina platensis* in rats administered mercuric chloride. African Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol. 5(2), pp. 175-182

-Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, et al. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. JAMA 2006; 295:1775–83.

-Boening, D. W. (2000): Ecological effects, transport, and fate of mercury; a general review. Chemosphere, vol. 40, 12, p. 1335-1351.

-Bonacker, D., Stoiber, T., Wang, M., Bohm, K.J., Prots, I., Unger, E., Thier, R., Bolt, H.M., Degen, G.H., 2004. Genotoxicity of inorganic mercury salts based on disturbed microtubule function. Arch. Toxicol. 78 (10), 575–583.

-Brookes, N., Kristt, D.A., 1989. Inhibition of amino acid transport and protein synthesis by HgCl₂ and methylmercury in astrocytes: selectivity and reversibility. J. Neurochem. 53, 1228–1237

- Camisa C, Taylor JS, Bernat Jr JR, Helm TN. Contact hypersensitivity to mercury in amalgam restorations may mimic oral lichen planus. *Cutis* 1999;63: 189–92.
- Cardenas, A., Roels, H., Bernard, A.M., Barbon, R., Buchet, J.P., Lauwerys, R.R., 1993. Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. I. Application to workers exposed to mercury vapour. *J. Ind. Med.* 50, 17–27.
- Cernichiari E, Brewer R, Myers GJ, Marsh DO, Lapham LW, Cox C, et al. Monitoring methylmercury during pregnancy: maternal hair predicts fetal brain exposure. *Neurotoxicology* 1995;16:705–10.
- Chapman LJ, Sauter SL, Henning RA, Dodson VN, Reddan WG, Matthews CG. Differences in frequency of finger tremor in otherwise asymptomatic mercury workers. *Br J Ind Med* 1990;47:838–43.
- Chavez E, Zazueta C, Osornio A, Holguin JA and Miranda ME (1991) Protective behavior of captopril on Hg¹¹ -induced toxicity on kidney mitochondria: In vivo and in vitro experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 256:385–390
- Clarkson T, Cox C, Davidson PW, Myers GJ. Mercury in fish. *Science* 1998;279:459–61.
- Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect* 2002;110 (Suppl 1):11–23.
- Clarkson, T., 1992. Mercury: major issues in environmental health. *Environ. Health Perspect.* 100, 31–38.
- Coccini, T., Randine, G., Candura, S.M., Nappi, R.E., Prockop, L.D., Manzo, L., 2000. Low level exposure to methylmercury modifies muscarinic cholinergic receptor binding characteristics in rat brain and lymphocytes: physiologic implications and new opportunities in biologic monitoring. *Environ. Health Perspect.* 108, 29–33.
- contamination in the Brazilian Amazon. *An Acad Bras Cienc* 2000; 72
- Cordier S, Garel M, Mandereau L, Morcel H, Doineau P, Gosme-Seguret S, et al. Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana. *Environ Res* 2002;89:1–11
- Cossa, D. (1994) Le mercure en milieu marin, le cas du littoral français dans le contexte d'une contamination à l'échelle planétaire. *Revue Equinoxe*, no 47-48, 1994.
- Cox C, Clarkson TW, Marsh DO, Amin-Zaki L, Tikriti S, Myers GG. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ Res* 1989;49:318–32.

- Cytogenetic damage related to low levels of methylmercury (4):497-498
- De Bont B, Lauwerys R, Govaerts H, Moulin D. Yellow mercuric oxide ointment and mercury intoxication. *Eur J Pediatr* 1986;145:217–8
- Environ Health* 1984; 54 (2):135-46.
- et al.* Cancer mortality in Minamata disease patients exposed to methylmercury. *Environ Health Perspect* 1984; 72:101-104.
- Farina .M, Avila Silva D.S, Batista J. da Rocha T., Aschner M. (2013). Metals, oxidative stress and neurodegeneration: A focus on iron, manganese and mercury. *Neurochemistry International* 62 (2013) 575–594
- Fonnum, F., Lock, E.A., 2004. The contributions of excitotoxicity, glutathione depletion and DNA repair in chemically induced injury to neurones: exemplified with toxic effects on cerebellar granule cells. *J. Neurochem.* 88 (3), 513–531.
- Friberg, I, and Vostal , G.F. (1972). Mercury in the environment a toxicological and epidemiological appraisal. Cleaveland chemical rubber CO, p-7
- Fuortes LJ, Weismann DN, Graeff ML, Bale Jr JF, Tannous R, Peters C. Immune thrombocytopenia and elemental mercury poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33: 449–55.
- Garnier R. Mercure. In: Bismuth C, et al, editors. *Toxicologie clinique*. Paris: Flammarion Médecine Science; 2000. p. 614–23.
- Garnier R. Mercure. In: Bismuth C, et al, editors. *Toxicologie clinique*. Paris: Flammarion Médecine Science; 2000. p. 614–23.
- Glinka, N., N. (1981). *Chimie général*. Tome II, p288-291. Edition Mir Moscou
- Goldwater, L.J., 1972. Mercury: a history of quicksilver. York Press.
- Goodnough, L.T., 2012. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis (CME). *Transfusion* 52, 1584–1592.
- Goyer, 1990; Kawada, 1995 : Kawada T. Indicators of renal effects of exposure to cadmium: N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and others. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 1995;37:69–73.)
- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. Cognitive performance of children prenatally exposed to “safe” levels of methylmercury. *Environ. Res.* 1998;77:165–72.
- Gstraunthaler, G ;Pfaller, w.,Kotanko,P;(1983).*Biochem Pharmacol* 1,32,2969,29
- Halliwell, B., 1994. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* 344, 721–724.

- Harada M. Intrauterine poisoning clinical and epidemiological studies and significance of the problem. Bull Inst Constitutional Med (Kumamoto University) 1976;25(Suppl.):1–59.
- Harada, M. (1995): Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. CRC Critical Reviews in Toxicology 1995; 25: 1-24
- Hua J, Pelletier L, Berlin M, Druet P. Autoimmune glomerulonephritis induced by mercury vapour exposure in the Brown Norway rat. Toxicology, 1993; 79 :119–29.
- Huang YL, Cheng SL, Lin TH (1996). Lipid peroxidation in rats administered with mercuric chloride Biol. Trace. Elem. Res., 52:193-246.
- Hursh JB, Clarkson TW, Miles EF, Goldsmith LA. Percutaneous absorption of mercury vapor by man. Arch Environ Health 1989;44:120 –7.
- Hussain, S., Atkinson, A., Thompson, S.J., Khan, A.T., 1999. Accumulation of mercury and its effect on antioxidant enzymes in brain, liver and kidneys of mice. J. Environ. Sci. Health B. 34 (4), 645–660
- IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. Lyon, France 1993 ;58 : 444 pages.
in Minamata disease :analysis of death certificates. Int Arch Occup Incl.Mol.Pathol,53,336-346.
- in vivo.environmental toxicology and Pharmacology ,7,179-187.
- James, S.J., Slikker III, W., Melnyk, S., New, E., Pogribna, M., Jernigan, S., 2005. Thimerosal neurotoxicity is associated with glutathione depletion: protection with glutathione precursors. Neurotoxicology 26 (1), 1–8.
- Kanerva L, Rantanen T, Aalto-Korte K, Estlander T, Hannuksela M, Harvima RJ, et al. A multicenter study of patch test reactions with dental screening series. Am J Contact Dermat 2001;12:83–7
- Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. Vet Hum Toxicol 1992, 34: 235–8.
- Kerper LE, Mokrzan EM, Clarkson TW, Ballatori N. Methylmercury efflux from brain capillary endothelial cells is modulated by intracellular glutathione but not ATP. Toxicol Appl Pharmacol 1996;141:526–31.
- Kim, S.H., Johnson, V.J., Sharma, R.P., 2002. Mercury inhibits nitric oxide production but activates proinflammatory cytokine expression in murine

macrophage: differential modulation of NF- κ B and p38 MAPK signaling pathways. *Nitric Oxide* 7 (1), 67–74.

l'exposition au plomb, au cadmium et au mercure en France 33:167–75
-Langworth S, Elinder CG, Sundquist KG, Vesterberg O. Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury. *Br J Ind Med* 1992; 49:394–401.

-Lau S and Sarkar B (1979) Inorganic mercury (II)-binding components in normal human blood serum. *J Toxicol Environ Health* 5:907–916.

-Lauwerys RR, Haufroid V, Hoet P, Lison D. Mercure. In: *Toxicologie industrielle et intoxication professionnelle*. Paris: Elsevier Masson; 2007. p. 309–63.

-Leong CC, Syed NI, Lorscheider FL Neuroreport. 2001 Mar

-Lund B-O, Miller DM and Woods JS (1991) Mercury-induced H₂O₂ production and lipid peroxidation in vitro in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 42 :181–S187.

-Lund B-O, Miller DM and Woods JS (1991) Mercury-induced H₂O₂ production and lipid peroxidation in vitro in rat kidney mitochondria. *Biochem Pharmacol* 42 :181–S187.

-Mabille, V., H. Roels, P. Jacquet, A. Léonard et RR. Lauwerys (1984): Cytogenetic examination of leukocytes of workers exposed to mercury vapour. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 53:257-260.

-Magos, L., 1967. Mercury–blood interaction and mercury uptake by the brain after vapor exposure. *Environ. Res.* 1, 323–337.

Mar 31;97(1-3):19-22.

-Mathieson, P.W., 1995. Mercury: god of TH2 cells. *Clin. Exp. Immunol.* 102 (2), 229–230.

-McKeown-Eyssen GE, Ruedy J, Neims A. Methyl mercury exposure in northern Quebec. II. Neurologic findings in children. *Am J Epidemiol* 1983;118:470–9

mercure-sur-les-neurones_news (figure9)

methylmercury through fish diet. *J Epidemiol* 1996; 6(3):134-8.

-Mitra, S., (1986). Mercury in the ecosystem, pp69-99

monitoring of fishermen with environmental mercury exposure. *Mutat*

-Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye C, Cernichiari E, Clarkson TW. Twentyseven years studying the human neurotoxicity of methylmercury exposure. *Environ Res* 2000;83:275–85

- Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003;361:1686–92.
- Nagy, I.Z., 2001. On the true role of oxygen free radicals in the living state, aging, and degenerative disorders. *Ann. NY* 928, 187–199
- NO/GMPC signaling pathway. *biochimie biophys Acta*,1411 ,334-350.
- Noor, R., Mittal, S., Iqbal, J., 2002. Superoxide dismutase applications and relevance to human diseases. *Med. Sci. Monit.* 8 (9), 210– 215.
- Olumide YM, Akinkugbe AO, Altraide D, Mohammed T, Ahamefule N, Ayanlowo S, et al. Complications of chronic use of skin lightening cosmetics. *Int J Dermatol* 2008;47: 344–53
- Organisation mondiale de la santé(OMS), (1977). *Le mercure*; 155pp.
- P, Brockhaus M, Hock C. *J Neurochem.* 2000 Jan;74(1):231-6 .
- Piikivi L, Hänninen H. Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. *Scand J Work Environ Health* 1989;15: 69–74.
- Popescu, H.I., L. Negru et L. Lancranjan (1979): Chromosome aberrations induced by occupational exposure to mercury. *Archives of Environmental Health* 1979; 34:461-463.
- Porta CAFASEB J. 2003 May;17(8):869-71. Epub 2003 Mar 28
- Proc Natl Acad Sci U S A. 1981 Jul;78(7):4156-60
- Programme des nations unies Pour l'environnement (PNUE) (2005). *Evaluation Mondiale Du Mercure Genève, Suisse Décembre 2002. Version française publiée en juin 2005*
- Renal Lesions and On Sebcellular Mercury Distribution *Ecotoxicology Res* 1994; 320 (1-2):23-9.
- revue de médecin interne ,32,416-424.
- Skerfving, S. (1974): Methylmercury exposure, mercury levels in blood and hair, and health status in Swedes consuming contaminated fish. *Toxicology* 1974;2:3-23.
- Skerfving, 1974, Déflora, 1994.
- Smith MW, Ambudkar IS, Phelps PC, Regec AL and Trump BF (1987) HgCl₂- induced changes in cytosolic Ca²⁺ of cultured rabbit renal tubular cells. *Biochim Biophys Acta* 931:130–142.
- Strenzke, N., Grabbe, J., Plath, K.E., Rohwer, J., Wolff, H.H., Gibbs, B.F., 2001. Mercuric chloride enhances immunoglobulin E-dependent mediator release from human basophils. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 174 (3), 257–263.

- Sumi, D., 2008. Biological effects of and responses to exposure to electrophilic environmental chemicals. *J. Health Sci.* 54, 6.
- Sundberg J, Ersson B, Lönnerdal B, Oskarsson A. Protein binding of mercury in milk and plasma from mice and man—a comparison between methylmercury and inorganic mercury. *Toxicology* 1999;137:169–84.
- Syversena T. and Parvinder, K. (2012). The toxicology of mercury and its compounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 26 (2012) 215– 226
- Taug C, Sanfilippo DJ, Rowens B, Szejda J, Hesse JL. Acute and chronic poisoning from residential exposures to elemental mercury—Michigan, 1989–1990. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:63–67.
- Testud F. Mercure. In: *Pathologie toxique professionnelle et [21]* Testud F. Mercure. In: *Pathologie toxique professionnelle et environnementale*. Paris: Eska; 2005. p. 239–51.
- Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD, Mao YX, Vance DE. Regional brain trace-element studies in Alzheimer’s disease. *Neurotoxicology* 1988;9:1–7
- Tsubaki T, Sato T. Mercury poisoning in Niigata. *Kango Gijutsu* 1966;12: 47–56.
- UNEP (United Nation Environment Programme) Chemicals. *Global Mercury Assessment*. Geneva, 2002. 266 pages.
- Urban P, Gobba F, Nerudová J, Lukás E, Cábellová Z, Cikrt M. Color discrimination impairment in workers exposed to mercury vapor. *Neurotoxicology* 2003;24:711–6.
- Verity and Brown;(1970).*Am.J;Path*,61,57.
- Weiss B, Clarkson TW, Simon W. Silent latency periods in methylmercury poisoning and in neurodegenerative disease. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (Suppl. 5):851–4.
- WHO, 2003: WHO, World Health Organization, CICAD 50. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. Geneva, Switzerland: IPCS, World Health organization; 2003.).
- World Health Organization, (WHO) International Programme on chemical Safety: Methylmercury. Vol. 101. Geneva, 1990.
- World Health Organization, (WHO). Elementary mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. *Concise International Chemical Assessment Document 50*. Geneva, 2003.

- World Health Organization. International Programme on chemical Safety: Inorganic mercury. Vol. 118. Geneva, 1991.
- Wright N, Yeoman WB, Carter GF. Massive oral ingestion of elemental mercury without poisoning. *Lancet* 1980;1:206.
- Zalpus, R.K., 2000. *Mol. interact. Mercury Kidney* 52 (1), 113–144.
- Zalups RK (1997) Enhanced renal outer medullary uptake of mercury associated with uninephrectomy: Implication of a luminal mechanism. *J Toxicol Environ Health* 50:173–194
- Zalups RK and Barfuss DW (1998 b) Participation of mercuric conjugates of cysteine, homocysteine, and N-acetylcysteine in mechanisms involved in the renal tubular uptake of inorganic mercury. *J Am Soc Nephrol* 9:551–561.

Présenté par: LALOUI RABAB
BRAHIMI OUAFIA

Thème: Cytotoxicité induite par le mercure

Résumé :

Récemment le souci s'est installé concernant les risques potentiels à la population humaine provenant des niveaux environnementaux actuels du mercure, d'où la protestation de plusieurs associations et organisations tels l'OMS réclamant l'élimination ou la réduction de l'utilisation du mercure dans la mesure du possible. Cette étude vise à actualiser notre compréhension concernant la toxicité induite par le mercure et concevoir les mécanismes impliqués dans l'absorption, les liaisons intracellulaires et le mode d'action du mercure. Le mercure entrant dans les tissus se distribue dans tous les organites intracellulaires, noyau, lysosomes, mitochondrie. Lors de fortes expositions au mercure élémentaire ou inorganique, différentes formes de toxicité ont été observées. Les atteintes semblent survenir au-delà d'un certain seuil d'exposition. Généralement les manifestations cytotoxiques de l'exposition chronique au mercure inorganique sont discrètes. Ces effets seraient traduits par le stress oxydant, l'apoptose ou/et la nécrose. La majorité des recherches, bien que limitées, suggère que les cibles potentielles de l'exposition environnementale à long terme au mercure soient semblables à celles qui se produisent durant l'exposition professionnelle et qui comprennent les systèmes immunitaire, rénal, et cardio-vasculaires. Cependant, l'évidence suggère également que, en particulier dans le cas des composés organiques de mercure, l'organe le plus sensible à la toxicité est le système nerveux central, particulièrement surtout durant la période utérine et infantile dans l'utérus. Il s'avère également que les populations humaines qui ont consommé traditionnellement d'une manière excessive les produits de la mer ont plus de risque. Par contre l'ampleur du risque de la population globale pouvant résulter des taux d'exposition ambiante existants semble limitée. Cette constatation est basée sur un ensemble de données incomplètes, et donc le consensus général que l'exposition au mercure sous ses diverses formes devrait être réduite au minimum semble très justifié. Un certain nombre de domaines potentiels pour des recherches ultérieures sont suggérés nécessaires pour le développement d'une évaluation des risques plus rigoureuse.

Mots clés : Mercure, Cytotoxicité, Pollution,

Rapporteur : Maned Ahmed