

THESE

présentée

A L'INSTITUT DES SCIENCES MEDICALES DE L'UNIVERSITE D'ALGER
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES MEDICALES

par

Madame Saliha BENALI Abdallah née ABAD
Pharmacien

Sujet : INTOXICATIONS PROFESSIONNELLES PAR LE PLOMB
ET LE MERCURE EN ALGERIE : EVALUATION DES
SEUILS D'EXPOSITIONS ET DES INDICES BIOLOGIQUES
D'IMPREGNATION

Soutenu le

A mon mari, pour sa patience et son soutien constant.

A Madame Le Professeur R. KRAD.

A mes filles.

Vous nous avez guidé dans l'apprentissage de notre
langue pendant toutes ces années avec beaucoup de
sollicitude et d'attention.

A mon père et à ma mère,
en témoignage de mon affection.

A tous les miens.

Th. 61-215

A Monsieur Le Professeur M. DRIF

A Madame Le Professeur R. MERAD,

Vous nous avez guidé dans l'apprentissage de notre travail pendant toutes ces années avec beaucoup de sollicitude et d'amitié.

Puisse ce travail, que vous avez inspiré et suivi, être le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Depuis la création il y a quelques années de Comité National pour l'Environnement
réfléchissant la préoccupation de notre pays ainsi aux diverses formes de pollution
entraînées par la vie moderne, notre laboratoire fut chargé de étudier les
produits toxiques présentant un danger potentiel aussi bien pour l'homme qui y
est en contact que pour son environnement.

L'étude de ces facteurs de risque est essentiellement pour but de mieux
comprendre les pathologies liées et de définir les mesures susceptibles d'en
réduire la survenue.

A Monsieur Le Professeur M. DRIF,

Cette étude des conditions de vie qui lui sont associées, s'inscrit dans une perspective
directe d'amélioration de la santé des travailleurs, ces problèmes en
particulier ceux de l'industrie sont au cœur de vos préoccupations.

L'intérêt et l'accueil bienveillant que nous avons
toujours trouvé auprès de vous, nous ont permis
d'évoluer avec aisance dans votre service.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond
respect.

C'est dans ce sens que nous avons voulu déterminer la présence de substances
ou de quelques entreprises industrielles utilisant les produits
notamment qu'est le plus pour définir le degré de gravité de risques liés
à ces substances.

L'intérêt de l'étude de ces substances réside plus dans les formes moyennes
qui sont bien connues, mais dans le déplacement par des effets subtils des formes
dynamiques de la matière pour les exister avant que ne s'installent les
troubles irréversibles.

C'est la valeur diagnostique de ces déplacements toxic que l'on s'est attaché à
définir dans ce travail, certains au-delà de quelques symptômes mais d'origine
fait effet. Ces points sensibles et les plus importants.

Les 5 enquêtes que nous avons entreprises sont loin de révéler les différentes
écologies possibles, plus d'une certaine de sources d'exposition de plus
après être recensées dans le monde, mais elles présentent tout de même un certain
intérêt dans notre pays et pour la première fois une liste de substances sans
l'existence de la médecine du travail doit permettre un meilleur contrôle
sanitaire.

Depuis la création il y a quelques années du Comité National pour l'Environnement reflétant la préoccupation de notre pays quant aux diverses formes de pollution entraînées par la vie moderne, notre laboratoire fut chargé de recenser les produits toxiques présentant un danger potentiel aussi bien pour l'homme qui y est en contact que pour son environnement.

L'étude de ces facteurs de risque ont essentiellement pour but de mieux comprendre les pathologies étudiées et de définir les mesures susceptibles d'en prévenir la survenue.

Cette étude des détériorations de la santé provoquées par l'activité laborieuse et les conditions de vie qui lui sont associées, s'inscrit dans une perspective directe d'amélioration de la santé des travailleurs; ces travailleurs en particulier ceux de l'industrie sont en effet de véritables sentinelles des méfaits potentiels des activités professionnelles et on ne peut qu'insister sur l'intérêt de développer des systèmes de toxicovigilance et accorder une priorité aux informations épidémiologiques qui restent les plus pertinentes pour faire avancer la connaissance des maladies professionnelles.

C'est dans ce sens que nous avons voulu déterminer la prévalence du saturnisme au sein de quelques entreprises nationales utilisant toutes ce toxique redoutable qu'est le plomb pour définir le degré de gravité du risque lié à ces activités.

L'intérêt de l'étude du saturnisme ne réside plus dans les formes majeures qui sont bien connues, mais dans le dépistage par des tests sensibles des formes infracliniques de la maladie pour les traiter avant que ne s'installent les troubles irréversibles.

C'est la valeur diagnostique de ces différents tests que l'on s'est attaché à définir dans ce travail, valeurs au-delà desquelles apparaissent dans l'organisme les effets les plus subtils et les plus insidieux.

Les 5 enquêtes que nous avons entreprises sont loin de refléter les différentes étiologies possibles, plus d'une centaine de sources d'exposition au plomb ayant été recensées dans le monde, mais elles présentent tout de même un certain intérêt dans notre pays où pour la première fois une aide au diagnostic dans l'exercice de la médecine du travail doit permettre un meilleur contrôle sanitaire.

Un autre toxique minéral, le mercure tout aussi redoutable par sa nocivité, et son action sur l'environnement écologique tristement célèbre par les dégâts de Minamata a retenu notre attention puisque nous possédons d'excellents bassins miniers dans la région de AZZABA, dans l'Est algérien.

La même méthodologie épidémiologique a été utilisée au niveau de l'usine d'extraction de mercure, ce qui nous a fourni des éléments de connaissance nous permettant de mieux cerner les facteurs directement incriminés dans l'étiologie de cette pathologie.

C'est ainsi que les taux élevés de Hg observés aussi bien chez l'ouvrier que dans son environnement, nous ont permis de signaler une exposition et une contamination excessive à ce métal de façon à limiter les risques pathologiques et les signes de pollution qui en découlent.

Notre travail a été axé sur une surveillance biologique par la mise en évidence d'éventuelles perturbations et sur une surveillance toxicologique par la mesure de la concentration du mercure dans les liquides biologiques de groupes de personnes identiquement exposés en vue de diminuer l'importance du facteur personnel de métabolisme.

Pour chacun des toxiques étudiés, nous avons estimé utile de faire une mise au point théorique importante, beaucoup de données concernant les modèles de métabolisme, les relations exposition-effets sur la santé ou la recherche d'indicateurs biologiques fiables n'étant pas encore complètement élucidés.

Une autre partie est consacrée à l'exposé de nos résultats et aux conclusions pratiques souhaitables dans la surveillance des sujets exposés au plomb et au mercure, l'essentiel étant dans la prévention de ces intoxications par l'utilisation de mesures adéquates d'automatisation des postes dangereux, de réduction des concentrations atmosphériques au niveau des limites admissibles et des règles strictes d'hygiène collective et individuelle.

LE PLOMB

PLAN DE TRAVAIL

CHAPITRE I : SOURCES ET VOIES D'EXPOSITION

- 1 - Rappel des propriétés fondamentales
- 2 - Sources et voies d'exposition.

CHAPITRE II : CINETIQUE DU PLOMB DANS L'ORGANISME

CHAPITRE III : MECANISMES D'ACTION TOXIQUE

- 1 - Rappel physio-pathologique
- 2 - Mode d'action toxique du plomb
 - 2.1. - Effets sur le système hématopoïétique
 - 2.2. - Effets sur le système nerveux
 - 2.3. - Effets sur le rein
 - 2.4. - Effets sur le tractus gastro-intestinal
 - 2.5. - Effets cytotoxiques

CHAPITRE IV : SYMPTOMES CLINIQUES ET MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

- 1 - Phase d'imprégnation
 - 1.1. - Tests d'exposition
 - 1.2. - Tests d'action toxique
- 2 - Phase d'intoxication franche
- 3 - Phase d'imprégnation ancienne

CHAPITRE V : TRAITEMENT ET PREVENTION

- 1 - Traitement épurateur
- 2 - Prévention médicale

CHAPITRE VI : PROTOCOLE DE TRAVAIL

1 - Choix de la population

2 - Méthodologie analytique

2.1. - Bilan biologique

2.2. - Examen hématologique

2.3. - Tests toxicologiques

CHAPITRE VII : RESULTATS DES ENQUETES EPIDEMIOLOGIQUES

1 - Première enquête : peintres

2 - Deuxième enquête : imprimeurs

3 - Troisième enquête : éthyleurs

4 - Quatrième enquête : ouvriers "SONELEC"

5 - Cinquième enquête : fondeurs de plomb "SNS"

CHAPITRE VIII : CONCLUSIONS GENERALES

1 - Comparaison de l'exposition dans les différentes entreprises

2 - Effets biologiques produits en fonction de la plombémie

3 - Conséquences pratiques dans la surveillance du saturnisme

4 - Propositions

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

INTRODUCTION

Chez les anciens chaldéens, le père des Dieux SATURNE, servait de symbole pour désigner le plus vieux des métaux, le plomb. C'est ce symbole qui a donné le nom de "saturnisme" à l'intoxication par le plomb, connue depuis la plus haute antiquité.

La découverte de l'imprimerie en caractères moulés et mobiles (Dirk MARTENS, AALST 1446-1534) fut un des premiers progrès techniques de l'ère moderne qui amena une utilisation sans cesse croissante du plomb.

En dehors des opérations d'extraction minière, les différents processus de fabrication faisant usage de plomb sont les suivants :

- les fonderies produisant du plomb par le concassage et le broyage des pièces métalliques,
- les industries de récupération des vieux métaux,
- la plomberie industrielle où le plomb est employé dans les canalisations d'eau et de gaz de ville (découpage, soudures),
- la fabrication des accumulateurs électriques et des câbles,
- divers procédés où le plomb est incorporé dans les peintures, les produits phytosanitaires, les matières plastiques, les matériaux insonorisants et antivibratoires, les additifs aux essences, etc...

Ceci pose le problème de l'exposition industrielle, essentiellement par inhalation des ouvriers en contact avec le plomb au cours de ces différentes opérations, et du dépistage, par des tests sensibles, des formes infracliniques de la maladie, avant que ne s'installent les troubles irréversibles.

Au cours de ces dernières années, l'intérêt des toxicologues pour le plomb a considérablement augmenté en raison des multiples pollutions dues aux conditions techniques de la vie moderne. Actuellement, le plomb est un des éléments les plus répandus dans notre environnement.

- L'air que nous respirons est contaminé par le plomb par les rejets de l'industrie ou par les gaz d'échappement des véhicules à moteur,
- L'eau de distribution peut également être chargée en plomb lorsqu'elle est douce et agressive et distribuée par des canalisations en plomb,
- Les aliments et boissons que nous ingérons peuvent être contaminés par le plomb au cours de leur préparation industrielle (conserves, jus de fruits en boîtes),
- Enfin, les ustensiles ménagers et les jouets peuvent être une source de plomb.

Ce sont ces données préoccupantes au plan de l'hygiène industrielle et de l'environnement qui ont fait écrire par HAMMOND en 1966, en exergue d'une revue générale consacrée au plomb (84) : "L'intoxication par le plomb, un vieux problème avec une nouvelle dimension".

11.1. - Environnement général

a) cycle du plomb

b) origine du plomb environnemental

c) transfert vers l'homme

11.2. - Environnement professionnel

SOURCES ET VOIES D'EXPOSITION

CHAPITRE I

SOURCES ET VOIES D'EXPOSITION

Les principales propriétés physico-chimiques du plomb conditionnent ses emplois et sa toxicité.

A l'état naturel, le plomb se trouve généralement sous forme de sulfure de plomb, symbole Pb, n. A. 207.

I - RAPPEL DES PROPRIETES FONDAMENTALES

I.1. - Propriétés physico - chimiques

I.2. - Toxicité

II - SOURCES ET VOIES D'EXPOSITION

II.1. - Environnement général

- a) cycle du plomb
- b) origines du plomb environnemental
- c) transfert vers l'homme

II.2. - Environnement professionnel

Elle dépend de la concentration et surtout de la solubilité du produit qui est ingéré. Il y a lieu de distinguer les composés inorganiques des composés organiques, ces derniers étant beaucoup plus toxiques et ayant une action beaucoup plus marquée sur le système nerveux.

SOURCES ET VOIES D'EXPOSITION

I - RAPPEL DES PROPRIETES FONDAMENTALES

=====

I.1. - Propriétés physico-chimiques : Le plomb, symbole : Pb
M. A. : 207

Les principales propriétés physico-chimiques du plomb conditionnent ses emplois et sa toxicité.

À l'état naturel, le plomb se trouve généralement sous forme de sulfure de plomb ou galène : PbS . C'est un métal lourd, gris-bleu, malléable, à bas point de fusion (+ 327 °C), résistant bien à l'action corrosive des acides, ce qui lui donne des qualités mécaniques exceptionnelles et permet sa grande utilisation dans l'industrie.

Sa volatilité qui commence au dessus de 550°C est responsable de la formation de fines poussières de plomb oxydé.

Le plomb peut être incorporé à d'autres métaux pour améliorer leurs propriétés mécaniques ou chimiques (étain, antimoine) et former des alliages.

Les composés inorganiques et organiques du plomb sont très nombreux, mais les plus employés sont les oxydes et les sels inorganiques et les plomb-alcoyls organiques.

I.2. - Toxicité

Elle dépend de la concentration et surtout de la solubilité du produit qui conditionne la pénétration dans le sang. Il y a lieu de distinguer les composés minéraux des composés organiques, ces derniers étant beaucoup plus toxiques et ayant une action beaucoup plus marquée sur le système nerveux.

II - SOURCES ET VOIES D'EXPOSITION

* Les composés minéraux toxiques sont :

- les oxydes de plomb :

- a) . le protoxyde, PbO ou litharge
- . le dioxyde PbO_2 ou oxyde puce
- . le tétraoxyde Pb_3O_4 ou minium

- les sels de plomb, le plus souvent colorés :

- . le sous carbonate ou ceruse
- . le chlorure ou jaune de Turner
- . l'antimoniate ou jaune de Naples
- . le chromate ou jaune de chrome
- . le sulfate blanc ou blanc de Mulhouse.

- d'autres sels, les arseniates, les stearates, les acétates (eau blanche) ont des emplois divers en agriculture, dans l'industrie chimique ou pharmaceutique.

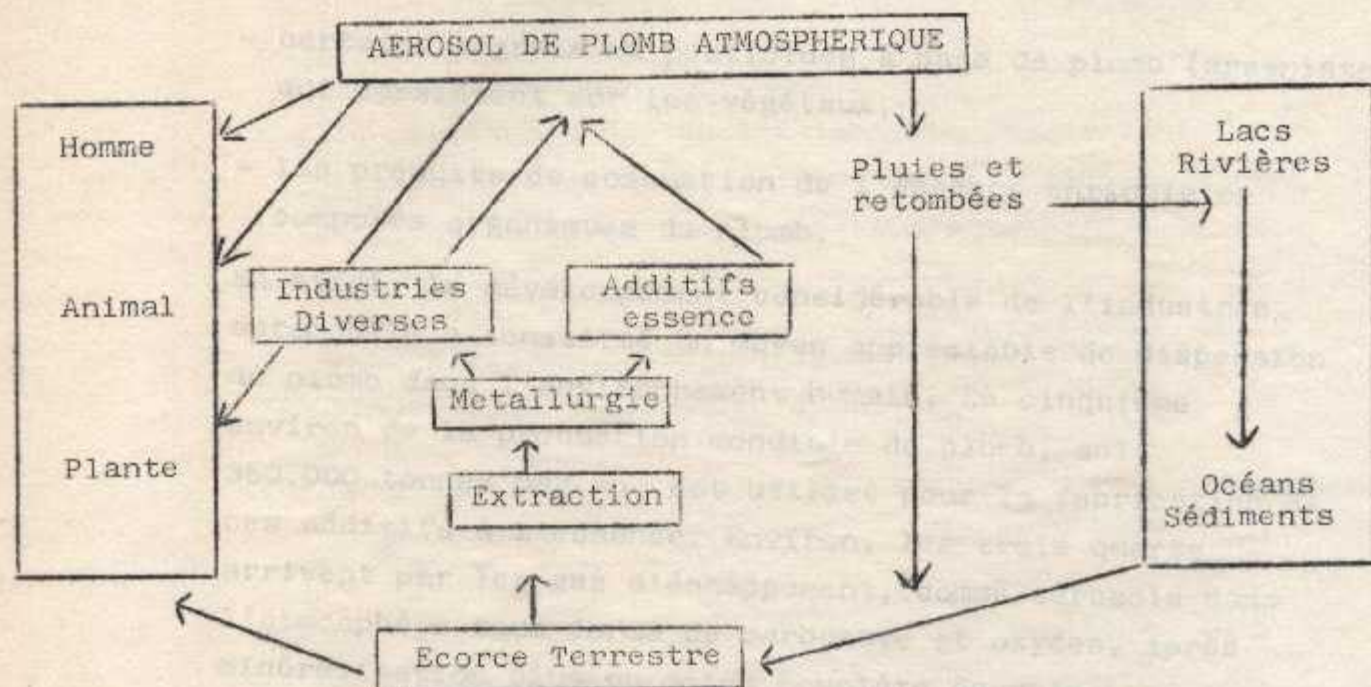
* Les dérivés organiques tels que le plomb tetraethyl et le plomb tetramethyl utilisés comme antidétonants dans les carburants, présentent une toxicité propre due à la présence de la composante organique, tandis que le risque associé à l'élément saturnin se situe surtout au niveau de l'environnement (181).

... jet de traite-
ments industriels sont incluses dans l'eau, ainsi en est-il
de la galène (sulfure de plomb), de la cerusite (carbonate),
de l'anglesite (sulfate) et de la pyromorphite (chloro-
phosphate). Le plomb est transféré... l'homme au cours des
opérations de traitement, de transformation et d'utilisation.
Dans les phases naturelles des systèmes naturels, sa faible so-
lubilité est à l'origine de l'accumulation de ce métal dans
les sites où l'homme l'introduit.

II - SOURCES ET VOIES D'EXPOSITION

II.1. - Environnement général

a) cycle du plomb



SCHEMA 1 : D'après IMPENS.R (95)

Les formes naturelles du plomb qui font l'objet de traitements industriels sont insolubles dans l'eau, ainsi en est-il de la galène (sulfure de plomb), de la cerusite (carbonate), de l'anglesite (sulfate) et de la pyromorphite (chloro-phosphate). Le plomb est transféré à l'homme au cours des opérations de traitement, de transformation et d'utilisation. Dans les phases aqueuses des systèmes naturels, sa faible solubilité est à l'origine de l'accumulation de ce métal dans les milieux où l'homme l'introduit.

b) origines du plomb environnemental

Elles sont diverses ; ce sont :

- les émissions industrielles par la dispersion des poussières de minerais dans l'atmosphère et par les effluents de ces mêmes industries,
- certains engrais et pesticides à base de plomb (arseniate) qui persistent sur les végétaux,
- les produits de combustion de l'essence enrichie en composés organiques du plomb.

En effet, le développement considérable de l'industrie automobile a constitué un moyen appréciable de dispersion du plomb dans l'environnement humain. Le cinquième environ de la production mondiale de plomb, soit 350.000 tonnes par an, est utilisé pour la fabrication de ces additifs à l'essence. Environ, les trois quarts arrivent par les gaz d'échappement, comme aérosols dans l'atmosphère sous forme de carbonate et oxydes, après minéralisation plus ou moins complète dans les chambres de combustion des moteurs.

c) transfert vers l'homme

L'impact sur l'homme résultant des utilisations du plomb peut se produire à partir de trois sources (66) :

- l'inhalation est une source potentielle mais faible si l'on considère en zone urbaine des concentrations atmosphériques de 1 à 2 microgrammes par mètre cube

(zone non urbaine inférieure à 0,5 microgramme/m³ (182) et l'inhalation étant de 15 m³ par jour, cela représente 15 à 30 microgrammes de plomb inhalé par jour.

La fraction du plomb inhalée, déposée dans les voies respiratoires est de 60 %. La rétention des particules au niveau de l'alvéole, donc l'absorption pulmonaire, dépend de 3 facteurs :

- 1 - la taille des particules inhalées (88) : seules les particules d'un diamètre moyen inférieur à cinq microns (5 μ) ont des chances d'atteindre l'alvéole pulmonaire.
- 2 - la ventilation lorsqu'elle est augmentée ou réduite conditionne la quantité inhalée.
- 3 - la solubilité du composé qui conditionne la pénétration dans le sang (106).

Ces différents facteurs expliquent que seulement 40 % du plomb inhalé passe dans la circulation systémique, soit environ 12 microgrammes/jour (117, 108). Les particules de diamètre supérieur à 5 microns et déposées au niveau des voies respiratoires supérieures sont remontées par le tapis mucociliaire puis dégluties. Elles subissent de ce fait une détoxification analogue à celle du plomb d'origine alimentaire (26).

- l'ingestion d'eau : la présence de plomb en quantité excessive dans certaines eaux potables provient d'une corrosion plus ou moins importante de canalisations en plomb.

d'imprégnation osseuse chez le jeune enfant (Phénomène PICA aux U.S.A.).

La vitesse de dissolution du plomb dépend des propriétés chimiques de l'eau (eau douce et acide), de sa température (maximum de corrosion vers 60°), de l'état des canalisations et de la durée de séjour dans ces dernières.

Mais en dehors de ces cas particuliers, le plomb présent dans l'eau n'est pas une source importante pour l'homme, environ 20 à 80 microgrammes par jour dont 10 % seulement sont absorbés par le tractus digestif, ce qui représente un apport journalier de 2 à 8 microgrammes/jour.

- l'alimentation est la source principale de contamination chez l'homme, lors de la consommation de végétaux souillés par un pesticide (arséniate de plomb) ou de conserves.

Les emballages métalliques utilisés pour les conserves comportent une soudure transversale au niveau du sertissage de la partie cylindrique constituée par du plomb.

Il peut en résulter lors de la coulée du métal, une contamination interne des aliments à réaction acide (jus de fruit) lors de la conservation. L'utilisation de matériel culinaire, poteries et céramiques colorées par des émaux plombifères peut être à l'origine de l'absorption journalière de quantités anormales de plomb, quand on sait que de nos jours, la fabrication artisanale connaît un regain de développement. La consommation régulière de vin capsulé dans certains pays, peut être à l'origine d'un crypto-saturnisme (186). Enfin, le plomb utilisé fréquemment dans les pigments et peintures des jouets et crayons de couleurs (94) constitue un danger d'imprégnation saturnine chez le jeune enfant (Phénomène PICA aux U.S.A).

- absorption digestive du plomb : on sait depuis longtemps longtemps (107) que chez l'adulte, la pénétration du plomb ionisé à travers la membrane intestinale est relativement faible, de 5 à 10% (150) et qu'elle est encore diminuée en présence de calcium qui, par ses propriétés chimiques voisines, se comporte comme un antagoniste : un phénomène d'inhibition compétitive sur les sites de liaison de la cellule de la muqueuse intestinale, interviendrait (109). D'autres hypothèses comme la perturbation d'un système actif de transport où intervient la vitamine D, et la formation avec le phosphore d'un phosphate de plomb insoluble, ont été suggérées (170).

Cette absorption intestinale est également influencée par l'état de réplétion gastrique et surtout par la solubilité des composés qui peut être plus ou moins modifiée par le suc gastrique (103).

Chez l'enfant, le coefficient d'absorption intestinale est plus élevé que chez l'adulte, jusqu'à 40 %.

Des travaux de KOSTIAL et Coll. (110) en 1971 sur le rat nouveau-né, et de WILLES et Coll. (197) chez le singe, ont trouvé des pourcentages d'absorption plus élevés. Après les travaux d'ALEXANDER (7), il est désormais reconnu une sensibilité plus grande de l'enfant vis à vis de l'imprégnation par le plomb.

- l'ingestion d'aliments conduit à un apport journalier de 200 à 300 microgrammes de plomb, dont 10 % seulement sont absorbés par le tube digestif (20 à 30 microgrammes par jour chez l'adulte).

L'ensemble de ces chiffres est repris dans le Schéma III.

II.2. - Environnement professionnel

Quoique le risque professionnel d'imprégnation par le plomb soit connu depuis longtemps, le saturnisme est encore au premier rang quant au nombre des intoxications professionnelles reconnues. Mais l'apparition de contrôles obligatoires en médecine du travail a fait que l'incidence et la gravité du saturnisme ont sensiblement décréu au cours de ces dernières années. Il reste toutefois, beaucoup à faire pour éliminer cette affection en tant que maladie professionnelle surtout au niveau des entreprises dépourvues d'un programme d'hygiène industrielle convenable ou dont la mise en oeuvre est trop difficile, comme c'est le cas pour celles dont nous nous sommes occupés (124, 125). Le plomb ayant de multiples applications, nous ne citerons que les principales (11, 61, 91, 116).

- 1 - Mines de plomb et de zinc dont les minerais sont étroitement liés,
- 2 - Métallurgie du plomb : le plomb liquide est coulé en lingots qui passent ensuite au laminoir pour la fabrication de feuilles de plomb, tuyaux, etc... On utilise à la fois du plomb provenant du minerai et du plomb récupéré de batteries usées (118),
- 3 - Fabrication de munitions (plomb de chasse),
- 4 - Fabrique d'accumulateurs (batterie plomb-acier); le plomb entre pour 70 % dans le poids d'une batterie,
- 5 - Certains sels et oxydes de plomb sont utilisés comme pigments dans les peintures, vernis, émaux et comme adjuvants dans les matières plastiques (14) :
 - . le sous carbonate (ceruse) ou blanc de plomb.
 - . le sulfate ou blanc de Mulhouse.

- 11 - le chromate ou jaune de chrome.
 - 12 - l'antimoniate ou jaune de Naples.
 - 13 - l'oxychlorure ou jaune de Cassel.
 - 14 - le monoxyde ou Litharge.
 - 15 - le tetraoxyde ou minium, peinture anti-rouille dont l'application au pistolet représente une source de contamination.
 - 16 - le stearate, stabilisant dans les matières plastiques, a vu son emploi se réduire considérablement après avoir donné lieu à des intoxications importantes.
- 6 - Utilisation du plomb et de ses alliages pour les soudures (plomb-étain) et les caractères d'imprimerie (plomb-antimoine). Le plomb et ses alliages sont fondus puis coulés dans des moules. Même s'il n'entraîne pas une production de vapeurs lors de la fonte (température inférieure à 500°C), le plomb fondu s'oxyde rapidement en surface et émet une quantité importante de fines poussières. Ainsi, la manipulation d'alliages constitue une source d'exposition au plomb,
- 7 - Fabrication d'insecticides : arseniate de plomb dont l'utilisation présente un risque d'intoxication par le plomb et l'arsenic,
- 8 - Production d'écrans anti-radiations, de barrières anti-bruit et anti-vibratoires,
- 9 - Dans les câbleries, le plomb sert à recouvrir les câbles d'un métal résistant à la corrosion et flexible,
- 10 - Soudures et découpage au chalumeau de pièces métalliques à base de plomb ou peintes au plomb : charpentes métalliques, bateaux,

11 - Industrie automobile : utilisation de lubrifiants (au naphténate de plomb), fabrication et emploi de produits organiques volatils (plomb tétraethyl).

Même si les précautions d'hygiène en vigueur dans les industries (équipement sanitaire, réfectoire séparé du lieu de travail) suffisent en général pour prévenir l'ingestion de quantités toxiques de plomb, la prévention de la contamination de l'atmosphère de travail est plus difficile à réaliser. Il n'est donc pas étonnant que les intoxications professionnelles résultent principalement de l'inhalation de vapeurs, fumées et poussières plombifères (42).

C'est donc la voie respiratoire qui est la plus importante lors d'expositions industrielles au plomb, surtout lorsqu'on sait qu'environ 40 % des composés du plomb retenus dans les poumons sont absorbés, tandis que les mêmes composés ingérés sont presque entièrement éliminés par les fécès, 10 % seulement étant absorbés par le tube digestif (141).

La voie cutanée est importante pour les dérivés organiques du plomb, très liposolubles : plomb-alcoyls, naphténate et stearate de plomb.

CINETIQUE DU PLOMB DANS L'ORGANISME

C H A P I T R E I I

CINETIQUE DU PLOMB DANS L'ORGANISME

1 - TRANSPORT

1 - TRANSPORT

2 - DISTRIBUTION ET STOCKAGE

3 - ELIMINATION

Le plomb plasmatique représente environ 10 % de son stock total. Il est d'une part lié aux protéines plasmatiques riches en soufre, et, d'autre part sous forme diffusible qui est à l'origine des échanges entre les différents compartiments de l'organisme (Schéma II).

CINETIQUE DU PLOMB DANS L'ORGANISME

Le métabolisme du plomb a de nombreuses particularités qui rendent l'appréciation de l'imprégnation saturnine délicate (52).

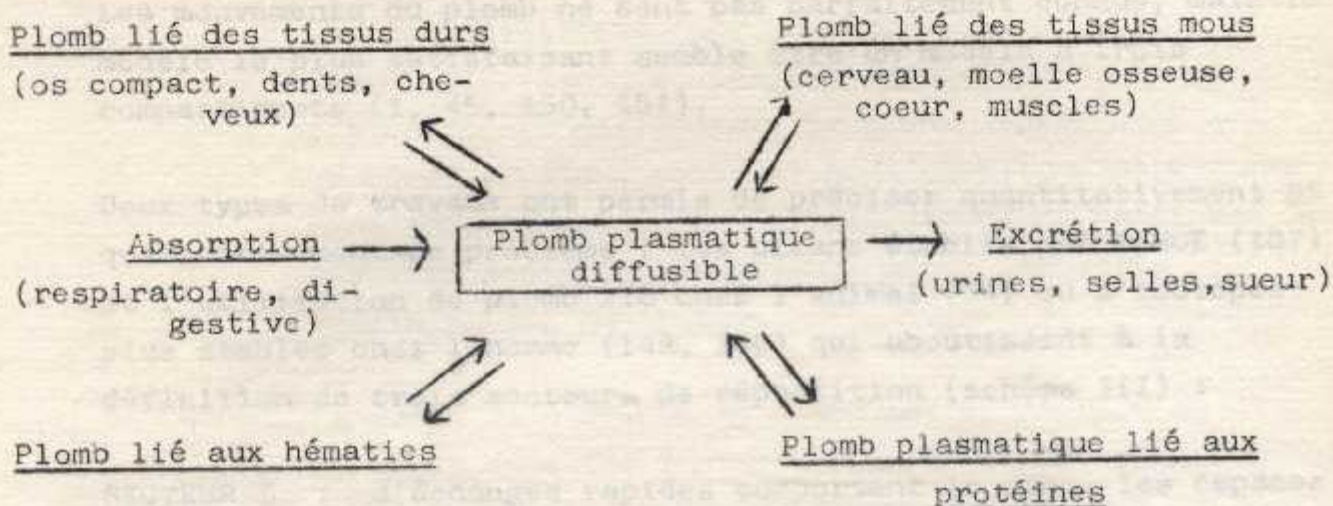
1 - TRANSPORT

=====

Quelque soit le mode de pénétration (voie respiratoire pour la population exposée professionnellement, voie digestive pour la population générale), le plomb absorbé est véhiculé par le sang. Il est lié aux globules rouges, aux protéines plasmatiques et une fraction se trouve à l'état libre, ionisée.

La fraction liée aux globules rouges est la plus importante : plus de 90 % sous forme non diffusible. Le plomb est fixé sur la membrane cellulaire lié aux lipides et aux lipoprotéines ayant une grande affinité pour les groupements thiols, il forme des complexes S-Pb-S (136). Cette notion connue depuis de nombreuses années (53) est essentielle pour la bonne réalisation d'un dosage de plombémie qui doit se faire sur du sang total.

Le plomb plasmatique représente moins de 10 %. Il est d'une part lié aux protéines plasmatiques riches en soufre, et, d'autre part, sous forme diffusible qui est à l'origine des échanges entre les différents compartiments de l'organisme (Schéma II).



SCHEMA II : Métabolisme du Plomb dans l'organisme

(BALOH RW. 1974) - (15)

A partir du plasma, le plomb circulant diffuse vers les tissus mous puis vers les os et les phanères. Il existe un équilibre dynamique entre le plomb tissulaire, le plomb globulaire et le plomb plasmatique.

2 - DISTRIBUTION ET STOCKAGE

=====

Les mouvements du plomb ne sont pas parfaitement connus, mais le modèle le plus satisfaisant semble être un modèle à trois compartiments (1, 45, 150, 151).

Deux types de travaux ont permis de préciser quantitativement et qualitativement ce problème : les bilans établis par KEHOE (107) et l'utilisation de plomb 210 chez l'animal (34) ou d'isotopes plus stables chez l'homme (149, 150) qui aboutissent à la définition de trois secteurs de répartition (schéma III) :

SECTEUR I : d'échanges rapides comportant le sang, les espaces extracellulaires, le rein et le foie, donc des voies d'élimination rapide : urine et bile.

SECTEUR II : d'échanges moins rapides comportant la moelle osseuse, le poumon, les muscles, le coeur, le S.N.

SECTEUR III: d'échanges ultralents, représenté par le compartiment osseux (16). Plus de 90 % du plomb est stocké sous forme de cristaux d'Apatite dans les os où son taux ne cesse d'augmenter jusqu'à l'âge de 40-50 ans pour décroître ensuite à la faveur de la décalcification (c'est un relargage du plomb à partir des structures osseuses : zones trabéculées plus importantes que les zones corticales)(80) Le plomb suit assez fidèlement les mouvements du calcium. Cette forme de stockage n'est pas irréversible et permet un faible échange

en retour du plomb osseux vers les tissus mous puis vers le sang circulant qui peut être accéléré par les infections, les perturbations de l'équilibre acido-basique, les lésions osseuses, l'alcoolisme. Par contre, le plomb stocké dans les phanères (ongles, cheveux) peut être considéré comme ayant une durée de vie infinie, et de ce fait, ces derniers peuvent être classés parmi les voies d'élimination du toxique.

La durée de demi-vie du plomb est de l'ordre de 30 jours dans les deux premiers secteurs, et de plusieurs années (10^4 jours) dans le secteur osseux (75).

CONSEQUENCES : ceci explique que dans l'intoxication aiguë, massive et brève, il y a un afflux du plomb dans les tissus mous, entraînant des lésions aiguës immédiates de type nécrotique. Mais le plomb est massivement éliminé dans les urines et les selles en quelques jours et le stockage osseux est négligeable.

A l'opposé, dans l'intoxication chronique, le plomb est distribué en permanence du secteur I aux autres secteurs et lorsqu'apparaissent les signes cliniques d'atteinte viscérale, le stock osseux est déjà très augmenté et va entretenir pendant des mois l'imprégnation des tissus mous.

3 - ELIMINATION =====

Les deux voies d'élimination majeures du plomb sont les fecès et l'urine dont l'importance respective varie de 1 à 5.

Elimination digestive : le plomb fecal paraît essentiellement d'origine biliaire. Il ne concerne pas seulement le plomb ayant échappé à l'absorption intestinale qui représente environ 90% de la quantité ingérée (39), mais aussi une partie du plomb ayant pénétré par voie pulmonaire, ainsi que le plomb excrété par la salive.

Elimination urinaire : elle porte environ sur 76% de la quantité absorbée. Le plomb est éliminé par filtration glomérulaire et probablement par sécrétion tubulaire, phénomènes dépendant du pH. Cette excrétion est sensible à toute variation de la fonction rénale.

Autres voies : dans les phanères (cheveux, ongles, sueur), l'élimination est inférieure à 8% (74). Le plomb est également excrété dans le lait à très faible concentration.

Tout ceci explique l'accumulation du toxique dans l'organisme, les manifestations chroniques et parfois retardées de sa toxicité et la nécessité de recourir à des chélateurs pour une appréciation exacte de l'imprégnation.

CHAPITRE III

MÉTABOLISME D'UN MÉTAL TOXIQUE

SCHEMA III : Mouvements journaliers du plomb chez l'adulte
 RABINOWITZ (151)

I - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Schéma à trois secteurs :

1 - SECTEUR I : Régénération

- 50 microgrammes/j environ d'entrée et de sortie dans le secteur I.

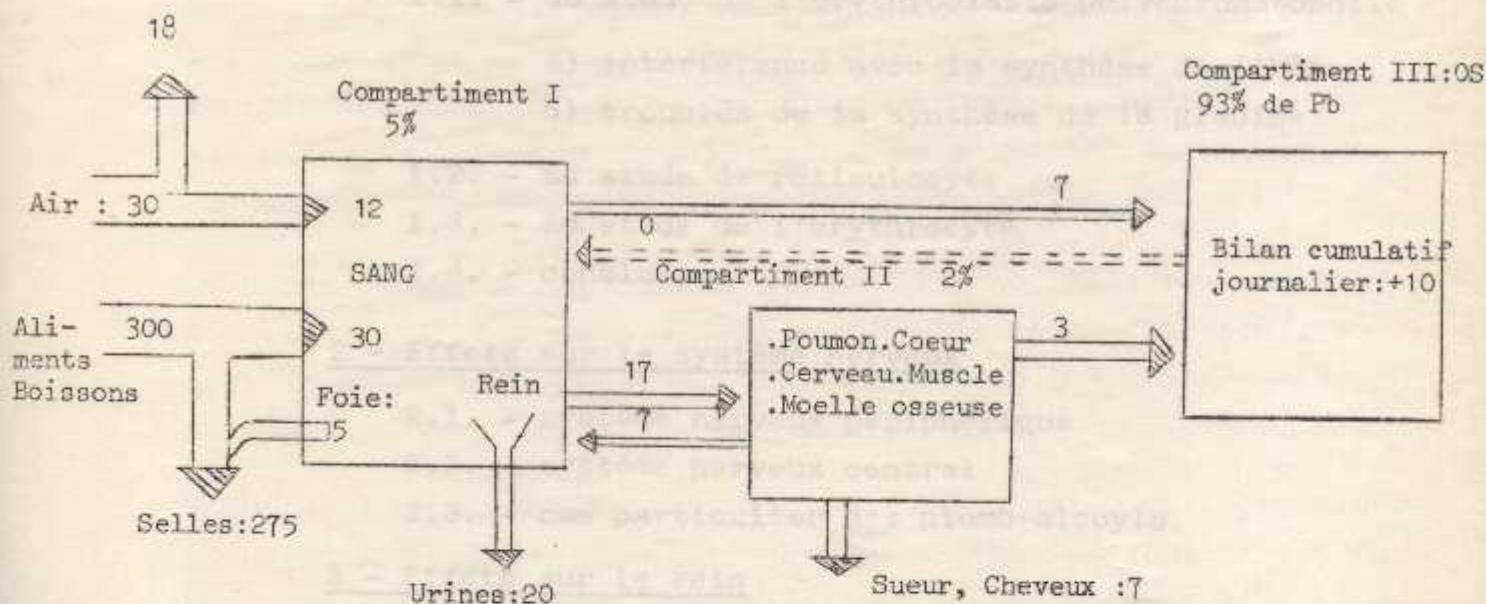
2 - SECTEUR II : Les troubles rénaux

- 12 microgrammes/j environ d'échanges entre secteur I et II.

II -

- 7 microgrammes/j passent de I à III.

I.1. - Métabolisme de l'hémoglobine et de l'albumine



C H A P I T R E I I I

MECANISMES D'ACTION TOXIQUE

I - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

=====

1 - Enzymes et régulation

2 - Modifications du métabolisme des porphyrines

2.1. - Porphyrines congénitales

2.2. - Les troubles acquis

II - MODE D'ACTION TOXIQUE DU PLOMB

=====

1 - Effets sur le système hématopoïétique

1.1. - au stade de l'erythroblaste polychromatophile

a) interférence avec la synthèse de l'hème

b) troubles de la synthèse de la globine

1.2. - au stade de reticulocyte

1.3. - au stade de l'erythrocyte

1.4. - conclusion

2 - Effets sur le système nerveux

2.1. - système nerveux périphérique

2.2. - système nerveux central

2.3. - cas particulier des plomb-alcoyls

3 - Effets sur le rein

4 - Effets sur le tractus gastro-intestinal

5 - Effets cytotoxiques

MECANISMES D'ACTION TOXIQUE

L'action toxique principale du plomb se situe au niveau du tissu hématopoïétique et se traduit essentiellement par une interférence avec la synthèse de l'hème. Un bref rappel de cette dernière, nous permettra d'envisager les différents mécanismes de l'action toxique.

I - RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

1 - Enzymes et régulation : Schéma IV

La synthèse de l'hème, physiologiquement, débute par la condensation de glycofolate et d'acide succinique, qui donne naissance à l'acide delta aminolevulinique (ALA) après action de l'ALA synthétase. En présence de glutathion et d'ALA déshydrase, enzyme qui ouvre la voie des porphyrines, deux molécules d'ALA se condensent pour donner naissance au porphobilinogène.

Le noyau polypyrrrolique subit différentes modifications sous l'action de l'uroporphyrinogène synthétase et cosynthétase, et devient alors l'uroporphyrinogène III, noyau à 8 groupements carboxyl.

Ensuite, l'uroporphyrinogène III est décorboxylée en coproporphyrinogène III par l'urogénase. Puis la protoporphyrine IX est formée sous l'action d'une coprogénase ou coproporphyrinogène oxydase.

La dernière étape conduit par l'intermédiaire de l'hème synthétase ou ferrochélatase à la naissance de l'hème par incorporation de fer ferreux à la protoporphyrine.

Les enzymes de la synthèse de l'hème présentent plusieurs différences remarquables :

- la nature sulfhydrique de certains enzymes : il faut souligner l'alternance d'enzyme SH et non SH,
- leur localisation dans le cytoplasme pour certains, la mitochondrie pour d'autres :

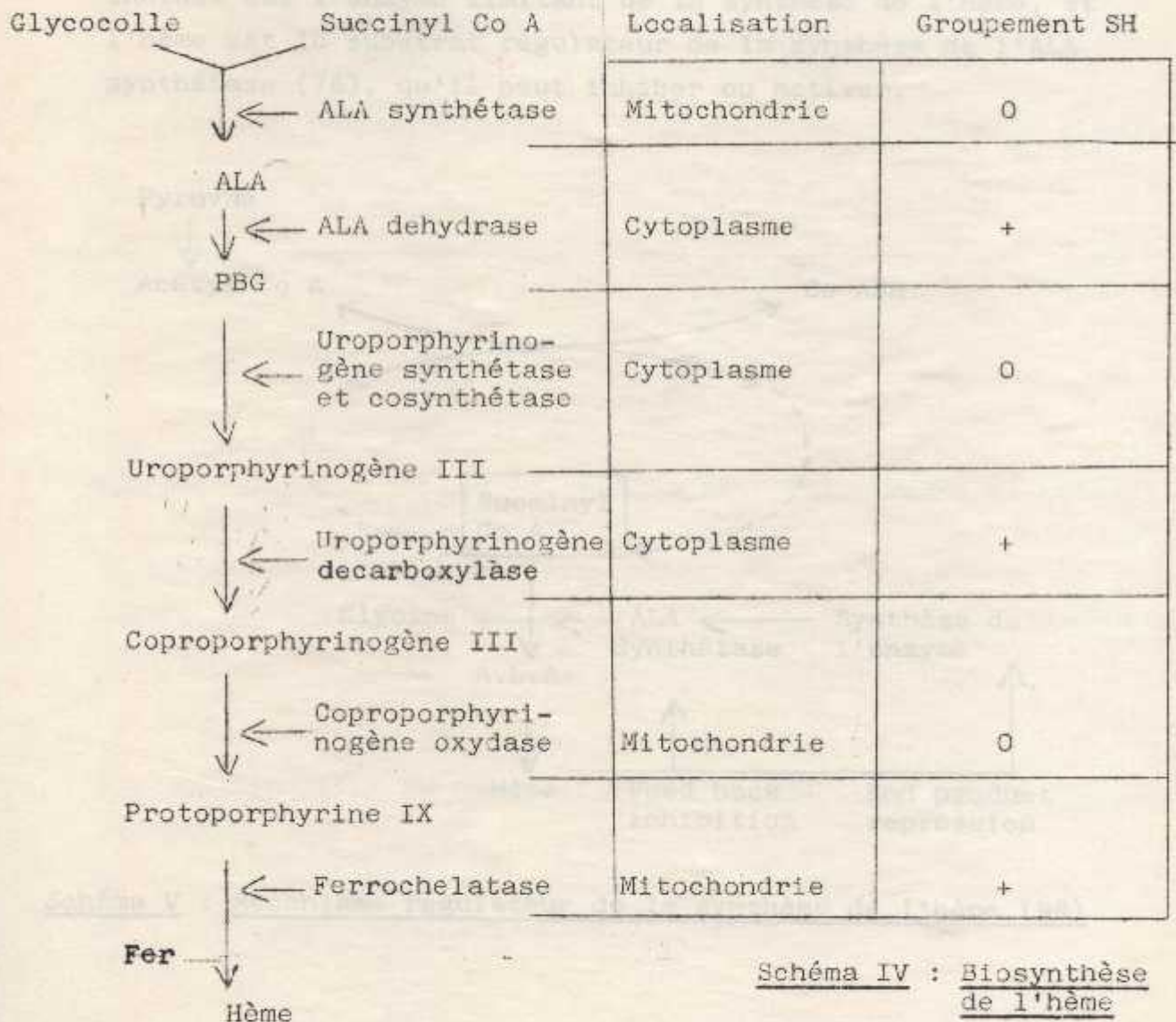


Schéma IV : Biosynthèse de l'hème

Les enzymes impliqués dans les réactions d'oxydation sont intramitochondriales, les autres se situent dans le cytoplasme.

Contrairement au rôle physiologique important de l'hème, aucune fonction n'est connue pour les porphyrines libres qui sont seulement des produits secondaires de la voie métabolique conduisant à l'hème.

La synthèse des porphyrines est remarquablement bien réglée et correspond aux besoins physiologiques de l'organisme. L'ALA synthétase est l'enzyme limitant de la synthèse de l'hème, et l'hème est le substrat régulateur de la synthèse de l'ALA synthétase (76), qu'il peut inhiber ou activer.

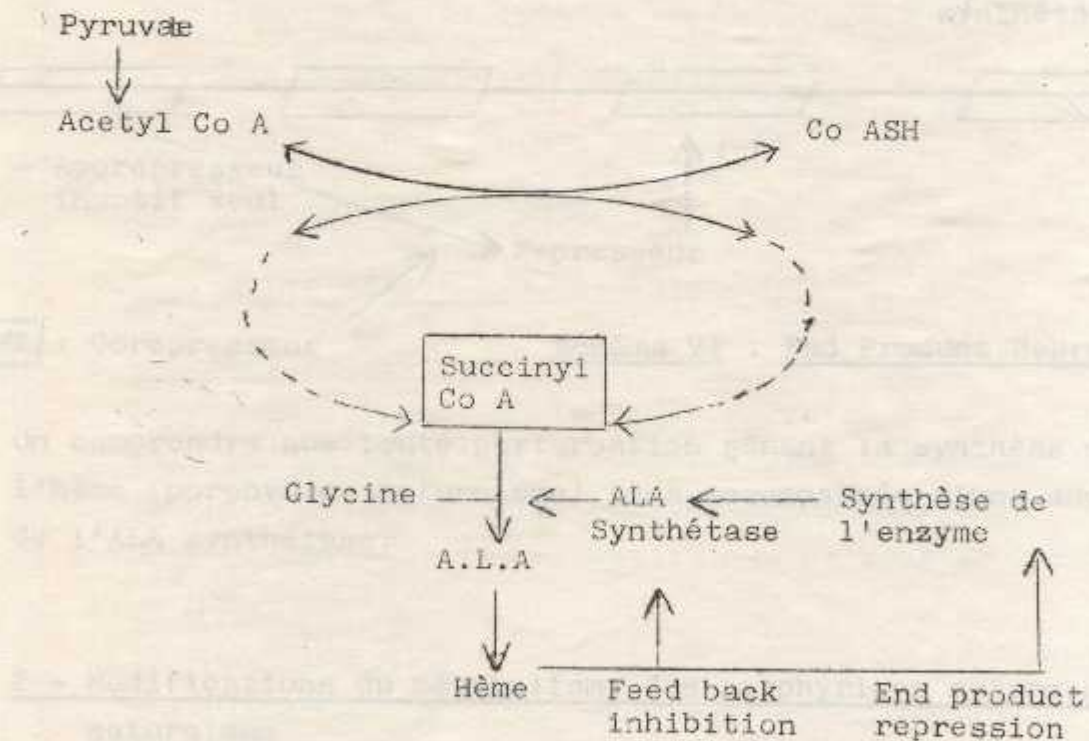
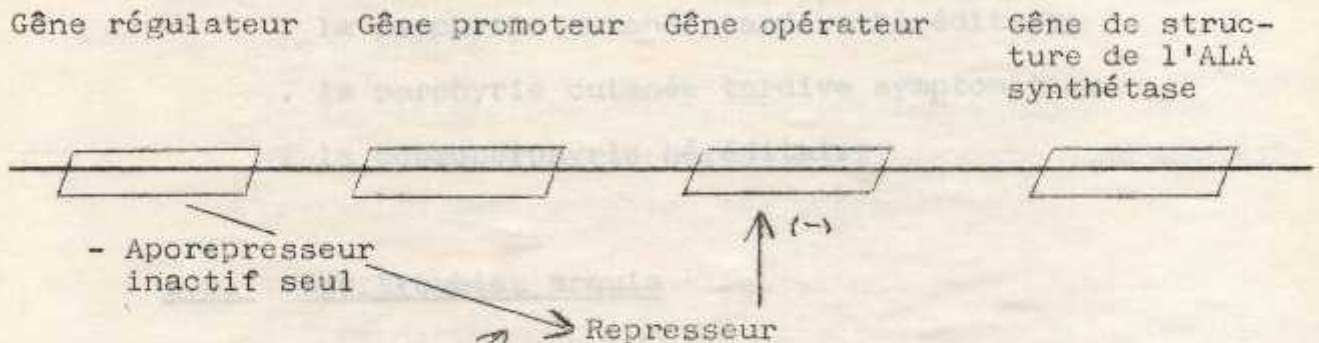


Schéma V : Mécanisme régulateur de la synthèse de l'hème (98)

Lorsque l'hème atteint une certaine concentration dans la cellule, il peut inhiber directement (Feed back inhibition) l'ALA synthétase, ou bloquer la synthèse de nouvelles molécules d'ALA synthétase (End product repression) en agissant en corepresseur (l'aporepresseur de la synthèse des porphyrines étant inactif seul pour inhiber la synthèse d'ALA synthétase).

A l'opposé, lorsque les besoins en hémoglobine sont importants, l'hème ne peut plus jouer le rôle de corepresseur et la synthèse d'ALA synthétase sera activée (Schéma VI).



HEME : Corepresseur

Schéma VI : End Product Repression

On comprendra que toute perturbation gênant la synthèse de l'hème (porphyrie, saturnisme) sera accompagnée d'une augmentation de l'ALA synthétase.

2 - Modifications du métabolisme des porphyrines autres que le saturnisme

De nombreuses situations pathologiques peuvent s'accompagner de modifications du taux des porphyrines.

2.1. - Porphyries congénitales

Elles ont en commun des anomalies de la biosynthèse de l'hème (121) :

- les porphyries erythropoïétiques caractérisées par une accumulation de porphyrines dans les erythrocytes,
- les porphyries hépatiques caractérisées par une hyperproduction de porphyrines dans le foie, comprenant :
 - . la porphyrie aigüe intermittente
 - . la porphyrie cutanée tardive héréditaire
 - . la porphyrie cutanée tardive symptomatique
 - . la coproporphrie héréditaire

2.2. Les troubles acquis

2.2.1. - Les affections hématologiques

- l'anémie ferriprive

Le fer intervenant en tant que substrat pour se combiner à la protoporphyrine et former l'hème, sa diminution se traduira entres autres, par une augmentation du taux de protoporphyrine erythrocytaire qui ne peut se transformer en hème.

Il ne pourra donc y avoir accumulation de protoporphyrine erythrocytaire que dans deux circonstances :

- . trouble du métabolisme du fer
- . ou depression de la ferrochelatase.

- les anémies sideroblastiques

Dans l'anémie sideroblastique idiopathique acquise, on note une augmentation de l'acide delta aminolevulinique et de la protoporphyrine erythrocytaire avec excrétion accrue d'acide delta aminolevulinique et de porphobilinogène.

2.2.2. - Les affections hépatiques

Le foie joue un rôle important dans l'élimination des porphyrines, environ 2/3 de la quantité totale est éliminée par 'voie biliaire' :

- . dans l'ictère par rétention, l'élimination se fera par voie urinaire principalement; on note donc une élévation du taux urinaire des porphyrines,
- . dans l'hépatome, on note aussi une augmentation de l'élimination urinaire de l'acide delta aminolevulinique et des coproporphyrines.

2.2.3. - Les néphropathies

La physiologie de l'élimination rénale des porphyrines est mal connue. Les modifications des taux sanguins et urinaires des porphyrines dépendent plus du stade de l'insuffisance rénale que de sa cause.

L'hypothèse la plus probable serait celle d'une baisse de la biosynthèse des porphyrines, ce qui est compréhensible, vu la fréquence des anémies sévères dans l'insuffisance rénale évoluée.

II - MODE D'ACTION TOXIQUE DU PLOMB

=====

La propriété fondamentale du plomb est son affinité pour les radicaux sulfhydriles des enzymes, au niveau desquels il va exercer une action inhibitrice, ce qui détermine sa toxicité dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique (4).

Son action sur d'autres tissus va se traduire par des lésions viscérales, essentiellement neurologiques, rénales et digestives, dont la pathogénie est encore très mal connue. Il peut s'agir d'une action indirecte par l'intermédiaire de lésions vasculaires, le plomb provoquant expérimentalement la contraction des fibres musculaires lisses, vasculaires en particulier (22, 33, 144).

1 - Effets sur le système hématopoïétique

Le plomb se fixe précocement et massivement sur la moelle osseuse et sa concentration est d'environ 50 fois celle du sang circulant. Il est logique de conclure que sa toxicité y sera plus forte. L'atteinte de la lignée rouge semble exclusive, les lignées blanches et plaquettaires restant intactes. Cette atteinte est essentiellement au stade d'erythroblaste polychromatophile, accessoirement aux stades ultérieurs jusqu'au réticulocyte et à l'erythrocyte. Par son action au niveau des enzymes cellulaires (4), le plomb entraîne un défaut de maturation de la lignée rouge et diminue l'incorporation du fer dans les cellules

Au stade de l'erythroblaste polychromatophile :

- interférence avec la synthèse de l'hème
- troubles de la synthèse de la globine

Moelle osseuse

Au stade du réticulocyte :

- altération morphologique des précurseurs du globule rouge dans la moelle osseuse : hématies à granulations basophiles

Au stade de l'erythrocyte :

- atteinte membranaire - hémolyse
- baisse de la durée de vie des hématies

Sang circulant

1.1. - Au stade de l'erythroblaste polychromatophile

a) interférence avec la synthèse de l'hème

Schéma VII

On sait maintenant de manière sûre que le plomb provoque un trouble de l'anabolisme de l'hème par une double inhibition enzymatique de l'ALA déshydrase d'une part et de la Ferrochelatase ou Hème-Synthétase d'autre part. Cette action qui peut s'expliquer par une inhibition des groupements SH enzymatiques et/ou

ETAPES
ENZYMATIQUES
INHIBÉES PAR
LE PLOMB

VOIES NORMALES

METABOLITES ET PRODUITS
ANORMAUX ACCUMULES CHEZ
L'HOMME PAR LE
SATURNISME

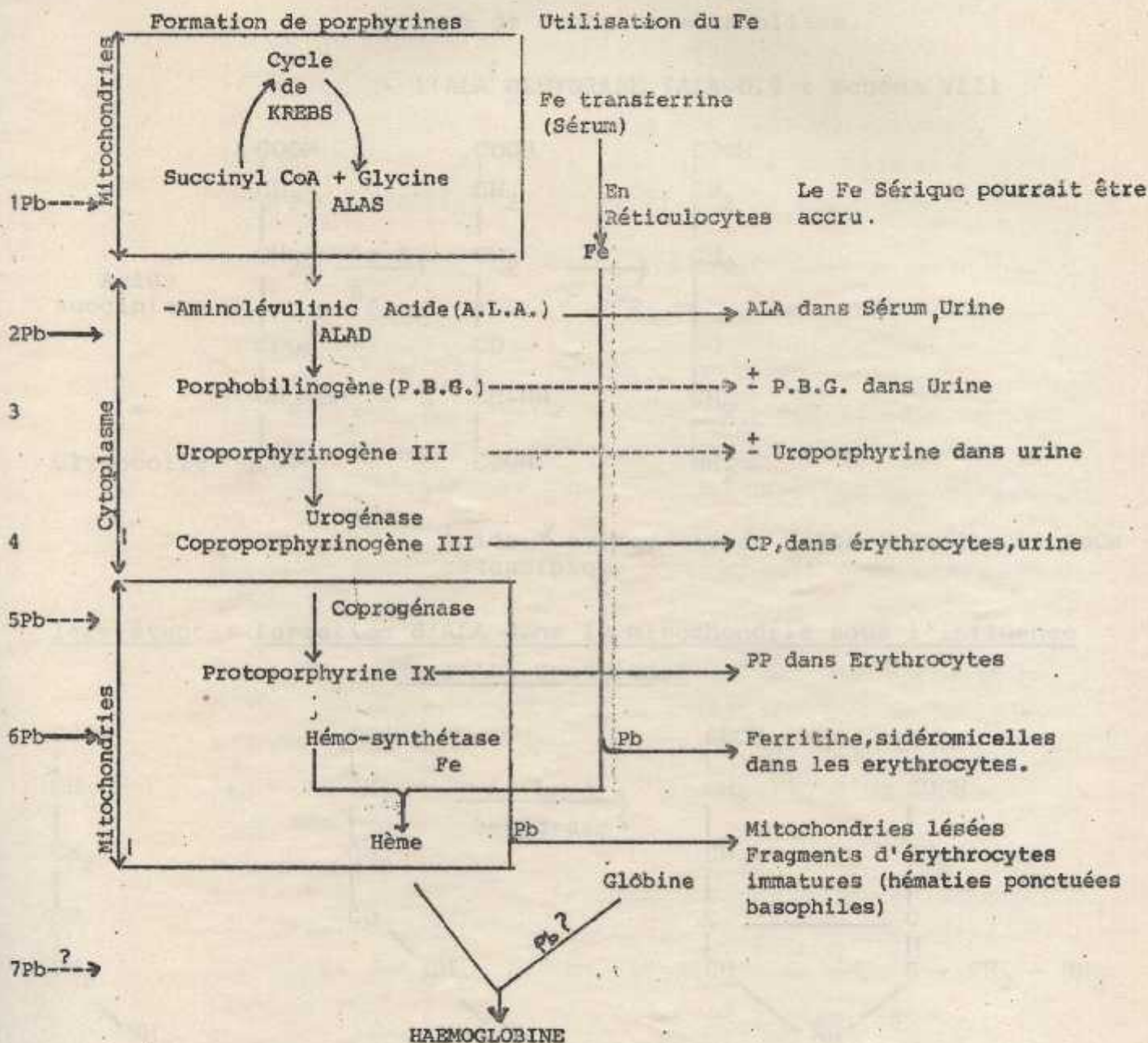
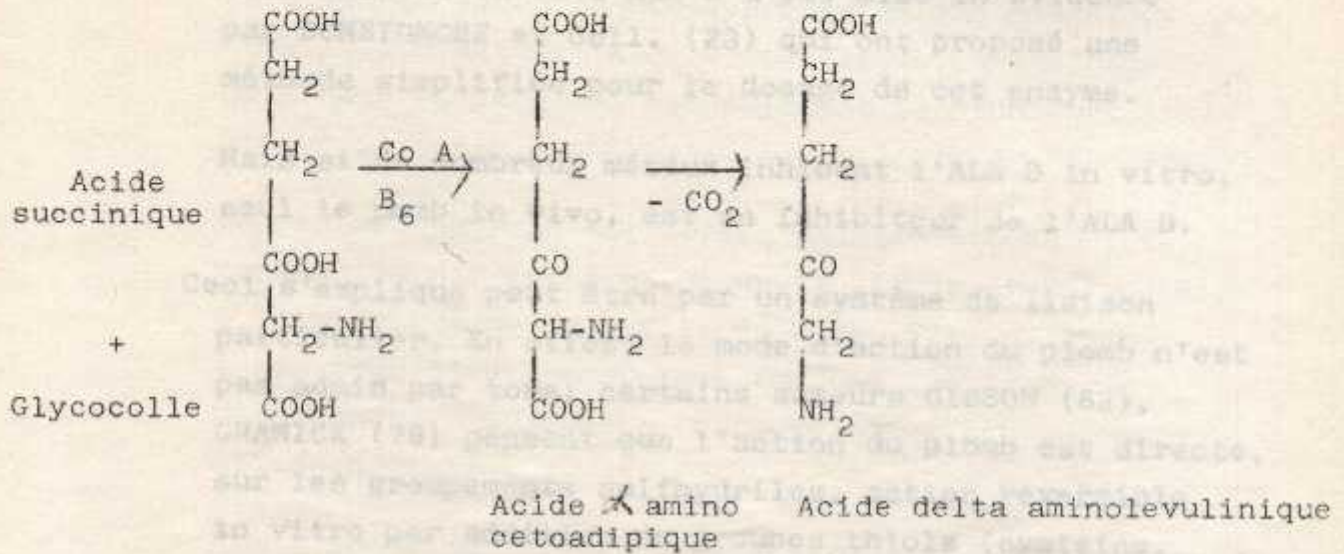


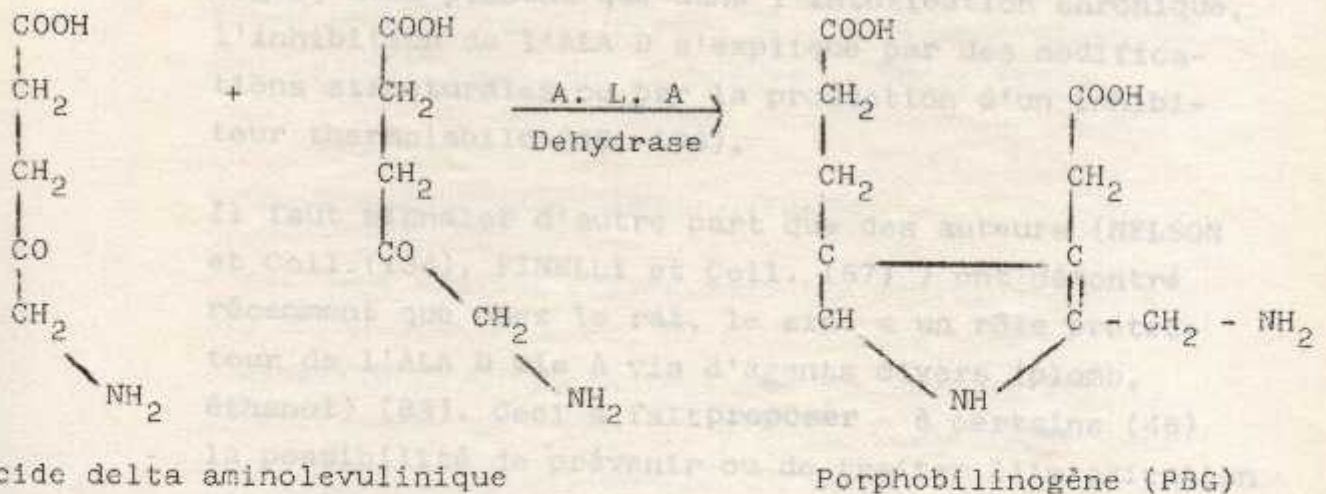
Schéma VII : Interférence du plomb avec la biosynthèse de l'hème (NAS-NRC 1972) (132-194)

par une diminution du glutathion réduit, a pour conséquences une accumulation et une élimination accrue de certains métabolites.

- L'ALA DEHYDRASE (ALA D.) : Schéma VIII



1ère étape : Formation d'ALA dans la mitochondrie sous l'influence de l'ALA synthétase



2ème étape : Condensation de 2 molécules d'ALA en porphobilinogène sous l'influence de l'ALA dehydrase

Dès 1955, GIBSON et Coll. (62) ont montré in vitro l'extrême sensibilité de l'ALA D aux métaux lourds comme le plomb, le cuivre, le mercure, l'argent. En 1965, la relation entre l'intoxication saturnine et l'inhibition de l'ALA D a été mise en évidence par BONSIGNORE et Coll. (23) qui ont proposé une méthode simplifiée pour le dosage de cet enzyme.

Mais si de nombreux métaux inhibent l'ALA D in vitro, seul le plomb in vivo, est un inhibiteur de l'ALA D.

Ceci s'explique peut être par un système de liaison particulier. En effet, le mode d'action du plomb n'est pas admis par tous; certains auteurs GIBSON (62), GRANICK (78) pensent que l'action du plomb est directe, sur les groupements sulfhydriles, action réversible in vitro par addition de groupes thiols (cystéine, glutathion réduit) (90)

D'autres (23) acceptent ce schéma pour l'intoxication aiguë, mais pensent que dans l'intoxication chronique, l'inhibition de l'ALA D s'explique par des modifications structurales ou par la production d'un inhibiteur thermolabile (49, 196).

Il faut signaler d'autre part que des auteurs (NELSON et Coll. (134), FINELLI et Coll. (57)) ont démontré récemment que chez le rat, le zinc a un rôle protecteur de l'ALA D vis à vis d'agents divers (plomb, éthanol) (83). Ceci a fait proposer à certains (46) la possibilité de prévenir ou de traiter l'intoxication saturnine par des sels de zinc non toxiques. L'inhibition de l'ALA D laisse accumuler le substrat en amont : l'acide delta aminolevulinique. (Schéma VIII).

Une inhibition se traduit par une coproporphyrinurie élevée.

- La FERROCHELATASE ou HEME-SYNTHESE :

L'action du plomb sur cet enzyme a été démontrée in vitro dès 1956 (GOLDBERG et Coll. (68)). Pour HEILMEYER (89), c'est l'action la plus marquante : "l'union du fer à la protoporphyrine est une étape très fragile : c'est le talon d'Achille de la synthèse de l'hème et le plomb est sûrement le plus fort inhibiteur de cette synthèse".

La protoporphyrine est formée dans la mitochondrie pendant la différenciation de la lignée erythrocytaire à l'intérieur de la moelle osseuse. Elle ne peut à son tour être transformée en hème que dans une mitochondrie, puisque la ferrochelatase est un enzyme mitochondrial.

Etant donné que l'erythrocyte mature n'a plus de mitochondrie, la protoporphyrine (P.P) ne peut plus ni être synthétisée, ni être transformée en hème, ce qui permet de dire que le taux de protoporphyrine erythrocytaire (P.P.E) est le reflet de l'action du plomb sur la moelle osseuse (TOMOKUNI et OGATA (180)).

- LA COPROPORPHYRINOGENE - OXYDASE :

C'est sans doute l'enzyme dont les modifications sont les moins bien connues. On sait depuis 1965 (GRINSTEIN et KREINER-BIRNBAUM) que chez le lapin intoxiqué par le plomb, il y a une chute importante de l'activité de cet enzyme. Le mode d'action du plomb sur cet enzyme qui est d'ailleurs discuté (47) serait différent de celui sur l'ALA D car la coproporphyrinogène oxydase ne possède pas de groupements thiols. Son inhibition se traduit par une coproporphyrinurie élevée.

- LES AUTRES ENZYMES :

a - l'ALA Synthétase : son activation significative dans le saturnisme ne semble pas s'expliquer par un mécanisme direct. D'ailleurs, les mesures in vitro donnent des résultats variables selon la dose et les auteurs. Il serait de plus surprenant de constater un effet activateur direct du plomb, qui en général est un élément inhibiteur de l'activité enzymatique. Le mécanisme le plus probable est celui du Feed-back inhibition dans la régulation de la synthèse de l'hème (schéma VI). Le plomb en inhibant le ferrocyclase entre autres, diminue la synthèse de l'hème. L'hème ne peut plus agir en corepresseur pour empêcher la biosynthèse de l'ALA synthétase qui, elle-même est l'enzyme limitant de la formation d'hème. Son activité va donc augmenter dans le saturnisme.

Ceci permet d'expliquer le maintien d'un taux d'hémoglobine normal dans les intoxications modérées.

Si l'intoxication est plus sévère, ce mécanisme de compensation est débordé et l'anémie s'installe ; ceci explique que la corrélation plombémie-hémoglobine ne soit étroite que dans les intoxications importantes.

b - l'Uroporphyrinogène synthétase et décarboxylase : le plomb ne semble respecter que ces 2 enzymes, ce qui est finalement inattendu; on peut penser que leur situation cytosolique les protège des

effets du plomb sur la mitochondrie. Or l'ALA D, très sensible au plomb, est également cytosolique, et de plus, l'uroporphyrinogène decarboxylase est comme l'ALA D, très riche en groupement thiols. CAMPBELL (32) postule que la configuration spatiale de l'uroporphyrinogène decarboxylase protège ses groupes thiols de l'action nocive du plomb.

c - Conséquences biologiques : ces différentes perturbations se traduisent par :

- une augmentation du taux de l'acide delta aminolevulinique (ALA) dans le sang et les urines,
- une augmentation de la concentration de coproporphyrinogène III dans les hématies et de son excrétion urinaire,
- une augmentation du taux de protoporphyrine IX dans les hématies,
- le taux de fer sérique est un peu augmenté par défaut d'utilisation médullaire.

La détection précoce de ces altérations biologiques joue un rôle primordial dans la prévention des manifestations cliniques du saturnisme.

Granulations
basophiles

b) Troubles de la synthèse de la globine

Des études in vitro à la glycine marquée, ont fait suspecter une action directe du plomb sur la synthèse de la globine (4, 104, 193). Des travaux plus récents de PIDDINGTON et WHITE (145) ont démontré, in vitro et in vivo, cette atteinte qui prédominerait sur les chaînes alpha.

A l'appui de cette hypothèse, ALBAHARY (4) compare le saturnisme à la thalassemie majeure, état pathologique héréditaire dans lequel une anomalie ribosomique trouble la synthèse de la globine, et se traduit par la présence d'un grand nombre d'hématies à granulations basophiles comme dans le saturnisme.

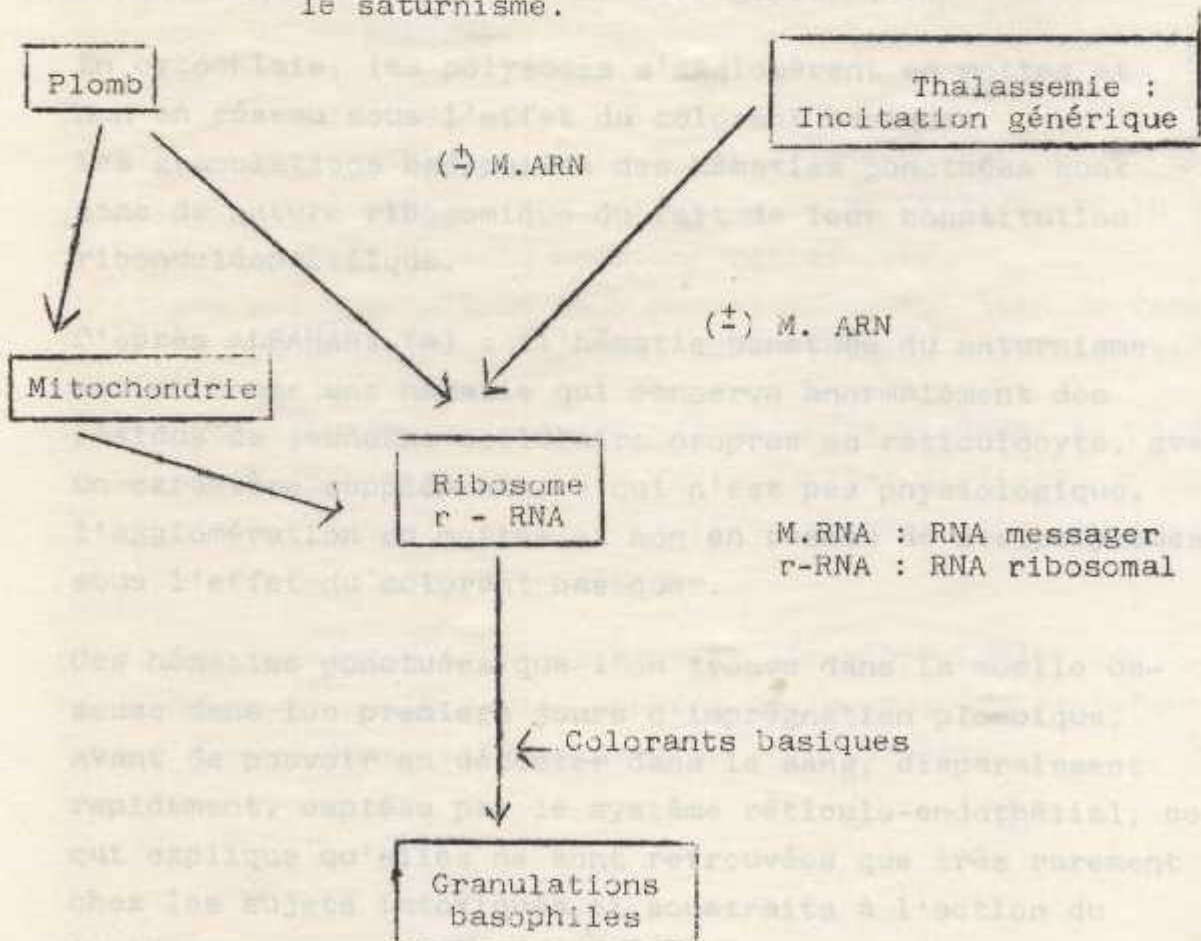


Schéma IX : Formation comparative des hématies ponctuées dans le saturnisme et la thalassemie, d'après ALBAHARY (4)

1.3. - Au stade l'erythrocyte

1.2. - Au stade de réticulocyte : altérations morphologiques

L'action morphologique du plomb se manifeste par la présence précoce dans la moelle puis dans le sang, de réticulocytes atypiques que sont les hématies à granulations basophiles (H.G.B).

Le réticulocyte normal est un pré-erythrocyte qui conserve beaucoup des organites de l'erythroblaste à l'exception du noyau.

Dans le saturnisme, certains réticulocytes paraissent un peu atypiques, et au microscope électronique, on retrouve des mitochondries ballonisées avec des crêtes désorganisées et une augmentation des amas ferrugineux (4).

En cytochimie, les polysomes s'agglomèrent en mottes et non en réseau sous l'effet du colorant basique.

Les granulations basophiles des hématies ponctuées sont donc de nature ribosomique du fait de leur constitution ribonucléoprotéique.

D'après ALBAHARY (4) : "l'hématie ponctuée du saturnisme est en somme une hématie qui conserve anormalement des résidus de jeunesse cellulaire propres au réticulocyte, avec un caractère supplémentaire qui n'est pas physiologique, l'agglomération en mottes et non en réseau de ses polysomes sous l'effet du colorant basique".

Ces hématies ponctuées que l'on trouve dans la moelle osseuse dans les premiers jours d'imprégnation plombique, avant de pouvoir en détecter dans le sang, disparaissent rapidement, captées par le système réticulo-endothélial, ce qui explique qu'elles ne sont retrouvées que très rarement chez les sujets intoxiqués et soustraits à l'action du toxique.

1.3. - Au stade l'erythrocyte

Action membranaire : en se fixant sur les hématies (90 à 95 % du plomb sanguin) sous forme d'un complexe phospho-lipide-protéique, le plomb altère leurs membranes (20, 142).

La membrane cellulaire joue un rôle fondamental dans les échanges entre le sodium (Na^+) et le potassium (K^+). Ces échanges demandent de l'énergie fournie par la glycolyse, et à moment donné de ce catabolisme, par l'hydrolyse de l'ATP en ADP.

Cette hydrolyse est contrôlée par un enzyme de la membrane : une Adenosine Triphosphate, la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase.

En étudiant des culots globulaires de saturnins, plusieurs biochimistes (86, 87, 161) ont constaté une diminution du taux de l'ATPase globulaire, et cette diminution entraîne un abaissement du potassium erythrocytaire (perte de K intracellulaire).

Très récemment, certains auteurs (152) ont montré une corrélation significative entre la diminution de la Na-K-ATPase et la concentration de plomb dans la membrane cellulaire.

L'ATPase retrouverait un taux normal après éviction du risque toxique, en trois mois environ, de traitement chelateur (161).

L'acetylcholinesterase, autre enzyme de la membrane ne paraît pas touché par le plomb. Ces faits peuvent expliquer en partie la tendance hémolytique qui complique le mécanisme physiopathologique de l'anémie saturnine.

Toujours au niveau de l'erythrocyte, le plomb inhibe la pyrimidine-5'-nucléotidase, enzyme de la synthèse protéique (138) trouvé dans le cytoplasme de l'erythrocyte.

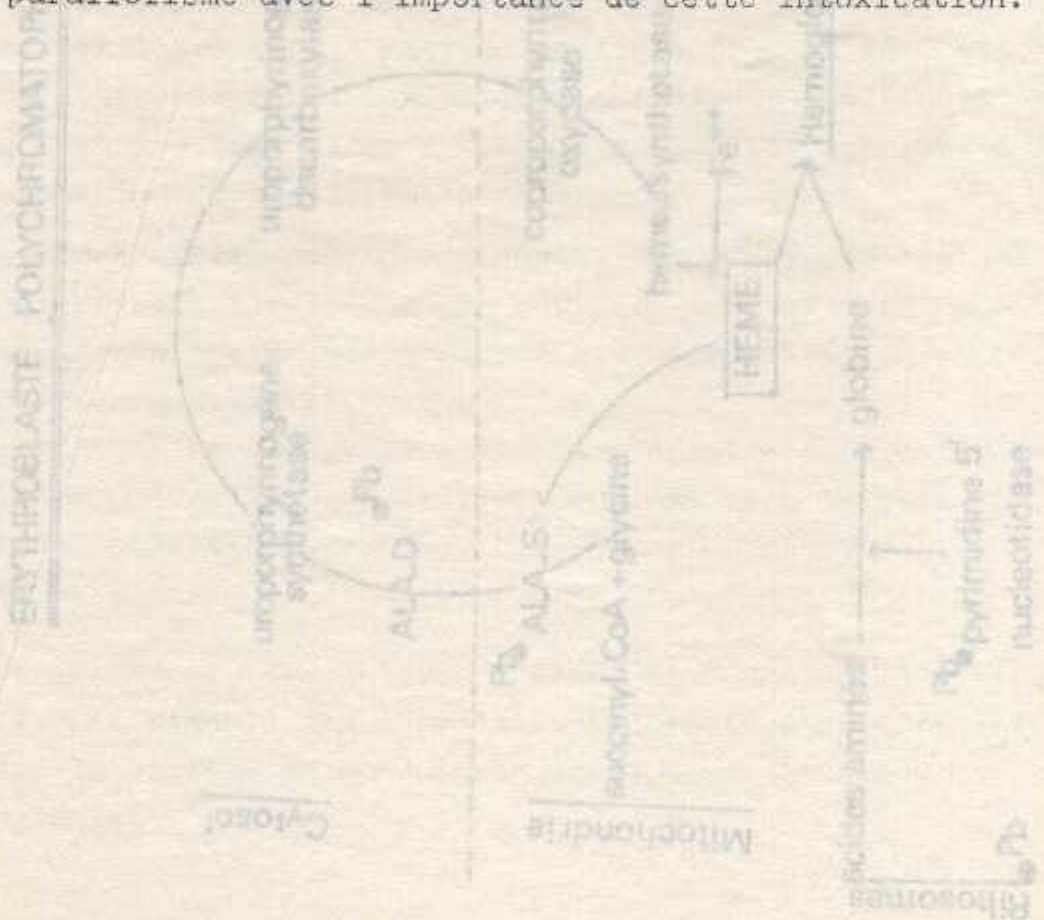
Cette inhibition entraîne à son tour une hémolyse du globule rouge (8, 179).

Tout ceci se traduit par une fragilité mécanique des globules rouges et une durée de vie abaissée (études au chrome 51).

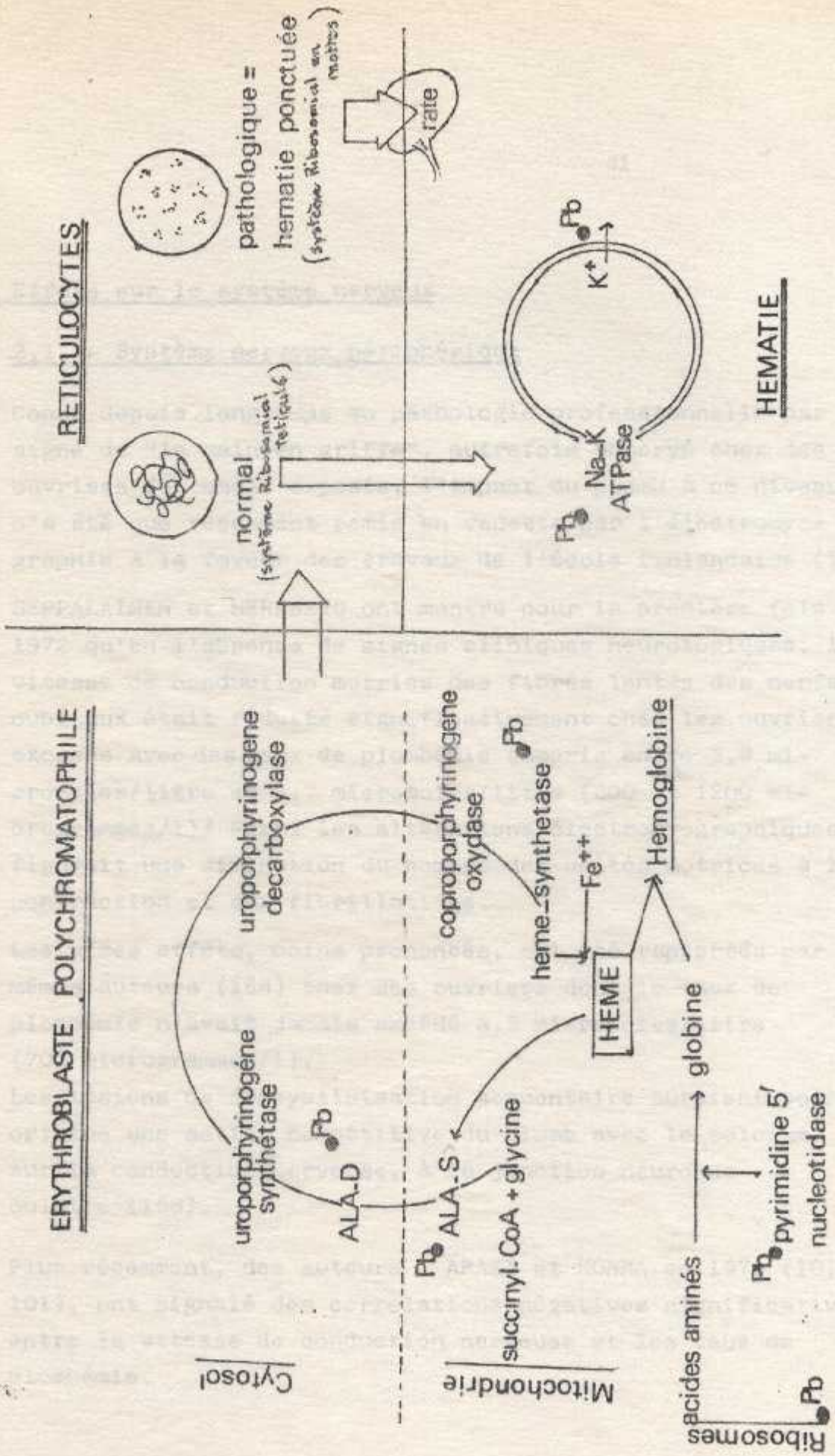
L'ensemble de ces perturbations est représenté sur le schéma X.

1.4. - Conclusion

L'intoxication par le plomb détermine une anémie hypochrome, hypersiderémique et à tendance hémolytique. Mais elle est souvent modérée, tardive et ne présente aucun parallélisme avec l'importance de cette intoxication.



Schema X : Action du Plomb sur le Système Hématopoïétique



2 - Effets sur le système nerveux

2.1. - Système nerveux périphérique

Connu depuis longtemps en pathologie professionnelle par le signe de "la main en griffe", autrefois observé chez des ouvriers fortement exposés, l'impact du plomb à ce niveau n'a été que récemment remis en vedette par l'électromyographie à la faveur des travaux de l'école finlandaise (163).

SEPPALAINEN et HERNBERG ont montré pour la première fois en 1972 qu'en l'absence de signes cliniques neurologiques, la vitesse de conduction motrice des fibres lentes des nerfs cubitaux était réduite significativement chez les ouvriers exposés avec des taux de plombémie compris entre 3,8 micromoles/litre et 5,7 micromoles/litre (800 et 1200 microgrammes/l)/ Parmi les altérations électromyographiques, figurait une diminution du nombre des unités motrices à la contraction et aux fibrillations.

Les mêmes effets, moins prononcés, ont été rapportés par les mêmes auteurs (164) chez des ouvriers dont le taux de plombémie n'avait jamais excédé 3,3 micromoles/litre (700 microgrammes/l).

Les lésions de demyelination segmentaire auraient pour origine une action compétitive du plomb avec le calcium sur la conduction nerveuse, à la jonction neuromusculaire (168).

Plus récemment, des auteurs : ARAKI et HONMA en 1976 (10, 101), ont signalé des corrélations négatives significatives entre la vitesse de conduction nerveuse et les taux de plombémie.

risque réside dans leur absorption par voie pulmonaire et percutanée du fait de leur solubilité dans les graisses. Les effets toxiques résultent plus du composé alcoylé global plutôt que de son élément saturnin, ce qui explique que l'encéphalopathie provoquée par les plomb-alcoyls diffère quelque peu de celle due au plomb inorganique.

En effet, la fraction toxique serait le métabolite trialcoylé (41) dont le mécanisme d'action, se traduisant par une altération de la fonction cérébrale, n'est pas bien élucidé. Chez le lapin, l'administration de doses toxiques de plomb tetraethyl provoque une perte de cuivre, de fer et de zinc dans certaines régions du cerveau (135).

Des études biochimiques (41) de la respiration de tranches cérébrales incubées avec du plomb inorganique en comparaison avec du plomb triethyl ont corroboré la différence fondamentale d'action des plomb-alcoyls sur le cerveau (18).

Les symptômes les plus couramment signalés sont l'insomnie, les céphalées, les changements d'humeur.

Ce n'est que dans les cas les plus graves qu'apparaissent des hallucinations, délire, tremblements, convulsions pouvant aboutir au coma (2).

3 - Effets sur le rein

Connue de longue date (154), l'atteinte rénale du saturnisme a été précisée par des travaux modernes qui ont distingué des lésions précoces réversibles et des lésions tardives irréversibles (51).

- Au premier stade de la réponse rénale à l'exposition au plomb, il se produit des effets réversibles sur les tubes proximaux.

Histologiquement, les signes sont une disparition plus ou moins complète de la bordure en brosse, un épaissement de la basale. Les mitochondries sont gonflées et leurs crêtes ont disparu (40, 191).

En microscopie photonique, la lésion est affirmée par la présence d'inclusions intranucléaires des cellules tubulaires, avec une fibrose très discrète de l'interstitium. Ces corps d'inclusion intranucléaire sont constitués d'un complexe plomb-protéines, et constituent probablement un mécanisme de séquestration du plomb (40).

L'apparition de ces corps est accompagnée d'aminocidurie, de glycosurie et d'hyperphosphaturie.

- Dans un deuxième stade, des altérations plus graves de fibrose interstitielle et pérítubulaire diffuse, avec atrophie des cellules tubulaires apparaissent. Elles sont irréversibles et conduisent à une insuffisance rénale chronique avec une hyperazotémie et une hyperuricémie (96). Une caractéristique intéressante de ce syndrome d'insuffisance rénale chronique est sa fréquente association avec la goutte et l'hypertension.

L'hypertension artérielle : au cours des atteintes rénales saturnines, l'hypertension est fréquente mais souvent modérée (129); les données expérimentales (13), de même que les données épidémiologiques (131) n'ont pas encore permis de dire si les effets vasculaires du plomb résultent d'une action directe sur les vaisseaux ou s'ils sont secondaires aux effets rénaux.

En fait, la néphropathie chronique hypertensive n'intervient que pour un degré d'exposition élevé et prolongé chez l'homme. C'est ce qui ressort de toutes les observations disponibles, y compris les nôtres. En effet, une exposition modérée au plomb (plombémie inférieure à 2,48 micromoles/l) n'entraîne pas une altération de la fonction rénale (31, 37).

4 - Effets sur le tractus gastro-intestinal

L'action du plomb à ce niveau détermine des contractions allant de l'estomac au jéjunum. La radiographie de l'abdomen sans préparation met en évidence une distension intestinale diffuse réalisant un véritable megacolon saturnin. C'est la classique colique de plomb avec constipation observée à la suite d'expositions industrielles.

5 - Effets cytotoxiques

Des travaux de BECK et Coll. (19) avaient démontré la grande cytotoxicité *in vitro* du plomb en solution sur les macrophages alvéolaires des cobayes. Cette dépression du nombre des macrophages a eu pour effet une diminution significative de la résistance à l'infection expérimentale, comme cela a été démontré sur poumon de souris par BOULEY et Coll. (27).

Ces différentes recherches conduisent naturellement à poser la question de l'interaction du plomb avec l'ADN et sur son éventuel pouvoir cancérogène ou mutagène.

Des travaux antérieurs (54) ont montré que le plomb ionisé forme des complexes avec les groupements phosphates des acides nucléiques et catalyse leur scission.

Toutefois, il semble que cette hydrolyse soit beaucoup plus importante pour l'ARN que pour l'ADN.

Les recherches effectuées en ce qui concerne le pouvoir mutagène du plomb (137, 190) n'apportent pas la preuve de cet effet sur l'homme. D'autre part, aucune étude épidémiologique (128) n'a prouvé que le plomb ait été à l'origine de cas de cancer chez l'homme.

Quant au pouvoir teratogène, il n'y a pas d'informations dans la littérature suggérant un tel effet chez l'homme.

1.2. - Tests d'effets toxiques

- Hématices à granulocytes basophiles
- Coproporphyrines urinaires
- Acide delta-aminolévulinique urinaire
- Activité de l'ALA déshydratase hépatique
- Protoporphyrine erythrocytaire

2 - PHASE D'INTOXICATION FRANÇAISE

- 2.1. - Manifestations digestives
- 2.2. - Polynevrite motrice
- 2.3. - Encéphalopathie saturnine
- 2.4. - Manifestations rénales

3 - PHASE D'IMPREGNATION ANCIENNE

C H A P I T R E I V

SYMPTOMES CLINIQUES ET MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

1 - PHASE D'IMPREGNATION

=====

1.1. - Tests d'exposition

- Plombémie
- Plomburie spontanée
- Plomburie provoquée
- Plomb dans les cheveux

1.2. - Tests d'action toxique

- Hématies à granulations basophiles
- Coproporphyrines urinaires
- Acide delta aminolevulinique urinaire
- Activité de l'ALA déshydrase des hématies
- Protoporphyrines érythrocytaires

2 - PHASE D'INTOXICATION FRANCHE

=====

- 2.1. - Manifestations digestives
- 2.2. - Polynevrinite motrice
- 2.3. - Encéphalopathie saturnine
- 2.4. - Manifestations rénales

3 - PHASE D'IMPREGNATION ANCIENNE

=====

SYMPTOMES CLINIQUES ET MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

L'exposition à des quantités excessives de plomb entraîne progressivement des perturbations biologiques et des manifestations cliniques qu'il est classique de grouper en trois phases (57), dont la chronologie n'est pas toujours respectée :

- la phase d'imprégnation
- la phase d'intoxication franche
- la phase d'imprégnation ancienne

Les manifestations sont différentes selon la forme qu'elles revêtent :

- formes hématologiques
- ou formes viscérales (digestives, neurologiques, rénales).

Elles peuvent constituer un tableau bruyant, évocateur chez un sujet dont l'exposition est connue ou des aspects beaucoup plus discrets, voire révélés seulement par des examens spéciaux qui devraient actuellement, être les seuls employés.

1 - PHASE D'IMPREGNATION

=====

Appelée encore pré-saturnisme, cette phase peut être sur le plan clinique, totalement latente.

Il ne faut pas compter sur les petits signes aspécifiques que l'on décrit classiquement : asthénie, anorexie, constipation, etc...

Le classique liséré gingival bleu métallique attribué à BURTON (1840) en fait, décrit par TANQUEREL DES PLANCHES (1839), ne s'observe pratiquement plus. Dû à un dépôt salivaire de plomb transformé en

sulfure, il ne se voit que chez les sujets sans hygiène bucco-dentaire, et son interprétation est souvent gênée par une pyorrhée (70, 139).

Par contre, les altérations biologiques qui se développent à ce stade ont dès lors été proposées en vue du dépistage précoce de l'imprégnation et peuvent être groupées en deux catégories (4, 55, 112, 195).

- celles du premier groupe tentent d'apprécier le degré d'exposition de l'organisme au plomb en déterminant sa concentration dans divers milieux biologiques : sang, urines, cheveux. Ce sont les tests d'exposition.
- celles du deuxième groupe tentent d'évaluer l'importance des altérations biologiques produites (130, 174) :
 - . H.G.B. ou hématies à granulations basophiles.
 - . acide delta aminolevulinique urinaire (ALA-U).
 - . coproporphyrines urinaires (C.P-U).
 - . ALA déshydrogénérase érythrocytaire (ALA-D).
 - . protoporphyrines érythrocytaires (PP.E).
 Ce sont les tests d'action toxique.

1.1. - Tests d'exposition

a) Plombémie

Elle reflète l'état momentané de l'équilibre dynamique entre les quantités de plomb qui pénètrent dans l'organisme, qui sont transportées par le sang et déposées dans les tissus (y compris le squelette).

Après une seule inhalation d'un composé saturnin soluble, la plombémie varie comme après une injection intraveineuse, c'est à dire qu'il se produit une élévation rapide, suivie d'une décroissance plus lente. Au début, il y a une élimination urinaire rapide et un dépôt lent dans les tissus, suivis d'une redistribution dans les divers organes et appareils.

Pendant une exposition de longue durée à taux constant, il s'établit par un processus étalé entre les quantités de plomb absorbées, déposées et excrétées, un équilibre qui peut être considéré comme un état stable.

Des travaux effectués par TOLA et Coll. (176) sur des travailleurs nouvellement exposés et par GRIFFIN (79) sur des prisonniers volontaires, ont montré que la concentration du plomb dans le sang s'élève progressivement pour atteindre un plateau après 2 à 3 mois d'exposition continue. Après retrait, cette concentration met un temps sensiblement égal pour revenir à la normale, mais ce temps serait d'autant plus long que l'exposition a été forte. A cela, s'ajoute le fait que chez les sujets professionnellement exposés, cette exposition n'est pas continue en raison des nettes variations des concentrations atmosphériques de l'ambiance de travail.

En effet, une exposition occasionnelle à une forte teneur dans l'air pourrait élever le taux de plombémie pendant un certain temps sans contribuer significativement à la charge corporelle, ni aux effets biologiques (137).

La plombémie ne peut donc refléter l'imprégnation que pour des expositions constantes, où on peut supposer l'existence d'un état stable.

C'est la plombémie qui a été retenue par la directive européenne sur l'environnement (99) pour assurer la surveillance biologique des populations générales vis à vis du risque saturnin, la limite supérieure admissible étant de 1,6 micromoles par litre (350 microgrammes par litre). Chez les sujets professionnellement exposés, on considère comme tolérables des plombémies ne dépassant pas 2,9 micromoles par litre (600 microgrammes par litre de sang) (200, 201); un taux supérieur requiert un écartement du poste de travail.

La plombémie est aussi couramment retenue dans l'établissement des relations dose-effet. Ainsi, la plupart des renseignements se rapportant aux effets sur la santé ont été obtenus à l'aide du taux de plombémie, utilisé en tant qu'indice de la dose (63, 202).

b) Plomburie spontanée

Bien qu'il existe une corrélation étroite entre plombémie et plomburie chez un même individu, ce dernier paramètre fluctue davantage au cours du temps (diurèse, éventuelle insuffisance rénale, contaminations au cours du prélèvement, etc...), si bien que ce paramètre ne permet aucune conclusion directe quant à l'imprégnation (9).

Les valeurs moyennes chez les sujets non exposés professionnellement sont inférieures à 0,19 micromoles par litre (40 microgrammes par litre). Des taux de 0,5 à 0,7 micromoles/litre correspondent à une exposition professionnelle modérée. Des taux supérieurs à 1 micromole/litre sont considérés comme dangereux (201).

c) Plomburie provoquée

L'usage diagnostique d'un chélateur, en pratique l'EDTA calcique, (éthylène diaminotétracétate de calcium disodique) a pour but de mieux apprécier l'imprégnation de l'organisme en mobilisant le plomb stocké.

Bien que l'origine du plomb chélaté ne soit pas connue (85) de façon précise, il apparaît peu vraisemblable que le plomb fixé dans l'os compact puisse être mobilisé. Plus sûrement, le plomb chélaté proviendrait des tissus mous et de la moelle osseuse et reflèterait par conséquent la fraction active du métal dans l'organisme (38).

De nombreux protocoles ont été proposés avec recueil des urines sur des périodes plus ou moins longues.

Une technique simplifiée, préconisée par GAULTIER (61) de durée plus courte, consiste à effectuer le dosage de plomburie dans les urines émises dans les cinq premières heures (période d'activité maximale de l'EDTA suivant l'administration (5) après perfusion de 1g d'EDTA Ca dans 250 ml de sérum glucosé isotonique passée en 30 minutes. La limite supérieure à la normale est de 3,8 micromoles/l (800 microgrammes par litre) de plomb excrété.

Ce test garde sa valeur diagnostique en cas d'insuffisance rénale (127).

S'il ne peut faire l'objet d'un examen de routine en médecine du travail, ce test garde cependant tout son intérêt pour quantifier dans l'organisme l'imprégnation par le plomb (173).

d) Plomb dans les cheveux

Le plomb éliminé dans les cheveux est incorporé dans la molécule de kératine du cheveu dont il suit alors la croissance. Le dosage du plomb dans les cheveux est donc théoriquement un moyen d'apprécier l'exposition, et des études récentes (74)

consacrées à cette technique, semblent confirmer son intérêt.

En pratique, la difficulté d'éliminer une contamination par le plomb extérieur ne paraît pas parfaitement résolue.

1.2. - Tests d'action toxique

a) Hématies à granulations basophiles : H. G. B

La recherche et le comptage des hématies à granulations basophiles constitue pour certains auteurs (ALBAHARY (4)), un test précieux car peu coûteux, sensible et quasi-spécifique si on élimine certaines hémoglobinopathies (thalassémie) et si l'on utilise toujours la même technique.

Pour d'autres (198), les résultats de cet examen s'avèrent très aléatoires car très liés à l'expérience de l'examineur d'une part, et, d'autre part l'augmentation du nombre des H.G.B se produit plus tardivement que les autres anomalies biologiques.

Cependant, même s'il n'existe pas de relation quantitative entre le nombre des H.G.B et le taux de plombémie (188), ce test garde tout de même une valeur positive, car il peut permettre des diagnostics chez des sujets dont l'exposition n'était pas connue.

b) Coproporphyrines urinaires (C.P-U)

La faible corrélation des C.P-U avec le degré d'exposition ou d'autres paramètres de l'imprégnation saturnine est sans doute la conséquence de leur manque de spécificité (176), car elles peuvent être augmentées dans les porphyries, les atteintes hépatiques, l'alcoolisme, etc...

Le taux normal est inférieur à 150 nanomoles par 24 heures (100 microgrammes par 24 heures) et chez les travailleurs exposés au plomb, on considère que 300 nanomoles par 24 heures (200 microgrammes par 24 heures) sont la limite supérieure tolérable.

c) Acide delta aminolevulinique urinaire (ALA u)

L'acide delta aminolevulinique est le premier maillon de la chaîne métabolique des porphyrines conduisant à l'hème (166). L'interférence du plomb au niveau de cette chaîne métabolique conduit à une excrétion accrue d'acide delta aminolevulinique dans les urines (24, 81, 159) par suite de son défaut de transformation en porphobilinogène. L'ALA u traduit donc une réponse biologique de l'organisme au plomb qui n'apparaît qu'à partir d'un certain seuil de la plombémie (2,4 micromoles/litre ou 500 microgrammes/litre) (162).

Il arrive cependant qu'après cessation de toute exposition, l'ALA u reste pathologique alors que les valeurs de plombémie se sont abaissées plus rapidement (ceci s'observe lorsque l'exposition n'est pas très forte) ou qu'à l'inverse, l'ALA u se normalise avant la plombémie (30, 97).

Par contre, une corrélation nettement meilleure a été démontrée par de nombreux auteurs (38, 93, 177) entre le taux de l'ALA u et la mobilisation du plomb urinaire consécutive à l'injection d'EDTA calcique.

En d'autres termes, la quantité de plomb mobilisable peut être évaluée par le taux urinaire d'ALA avant tout traitement chélateur.

C'est dans ce sens que l'ALA u constitue un test de dépistage précoce de l'intoxication saturnine, dans le cadre de la surveillance des sujets exposés professionnellement même s'il n'évalue pas ou ne quantifie pas exactement le degré de l'imprégnation (140, 158).

Les résultats sont fiables si les urines ont été correctement acidifiées et si le résultat est exprimé par gramme de créatinine, ce qui dispense du recueil des urines de 24 heures, toujours aléatoire en milieu professionnel (9, 50).

Chez les sujets exposés, on considère :

- comme physiologique, un taux ne dépassant pas 6 mg/g de créatinine (45 micromoles/l).
- comme significatif d'une réaction de l'organisme, un taux compris entre 7 et 20 mg/g de créatinine.
- comme excessif, un taux dépassant 20 mg.
- comme dangereux, un taux dépassant 30 mg.

Le dosage urinaire de l'ALA est actuellement reconnu dans certains pays (notamment la FRANCE) sur un plan réglementaire dans la prévention et la réparation du saturnisme professionnel (100).

d) Activité de l'ALA déshydrogénase des hématies

La diminution de l'activité ALA déshydrogénase érythrocytaire est la première conséquence observable de l'imprégnation saturnine (199). (Tableau I).

La réduction de l'activité de cet enzyme précède toutes les autres anomalies métaboliques.

L'intérêt de ce dosage est son extrême sensibilité dont le seuil se situe au dessous du taux de plombémies considérées comme normales (0,7 micromoles/litre ou 150 microgrammes/litre) ce qui l'a fait retenir dans les études épidémiologiques de pollution (99, 175).

En hygiène industrielle par contre, cette grande sensibilité devient un inconvénient qui la rend pratiquement inexploitable : l'activité ALA déshydrogénase est complètement effondrée pour des plombémies encore tolérables chez les sujets exposés (2,8 micromoles/litre ou 600 microgrammes/litre). Ceci justifierait pourtant de plus amples investigations sur les conséquences pathologiques éventuelles de cette inhibition.

Un autre inconvénient sur le plan pratique est l'impossibilité de conserver le prélèvement de sang au delà de 4 heures, sans perte d'activité. Les valeurs normales sont :

- chez l'homme \gg 32 unités/litre
- chez la femme \gg 38 unités/litre

e) Protoporphyrines erythrocytaires

l'élévation des protoporphyrines erythrocytaires par inhibition de la ferrochelatase est la seconde perturbation décelable (202) (Tableau I), après celle de l'activité ALA déshydrogénase. Ce dosage paraît constituer un test sensible actuellement très proné par les auteurs anglo-saxons, pour la surveillance biologique courante du saturnisme, car il est corrélé de façon satisfaisante avec les taux de plombémie (153), et de plus, son augmentation survient à des taux de plombémie plus faibles que ceux auxquels se produit une élévation de l'ALA u (155), de l'ordre de 1 à 1,4 micromole/litre (6). Certaines des méthodes analytiques en usage consistent à mesurer la teneur des porphyrines erythrocytaires libres (F.E.P) (PIOMELLI (146) y compris les protoporphyrines et les uroporphyrines. D'autres (GRANICK, SASSA (160) font une distinction et dosent la protoporphyrine IX.

Toutefois, il est à peine nécessaire de faire la distinction entre les différents procédés, car plus de 90% des F.E.P sont constituées de protoporphyrines IX (BALOH (15). Toutes les méthodes décrites conduisent par des techniques longues et délicates d'extraction, à une mesure de la protoporphyrine sous forme d'une base libre. Une véritable révolution technique s'est faite il y a quelques années seulement.

En 1974, LAMOLA et YAMANE (113) montrèrent que les protoporphyrines erythrocytaires dans le saturnisme ne sont pas libres, mais liées au zinc dont est particulièrement riche le globule rouge, sous forme de protoporphyrines-zinc détectables par fluorimétrie. Cette fluorescence est suffisante pour permettre une détermination presque instantanée sur des

échantillons de l'ordre du microlitre, sans exiger des opérations d'extraction (114).

Pour l'interprétation des résultats obtenus, il faut savoir que la vie d'un globule rouge étant d'environ 120 jours, son marquage par la PP-Zn constitue le témoin d'une réaction biologique de l'organisme correspondant à une exposition couvrant les 4 mois précédents (25, 204).

Aux U.S.A., l'O.S.H.A (Occupational Safety and Health Administration) le recommande depuis 1978 pour la surveillance médicale des travailleurs exposés au plomb. Chez ces derniers, le taux de PP-Zn peut atteindre plusieurs centaines de microgrammes pour 100 ml d'hématies alors qu'il est normalement compris entre 16 et 70 microgrammes/100 ml d'hématies (0,3 à 1,2 micromoles/litre). C'est donc un test fidèle si l'on tient compte des variations liées au sexe (femmes et enfants plus sensibles) et à certains états pathologiques comme les carences martiales (147).

TABLEAU I : Perturbations métaboliques en fonction de la plombémie
(d'après ZIELHUIS RL. 1977 (202))

	Plombémie en micromoles/l (facteur de conversion x 20,72 = ug/dl)						
	1	1-1,4	1,5-1,9	2-2,4	2,5-2,9	3-3,4	3,5-4
ALA déshydrogénérase érythrocytaire	+	+(+)	++	++(+)	+++	+++	+++
Protoporphyrine érythrocytaire	-	(+)	+	++	++(+)	+++	+++
ALA urinaire	-	-	(+)	+	+	++	++(+)
Coproporphyrines urinaires	-	-	-	+	+	++	++(+)

- : pas d'action

+ : modifications très légères chez certains sujets seulement

++ : modifications modérées chez moins de 50% des sujets

+++ : modifications importantes chez plus de 50% des sujets

Le traitement à ce stade de la phase d'imprégnation diagnostique par des tests métaboliques et toxicologiques, permet d'éviter l'évolution vers les formes viscérales (82, 109, 157).

2 - PHASE D'INTOXICATION FRANCHE

=====

2.1. - Manifestations digestives

Les manifestations digestives non spécifiques d'inconfort, de perte d'appétit avec constipation s'observent lorsque la plombémie atteint 3,9 à 4,8 micromoles par litre.

Ces formes frustes, beaucoup plus fréquentes, sont dominées par une constipation associée à une discrète anémie normochrome ou hypochrome.

Lorsque l'intoxication est plus importante pour des plombémies supérieures à 5 micromoles par litre, le tableau clinique est celui de la classique colique de plomb qui réalise un syndrome abdominal aigu avec des douleurs intenses et diffuses, des vomissements et une constipation opiniâtre.

L'absence de signes radiologiques et de signes cliniques (pas de contractures, pas d'état de choc, pas de fièvre), rendent le diagnostic difficile, si l'exposition au plomb n'est pas connue. La colique de plomb s'accompagne à ce stade d'une poussée hypertensive.

2.2. - Polynévrite motrice

Il s'agit d'une paralysie bilatérale et symétrique des extenseurs des mains et des doigts sans troubles sensitifs associés.

Les examens électriques faits systématiquement même en l'absence

de signes neurologiques cliniques, révèlent assez souvent des modifications de la vitesse de conduction des fibres motrices et sensitives, aussi bien aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs (65). L'évolution qui est fonction de la précocité du diagnostic peut être longue et laisser des séquelles importantes (43, 59).

2.3. - Encéphalopathie saturnine

C'est la manifestation la plus grave du saturnisme. Elle ne se rencontre plus guère que dans les intoxications prolongées et massives, du fait de l'amélioration des conditions d'hygiène. Elle est marquée au début par des céphalées, de l'insomnie, des troubles du caractère et de la mémoire.

Il s'installe ensuite un tableau avec ataxie, obnubilation, puis coma avec crises convulsives.

Dans les cas non mortels, des séquelles telles que hémorragies rétiniennes, atrophie optique, paralysie des nerfs crâniens, sont observées.

2.4. - Manifestations rénales

Elles sont subaiguës et réversibles à ce stade, et l'atteinte rénale n'est mise en évidence que par les **clearances** et la ponction-biopsie rénale si elle est pratiquée.

Dans les urines, la protéinurie est rare, et dans le sang, l'urée et la créatinine sont à la limite supérieure à la normale.

Si l'exposition se poursuit, elle conduit à une insuffisance rénale modérée d'évolution lente (51).

CHAPTER V

3 - PHASE D'IMPREGNATION ANCIENNE

- L'hypertension permanente survient chez les travailleurs exposés pendant de longues années à de fortes concentrations de plomb et après plusieurs épisodes d'intoxication.
- La néphrite chronique est irréversible. C'est une manifestation tardive survenant après une exposition importante et longue (30 ans).

1.1. - Agents pathogènes

1.2. - Spécificité extra-régale

2 - PREVENTION MEDICALE

2.1. - Niveaux d'exposition
faible à moyen de surveillance

2.2. - Valeurs acceptables

2.3. - Tableau des maladies professionnelles

CHAPITRE V

TRAITEMENT ET PREVENTION

1 - TRAITEMENT EPURATEUR =====

1.1. - Agents chelateurs

1.2. - Epuration extra-rénale

2 - PREVENTION MEDICALE =====

2.1. - Examens d'embauche
Tests légaux de surveillance

2.2. - Valeurs acceptables

2.3. - Tableau des maladies professionnelles

TRAITEMENT ET PREVENTION

1 - TRAITEMENT EPURATEUR

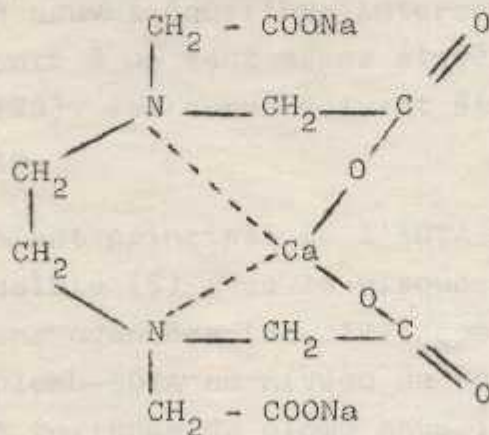
=====

1.1. - Agents chelateurs

L'introduction en thérapeutique d'agents chelateurs, c'est à dire de molécules susceptibles de former avec les atomes de plomb, des complexes stables éliminés par le rein ou le foie, a été un progrès important, et l'usage de ces produits est à la base du traitement du saturnisme.

Trois médicaments sont utilisés en pratique :

A - L'éthylène Diamine Tétracémate (ou E.D.T.A) : agent chelateur non spécifique utilisé sous forme d'EDTA calcique pour prévenir le risque d'hypocalcémie.



EDTA Ca 2Na

L'EDTA est utilisé par voie intramusculaire ou intraveineuse, car son absorption intestinale est faible et en outre, l'administration per os pourrait favoriser la réabsorption intestinale du plomb (102).

Par voie parentérale, il diffuse rapidement dans l'organisme, mais ne pénètre pas les globules rouges.

Les modalités pratiques du traitement sont très discutées (36, 60, 189) du fait que le métabolisme du plomb et les vitesses d'échanges entre ses différents compartiments ne sont pas parfaitement connus.

Les auteurs français (60, 148) conseillent des cures de cinq jours de 1g d'EDTA Ca séparées par intervalle de quinze jours. Cet intervalle est nécessaire à la redistribution du plomb dans les différents compartiments, car dès la 2ème ou 3ème injection de la première cure, on assiste à une baisse importante de la plomburie. Après un délai suffisant pour établir un nouvel équilibre intercompartimental, la plomburie remonte à un taux assez élevé au début de la cure suivante (73). Ces cures doivent être répétées trois ou quatre fois.

L'inconvénient principal de l'EDTA est celui d'une toxicité rénale possible (5) avec le risque de nécrose tubulaire. Les explications avancées (35, 127) sont, soit la toxicité du complexe plomb-EDTA au niveau du rein, soit l'exacerbation des effets toxiques du plomb sous l'influence du traitement chélateur. Ces observations correspondent la plupart du temps à l'utilisation de doses importantes d'EDTA, de sorte qu'il est nécessaire de ne pas dépasser une dose de 50 mg/kg/jour en cures de 5 à 7 jours au maximum.

B - Le Dimercaptopropanol (B.A.L) est un chelateur de l'arsenic, du mercure et aussi du plomb. Ses effets pharmacologiques ne persistent pas au delà de quatre heures, ce qui implique la répétition des injections. Il est d'élimination biliaire et les affections hépatiques diminuent sa tolérance. Il provoque une diminution rapide, mais transitoire du taux de plomb dans les hématies. Utilisé en injections intramusculaires de 3 à 5 mg/kg toutes les quatre heures, des effets indésirables (nausées, paresthésies, tachycardie, hypertension artérielle) apparaissent pour des doses de 10 mg/kg.

Certains auteurs (35) ont préconisé l'association EDTA-B.A.L. Ce traitement entraîne une diminution plus rapide du plomb que dans le cas d'EDTA seul, mais il allie les effets indésirables du B.A.L à une hospitalisation obligatoire des malades. Avec EDTA, cette thérapeutique peut être faite en ambulatoire (44).

C - La D - Penicillamine : ce produit est administré per os, à jeûn à raison de 1 à 2 g chez l'adulte. Comme l'EDTA, il n'est pas capable de chelater directement le plomb de l'hématie. Non dénué de toxicité, ses effets secondaires (hémorragies, leucopénie, néphrite) surviennent pour des posologies supérieures à 40 mg/kg (69).

La D-Pénicillamine est donc à réserver aux exceptionnels cas d'allergie à l'EDTA calcique où lors de cures répétées, au décours de l'épisode aigu traité par EDTA, par des cures d'entretien dont la prise orale de D-Pénicillamine ne nécessite pas d'hospitalisation.

1.2. - Epuration extra-rénale

En cas d'intoxication massive chez l'enfant surtout ou en cas d'insuffisance rénale sévère (pour éviter l'emploi d'EDTA dont la toxicité rénale est bien connue), on peut préférer une épuration extra-rénale du plomb par dialyse péritonéale ou hémodialyse (127).

2 - PREVENTION MEDICALE

=====

La prévention médicale fait envisager :

- les examens d'embauchage et les tests légaux de surveillance.
- le problème des valeurs considérées comme acceptables.
- le tableau n° 1 du régime général (Cf. La réglementation française en vigueur) (100).

2.1. - Examen d'embauchage et tests légaux de surveillance

Il doit être obligatoire avant l'admission à un poste exposé. Il comporte un examen clinique et des examens biologiques (Décret n° 77282 du 15/03/1977 du Journal Officiel de la République Française).

- Examen clinique

- " Doivent être considérés comme inaptes, les sujets porteurs d'anomalies et affections hématologiques ou atteints de lésions des émonctoires (foie, rein), d'hypertension artérielle, de lésions nerveuses centrales ou périphériques, de lésions cutanées chroniques susceptibles de favoriser la pénétration du toxique ou préjudiciables aux mesures d'hygiène individuelle." Annexe à l'arrêté du 14/11/1977 (100).

- Examens biologiques

Avant l'exposition

- F.N.S hématoците
- Hématies à granulations basophiles (H.G.B)
- Urée sanguine
- Créatinine sanguine
- Urines : hématies, glucose, albumine
- ALA urinaire

Examens périodiques

- Clinique : annuel au minimum
- Biologique : 1°mois, 3°mois, tous les 6 mois
 - . hémoglobine
 - . urée sanguine
 - . ALA urinaire
- En cas d'anomalie clinique ou biologique :
 - . F.N.S, hématoците
 - . H.G.B
 - . Créatinine sanguine
 - . Clearance glomérulaire (si une altération rénale est suspectée)

Tableau II : Surveillance médicale des salariés exposés au risque d'intoxication saturnine (Décret du 15/3/1977) (100)

2.2. - Valeurs considérées comme acceptables

Les examens de surveillance comportent des examens obligatoires renouvelés ou complétés en cas d'anomalies : Tableau III

Surveillance

à partir des valeurs suivantes :

- Urée sanguine \gg 0,5 g/l
- ALA urinaire 10 à 20 mg/l
- Hémoglobine . 13 g % chez l'homme
- . 12 g % chez la femme

Si doute étiologique : Plombémie

Inaptes

à partir des valeurs suivantes retrouvées au moins à 2 examens successifs :

- ALA urinaire \gg 30 mg/litre
- Hémoglobine \leq . 12 g % chez l'homme
- \leq . 11 g % chez la femme
- H.G.B \gg 2 pour 10^4 hématies
- Urée sanguine \gg 0,5 g/l associée soit
- à . une créatinine sanguine
- \gg 15 mg/l
- soit à . une clairance corrigée
- de la créatinine
- \leq 80 ml/mn

Tableau III : Instructions techniques que doivent respecter les
médecins du travail (100) (Arrêté du 14/11/1977)

DEFINITION DES MALADIES	DELAI DE PRES. EN CAS DE	LISTE INDICATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
<p>2.3. - Tableau n° 1 des maladies professionnelles du régime général</p> <p>La modification récente du tableau des maladies professionnelles n° 1 (Tableau IV) a admis pour la première fois la notion d'un risque biologique et permet le traitement et l'indemnisation du syndrome caractérisé par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un taux de l'hémoglobine inférieur à 13 g % - un taux d'hématies à granulations basophiles supérieur à 1 pour 1000 hématies - une élévation de l'ALA urinaire supérieure à 20 mg/l. <p>- Syndrome anémique avec des signes, endocrinopathies aiguës :</p> <p>- Syndrome biologique avec : H.G.B. inf. 13 g % N.G.B. sup. 1 pour 1000 hématies A.L.A. 0 sup. 20 mg/litre.</p> <p>- Le diagnostic doit être confirmé par les résultats des autres examens pratiqués dans un délai compris entre le 15^e jour et le 30^e jour suivant le date de diagnostic.</p>	<p>30 Jours</p> <p>Sans</p> <p>6 Mois</p> <p>30 Jours</p>	<p>plomb, manipulation du plomb, de ses sels...</p> <p>- récupération de vieux plomb, peinture, décharge à l'aide d'alliages de plomb...</p> <p>- fabrication, réparation d'accélérateurs, décharge de plomb par pulvérisation...</p> <p>- fabrication et manipulation des bagues au plomb, travail de bagues au plomb.</p> <p>- préparation et application de peintures vitales, laques, autres à base de plomb, déchargement de chaudières de matières résiduelles de peintures au plomb.</p> <p>- fabrication et application des verres plombifères, composition de verres au plomb.</p> <p>- fabrication et manipulation des dérivés alcoylés de plomb (plomb tétraméthyl) ou tétraéthyl, notamment préparation de carburants et nettoyage des réservoirs, découpe et décoration des produits céramiques au moyen de composés de plomb.</p>

DEFINITION DES MALADIES	DELAI DE PRISE EN CHARGE	LISTE INDICATIVE DES TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES .
-Syndrome douloureux abdominal paroxystique apyrétique avec état sub-occlusif (coliques de plomb) habituellement accompagné d'une crise paroxystique hypertensive + H.G.B.	30 jours	Extraction, traitement, préparation, emploi, manipulation du plomb, de ses minerais, alliages et combinaison de tout produit en renfermant. -Extraction et traitement des minerais -Métallurgie, affinage, fonte, laminage du plomb, ou de ses alliages. -Récupération du vieux plomb: soudure, étamage à l'aide d'alliage de plomb.
-Paralysies des extenseurs des doigts, encéphalopathie aiguë:	1an	Soudure, ébarbage, polissage de tous objets en plomb, alliages.
a) survenant chez un sujet ayant présenté un ou plusieurs symptômes inscrits au tableau	30 Jours	-Fonte de caractère d'imprimerie. -Fabrication, réparation d'accumulateurs. -Métallisation au plomb par pulvérisation .
b) Ne s'accompagnant pas de ces symptômes, en cas d'intoxication par les dérivés alcoylés.	30 Jours	-Fabrication et manipulation des oxydes et sels de plomb. -Trefilage des aciers trempés au plomb.
-Néphrite azotémique ou hypertensive et leurs complications.	Sans	-Préparation et application de peintures, vernis, laques, encres à base de plomb. -Découpage au chalumeau de matières recouvertes de peinture au plomb.
-Anémie confirmée par des examens hématologiques répétés + H.G.B.	6Mois	-Fabrication et application des émaux plombifères. -Composition de verres au plomb.
-Syndrome biologique avec hémoglobine inf. 13g% H.G.B. sup. 1 pour 1000 hématies . A.L.A. u sup. 20mg/litre.	30Jours	-Fabrication et manipulation des dérivés alcoylés du plomb (plomb tetramethyl ou tetraethyl) notamment préparation de carburants et nettoyage des réservoirs. -Glaçure et décoration des produits céramiques au moyen de composés du plomb.
-Le diagnostic doit-être confirmé par les résultats des mêmes examens pratiqués dans un délai compris entre le 15° jour et le 30° jour suivant la date du diagnostic;		

Tableau IV: Tableau N°1 des maladies professionnelles indemnissables (régime général de la Sécurité Sociale (Decret du 02 Juin 1977) (100)

C H A P I T R E VI

PROTOCOLE DE TRAVAIL

I - CHOIX DE LA POPULATION

II - METHODOLOGIE ANALYTIQUE

1 - Bilan biologique

2 - Examen hematologique

3 - Tests toxicologiques

- 3.1. - Numération des hématies à granulations basophiles
- 3.2. - Mesure de l'acide delta aminolevulinique urinaire
- 3.3. - Mesure des coproporphyrines urinaires
- 3.4. - Mesure des protoporphyrines érythrocytaires
- 3.5. - Mesure de l'activité ALA-déhydrasique érythrocytaire
- 3.6. - Détermination du plomb dans le sang et les urines

3.6.1. - Principe de la spectrophotométrie d'absorption atomique

3.6.2. - Procédure analytique

- appareillage
- prélèvements
- mesure dans le sang
- mesure dans les urines

III - TESTS STATISTIQUES

PROTOCOLE DE TRAVAIL

II - CHOIX DE LA POPULATION

=====

Les premières enquêtes effectuées à la demande de services de médecine du travail, ont commencé au niveau de petites entreprises de peinture et d'imprimerie, puis se sont étendues à un plus grand nombre de travailleurs, au fur et à mesure de la mise en place de méthodes analytiques.

Il s'agissait de confirmer un diagnostic clinique et surtout de dépister les formes infracliniques de saturnisme chez des sujets exposés soit aux vapeurs de plomb en fusion, soit aux poussières du métal et de ses sels, soit aux vapeurs de composés volatils à base de plomb; les expositions pouvant être mixtes ou alternées à ces différentes formes de plomb.

Cinq catégories de travailleurs ont été choisies représentées par :

- des peintres travaillant dans une structure hospitalière
- des ouvriers d'une imprimerie
- des ouvriers d'une entreprise d'accumulateurs électriques
- des employés d'une raffinerie affectés au mélange plomb-alcoyls-essences
- enfin, des fondeurs d'une entreprise de récupération de plomb.

Ceci nous a permis d'une part de cerner globalement les risques d'imprégnation saturnine dans les locaux de travail des principales unités industrielles d'utilisation du plomb, et, d'autre part de comparer entre elles ces entreprises afin de les classer selon le risque qu'elles font courir à l'ouvrier.

II - METHODOLOGIE ANALYTIQUE

=====

Nous avons effectué, chez les sujets exposés à un risque d'intoxication saturnine, les paramètres suivants :

1 - bilan biologique à l'aide de l'auto-analyser II (Technicon) comprenant : - dans le sang :

- . le glucose à la glucose - oxydase
- . l'urée à la diacétylmonoxime
- . la créatinine au picrate alcalin Jaffé
- . l'acide urique au chloro-tungstate
- . le cholestérol par méthode enzymatique
- . les sodium et potassium à la photométrie de flamme
- . le chlore au nitrate mercurique
- . le calcium au bleu de methylthymol
- . le phosphore au molybdate et chlorure stanneux
- . les protides totaux au biuret
- . le CO₂ total

- dans les urines :

- . protéines, créatinine, urée, glucose.

2 - examen hématologique au moyen du coulter S (Coultronics) comprenant :

- . la numération des globules rouges et blancs
- . le dosage de l'hémoglobine, l'hématocrite
- . le calcul des 3 indices : volume cellulaire moyen, concentration globulaire moyenne en hémoglobine et taux globulaire moyen en hémoglobine.

3 - Tests toxicologiques

3.1. - Numération des hématies à granulations basophiles

NAUSEBALL et GRANTON (122) modifiée par ROOSELS

La recherche et la numération des hématies à granulations basophiles par la technique de coloration au bleu de Loeffler, ou tout autre colorant basique, après étalement d'une goutte de sang prélevée directement au doigt ou à l'oreille, séchage rapide par agitation, fixation à l'alcool méthylique et coloration; l'élévation au dessus de 500 par million de globules rouges doit faire rechercher une imprégnation saturnine excessive.

Le 2, méthyl - 3, acétyl - 4 (-3 propanoïque) - pyrrole.

Le pyrrole formé, donne à froid en milieu acide avec le réactif d'Elitch modifié, un complexe coloré dont le maximum d'absorption se situe à 5630 Å et qui obéit à la loi de Lambert-Beer.

Dans cette réaction, interfèrent l'urée, les pigments et des dérivés indoliques.

P. Diméthylaminobenzaldéhyde (DMBA)

Royan Pyrrole

3.2. - Mesure de l'excrétion urinaire de l'acide delta aminolevulinique (ALA - U) par la méthode de MAUZERALL et GRANICK (122) modifiée par ROOSELS et BOSSIROY (156)

Principe : Dans les conditions biologiques, l'ALA est dimérisé par l'ALA déshydrase avec formation d'un composé pyrrolique : le porphobolinogène, substance dosable mais difficile à obtenir "in vitro".

MAUZERALL et GRANICK (122), en condensant à chaud l'acide delta aminolevulinique à l'acétyl acétone (2,4 pentanedione), obtiennent un autre composé pyrrolique :

le 2, méthyl - 3, acétyl - 4 (-3 propanoïque) pyrrole.

Le pyrrole formé, donne à froid en milieu acide avec le réactif d'Erlich modifié, un complexe coloré dont le maximum d'absorption se situe à 5530 Å et qui obéit à la loi de Lamber-Beer.

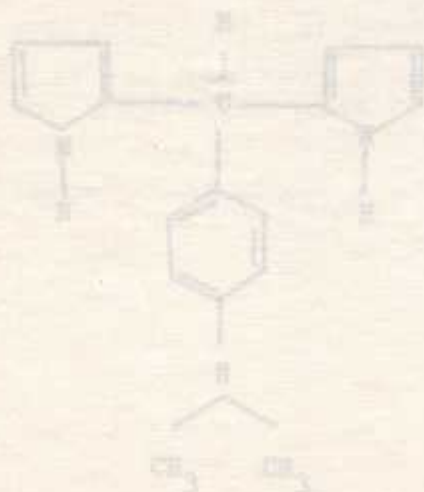
Dans cette réaction, interfèrent l'urée, des pigments et des dérivés indoliques.

REACTION :

Royan Pyrrole

avec le réactif

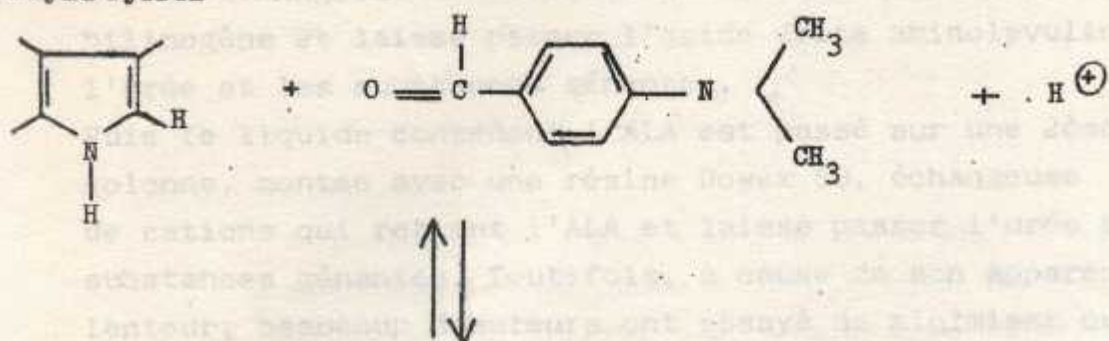
d'Erlich modifié



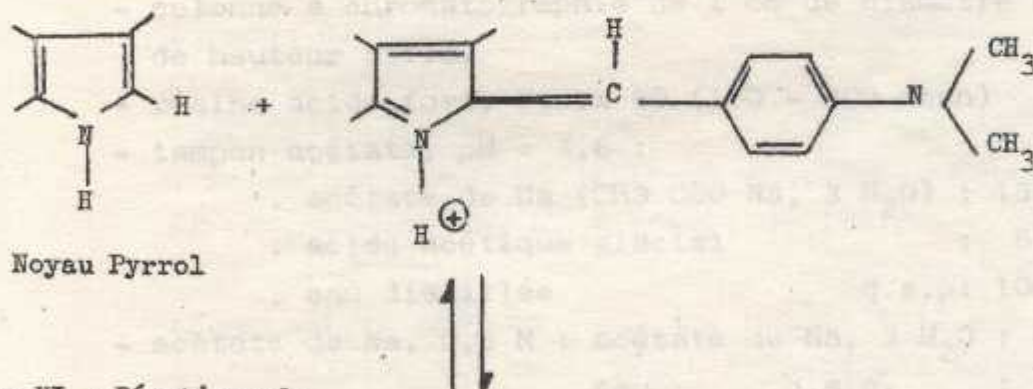
Composé coloré stable

P. diméthylaminobenzaldehyde (ERLICH)

Noyau Pyrrol



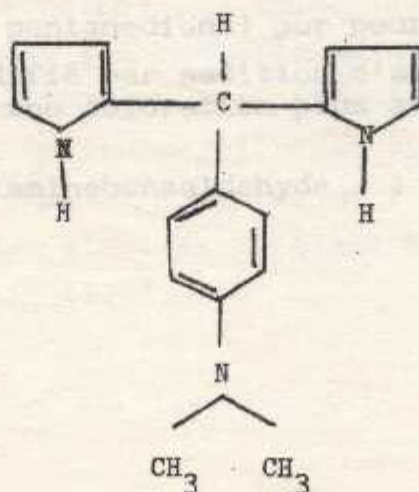
Composé instable



Noyau Pyrrol

Composé coloré stable

Schéma XI : Réactions du
noyau Pyrrol
avec le réactif
D'Erlich modifié



Dans cette technique, les urines passent d'abord sur une résine échangeuse d'anions (Dowex 2) qui fixe le porphobilinogène et laisse passer l'acide delta aminolevulinique, l'urée et les substances gênantes.

Puis le liquide contenant l'ALA est passé sur une 2ème colonne, montée avec une résine Dowex 50, échangeuse de cations qui retient l'ALA et laisse passer l'urée et les substances gênantes. Toutefois, à cause de son apparente lenteur, beaucoup d'auteurs ont essayé de minimiser ou d'éviter les passages sur échangeuses d'ions.

ROOSELS et BOSSIROY (156) dans la technique que nous utilisons, conservent la sélection d'ALA sur résine Dowex 50 et éliminent l'interférence du porphobilinogène par un blanc sans acétyl-acétone.

Matériel et réactifs :

- colonne à chromatographie de 1 cm de diamètre et de 20 cm de hauteur utile.
- résine acide fort, Dowex 50 (100 - 200 mesh)
- tampon acétate, pH = 4,6 :
 - . acétate de Na ($\text{CH}_3\text{COO Na}, 3\text{H}_2\text{O}$) : 136 g
 - . acide acétique glacial : 57 ml
 - . eau distillée q.s.p: 1000 ml
- acétate de Na, 0,5 M : acétate de Na, $3\text{H}_2\text{O}$: 68 g
eau q.s.p. : 1000 ml
- acétyl acétone (2-4 pentanedione) pur pour analyses
- réactif d'Erlich modifié par addition d'acide perchlorique 2N permettant une coloration plus accentuée et stable 15 minutes :
 - . paradiméthylaminobenzaldéhyde : 1 g

- Procédé. acide acétique glacial : 30 ml
 . acide perchlorique 70 % : 8 ml
 dissoudre, compléter avec :
 . acide acétique glacial q.s.p : 50 ml
 (conservation limitée : 6 heures)
- solution étalon d'ALA :
- . solution mère d'ALA - HCl à 422,2 mg/l d'eau
 - . solution extemporanée à 33,019 mg/l d'eau, préparée par dilution au dixième de la précédente.

Technique opératoire :

- préparation des colonnes et chromatographie :
- la résine acide fort Dowex 50 (100-200 mesh) sous forme H^+ est laissée en contact une nuit dans une solution de soude 2 N pour la convertir en cycle Na^+ . Elle est lavée jusqu'à ce que l'eau de lavage soit neutre, puis montée en colonne sur une hauteur de 3 cm, enchassée entre 2 tampons de laine de verre.
- Elle est ensuite convertie en cycle H^+ par passages successifs de un volume d'HCl 4 N, 6 volumes d'HCl 6 N, 6 volumes d'HCl N et de l'eau distillée. Entreposer la résine sous eau et à l'abri de l'air.
- transport et conservation des urines : il est conseillé de travailler sur des urines fraîchement émises. Mais le fait de prélever les urines sur acide acétique, dans des flacons colorés et de les congeler ensuite en attendant de faire le dosage n'apporte pas de modifications sensibles au dosage. A ce propos, il faut signaler le procédé breveté INRS qui permet la fixation de l'ALA U sur des bandelettes et résoud ainsi le problème du transport et de la conservation (120).

Procédure :

- faire passer sur la colonne Dowex 50 : 3 ml d'urine amenée à pH 5-7 à l'aide d'acide acétique glacial et centrifugée.
- sur une autre colonne, faire passer 3 ml de la solution étalon d'ALA; écarter l'éluat.
- par trois lavages successifs à l'eau distillée (3 x 10 ml), éliminer l'urée.
- éluer l'ALA par 25 ml d'acétate de Na 0,5 M. Ecarter les 3 premiers millilitres (tête d'élution), et recueillir les 22 millilitres suivants dans une éprouvette graduée de 25 ml, contenant 2 ml de la solution tampon acétique.
- amener à 25 ml avec de l'acétate de Na 0,5 M et agiter.
- prélever 2 ml de l'éluat dans 2 tubes de 5 ml. Dans un de ces tubes, ajouter 0,05 ml d'acétyl acétone, l'autre devant servir de blanc, et agiter 2 fois.
- plonger les tubes recouverts d'un obturateur (billes de verre) pendant 10 minutes au bain-marie bouillant et refroidir ensuite au bain d'eau froide.
- ajouter alors à chaque tube, 2 ml de réactif l'Erlich.
- Effectuer les mesures 15 minutes exactement après l'addition du réactif d'Erlich à 5530 Å dans une cuve de 1 cm.

Calculs :

$$\frac{D.O \text{ (essai)} - D.O \text{ (blanc-essai)}}{D.O \text{ (étalon)} - D.O \text{ (blanc-étalon)}} \times 33,019 = \text{mg d'ALA/litre}$$

33,019 = concentration de la solution étalon

Remarques :

- facteurs de conversion de l'ALA U :
 - mg/l x 7,626 = micromol/litre
 - micromole/l x 0,131 = mg/litre
- le coefficient d'extinction molaire apparent (c'est à dire exprimé en densité optique pour une solution molaire d'ALA lue à 5530 Å, en cuve de 1 cm de trajet optique) du complexe formé à partir du pyrrol pur de synthèse et du réactif d'Erlich modifié selon Granick est de $7,2 \cdot 10^4$.
- la limite inférieure de détection est de 3 micromol/l d'urine, la loi de Beer-Lambert est satisfaite pour des concentrations inférieures à 250 micromol/litre.
- interprétation : les taux inférieurs à 45 micromol/l (6 mg/l) peuvent être considérés comme normaux. Des taux de l'ordre de 150 micromol/litre (20 mg/l) correspondent à des imprégnations dangereuses.

Mode opératoire :3.3. - Mesure de l'excrétion urinaire des coproporphyrines (CPU)

Méthode proposée par ASKEVOLD R. (12)

Certaines précautions s'imposent pour déterminer les coproporphyrines urinaires, car elles sont instables dans l'urine acide, et de plus, photosensibles.

Elles peuvent être conservées, sans risque de dégradation dans l'obscurité à 4°C, à condition que le pH soit maintenu entre 6,5 et 8,5.

Principe : cette méthode utilise les différences de solubilité des porphyrines en milieu organique (éther pour les coproporphyrines I et III, acétate d'éthyle pour les uroporphyrines III) et en milieu aqueux (uroporphyrines I). A pH 4, les coproporphyrines sont extraites de l'urine par agitation avec de l'éther. Après purification, elles sont reprises par l'acide chlorhydrique 1,5 N et l'absorption de la solution est lue à 4020 Å (maximum d'absorption des coproporphyrines).

Matériel et réactifs :

- spectrophotomètre
- lampe à rayons ultra-violet pour le contrôle des différents temps de l'extraction
- ampoules à décantation de 250 ml.

Réactif I : acide acétique cristallisable

Réactif II : solution saturée d'acétate de sodium

Réactif III : solution d'acétate de sodium à 3 %

Réactif IV : acide chlorhydrique 3N

Réactif V : acide chlorhydrique 1,5 N

Réactif VI : éther éthylique

Papier indicateur au rouge congo

Mode opératoire :

Dans l'ampoule à décantier, introduire :

- 50 ml d'urine
- 10 ml de solution saturée d'acétate de sodium
- 15 ml d'acide acétique

Bien mélanger, puis ajouter :

- 75 ml d'éther.

Agiter doucement par retournements successifs en évitant de créer une émulsion. Laisser reposer et recueillir la phase étherée (les coproporphyrines sont éthersolubles).

La phase aqueuse est remise dans l'ampoule à décantier, ajouter à nouveau :

- 75 ml d'éther, agiter et laisser décantier.

Réunir les phases étherées qui contiennent les coproporphyrines. Conserver la phase aqueuse si l'on veut ultérieurement extraire les uroporphyrines. Les phases étherées sont versées dans une ampoule à décantier, lavées 2 fois avec 20 ml de la solution d'acétate de sodium à 3 % en agitant très doucement, pour ne pas provoquer d'émulsions. Ecarter les liquides de lavages.

Si les phases aqueuses ont été conservées, ajouter ces liquides de lavages qui ont entraîné les faibles quantités d'uroporphyrines passées dans l'éther.

a) Première extraction acide par l'acide chlorhydrique 3 N :

- extraire les coproporphyrines par l'acide chlorhydrique 3N en agitant l'éther avec des portions de 2 ml d'acide, jusqu'à épuisement du corps fluorescent.
- les phases acides sont réunies, amenées à pH 4 avec la solution saturée d'acétate de sodium (coloration grise du papier rouge congo).

Spectre d'absorption de la coproporphyrine

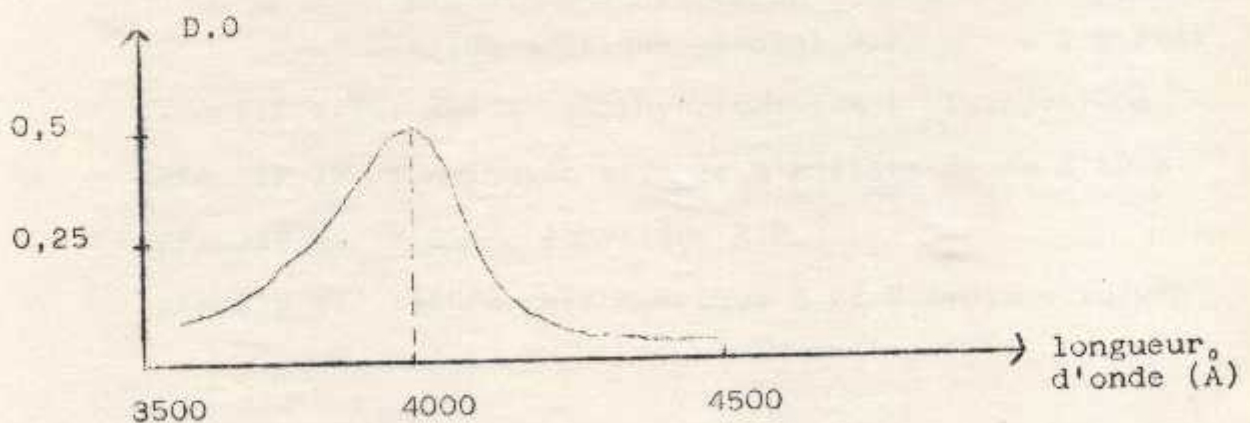
- dans une ampoule à décanter, ajouter à la solution acide :
1 ml d'acide acétique, agiter 2 fois avec 2 volumes
d'éther, laisser décanter.
- réunir les extraits étherés contenant les coproporphyrines et les laver comme précédemment avec la solution d'acétate de sodium à 3 %.

b) Deuxième extraction acide par l'acide chlorhydrique 1,5 N :

- extraire les coproporphyrines par agitation de la phase étherée avec des portions de 2 ml d'acide 1,5 N jusqu'à épuisement de la fluorescence. En général, 4 extractions suffisent.
- noter le volume de la solution obtenue.

Lecture et résultats :

Lire la densité optique de la solution acide à 402 nm, en cuves de silice, en prenant l'acide chlorhydrique 1,5 n pour témoin; en déroulant le spectre entre 4300 Å et 3800 Å, on doit observer un maximum très net à 4010 ou 4020 Å.



Spectre d'absorption de la coproporphyrine

3.4. - Dosage des coproporphyrines urinaires (R.F.)

par la méthode VICHNION et Coll. (104)

Principe : Excitées par la lumière à 4000 Å environ (bande de Soret), les porphyrines deviennent intensément fluorescentes.

Calculs : On peut les évaluer soit par mesure de l'absorption

$$\frac{\text{D.O} \times \text{volume final de la solution en ml} \times 1000}{50 \times \text{C.E.M}} = \text{ug/l}$$

D.O : lue à 4020 Å

C.E.M : coefficient spécifique molaire

50 : prise d'essai

Remarques :

- coefficient d'absorption spécifique (pour un microgramme/ml) des coproporphyrines : $\frac{1}{1,5}$

- facteurs de conversion des C.F.U :

microgrammes/litre x 1,526 = nanomoles/litre

nanomoles/litre x 0,655 = microgrammes/litre

Chez le sujet normal, les coproporphyrines urinaires sont inférieures ou égales à 100 microgrammes/litre ou 150 nanomoles/litre.

REACTIF II: mélange acétate d'éthyle-acide acétique

acétate d'éthyle R.P. : 3 parties

acide acétique glacial R.P. : 1 partie

REACTIF III : acide chlorhydrique 10% (volume/volume)

REACTIF IV : solution saturée d'acétate de Na à 50 %

REACTIF V : éther éthylique R.P.

REACTIF VI : acide chlorhydrique à 25 % (volume/volume)

3.4. - Dosage des protoporphyrines erythrocytaires (P.P.E)
par la méthode VIGNERON et Coll. (184)

Principe : Excitées par la lumière à 4000 Å environ (bande de SORET), les porphyrines deviennent intensément fluorescentes. On peut les doser soit par mesure de l'absorption lumineuse dans la région de la bande de SORET, soit par mesure de l'intensité de la fluorescence (160). Les protoporphyrines sont extraites par l'acétate d'éthyle en présence d'acide acétique. Après reprise par l'acide chlorhydrique à 25 %, l'absorption de la solution chlorhydrique est mesurée à 4090 Å.

Matériel et réactifs :

- spectrophotomètre
- lampe U.V
- ampoules à décanter
- tubes à hémolyse gradués
- cuve de 2 cm
- pH mètre ou papier pH
- papier filtre

REACTIF I : solution d'acétate de sodium à 3 %

- . acétate de Na cristallisé R.P : 3 g
 - . eau distillée q.s.p : 100 ml
- conservation limitée à +4°C

REACTIF II: mélange acétate d'éthyle-acide acétique

- . acétate d'éthyle R.P : 3 parties
- . acide acétique glacial R.P : 1 partie

REACTIF III : acide chlorhydrique 10% (volume/volume)

REACTIF IV : solution saturée d'acétate de Na à 50 %

REACTIF V : éther éthylique R.P

REACTIF VI : acide chlorhydrique à 25 % (volume/volume)

Mode opératoire :

- prélèvement : 5 ml de sang prélevé sur héparine
 - déterminer l'hématocrite
- Le dosage doit être conduit en lumière diffuse

Dans un becher de 100 ml, introduire :

- sang total homogénéisé : 2 ml
- ajouter rapidement en agitant :
- mélange acétate d'éthyle acide acétique (II) : 20 ml
- bien mélanger. Laisser 10 mn au repos à l'obscurité et décanter sur un filtre.
- recueillir le filtrat dans une ampoule à décanter (A)
- reprendre le résidu resté dans le becher par trois fois 10 ml de mélange acétate d'éthyle acide acétique (II). Laisser 5 mn en contact, filtrer. Réunir les filtrats dans l'ampoule (A).
- laver trois fois le contenu de l'ampoule avec 10 à 15 ml d'acétate de sodium à 3 %. Bien laisser les phases se séparer.
- les eaux de lavage sont recueillies dans une deuxième ampoule à décanter (B), puis extraites par 10 ml de mélange acétate d'éthyle acide acétique (II) pour récupérer la P.P. éventuellement présente. Joindre alors la phase organique au contenu de l'ampoule (A).
- épuiser la solution d'acétate d'éthyle contenant la P.P par des portions de 2 à 3 ml d'acide chlorhydrique à 10 % jusqu'à disparition de la fluorescence rouge du dernier extrait sous lumière U.V.

Interprétation : valeurs normales couramment admises :
16 à 70 microgrammes/100 ml d'hématies
soit 0,3 à 1,2 microgrammes/litre

- les solutions chlorhydriques réunies sont amenées à pH 4 (pH mètre ou papier pH), par addition de solution saturée d'acétate de sodium (IV), puis introduites dans une ampoule à décanter de 100 ml.
- la solution est additionnée de son volume d'éther éthylique (V). La P.P passe dans la phase éthérée (contrôle U.V). L'extraction sera répétée deux fois avec une forte agitation. Bien laisser décanter (5 à 10 mn).
- la phase éthérée, isolée, est lavée trois fois avec 10 ml de solution d'acétate de sodium à 3 % (I). Il importe que la dernière décantation soit correcte. Rejeter la phase aqueuse.
- la couche éthérée est alors extraite avec trois fois 1 ml d'acide chlorhydrique à 25 % (VI) et les solutions aqueuses sont recueillies dans un tube à hémolyse gradué de 5 ml. Le volume est complété à 4 ml avec la solution VI.
- contrôler le passage de toutes les protoporphyrines dans la phase acide.
- la D.O est déterminée à 4090 Å en cuve de 2 cm, contre un blanc acide chlorhydrique 25 % (VI).
- vérifier la position du maximum d'absorption.

Calcul :

$$\text{Protoporphyrines} = \frac{\text{D.O} \times \text{Volume final} \times 100}{\text{P.E} \times \text{C.E.M} \times \text{hématocrite} \%}$$

ug/100 ml

D.O : mesurée à 4090 Å
 volume final : 4 ml
 prise d'essai : 2 ml
 C.E.M : 1
 2,04

Interprétation : valeurs normales couramment admises :
 16 à 70 microgrammes/100 ml d'hématies
 soit 0,3 à 1,2 micromoles/litre

De nombreux auteurs (23, 185, 192) ont étudié une méthode de dosage à partir des premiers travaux de GIBSON (42) puis de GRANICK et MAZZERALLI (77). Récemment

3.5. - Mesure de l'activité de l'ALA Dehydrase erythrocytaire

Méthode proposée par BERLIN A.Z (21) suivant :

Principe : incubation de l'enzyme provenant d'un hémolyat
La mesure de l'activité de cet enzyme n'a été effectuée que chez quelques sujets exposés au plomb et les résultats n'ont pas été rapportés dans ce travail; ceci pour plusieurs raisons :

- cet enzyme est très sensible à l'exposition au plomb, et les valeurs effondrées retrouvées généralement sont caractéristiques de cette inhibition.

- l'exécution du dosage reste très délicate en raison de l'instabilité de l'enzyme.

- enfin, l'analyse doit être effectuée très rapidement dans les quatre heures suivant le prélèvement qui, lui-même, doit être conservé dans la glace.

Ces contraintes analytiques sont difficiles à surmonter lorsqu'il s'agit de travailler en milieu professionnel.

Solution A, phosphate succinique 0,1 M :

$\text{Na}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1,38 g

eau bidistillée q.s.p. 100 ml

Mélanger 29 ml de solution A avec 71 ml de solution B, on obtient 100 ml de tampon 0,1 mol/l de pH 6,4; vérifier le pH et ajuster à 6,4 si nécessaire.

De nombreux auteurs (23, 185, 192) ont étudié une méthode de dosage à partir des premiers travaux de GIBSON (62) puis de GRANICK et MAUZERALL (77). Récemment, une méthode européenne a été proposée (21) afin de normaliser les recherches dont le principe est le suivant :

Principe : incubation de l'enzyme provenant d'un hémolysat de sang total avec un excès de substrat (acide delta aminolevulinique) à 37°C, à pH constant pendant une heure. Puis le porphobilinogène qui s'est formé pendant un temps donné, réagit avec le réactif d'Erlich modifié et la coloration rose développée est mesurée à 5550 Å. La quantité de porphobilinogène formée est proportionnelle à l'activité de l'enzyme, elle-même rapportée à un paramètre hématologique (hématies, hématoците, hémoglobine) puisque l'on part d'un hémolysat de sang total.

Réactifs : Utiliser une eau distillée, des réactifs et une verrerie exempte de métaux lourds.

REACTIF I : tampon phosphate à pH 6,4

. solution A, phosphate disodique 0,1 M :

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 1,78 g
eau bidistillée q.s.p : 100 ml

. solution B, phosphate monosodique 0,1 M :

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 1,38 g
eau bidistillée q.s.p : 100 ml

Mélanger 29 ml de solution A avec 71 ml de solution B, on obtient 100 ml de tampon 0,1 mol/l de pH 6,4; vérifier le pH et ajuster à 6,4 si nécessaire.

REACTIF II : tampon substrat d'ALA 0,01 M

- . chlorhydrate d'acide delta aminolevulinique : 167,6 mg
- . solution B : 50 ml de dissolution, puis
- . solution A: q.s.p.: pH 6,4
- compléter avec
- . Réactif I (tampon 6,4): q.s.p.: 100 ml

Le réactif tampon substrat obtenu a une concentration de 0,01 mol/l en ALA, et il est de conservation limitée.

REACTIF III : solution mercurique

- . chlorure mercurique : 2,5 g
- . acide acétique glacial - q.s.p : 100 ml

REACTIF IV : Erlich modifié, de conservation très limitée et à l'obscurité :

- . p.dimethyl aminobenzaldehyde : 2,5 g
- . acide acétique glacial : 50 ml
- dissoudre, puis ajouter :
- . réactif III (solution mercurique) : 4 ml
- . acide perchlorique (d : 1,67) : 24,5 ml
- après mélange et refroidissement, compléter avec :
- . acide acétique glacial - q.s.p : 100 ml

N.B : la conservation de tous ces réactifs ne doit pas excéder 12 heures.

Protocole : Dosage Blanc

- prélèvement : le sang (2 ml environ) est recueilli dans une seringue en plastique sur de l'héparine sèche (moins de 5 mg), conservé dans de l'eau glacée.
- déterminer l'hématocrite du sang à analyser.
- placer l'eau distillée et la solution d'ALA (R.II) au bain marie à 37°C 10 minutes avant l'emploi.
- réaliser un blanc (pour déduire le porphobilinogène du sang) et 3 dosages par échantillon, selon les modalités suivantes :

	<u>Dosage</u>	<u>Blanc</u>
sang total :	0,2 ml	0,2 ml
eau distillée:	1,3 ml	1,3 ml

Expression : Incuber à 37°C pendant 10 minutes puis ajouter :

	<u>Dosage</u>	<u>Blanc</u>
Réactif III (réactif defecant)	-	1 ml
Réactif II (tampon substrat)	1 ml	1 ml

Incuber 1 heure exactement à 37°C dans un endroit non exposé à une lumière trop vive. La réaction enzymatique est bloquée au bout de ce temps par adjonction de :

	<u>Dosage</u>	<u>Blanc</u>
Réactif III	1 ml	-

Centrifuger pour éliminer le précipité puis filtrer sur papier Whatman n°54 à l'abri d'un éclairage trop vif. Réaliser le dosage du produit formé immédiatement, en prenant :

	<u>Dosage</u>	<u>Blanc</u>
Filtrat	1 ml	1 ml
Réactif IV (Erllich)	1 ml	1 ml

Homogénéiser. La réaction rose du porphobilinogène se développe et est stable entre 5 et 15 minutes.

La densité optique est mesurée sur un spectrophotomètre à 5550 Å en cuve de 1 cm de trajet optique. Le zéro est fait sur un blanc réactif :

- Erllich : 1 ml
- tampon substrat : 0,5 ml
- acide trichloracétique : 0,5 ml

Expression des résultats :

L'activité enzymatique exprimée en unités internationales/l est calculée selon la formule suivante :

$$\frac{DO.E - DO.B \times 100 \times 2 \times 35}{\text{Hématocrite \%} \times 60 \times 0,062} = \text{U.I./litre}$$

DO.E : moyenne des densités optiques des 3 tubes essais

DO.B : densité optique du blanc

60 : temps d'incubation en minutes

35 : facteur de dilution du prélèvement

0,062: coefficient d'extinction du porphobilinogène avec le réactif d'Erllich à 5550 Å

2 : facteur de conversion du porphobilinogène en ALA

Interprétation

Il est difficile de préciser une valeur "normale" pour cet enzyme, car même la population non exposée professionnellement peut montrer des valeurs pathologiques du fait de la pollution de l'environnement par le plomb.

Pourtant, on peut admettre que ces valeurs sont supérieures à 35 U.I pouvant atteindre 60 U.I. Un net abaissement de l'activité enzymatique est un argument très fort en faveur du saturnisme et permet d'estimer l'importance de la pollution urbaine par le plomb.

3.6. - Détermination du plomb dans le sang et les urines par spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme

La coloration du complexe plomb-dithizone dans certaines conditions, a longtemps été à la base du dosage du plomb (H.J FISCHER 1950). C'est la méthode de "l'U.S. Public Health Service" couramment appliquée au dosage du plomb dans le matériel biologique, mise au point par KEENAN et Al. (105).

D'autres méthodes électrochimiques et physiques se sont révélées utiles pour le dosage du plomb, notamment la polarographie mise au point par TEISINGER en 1935 (172). L'introduction des méthodes de polarographie impulsionnelle différentielle plus récentes a fait reculer les limites de détection d'une manière appréciable.

Mais aucune méthode instrumentale de dosage du plomb n'a été aussi rapidement adoptée ces dernières années que la spectrophotométrie d'absorption atomique.

de son état excité, l'atome se rend à l'état "fondamental". Il est alors capable d'absorber des radiations de longueur d'onde plus élevée, celle-ci même qui seraient émises si l'élément était excité.

Si l'on éclaire la vapeur atomique avec une radiation caractéristique de l'élément à doser d'intensité I_0 et de fréquence ν , les atomes passent à l'état fondamentalement E_1 et absorbent la radiation en passant à l'état E_2 . Cette radiation aura donc une intensité I inférieure à I_0 . La mesure de l'intensité lumineuse avant et après absorption permet de déterminer la teneur de l'échantillon en élément à doser.

3.6.1. - Principe de la spectrophotométrie d'absorption atomique

L'absorption atomique constitue une application relativement récente (1955-WALSH) du phénomène de renversement des raies spectrales dont les bases théoriques remontent à plus de 100 ans.

Des atomes métalliques, portés à une certaine température, peuvent subir une excitation thermique qui projette un électron périphérique de son orbite normale sur une orbite plus externe. L'état énergétique de l'atome passe ainsi du niveau fondamental E_0 à un état E_1 instable.

En retombant sur son orbite normale, l'électron libère une quantité d'énergie lumineuse de fréquence ν telle que $E_1 - E_0 = h \nu$, h étant la constante de PLANCK. C'est le phénomène d'émission tel qu'il est utilisé en photométrie de flamme classique.

En absorption atomique, c'est le phénomène inverse qui est utilisé. L'élément à rechercher dans l'échantillon n'est pas excité, mais il est préalablement dissocié de son composé chimique et porté à l'état dit "fondamental". Il est alors capable d'absorber des radiations de longueur d'onde bien définie, celles-là même qui seraient émises si l'élément était excité.

Si l'on éclaire la vapeur atomique avec une radiation caractéristique de l'élément à doser d'intensité I_0 et de fréquence ν , les atomes restés à l'état fondamental E_0 absorbent la radiation en passant à l'état E_1 . Cette radiation aura donc une intensité I inférieure à I_0 . La mesure des intensités lumineuses avant et après absorption permet de déterminer la teneur de l'échantillon en élément à doser.

Les lignes d'émission étroites qui doivent être absorbées par l'échantillon sont généralement émises par une lampe à cathode creuse, c'est à dire une source remplie de Néon ou d'Argon à basse pression et dont la cathode est faite de l'élément que l'on veut analyser. Une telle lampe émet le spectre seul de l'élément désiré avec, bien entendu, les raies du gaz de remplissage.

L'absorption atomique présente sur l'émission dans la flamme les principaux avantages suivants (64) :

- une sensibilité plus grande
- une précision améliorée
- la possibilité d'emploi étendue à tous les éléments métalliques.

Interférences

Mais si la spectrophotométrie d'absorption atomique, de par son principe est hautement spécifique, les mesures analytiques effectuées peuvent être faussées par de nombreuses interférences qui expliquent la variabilité des résultats interlaboratoires.

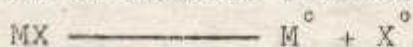
- Ces interférences peuvent être spectrales, lorsque la radiation de résonance est absorbée par une espèce autre que la population atomique de l'élément dosé. Pour corriger ce type d'interférence ou absorption non spécifique, on utilise une source spectrale continue à hydrogène (lampe D_2) ou une raie de gaz de remplissage de l'élément constituant la lampe, non absorbée et très voisine de la raie de résonance, pour déterminer l'absorbance due à la diffusion ou à l'absorption moléculaire de la raie de mesure.

- Interférences physiques qui agissent sur les paramètres de la solution injectée dans la flamme : viscosité, tension superficielle, tension de vapeur du solvant.

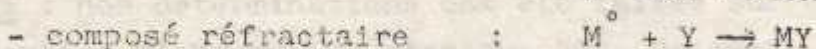
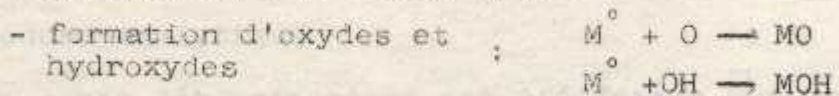
- Les interférences chimiques qui affectent tout ce qui concerne la formation de vapeur atomique.

En effet, le premier objectif en absorption atomique est d'obtenir le plus grand nombre possible d'atomes à l'état fondamental pour absorber la radiation de résonance caractéristique de l'élément à doser. La flamme a pour rôle essentiel d'amener l'élément en solution à l'état de vapeur atomique.

La réaction ci-dessous schématise ce processus :



Cependant, il peut se produire bien d'autres types de réactions conduisant à une baisse de l'absorption par diminution de la population d'atomes à l'état fondamental.



Ces réactions dépendent beaucoup du type de flamme utilisé en spectrophotométrie d'absorption atomique.

- Exemples de flammes

<u>Mélange gazeux</u>	<u>Température maximum</u>
- air-propane	1925°C
- air-hydrogène	2050°C
- air-acétylène	2300°C
- protoxyde d'azote-acétylène	2955°C

Pour remédier à ce type d'interférence, on peut agir au niveau de la matrice organique ou inorganique, soit en l'éliminant par minéralisation, précipitation par l'acide trichloracétique ou chlorhydrique, chromatographie sur résines échangeuses d'ions, enrichissement par chelation et extraction (APDC/MIBK), soit en procédant à la méthode dite "des ajouts dosés" ou "étalons internes".

L'apparition récente des systèmes d'atomisation sans flamme et leur utilisation de plus en plus généralisée (111) a permis de reculer les limites de détection, de travailler à des sensibilités plus grande, sur un petit volume d'échantillon avec un minimum de préparation de cet échantillon.

3.6.2. - Procédure analytique

- Appareillage : nos déterminations ont été faites sur un spectrophotomètre d'absorption atomique "Pye Unicam" modèle SP/9 équipé d'un four graphite et accessoirement sur un appareil de la firme "Varian" modèle 63 Carbon Rod Atomizer.

Conditions de l'appareil :

Spectrophotomètre

- source : lampe à cathode creuse de plomb courant :
6 MA
- longueur d'onde : 217 nm
- bande passante : 0,5 nm
- Background correction : oui

Four graphite : débit d'azote 6

- dry (séchage), température : 120°C
temps : 30 secondes
(Ramp Dry 5°/sec;)
- ash (minéralisation), température : 500°C
temps : 20 secondes
(Ramp Ash 20°/sec.)
- Atomise (atomisation), température : 1500°C
temps : 3 secondes
(température contrôlée)
- tube clean (nettoyage), température : 2000°C
temps : 3 secondes
(température contrôlée)

Prélèvements

- Sang : plus de 90 % du plomb étant associé aux erythrocytes, il faut disposer de sang total prélevé sur anticoagulant. (des interférences n'ont pas été notées concernant l'héparine ou l'EDTA utilisés comme anticoagulants, mais des concentrations de citrate supérieures à 8 grammes par litre, dépriment le signal plomb).

Nous avons choisi, pour éviter un facteur supplémentaire de contamination, des tubes en verre héparinés spéciaux pour prélèvement sous vide, accompagnés d'aiguilles à usage unique.

L'échantillon de sang peut être conservé plusieurs jours à +4°C. Le principal inconvénient de la conservation au-delà d'une semaine est la possibilité de formation de microcaillots.

- Urines : il y a de plus grands risques de contamination des urines quand les prélèvements sont effectués sur les lieux de travail.

Les urines de 24 heures sont prélevées dans des bocaux préalablement décontaminés à l'acide nitrique, puis rincés abondamment à l'eau distillée.

Si on ne peut analyser l'urine immédiatement, il est recommandé de l'acidifier avec une petite quantité d'acide nitrique, exempt de plomb.

Détermination dans le sang :

La méthode sans flamme décrite par FERNANDEZ (56) pour déterminer le plomb dans le sang, consiste en une dilution 1-5 avec du Triton X-100 (alkyl phenoxy polyethoxyethanol) à 0,1 % dont 10 microlitres sont injectés dans le four graphite et soumis à 3 étapes consécutives : séchage, minéralisation et atomisation.

- Réactifs : .eau bidistillée ou désionisée

.Triton X-100 en solution aqueuse à 0,1 %

.solution stock de nitrate de plomb à 1 g/l conservée à 4°C

. solutions de travail :

* dilution au 1/100° de la solution stock :

solution de plomb à 1g/l	: 10 ml
HNO ₃	: 10 ml
eau bidistillée q.s.p	: 1000 ml

On obtient une solution de plomb à 10 microgrammes/ml stable à 1 mois à +4°C.

* solutions étalons extemporanées à :

0,20 - 0,40 - 0,60 - 0,80 et 1 micro-
gramme/ml correspondant à
0,97 - 1,93 - 2,90 - 3,86 et 4,83 mi-
cromoles/litre

- Dosage : 50 microlitres de sang total sont rémoylés avec 200 microlitres de Triton à 0,1 %. Mélanger vigoureusement pendant quelques minutes; injecter dans le four 10 microlitres de chaque solution étalon, puis 10 microlitres* de l'échantillon. Les résultats sont multipliés par cinq pour tenir compte de la dilution effectuée au départ.

Détermination dans les urines :

La méthode employée est celle de ZINTERHOFER (203) après chélation par l'ammonium pyrrolidone dithiocarbamate et extraction par la méthylisobutylcétone, moyennant l'usage d'étalons internes.

- Réactifs : .ammonium pyrrolidone dithiocarbamate à 1% (APDC). Peser 250 mg d'APDC et compléter à 25 ml avec de l'eau bidistillée (conservation : 10 jours à +4°C)
- .methylisobutylcetone pure (MIBK)

- Tampon pH 5,5 : .NaOH 0,1 N : 4 grammes/litre
- .phtalate de potassium 0,1 N (20,42 g/l)

CONCENTRATION Mélanger 500 ml de phtalate 0,1 N avec 366 ml de NaOH 0,1 N (pH = 5,5).

- Solution étalon de plomb à 0,5 microgrammes/ml
- Solution de chlorure de calcium à 1,04 g/l

- Dosage : Dans 2 fioles A et B, mesurer :

<u>A</u>	<u>B</u>
- 1 ml d'urine	- 1 ml d'urine
- 2 ml d'eau	- 1 ml d'eau
- 2 ml tampon pH 5,5	- 2 ml de tampon pH 5,5
- 1 ml d'APDC	- 1 ml d'APDC
- 0,5 ml de CaCL ₂	- 0,5 ml de CaCL ₂
	- 1 ml d'étalon Pb à 0,5 mg
BIEN MELANGER	
+ 5 ml de M.I.B.K	+ 5 ml de M.I.B.K

- . Agitation mécanique, puis laisser reposer 10 minutes
- . injecter 5 microlitres de la couche de MIBK

Mesurer la hauteur des pics :

- HA : urine non surchargée
- HB : urine surchargée par 0,5 microgrammes de plomb.

$$\text{CONCENTRATION} = \frac{0,5 \times \text{HA}}{\text{HB} - \text{HA}} = \text{Microgrammes/litre d'urine}$$

Remarques

Tout le matériel devant servir aux manipulations, doit être décontaminé à l'acide nitrique et lavé à l'eau distillée.

Facteurs de conversion du plomb :

- . microgrammes/litre x 0,004826 = micromoles/litre
- . micromoles/litre x 207,2 = microgrammes/litre

Dans les techniques de dosage du plomb décrites ci-dessus, la Background correction est nécessaire.

III - TESTS STATISTIQUES
=====

- Les moyennes sont données avec leur erreur standard.
- La comparaison de ces moyennes, à l'aide du test du t de Student, est effectuée après avoir fait d'une part l'hypothèse de la normalité de distribution des différents paramètres, et, d'autre part vérifié par le test de Fischer Fisher que les variances ne différaient pas significativement au risque de 2^o/100.
- Le test à l'écart-Réduit a été utilisé lorsque l'échantillon s'est avéré plus important.
- Les tests de corrélation ont été faits avec le calcul du coefficient r et le test de t appliqué aux couples.

C H A P I T R E V I I

P R E M I E R E E N Q U E T E

RESULTATS DE NOS ENQUETES EPIDEMIOLOGIQUES

- 1 - PREMIERE ENQUETE : PEINTRES
- 2 - DEUXIEME ENQUETE : IMPRIMEURS
- 3 - TROISIEME ENQUETE : "ETHYLEURS"
- 4 - QUATRIEME ENQUETE : OUVRIERS "SONELEC"
- 5 - CINQUIEME ENQUETE : FONDEURS DE PLOMB "SNS"

Tableau V : Résultats biologiques (Peintres)

CAS N°	UREMIE	PREMIERE ENQUETE		ALU.U	C.P.U	HEMOGLOBINE	
		CHOLESTEROL	PLOMBEMIE				
1	0,42	10	53	66	5,20	32	16,2
EVALUATION DE L'EXPOSITION AU PLOMB CHEZ DES PEINTRES							
2	0,27	10	53	66	5,20	32	16,2
3	0,27	10	53	66	5,20	32	16,2
4	0,28	10	53	66	5,20	32	16,2
5	0,31	10	53	66	5,20	32	16,2

Le premier travail pour lequel nous avons été sollicités a été l'évaluation de l'exposition au plomb de certains sujets en contact avec ce métal lors de divers travaux de peinture à base de plomb, effectués dans une structure hospitalière. Les 10 personnes qui nous ont été adressées ne présentaient aucun signe clinique particulier.

Un bilan comportant le dosage sanguin de l'urée, la créatinine, le cholestérol, l'acide urique, la bilirubine totale, le calcium, phosphore, chlore, protides, sodium et potassium n'a pas montré de retentissement biologique, de même les constantes urinaires et les examens hématologiques n'ont pas varié.

Un dosage du plomb sanguin et urinaire ainsi que la mesure de l'excrétion urinaire de l'acide delta aminolevulinique et des coproporphyrines ont été effectués et les résultats de ces paramètres, ainsi que les moyennes et l'erreur-standard sont consignés dans le tableau suivant (tableau V).

- Urée sanguine en grammes par litre
- créatinine en milligrammes par litre
- Plombémie en microgrammes par litre
- Plomburie en microgrammes corrigés par gramme de créatinine
- l'acide delta aminolevulinique en milligrammes par gramme de créatinine (ALU.U)
- l'hémoglobine en grammes par 100 ml de sang
- Les coproporphyrines urinaires en microgrammes par 24 heures (C.P.U).

Tableau V : Résultats biologiques (Peintres)

CAS N°	UREMIE	CREATINE- MIE	PLOMBEMIE	PLOMBURIE	ALA.U	C.P.U	HEMOGLO- BINE
1	0,42	10	163	66	5,10	32	16,1
2	0,18	8	169	102	3,64	55	16,5
3	0,27	10	212	92	2,20	46	15,3
4	0,28	8	381	115	4,30	73	17,2
5	0,31	10	442	145	4,50	150	15,7
6	0,35	8	648	235	5,33	140	16,2
7	0,29	9	650	120	3,30	190	14,8
8	0,27	9	765	95	3,36	70	16
9	0,36	9	800	205	2,50	36	15,8
10	0,26	8	1145	315	6,20	44	14,8
Effectif (n)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Moyenne	0,30	8,9	538,5	149	4,04	83,6	15,84
Erreur standard	±0,07	±0,38	±321,89	±78,43	±1,28	±55,71	±0,74

Les valeurs trouvées sont intentionnellement exprimées en unités traditionnelles pour une meilleure compréhension des chiffres (les facteurs de conversion sont donnés dans le chapitre précédent).

- Urée sanguine en grammes par litre
- créatinine en milligrammes par litre
- Plombémie en microgrammes par litre
- Plomburie en microgrammes corrigés par gramme de créatinine
- L'acide delta aminolevulinique en milligrammes par gramme de créatinine (ALA-U)
- l'Hémoglobine en grammes par 100 ml de sang
- Les coproporphyrines urinaires en microgrammes par 24 heures (C.P.U).

Par souci d'homogénéité, nous conserverons les mêmes unités dans la suite de notre travail.

Nous rappelons dans le tableau suivant (tableau VI), les valeurs normales pour une population non exposée, tolérées ou dangereuses pour une population exposée au plomb, de certains indices biologiques.

Tableau VI : Taux normaux ou pathologiques des indices d'exposition au plomb

	VALEURS "NORMALES"	VALEURS TOLEREES	EXPOSITION DANGEREUSE
Plombémie ug/l	400	600	> 600
Plomburie ug/g créatinine	60	100	> 100
ALA-U mg/g créatinine	3	6	> 6
C.P-U mg/24 h	50 - 150	200	> 200

Pour ces 4 paramètres témoins de l'exposition et de l'action toxique du plomb, nous avons tracé des histogrammes représentant le pourcentage de sujets ayant des valeurs normales, tolérées ou dangereuses (Fig. 1).

- Résultats

la plombémie est supérieure au seuil d'alarme de 600 ug/l chez 5 des sujets, et elle dépasse 800 ug/l, seuil classique de l'intoxication saturnine chez un des sujets.

Répartition des paramètres biologiques chez les peintres
 Comparaison avec les témoins.



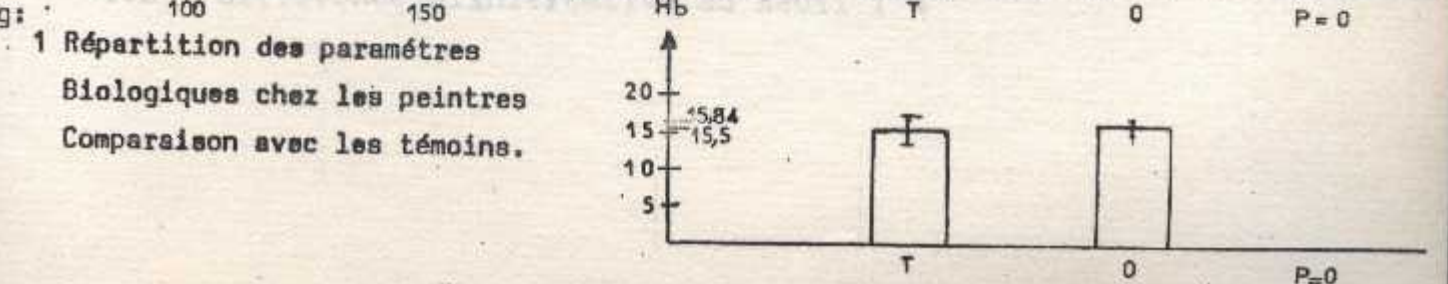
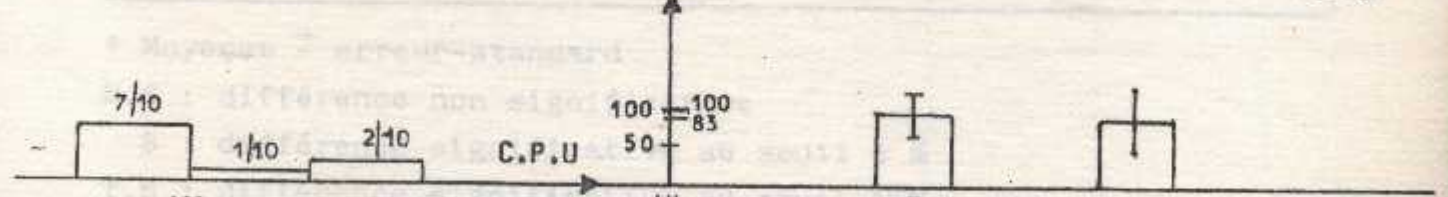
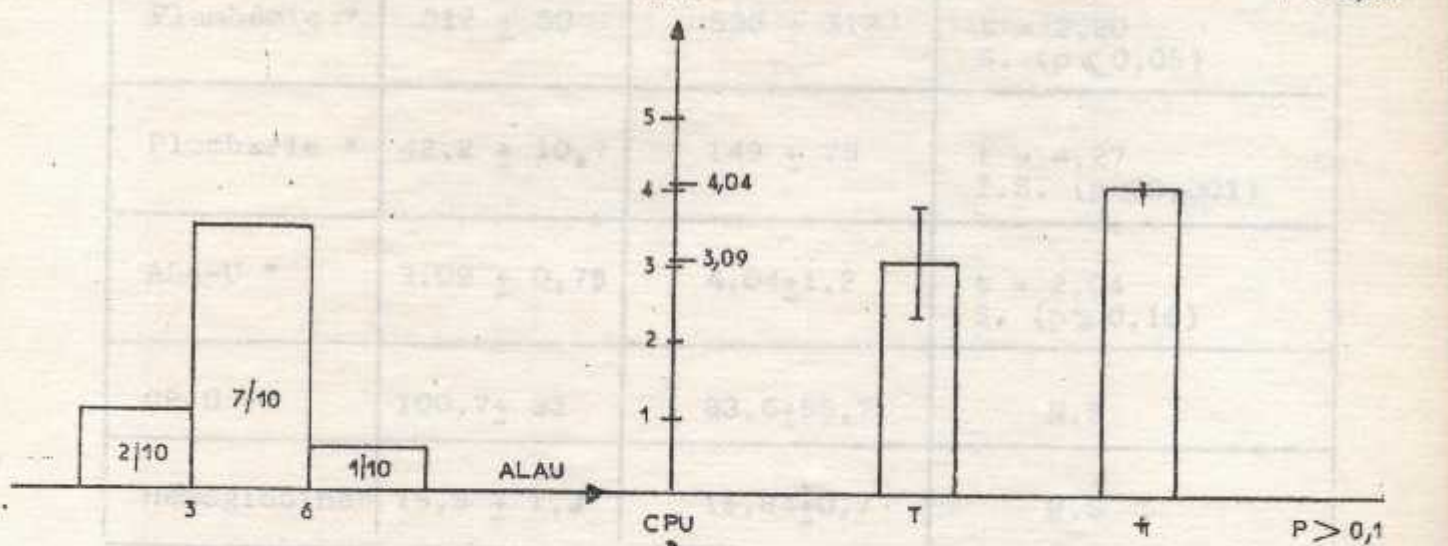
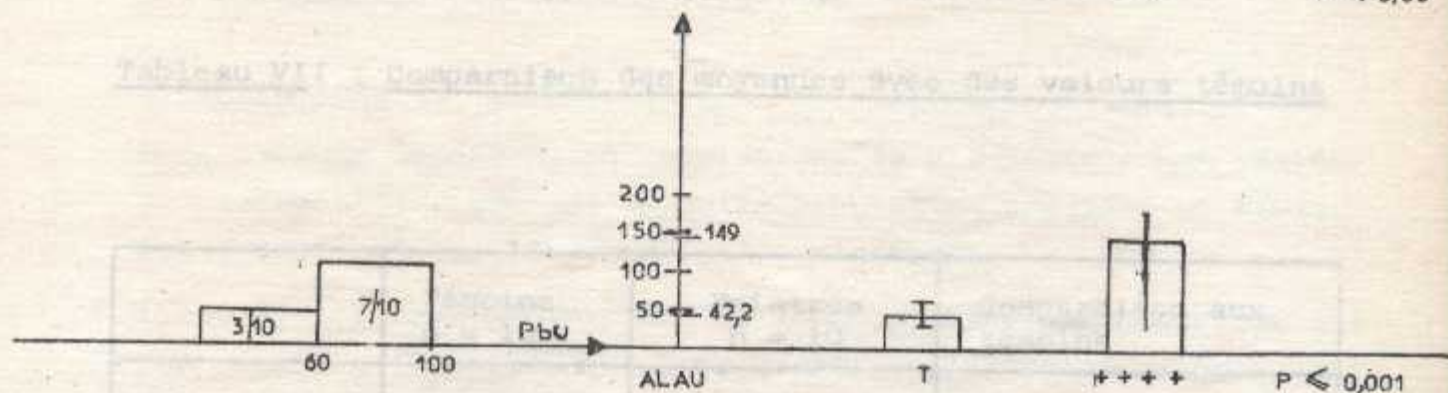
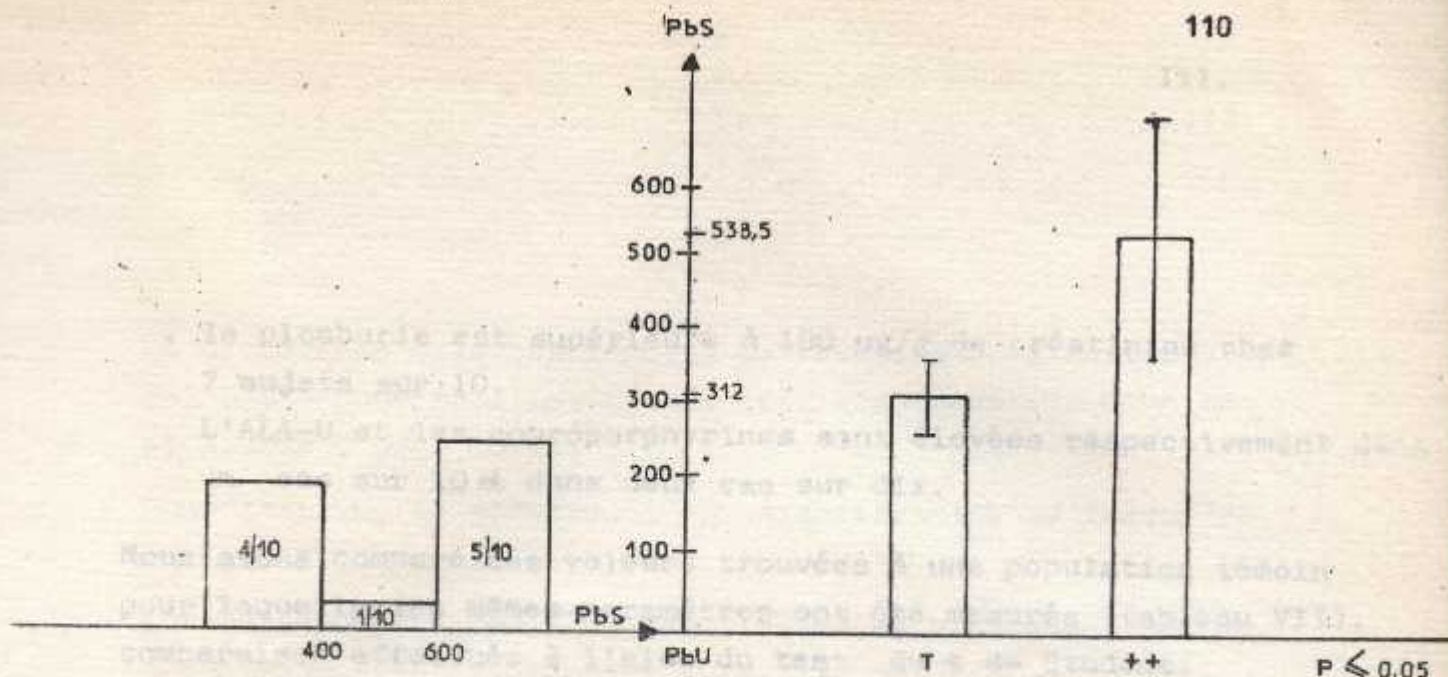


Fig: 1 Répartition des paramètres Biologiques chez les peintres Comparaison avec les témoins.

- la plomburie est supérieure à 100 ug/g de créatinine chez 7 sujets sur 10.
- L'ALA-U et les coproporphyrines sont élevées respectivement dans un cas sur 10 et dans deux cas sur dix.

Nous avons comparé ces valeurs trouvées à une population témoin pour laquelle les mêmes paramètres ont été mesurés (tableau VII), comparaison effectuée à l'aide du test du t de Student.

Tableau VII : Comparaison des moyennes avec des valeurs témoins

	Témoins n = 10	Peintres n = 10	Comparaison aux témoins
Plombémie *	312 ± 50	538 ± 312	t = 2,20 S. (p ≤ 0,05)
Plomburie *	42,2 ± 10,7	149 ± 78	t = 4,27 T.S. (p ≤ 0,001)
ALA-U *	3,09 ± 0,75	4,04 ± 1,2	t = 2,04 S. (p ≥ 0,10)
CP-U *	100,7 ± 32	83,6 ± 55,7	N.S
Hémoglobine*	15,5 ± 1,4	15,84 ± 0,7	N.S

* Moyenne ± erreur-standard

N.S : différence non significative

S : différence significative au seuil 5 %

T.S : différence significative au seuil 1 %

EVALUATION DE L'EXPOSITION AU PLOMB CHEZ DES IMPRIMEURS

Nous avons procédé de la même façon, et à peu près dans le même temps, à une enquête dans une imprimerie où les conditions de travail défectueuses nous ont amenés à effectuer un dépistage de l'intoxication saturnine chez 12 travailleurs de cette petite unité.

Le risque toxique ici, est directement proportionnel à la dispersion de la poussière d'oxyde de plomb résultant des opérations de refonte.

Les résultats des dosages sont groupés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Résultats des examens biologiques (Imprimeurs)

CAS N°	UREMIE	CREATINE-MIE	PLOMBEMIE	PLOMBURIE	ALA-U	C.P.U	HEMO-GLOBINE
1	0,22	4,4	450	95	2,41	26	15,5
2	0,32	8,8	464	42	6,06	43	16,4
3	0,17	6,85	545	114	5,79	37	16,3
4	0,33	8	560	100	5,9	46	15,5
5	0,28	7,5	585	118	6,3	45	14,2
6	0,40	8,45	600	91	6,32	35	17,9
7	0,28	11,4	620	106	2,03	46	15,9
8	0,39	8	630	280	3	54	16
9	0,36	4,4	704	125	5,75	30	17,2
10	0,35	9,14	750	108	3,83	34	16,5
11	0,29	7,2	770	90	4,65	20	15,3
12	0,36	7,5	960	124	3,45	73	14,9
Effectif n	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
Moyenne	0,31	7,64	636,5	116	4,62	40,75	15,97
Erreur-standard	±0,07	±1,92	±142,37	±56,15	±1,60	±13,98	±1

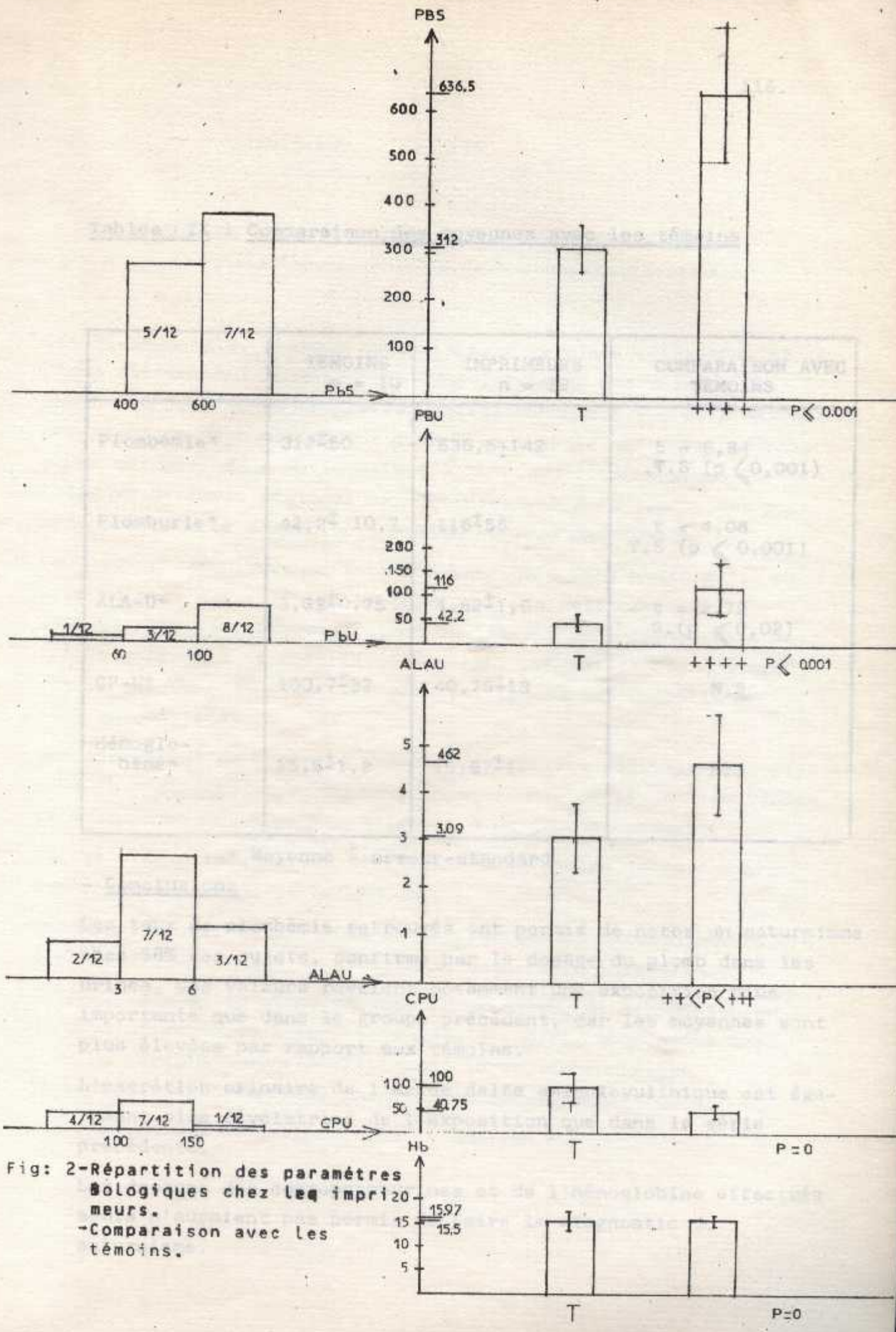


Fig: 2-Répartition des paramètres biologiques chez les emprisonnés.
-Comparaison avec les témoins.

Tableau IX : Comparaison des moyennes avec les témoins

	TEMOINS n = 10	IMPRIMEURS n = 12	COMPARAISON AVEC TEMOINS
Plombémie*	312 [±] 50	636,5 [±] 142	t = 6,84 T.S (p < 0,001)
Plomburie*	42,2 [±] 10,7	116 [±] 56	t = 4,08 T.S (p < 0,001)
ALA-U*	3,09 [±] 0,75	4,62 [±] 1,6	t = 2,79 S. (p < 0,02)
CP-U*	100,7 [±] 32	40,75 [±] 13	N.S
Hémoglobine*	15,5 [±] 1,2	15,97 [±] 1	N.S

* Moyenne [±] erreur-standardConclusions

Les taux de plombémie retrouvés ont permis de noter un saturnisme chez 58% des sujets, confirmé par le dosage du plomb dans les urines. Ces valeurs révèlent notamment une exposition plus importante que dans le groupe précédent, car les moyennes sont plus élevées par rapport aux témoins.

L'excrétion urinaire de l'acide delta aminolevulinique est également plus révélatrice de l'exposition que dans la série précédente.

Les dosages des coproporphyrines et de l'hémoglobine effectués seuls n'auraient pas permis de faire le diagnostic du saturnisme.

TROISIEME ENQUETE

Tableau X : Résultats Biologiques (Ethyleurs)

EVALUATION DE L'EXPOSITION AU PLOMB CHEZ DES 'ETHYLEURS'

Les plomb-acoyls, presque exclusivement le plomb tétraéthyl et le plomb tétraméthyl sont ajoutés dans l'essence des moteurs à explosion pour leurs propriétés antidétonnantes. Ils se préparent par réaction d'un alliage de pb-sodium avec le chlorure d'éthyle ou de méthyle, dans un autoclave à 75°C. On élimine alors le chlorure d'éthyle résiduel par entraînement à la vapeur, et on récupère la boue saturnine que l'on purifie par fusion.

Ces organo-plombiques ne sont pas fabriqués dans notre pays, mais leur mélange aux essences se fait dans une raffinerie de l'Ouest algérien. Les conditions de travail dans cette usine sont très rigoureuses et théoriquement, sauf pendant le raccord des vannes aux fûts de plomb tétraéthyl, toutes les opérations sont automatisées.

Des opérations de contrôle ont été entreprises régulièrement depuis 1978 et continuent encore, pour apprécier le degré de l'imprégnation au plomb des ouvriers affectés à ce type de travail.

Sur le plan clinique, ces travailleurs au nombre de 14, ne présentent aucun signe de saturnisme.

Sur le plan biologique, nous avons pratiqué un certain nombre d'examens dans le but de déceler un saturnisme infraclinique.

Outre le dosage du plomb sanguin et urinaire, de l'hémoglobine et de l'acide delta aminolevulinique urinaire, nous avons dosé pour un certain nombre d'entre eux, les protoporphyrines libres érythrocytaires (PPE) exprimées en microgrammes/100 ml).

Les résultats sont groupés dans le tableau X.

Tableau X : Résultats biologiques (Ethyleurs)

CAS N°	UREMIE	CREATINE- MIE	PLOMBEMIE	P.P.E	H.B	PLOMBURIE	ALA-U
1	0,39	7	400	50	14,6	80	4,4
2	0,37	10	400	50	14,6	100	5,17
3	0,27	10	400	42	18,6	70	3
4	0,27	9	440	65	16,5	70	3,8
5	0,34	10	480	-	15,2	87	3,79
6	0,29	8	560	98	17,2	87	5,2
7	0,23	9	560	-	16,7	40	4,6
8	0,46	8	560	-	17,1	52	4,3
9	0,27	9	560	-	16,7	70	3,3
10	0,39	8	600	108	15,3	70	4,12
11	0,34	3	620	112	14,9	52	4,2
12	0,17	9	628	192	16,5	-	2,8
13	0,30	9	700	285	15,4	87	3,5
14	0,27	10	840	461	16,3	150	8,94
Effectif	(14)	(14)	(14)	(10)	(14)	(13)	(14)
Moyenne	0,31	9,07	553,43	146,3	16,11	78,08	4,37
Erreur- standard	±0,08	±0,83	±125,52	±133,9	±1,16	±27,34	±1,50

- Résultats

La figure 3 montre la répartition des valeurs de plombémie, plomburie et ALA-U qui se situent pour la majorité en dessous des valeurs limites tolérées.

9 plombémies sur 14 sont inférieures à 600 ug/l.

11 plomburies sur 13 sont inférieures à 100 ug/g créatinine.

13 ALA-U sur 14 sont inférieures à 6 ug/g de créatinine

Par contre, la protoporphyrine erythrocytaire se trouve 6 fois sur 10 supérieure à la norme habituellement admise de 70 microgrammes par 100 ml de sang.

Les différentes valeurs comparées à celles retrouvées dans notre population témoin (fig. 3) montrent des différences très significatives pour la plombémie $p > 0,001$
et pour la plomburie $p > 0,001$

On observe une différence de $p > 0,05$ dans l'élimination urinaire de l'acide delta aminolevulinique entre le groupe témoin et le groupe exposé (++) .

L'augmentation de la protoporphyrine erythrocytaire chez les sujets exposés est également significative, supérieure à $p = 0,05$. Le taux d'hémoglobine ne diffère pas de celui des témoins .

(tableau X).



FIG 3 - Répartition des paramètres biologiques chez les éthyleurs.
- Comparaison avec les témoins .

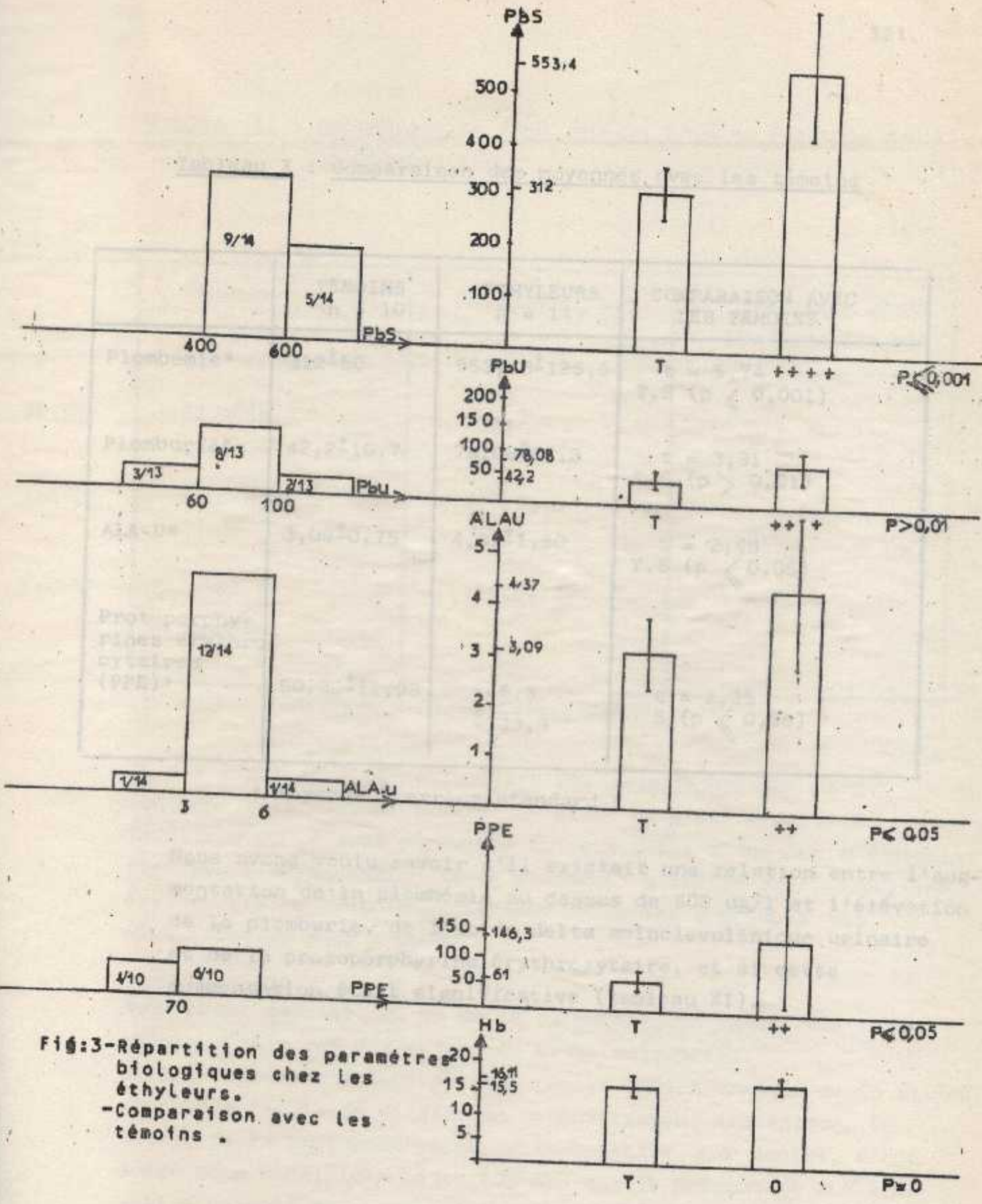


Fig:3-Répartition des paramètres biologiques chez les éthyleurs.
-Comparaison avec les témoins .

Tableau XI : Expression de Pb, ALA-U, PPE en fonction de

Tableau X : Comparaison des moyennes avec les témoins

	TEMOINS n = 10	ETHYLEURS n = 14	COMPARAISON AVEC LES TEMOINS
Plombémie*	312 [±] 50	553,43 [±] 125,5	t = 5,74 T.S (p < 0,001)
Plomburie*	42,2 [±] 10,7	78,08 [±] 27,3	t = 3,91 T.S (p > 0,01)
ALA-U*	3,09 [±] 0,75	4,37 [±] 1,50	t = 2,48 T.S (p < 0,05)
Protoporphyrines érythrocytaires (PPE)*	50,80 [±] 11,93	146,3 [±] 133,9	t = 2,25 S (p < 0,05)

* Moyenne [±] erreur-standard

Nous avons voulu savoir s'il existait une relation entre l'augmentation de la plombémie au dessus de 600 ug/l et l'élévation de la plomburie, de l'acide delta aminolevulinique urinaire et de la protoporphyrine érythrocytaire, et si cette augmentation était significative (tableau XI).

Nous avons constaté, au vu de la plombémie, un caractère infra-clinique chez 35% des sujets de cette entreprise. Et les valeurs d'ALA-U, presque toutes inférieures au seuil toléré, n'ont pas permis de déceler un éventuel empoisonnement biologique; le dosage de la protoporphyrine érythrocytaire, par contre, s'est avéré plus sensible puisque 60% des sujets présentait une élévation notable de ce paramètre, témoignant d'une imprégnation toxique.

Tableau XI : Expression de Pb-U, ALA-U, PP.E en fonction de la plombémie

	PLOMBEMIE < 600 n = 9	PLOMBEMIE > 600 n = 5	DIFFERENCE ENTRE LES DEUX GROUPES
Pb.U*	72,9 [±] 18,4	89,7 [±] 42	t = 1,03 N.S
ALA-U*	4,17 [±] 0,7	4,71 [±] 2,4	t = 0,63 N.S
P.P.E*	61 [±] 22,2	231,6 [±] 147	t = 2,56 S(p > 0,05)

* Moyenne [±] erreur-standard

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne l'excrétion urinaire de plomb et d'acide delta amino-levulinique. Le seul paramètre qui ait suivi d'une manière significative l'augmentation de la plombémie a été la protoporphyrine érythrocytaire dont la différence entre les 2 groupes est significative à $p > 0,05$.

- Conclusions

Nous avons dépisté, au vu de la plombémie, un saturnisme infra-clinique chez 35% des sujets de cette entreprise.

Si les valeurs d'ALA-U, presque toutes inférieures au seuil toléré, n'ont pas permis de déceler un retentissement biologique, le dosage de la protoporphyrine érythrocytaire, par contre, s'est avéré plus sensible puisque 60% des sujets présentent une élévation notable de ce paramètre, témoignant d'une imprégnation toxique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES DANS UNE FABRIQUE D'ACCUMULATEURS
ÉLECTRIQUES

Les trois enquêtes effectuées montrent que la plombémie est un reflet de l'exposition au plomb qui nous a permis de dépister un saturnisme infraclinique chez des sujets ne présentant pas de signes cliniques particuliers.

La valeur moyenne de plombémie retrouvée au dessous des limites tolérées de 600 ug/l chez les peintres et les éthyleurs s'explique par les conditions de travail, du fait de l'exposition intermittente pour les premiers, et de l'automatisation des opérations chez les seconds.

Seuls les imprimeurs présentent une moyenne de plombémie légèrement supérieure au seuil de 600 microgrammes/litre, du fait des conditions de travail moins rigoureuses.

Les autres paramètres témoins de l'action toxique, ALA-U, CP-U, hémoglobine n'ont pas été, dans ces trois séries, un élément de diagnostic du saturnisme infraclinique.

Nous ne pouvons pas, malgré tout, tirer de conclusions précises quant à leur valeur diagnostique du fait de l'effectif très réduit de nos trois séries.

Pourtant, les protoporphyrines érythrocytaires qui n'ont été dosées que dans la troisième série, nous ont permis de pressentir l'intoxication saturnine chez un plus grand nombre de sujets. La découverte d'une anomalie à ce stade a donc une valeur primordiale dans le dépistage infraclinique du saturnisme. De dosage relativement facile, elle peut établir le diagnostic, ultérieurement confirmé par les mesures plus délicates des taux de plomb sérique et urinaire.

collis et âgés de 25 à 60 ans.

DEPISTAGE DU SATURNISME DANS UNE FABRIQUE D'ACCUMULATEURS
ELECTRIQUES

Les industries d'accumulateurs électriques sont les plus fortes consommatrices de plomb à l'état métallique, sous forme d'alliages et à l'état d'oxydes.

Le processus de fabrication comprend de multiples opérations spécifiques et dangereuses en raison des concentrations atmosphériques de plomb qui en résultent.

Fonctionnement de l'usine

- le plomb est d'abord coulé dans un moule pour fabriquer les grilles. C'est le moulage qui exige la fusion de plomb métal.
- Les alvéoles des grilles sont ensuite remplies d'une pâte à base d'oxydes de plomb : c'est l'empâtage.
- Les plaques traitées et soudées les unes aux autres sont empilées pour la fabrication des éléments. C'est la chaîne de montage.

Le mélange d'oxydes puis l'application mécanique de la pâte sont les opérations les plus dangereuses car elles conduisent à la formation de poussières d'oxyde de plomb.

1 - Population étudiée

Notre travail a concerné 65 employés d'une entreprise nationale de fabrication d'accumulateurs électriques, tous de sexe masculin et âgés de 25 à 60 ans.

1.2. - Répartition en fonction du temps d'exposition

Tableau XIII

1.1. - Répartition en fonction du poste de travail

Tableau XII

POSTES DE TRAVAIL	NBRE DE SUJETS %	EXPOSITION
Fonderie	20 %	(+++)
Empâtage	21 %	(+++)
Chaîne de montage	30 %	(+++)
Assemblage	18 %	(+)
Autres	11 %	(+)

(+++) forte exposition

(+) faible exposition

- 20 % des sujets sont exposés aux vapeurs de plomb lors de la fusion pour le moulage des plaques.
- 21 % préparent le mélange des oxydes de plomb et sont exposés aux poussières d'oxyde de plomb.
- 30 % sont à la chaîne de montage et sont exposés comme les précédents aux poussières d'oxyde de plomb.
- 29 % sont à des postes d'assemblage et autres, ne présentant pas de risque majeur.

1.2. - Répartition en fonction du temps d'exposition

Tableau XIII

DUREE DE L'EXPOSITION	NOMBRE DE SUJETS %
22 ANS	12 %
17 ANS	28 %
10 ANS	19 %
5 ANS	26 %
2 ANS	14 %

- 59% des ouvriers travaillent dans l'entreprise depuis plus de 10 ans et sont donc soumis à une exposition constante et prolongée.

2 - Mesure des indices biologiques

=====

Parmi toutes les analyses effectuées, nous n'avons retenu que les paramètres dont les variations sont en rapport avec l'exposition au plomb. Ces derniers sont donnés dans le tableau suivant (tableau XIV) avec leur moyenne, les valeurs extrêmes et l'erreur-standard.

Tableau XIV : Moyenne des indices biologiques mesurés

	Plombémie ug/litre	Plomburie ug/g créa- tinine	ALA-U ug/g créati- nine	Hémoglobine g%/ml	Urémie g/l
Moyenne \bar{M}	690,75	199,09	6,72	14,96	0,33
Valeurs extrêmes	(212-1500)	40-600)	(3,03-17,96)	(10,1-18)	(0,21-0,65)
Erreur standard	$\pm 283,83$	$\pm 154,29$	$\pm 3,15$	$\pm 1,51$	$\pm 0,92$
Effectif (n)	65	65	65	65	65

On peut noter dans ce tableau que les moyennes calculées de plombémie, plomburie et de l'acide delta aminolevulinique urinaire sont supérieures aux limites tolérées lors d'expositions professionnelles. (cf. tableau VI).

Nous avons voulu apprécier l'influence de la durée de l'exposition et du poste de travail sur la plombémie qui reste le critère qualifiant une population exposée. Il apparait ainsi que les sujets ayant des plombémies supérieures à 1000 microgrammes/l sont à l'usine depuis 24 ans, et que des taux de plombémie au-dessus de 800 microgrammes/l sont retrouvés chez des sujets exposés depuis plus de 10 ans (fig. 4).

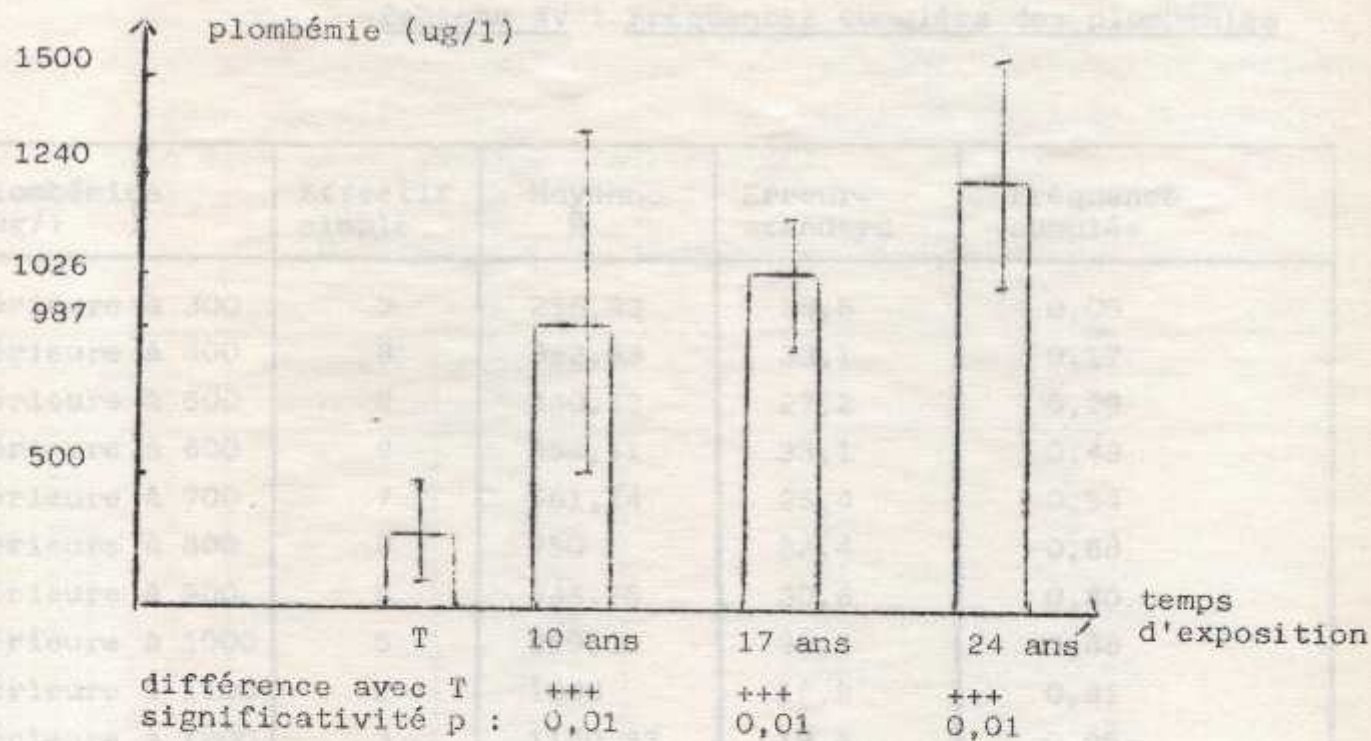


Fig. 4. : Expression de la plombémie en fonction du temps d'exposition

D'autre part, la nature du poste de travail influe considérablement puisque les valeurs de plombémies supérieures à 800 microgrammes par litre retrouvées chez 24% des sujets sont dûes à la conjonction d'un poste de travail qualifié de dangereux et d'une longue exposition.

2.1. - Fréquences des plombémies par rapport au seuil de tolérance

La distribution des fréquences cumulées des plombémies va nous permettre de situer notre population par rapport au seuil toléré de 600 microgrammes par litre (tableau XV).

Tableau XV : Fréquences cumulées des plombémies

Plombémies ug/l	Effectif simple	Moyenne \bar{M}	Erreur- standard	Fréquence cumulée
Inférieure à 300	3	256,33	38,5	0,05
Inférieure à 400	3	362,63	33,1	0,17
Inférieure à 500	8	440,13	27,2	0,29
Inférieure à 600	9	554,11	33,1	0,43
Inférieure à 700	7	661,14	25,4	0,54
Inférieure à 800	9	750	32,4	0,68
Inférieure à 900	8	846,75	30,6	0,80
Inférieure à 1000	5	959,20	30,8	0,88
Inférieure à 1100	2	1088	16,9	0,91
Inférieure à 1200	3	1140,33	19,4	0,95
Inférieure à 1500	3	1392	98,5	1,00

Cette distribution des plombémies est représentée sur la figure 5 et permet de noter que la majorité des sujets se trouve comprise dans la tranche entre 400 et 1000 ug/l.

La probabilité d'observer une plombémie inférieure ou égale à 600 ug/l est de 0,43.

On estime donc que seulement 43 % de nos sujets présentent une plombémie inférieure au seuil de tolérance, alors que 57 % des sujets ont une valeur au dessus de ce seuil et sont donc considérés comme présentant un saturnisme biologique non tolérable.

2.2. - Fréquence des ALA-U par rapport au seuil de tolérance

Nous avons voulu savoir si la répartition des ALA-U (acide delta aminolevulinique urinaire) suivait une distribution analogue à celle des plombémies, en les rapportant au seuil de tolérance de 6 mg/g de créatinine (Tableau XVI).

Tableau XVI : Fréquence cumulée des ALA-U

ALA-U mg/g créatinine	Effectif simple	Moyenne \bar{M}	Ecart - type	Fréquence cumulée)
Inférieur à 2	0	0	0	0
Inférieur à 4	11	3,38	0,30	0,17
Inférieur à 6	15	4,60	0,41	0,40
Inférieur à 8	25	6,33	0,45	0,78
Inférieur à 10	7	8,92	0,56	0,89
Inférieur à 12	1	10,31	-	0,91
Inférieur à 14	3	13,17	0,26	0,95
Inférieur à 16	2	15	0,42	0,98
Inférieur à 18	1	17,91	-	1,00

effectif

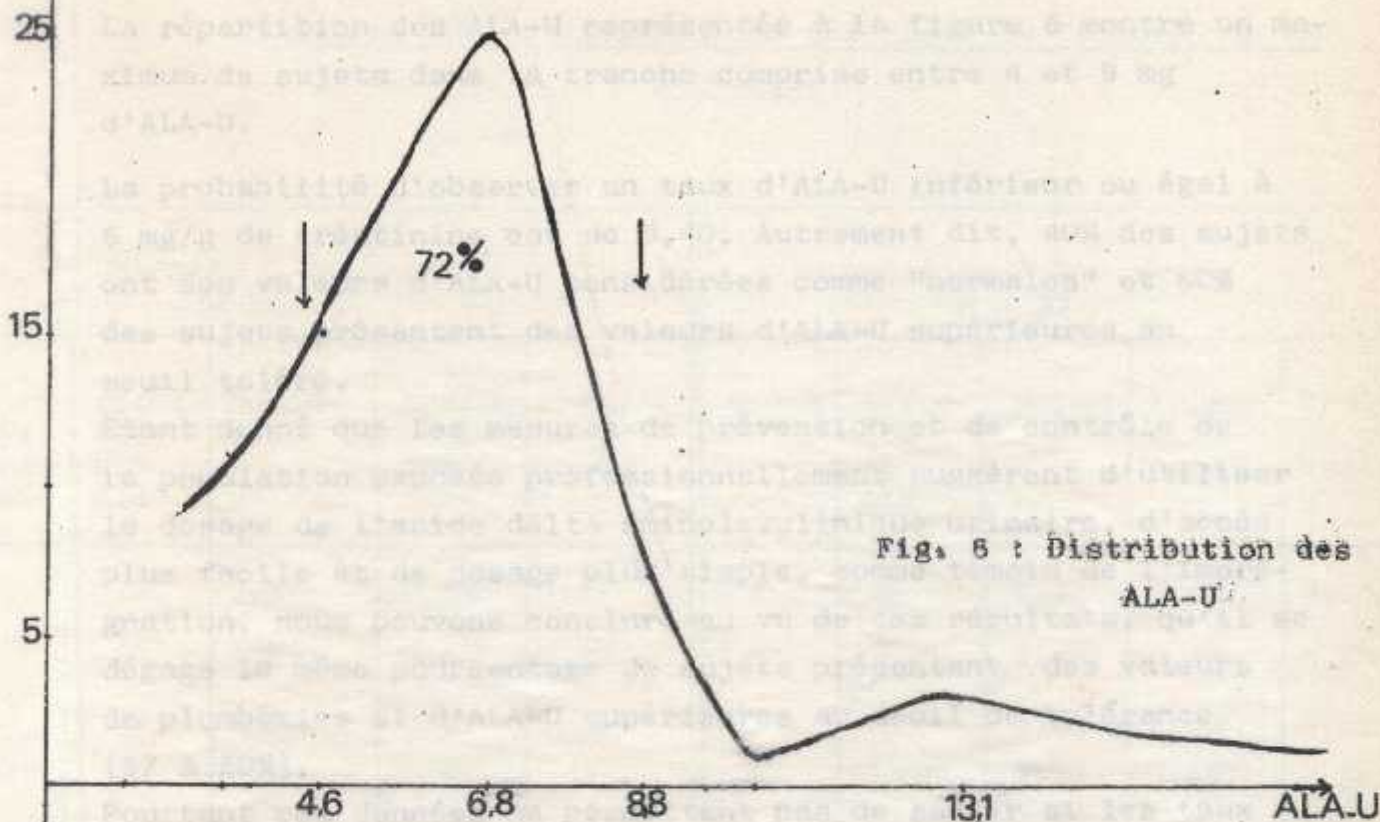


Fig. 6 : Distribution des ALA-U

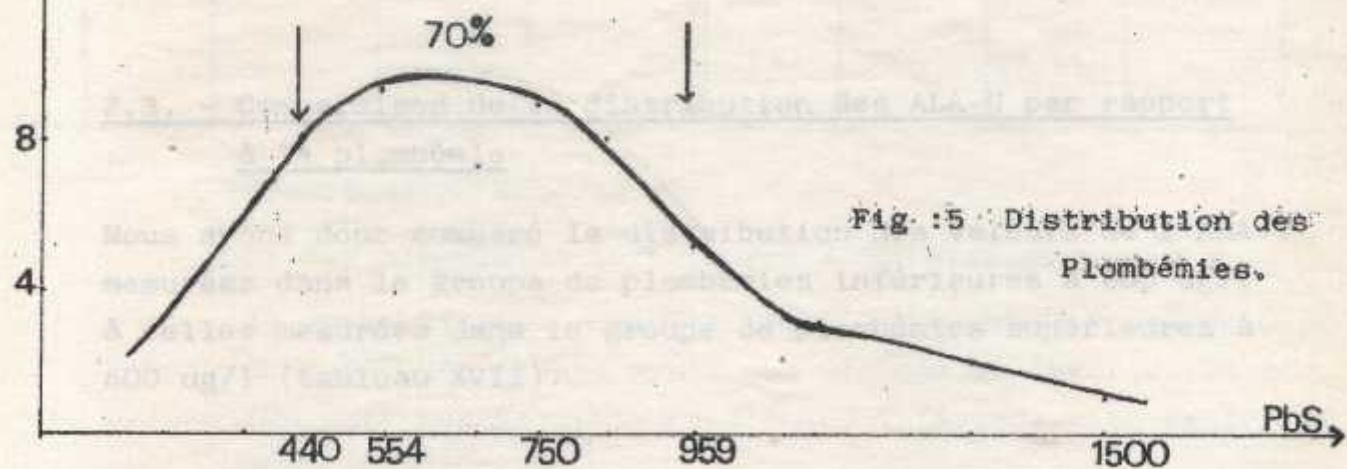


Fig. 5 : Distribution des Plombémies.

La répartition des ALA-U représentée à la figure 6 montre un maximum de sujets dans la tranche comprise entre 4 et 9 mg d'ALA-U.

La probabilité d'observer un taux d'ALA-U inférieur ou égal à 6 mg/g de créatinine est de 0,40. Autrement dit, 40% des sujets ont des valeurs d'ALA-U considérées comme "normales" et 60% des sujets présentent des valeurs d'ALA-U supérieures au seuil toléré.

Etant donné que les mesures de prévention et de contrôle de la population exposée professionnellement suggèrent d'utiliser le dosage de l'acide delta aminolevulinique urinaire, d'accès plus facile et de dosage plus simple, comme témoin de l'imprégnation, nous pouvons conclure au vu de ces résultats, qu'il se dégage le même pourcentage de sujets présentant des valeurs de plombémies et d'ALA-U supérieures au seuil de tolérance (57 à 60%).

Pourtant ces données ne permettant pas de savoir si les taux d'ALA-U inférieurs à 6 mg/g de créatinine correspondent bien aux plombémies inférieures à 600 ug/l.

2.3. - Comparaison de la distribution des ALA-U par rapport à la plombémie

Nous avons donc comparé la distribution des valeurs de l'ALA-U mesurées dans le groupe de plombémies inférieures à 600 ug/l à celles mesurées dans le groupe de plombémies supérieures à 600 ug/l (tableau XVII).

Il résulte de ce tableau que les sujets ayant des plombémies inférieures à 600 ug/l ont des valeurs d'ALA-U inférieures ou égales au seuil de tolérance.

dans tous les cas, 100 % des sujets ont une valeur d'ALA-U inférieure à 6 mg/g de créatinine.

Tableau XVII : Distribution des ALA-U en fonction de la plombémie

PLOMBEMIES < 600 ug/l n = 28					PLOMBEMIES > 600 ug/l n = 37				
ALA-U mg/g créa- tini- ne	Effec- tif sim- ple	Moyen- ne	Erreur stan- dard	Fréquen- ce cu- mulée	ALA-U	Effec- tif sim- ple	Moyen- ne	Erreur stan- dard	Fréquen- ce cu- mulée
<4	9	3,37	0,33	0,32	<4	2	3,44	0,13	0,05
<6	10	4,53	0,40	0,68	<6	5	4,64	0,48	0,20
<8	9	6,84	0,39	1,00	<8	16	6,82	0,50	0,62
<10	0	0	0	0	<10	7	8,92	0,56	0,81
					<12	1	10,31	-	0,84
					<14	3	13,17	0,26	0,92
					<16	2	15	0,42	0,97
					<18	1	17,91	-	1,00

Il ressort de ce tableau que :

- pour des plombémies inférieures à 600 microgrammes/l :

. la probabilité d'observer une ALA-U "normale" est de 0,68 donc 68% des sujets ayant des plombémies inférieures à 600 ug/l ont des valeurs d'ALA-U inférieures ou égales au seuil de tolérance.

. dans tous les cas, 100 % des sujets ont une valeur d'ALA-U inférieure à 8 mg/g de créatinine.

- pour des plombémies supérieures à 600 microgrammes/l,
- . la probabilité d'observer une valeur d'ALA-U "normale" est de 0,20, autrement dit 2 fois sur 10, la valeur de l'ALA-U est normale chez des sujets dont la plombémie est supérieure au seuil de tolérance.
- . dans ce groupe, 80 % des sujets ont une excrétion urinaire d'ALA supérieure à 6 mg/g de créatinine.

Si dans la majorité des cas, une valeur d'ALA-U normale correspond à une valeur de plombémie inférieure au seuil toléré de 600 ug/l, on ne peut pourtant pas affirmer dans 20 % des cas de notre série que la mesure d'un ALA-U normal est l'indice d'une plombémie faible. Ceci conduirait avec certitude à une erreur dans le pronostic.

Ce pourcentage relativement important d'ALA-U normales chez des individus exposés serait dû à l'existence de phénomènes d'adaptation dans des populations exposées, hypothèse de plus en plus admise à l'heure actuelle (158).

2.4. - Fréquence des hématies ponctuées supérieures au seuil toléré

La recherche des hématies ponctuées et leur constatation à un taux significatif $>$ à 10 pour 100 globules blancs n'atteint pas 20% de réponses positives.

La valeur pratique de la recherche des hématies ponctuées est donc très limitée.

3 - Etude comparative des indices biologiques mesurés

3.1. - Comparaison avec une population témoin non exposée

Les différents paramètres mesurés, plombémie, plomburie, excretion urinaire d'acide delta aminolevulinique, hémoglobine et urée sanguine ont été comparés aux valeurs trouvées chez des sujets non exposés à l'aide du test à l'écart-réduit valable pour de grands échantillons ($n = 65$), de FISHER et YATES (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Comparaison avec les témoins

	TEMOINS n = 43	EXPOSES n = 65	COMPARAISON AVEC LES TEMOINS
Plombémie*	360 \pm 51,2	690,7 \pm 283	$\bar{X} = 10,93$ T.S (p 10^{-9})
Plomburie*	46 \pm 10,3	199,09 \pm 154	$\bar{X} = 8,29$ T.S (p 10^{-9})
ALA-U*	3,45-0,9	6,72-3,15	$\bar{X} = 9,30$ T.S (p 10^{-9})
Hémoglobine*	15,5 \pm 1,2	14,96 \pm 1,51	$\bar{X} < 1,96$ N.S
Urée sanguine*	0,31 \pm 0,07	0,33 \pm 0,92	$\bar{X} < 1,96$ N.S

* Moyenne \pm erreur standard

- Pour la plombémie, la différence avec la population témoin est largement significative et le degré de signification est supérieure à 10^{-9} .
- La plomburie comparée à celle des témoins donne une significativité également supérieure à 10^{-9} .
- L'excrétion urinaire d'acide delta aminolevulinique présente une différence significative à celle des témoins. Le degré de significativité est supérieure à 10^{-9} .
- Les valeurs de l'hémoglobine et de l'urée sanguine ne présentent pas de différence significative avec les témoins.

3.2. - Comparaison inter-groupes

Nous avons délimité 3 groupes de sujets en fonction des taux de plombémie.

Groupe I : plombémies inférieures à 600 ug/l

Groupe II : plombémies comprises entre 600 et 800 ug/l se rapportant à une imprégnation considérée comme dangereuse.

Groupe III: plombémies supérieures à 800 ug/l, correspondant au seuil classique de l'intoxication saturnine.

Nous avons recherché, en comparant ces 3 groupes, s'il existait une différence significative dans l'augmentation de la plomburie et de l'excrétion urinaire de l'acide delta aminolevulinique et dans la chute du taux d'hémoglobine, à l'aide du test de Student.

G.I-G.II : $p = 0$

G.II-G.III : $p = 0,01$ (***)

G.I-G.III : $p = 0,001$ (****)

Fig. 2 : Expression de la plomburie en fonction de la plombémie

. Variation du plomb urinaire en fonction de la plombémie

Tableau XIX et Fig. 7

	Groupe I : Plombémie < 600 n = 28	Groupe II : Plombémie 600 < Pbs < 800 n = 18	Groupe III : Plombémie > 800 n = 19
Moyenne plomburie ug/g créatinine	132	180	315
Erreur-standard	±104	±159	±151

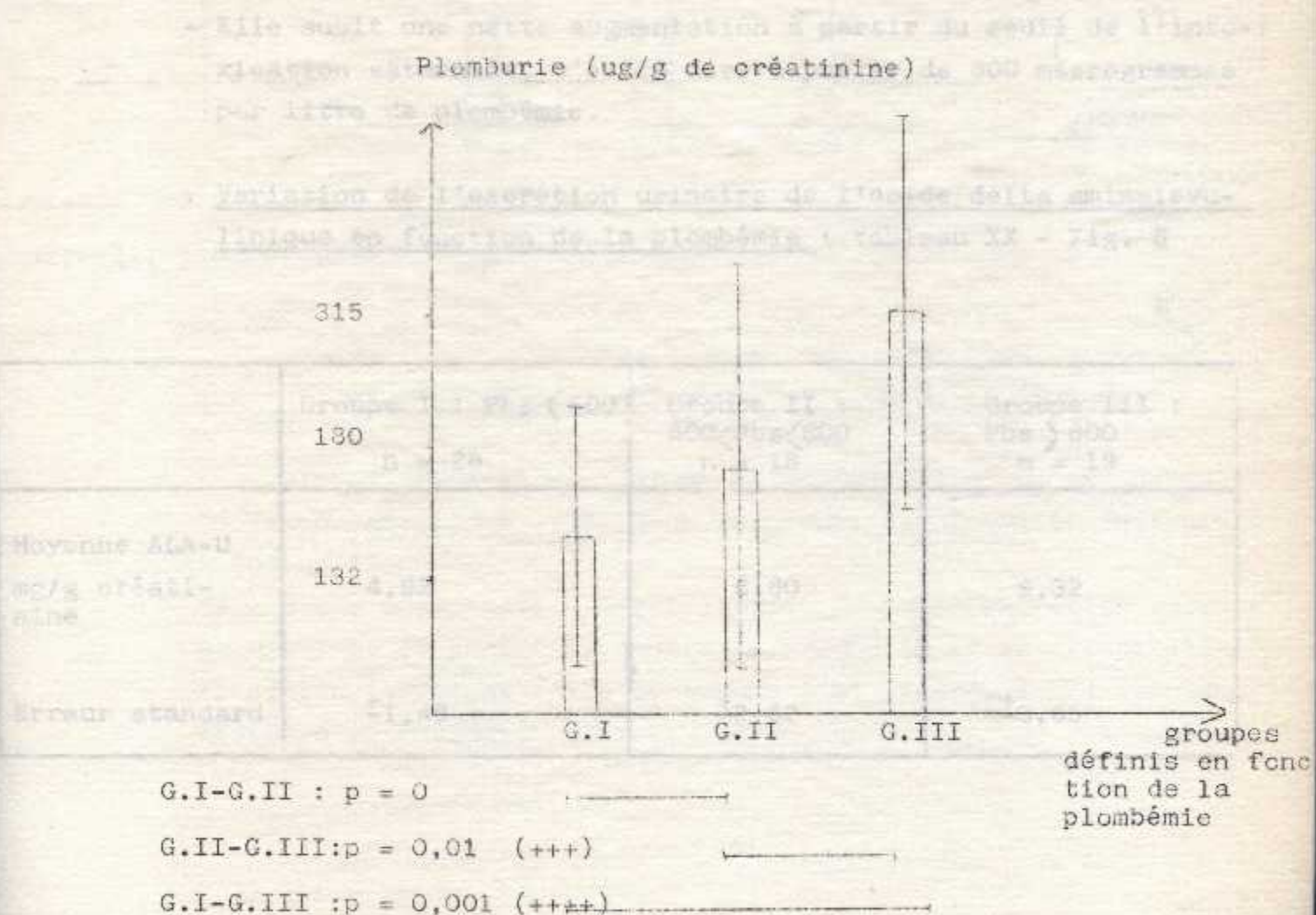


Fig. 7 : Expression de la plomburie en fonction de la plombémie

- L'augmentation de la plomburie n'est pas significative entre le groupe I et le groupe II.
- L'augmentation de la plomburie est significative à $p = 0,01$ entre le groupe II et le groupe III.
- L'augmentation de la plomburie est nettement significative à $p = 0,001$ entre le groupe I et le groupe III.

L'excrétion urinaire de plomb est élevée dans tous les cas même quand la plombémie est inférieure au seuil toléré.

Elle demeure relativement constante jusqu'au seuil de l'imprégnation considérée comme dangereux.

- Elle subit une nette augmentation à partir du seuil de l'intoxication saturnine, c'est à dire à partir de 800 microgrammes par litre de plombémie.

Variation de l'excrétion urinaire de l'acide delta aminolevulinique en fonction de la plombémie : tableau XX - Fig. 8

	Groupe I : Pbs < 600 n = 28	Groupe II : 600 < Pbs < 800 n = 18	Groupe III : Pbs > 800 n = 19
Moyenne ALA-U mg/g créati- nine	4,92	6,80	9,32
Erreur standard	±1,48	±2,62	±3,65

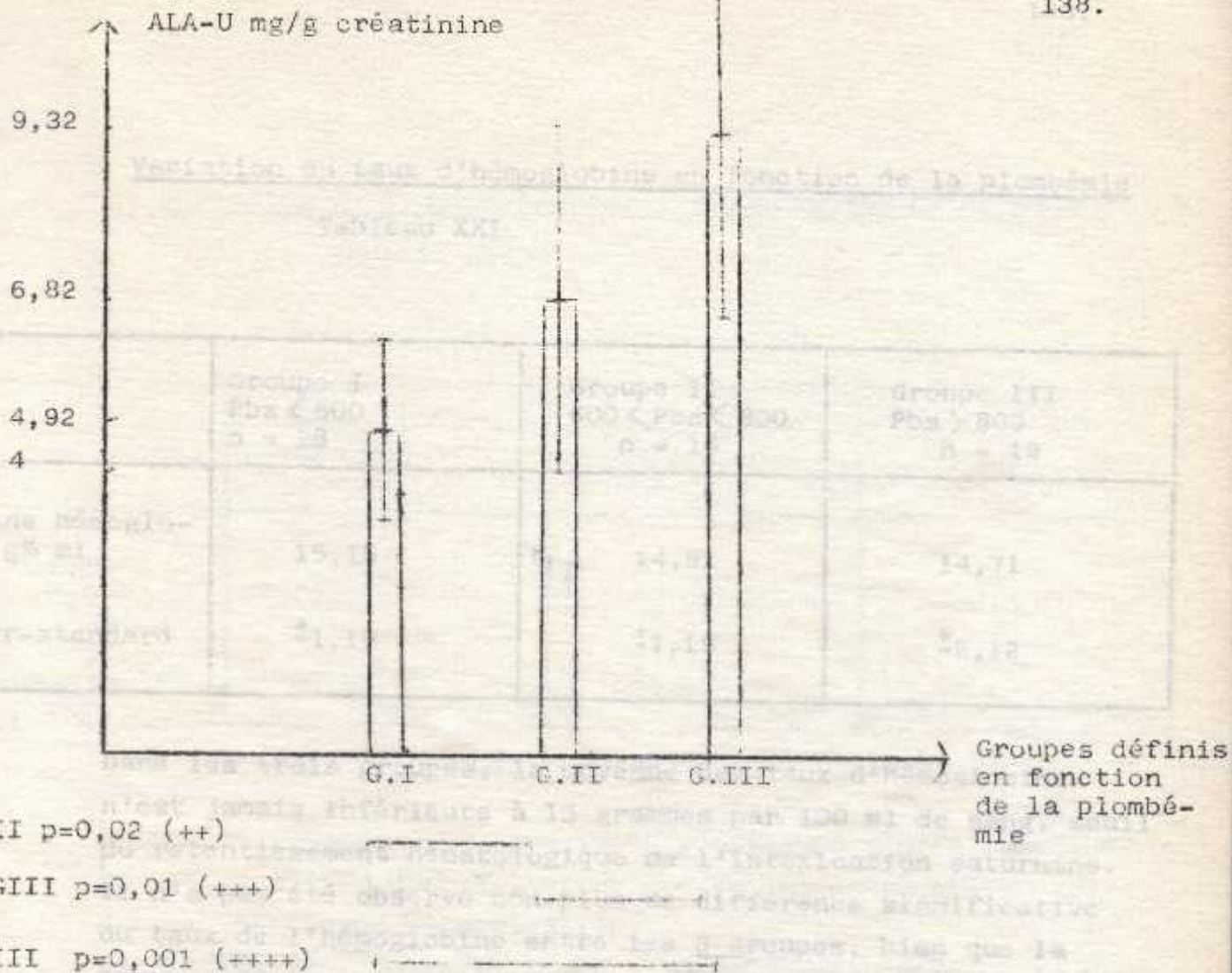


Fig. 3 : Expression de l'ALA-U en fonction de la plombémie

L'excrétion urinaire d'acide delta aminolevulinique est normale (moyenne calculée à 4,92) dans le groupe de plombémie inférieure à 600 ug/l.

Il y a une augmentation significative de cette excrétion entre le groupe I et le groupe II, entre le groupe II et le groupe III, et particulièrement entre le groupe I et le groupe III (significativité à $p = 0,001$) onces possibles dans le groupe d'hémoglobine pénalisée était supérieur à 10 pour 100 milliards blancs, nous n'avons pas retrouvé de répartition particulière en fonction de taux de plombémie, celle-ci étant pratiquement identique dans les 3 groupes définis.

. Variation du taux d'hémoglobine en fonction de la plombémie

Tableau XXI

	Groupe I Pbs < 600 n = 28	Groupe II 600 < Pbs < 800 n = 18	Groupe III Pbs > 800 n = 19
Moyenne hémoglobine g% ml	15,15	14,91	14,71
Erreur-standard	±1,19	±1,19	±2,12

Dans les trois groupes, la moyenne des taux d'hémoglobine n'est jamais inférieure à 13 grammes par 100 ml de sang, seuil du retentissement hématologique de l'intoxication saturnine. Il n'a pas été observé non plus de différence significative du taux de l'hémoglobine entre les 3 groupes, bien que la moyenne de ce taux soit légèrement inférieure dans le groupe des plombémies supérieures à 800 microgrammes/litre. Il faut cependant noter que les 3 valeurs d'hémoglobine inférieures à 13 g% retrouvées dans notre série (12,1 g%, 10,1 g%, 10,7 g%) correspondent respectivement à des valeurs de plombémies de 987 microgrammes/litre, de 1369 ug/l et 1500 ug/litre.

- Recherche des hématies ponctuées : Comparaison dans les 3 groupes

Parmi les 20 % de réponses positives dont le nombre d'hématies ponctuées était supérieur à 10 pour 100 globules blancs, nous n'avons pas retrouvé de répartition particulière en fonction du taux de plombémie, celle-ci étant pratiquement identique dans les 3 groupes définis.

- Variation de l'urée sanguine en fonction de la plombémie

Tableau XXII

	Groupe I Pbs < 600 n = 25	Groupe II 600 < Pbs < 800 n = 18	Groupe III > 800 n = 16
Urée sanguine g/l - moyenne	0,31	0,33	0,38
Erreur-standard	±0,08	±0,06	±0,12

Dans les trois groupes, les valeurs moyennes d'urée sanguine sont des valeurs normales et ne présentent entre elles aucune différence significative.

Dans notre série, seules trois valeurs d'urée sanguine élevées à 0,53, 0,56 et 0,65 ont été retrouvées, correspondant à des plombémies supérieures à 600 microgrammes/litre.

4 - Etude de corrélations

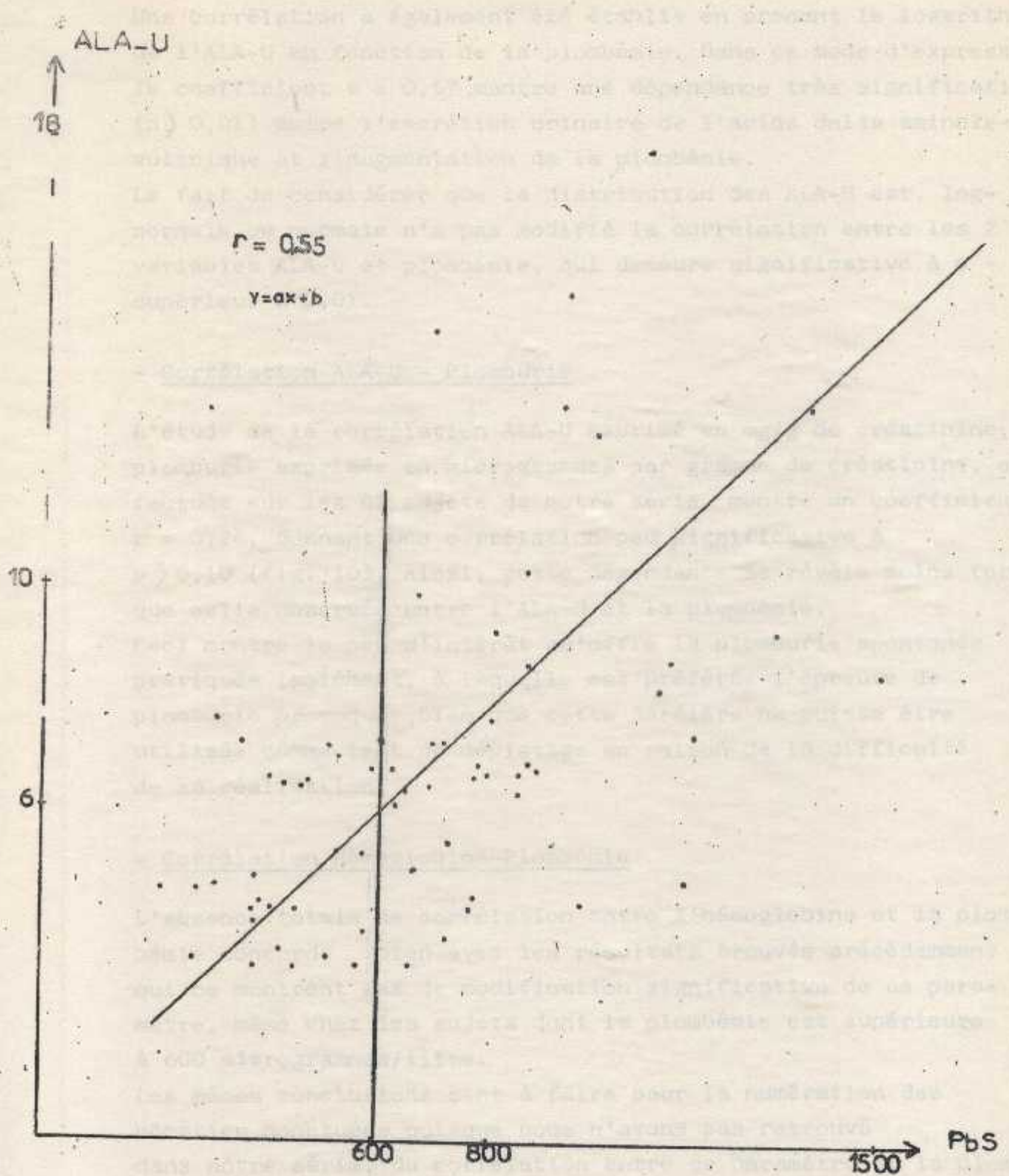
Des différents résultats obtenus par comparaison des indices biologiques mesurés avec une population témoin de sujets non exposés professionnellement ou par comparaison de groupes définis en fonction de leur taux de plombémie, il ressort que les taux d'hémoglobine, d'urée sanguine ou d'hématies ponctuées ne sont pas un moyen d'appréciation du degré ou de l'évolution de l'intoxication.

Les seuls paramètres ayant varié d'une façon significative par rapport à la plombémie sont l'excrétion urinaire de plomb et de l'acide delta aminolevulinique.

Nous avons donc étudié la corrélation qui existait entre l'élimination urinaire de l'acide delta aminolevulinique et la plombémie par le calcul du coefficient r et le test de t appliqué aux couples. Nous avons procédé de la même façon avec la plomburie.

- Corrélation ALA-U - Plombémie

Nous rapportons sur la figure 9, la droite de régression correspondant au nuage de points obtenu en portant l'ALA-U en ordonnée et la plombémie en abscisse. Le coefficient de corrélation obtenu sur 65 couples de déterminations montre une dépendance très significative au risque de 1 pour 100 ($p > 0,01$) entre l'acide delta aminolevulinique exprimé en mg/g de créatinine et la plombémie exprimée en ug/l. Le coefficient de corrélation r est égal à 0,55 dans l'expression linéaire de l'ALA-U en fonction de la plombémie, en se basant sur une distribution normale de ces 2 variables.



— FIG.9 : Correlation ALA.U Plombémie —

Une corrélation a également été établie en prenant le logarithme de l'ALA-U en fonction de la plombémie. Dans ce mode d'expression, le coefficient $r = 0,57$ montre une dépendance très significative ($p > 0,01$) entre l'excrétion urinaire de l'acide delta aminolevulinique et l'augmentation de la plombémie.

Le fait de considérer que la distribution des ALA-U est log-normale ou normale n'a pas modifié la corrélation entre les 2 variables ALA-U et plombémie, qui demeure significative à p supérieur à 0,01.

- Corrélation ALA-U - Plomburie

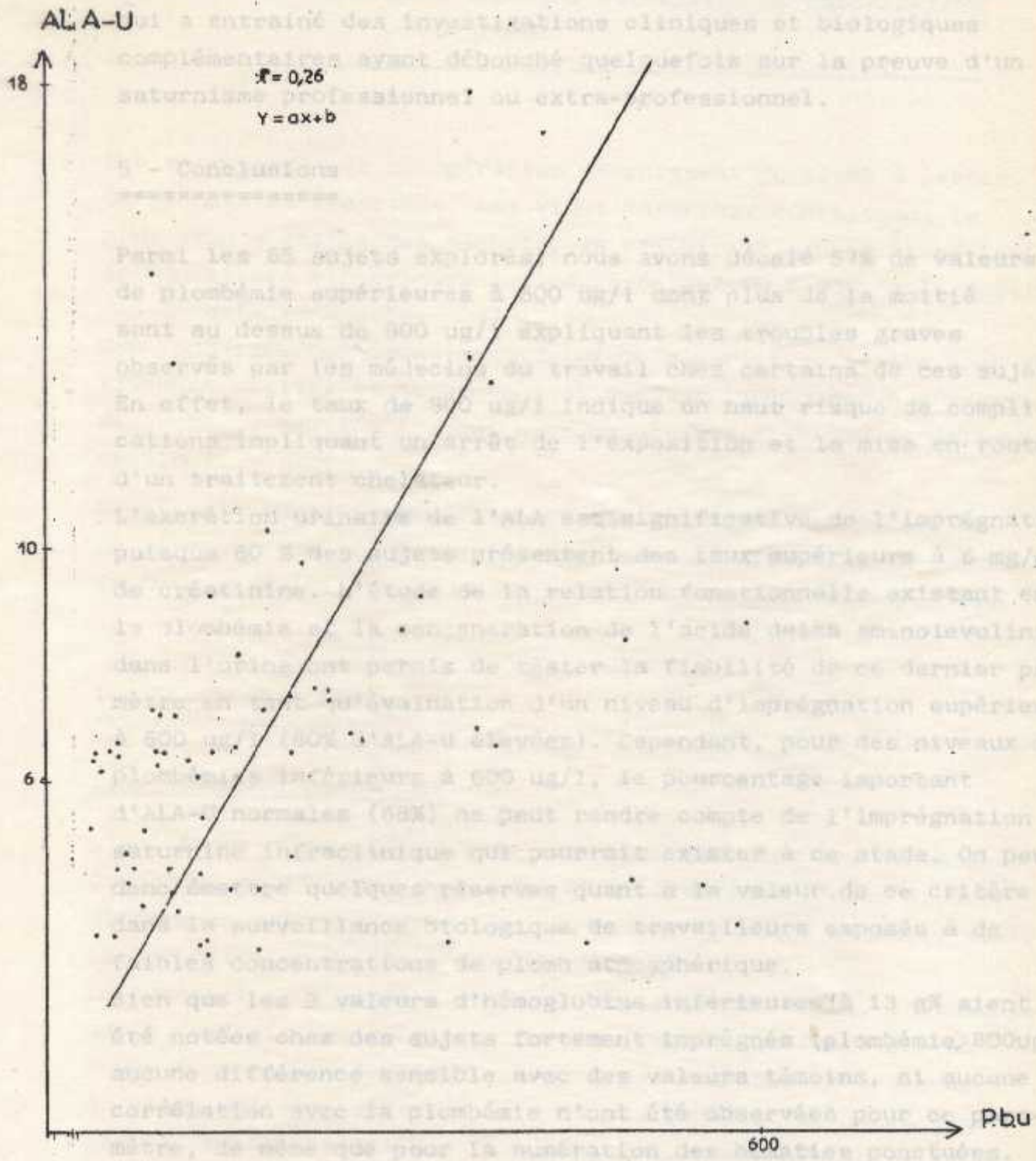
L'étude de la corrélation ALA-U exprimé en mg/g de créatinine, plomburie exprimée en microgrammes par gramme de créatinine, effectuée sur les 65 sujets de notre série, montre un coefficient $r = 0,26$, donnant une corrélation peu significative à $p > 0,10$ (fig. 10). Ainsi, cette dépendance se révèle moins forte que celle observée entre l'ALA-U et la plombémie.

Ceci montre le peu d'intérêt qu'offre la plomburie spontanée pratiquée isolément, à laquelle est préférée l'épreuve de plomburie provoquée, bien que cette dernière ne puisse être utilisée comme test de dépistage en raison de la difficulté de sa réalisation.

- Corrélation Hémoglobine-Plombémie

L'absence totale de corrélation entre l'hémoglobine et la plombémie concorde bien avec les résultats trouvés précédemment qui ne montrent pas de modification significative de ce paramètre, même chez les sujets dont la plombémie est supérieure à 600 microgrammes/litre.

Les mêmes conclusions sont à faire pour la numération des hématies ponctuées puisque nous n'avons pas retrouvé dans notre série, de corrélation entre ce paramètre et la plombémie. Pourtant, même si l'absence d'hématies ponctuées dans des



- FIG 10: corrélation ALA-U - plombémie -

intoxications nettes a souvent été constatée, leur augmentation persistante et souvent isolée, a été un bon "signal d'alarme" qui a entraîné des investigations cliniques et biologiques complémentaires ayant débouché quelquefois sur la preuve d'un saturnisme professionnel ou extra-professionnel.

5 - Conclusions

=====

Parmi les 65 sujets explorés, nous avons décelé 57% de valeurs de plombémie supérieures à 600 ug/l dont plus de la moitié sont au dessus de 800 ug/l expliquant les troubles graves observés par les médecins du travail chez certains de ces sujets. En effet, le taux de 800 ug/l indique un haut risque de complications impliquant un arrêt de l'exposition et la mise en route d'un traitement chelateur.

L'excrétion urinaire de l'ALA est significative de l'imprégnation puisque 60 % des sujets présentent des taux supérieurs à 6 mg/g de créatinine. L'étude de la relation fonctionnelle existant entre la plombémie et la concentration de l'acide delta aminolevulinique dans l'urine ont permis de tester la fiabilité de ce dernier paramètre en tant qu'évaluation d'un niveau d'imprégnation supérieur à 600 ug/l (30% d'ALA-U élevées). Cependant, pour des niveaux de plombémies inférieurs à 600 ug/l, le pourcentage important d'ALA-U normales (68%) ne peut rendre compte de l'imprégnation saturnine infraclinique qui pourrait exister à ce stade. On peut donc émettre quelques réserves quant à la valeur de ce critère dans la surveillance biologique de travailleurs exposés à de faibles concentrations de plomb atmosphérique.

Bien que les 3 valeurs d'hémoglobine inférieures à 13 g% aient été notées chez des sujets fortement imprégnés (plombémie > 800ug/l) aucune différence sensible avec des valeurs témoins, ni aucune corrélation avec la plombémie n'ont été observées pour ce paramètre, de même que pour la numération des hématies ponctuées. Nous n'avons malheureusement pu apprécier la valeur diagnostique qu'aurait pu présenter le dosage des protoporphyrines erythrocytaire chez ces sujets, les conditions techniques n'ayant pu être réalisées

CINQUIEME ENQUETE

DEPISTAGE DU SATURNISME DANS UNE ENTREPRISE DE RECUPERATION
DE PLOMB

Les entreprises de récupération fournissent du plomb à partir de déchets de recyclage. Les vieux matériaux constituent la plus grande partie des déchets, la principale source étant les accumulateurs électriques qui représentent 70 à 80% de la totalité des déchets récupérés.

Ces fonderies qui produisent du plomb à partir de rejets sont relativement petites et nombreuses et souvent implantées à proximité de secteurs habités (ce qui pose un sérieux problème de pollution urbaine).

En effet, plusieurs études (125) ont montré que la pollution au voisinage de ces fonderies est assez importante pour augmenter la dose individuelle de plomb parmi les populations voisines.

1 - Matériel d'étude

=====

1.1. - Données techniques

L'unité qui a fait l'objet de notre enquête récupère normalement du plomb, de l'étain, du cuivre et de l'antimoine pour produire différents alliages et métaux. Au moment de notre travail, seule la récupération du plomb était effectuée.

La conception de l'usine est très ancienne. En effet, l'atmosphère de la fonderie est confinée, surchauffée et les fours portés à une température de 1500°C ne sont pas étanches. Les vapeurs de plomb qui s'en dégagent ne sont pas captées. Le concassage des batteries n'étant pas fait sous atmosphère humide, libère des poussières de plomb.

Le remplissage des lingotières n'est pas automatique. Ces conditions de travail défectueuses exposent le travailleur à un risque certain d'intoxication par le plomb, d'autant plus que les règles d'hygiène strictes aussi bien collectives qu'individuelles ne sont pas respectées.

1.2. - Population étudiée

52 travailleurs de cette entreprise ont subi une exploration clinique et biologique .

- L'examen clinique comprenait la recherche d'un liséré gingival, d'antécédents de douleurs abdominales, d'une hypertension artérielle, d'une neuropathie périphérique.
- L'examen biologique comprenait outre les déterminations classiques de diverses constantes dans le sang et les urines, une recherche des hématies ponctuées, un bilan hématologique, des dosages du plomb sanguin et urinaire, des coproporphyrines et de l'acide delta aminolevulinique urinaires, des protoporphyrines érythrocytaires.

Le dosage de l'ALA déshydrogase érythrocytaire (ALA-D) n'a pas été poursuivi dans ce travail du fait des valeurs extrêmement basses qui ont été retrouvées.

Il faut signaler que 9 de ces sujets présentant des signes cliniques témoignant d'une atteinte importante, ont été hospitalisés et ont subi une exploration plus complète, comprenant notamment l'épreuve de plomburie provoquée après perfusion d'EDTA.

NATURE - Age des ouvriers : les sujets sont tous de sexe masculin et leur âge s'échelonne entre 19 et 65 ans, la tranche entre 35 et 55 ans étant la plus importante.

(Fig. 11)

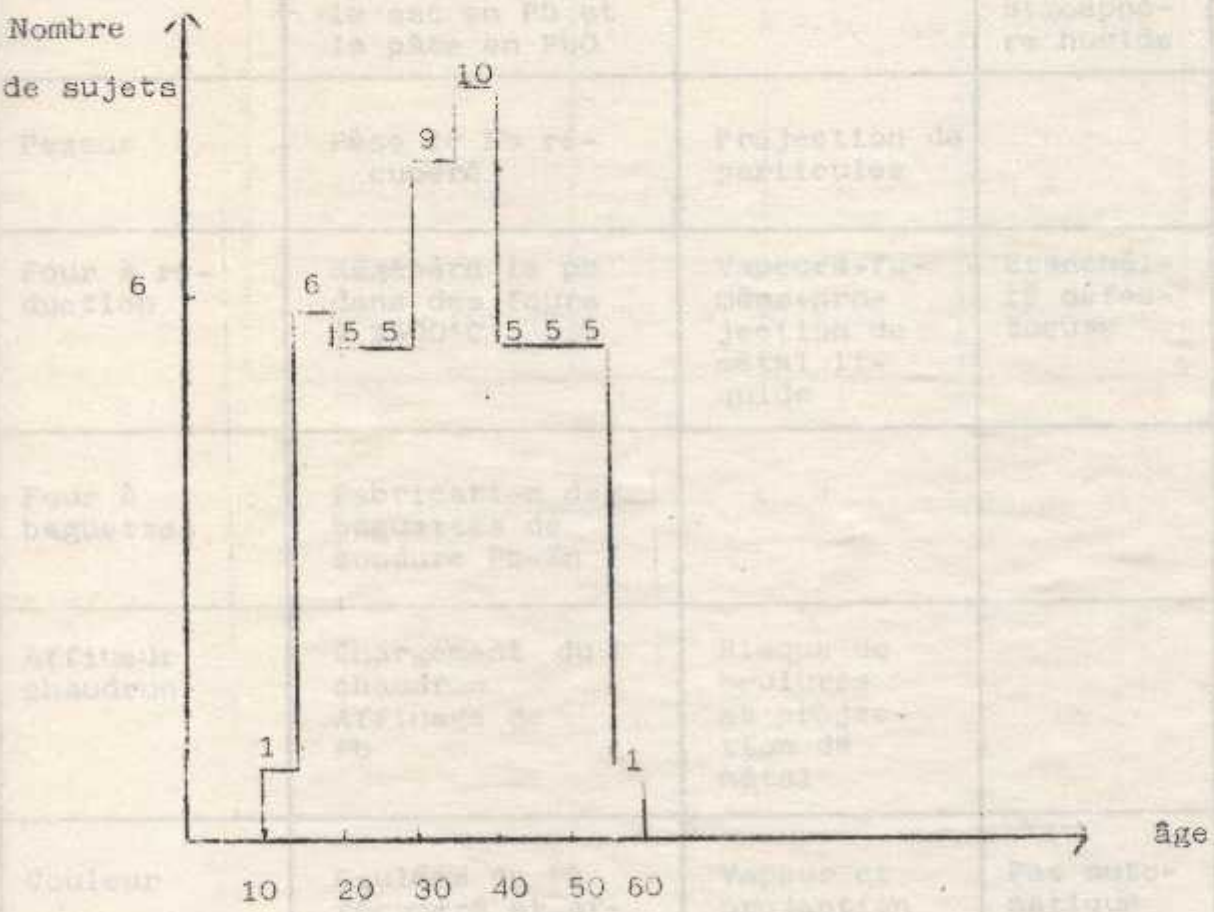


Fig. 11 : Répartition en fonction de l'âge

Poste de travail : les différents postes de travail sont classés dans le tableau XXIII dans lequel est soulignée la nature du risque encouru par le travailleur. Plus de la moitié des sujets est soumise aux vapeurs et fumées de plomb du fait des températures importantes des fours (400 et 1500°C).

NATURE DU POSTE	NATURE DU TRAVAIL	NATURE DU RISQUE	REMARQUES	NBRE DE TRAVAILLEURS
Casseur de batteries	Récupère les plaques dont la grille est en Pb et la pâte en PbO	Projection de particules	N'est pas fait sous atmosphère humide	2
Peseur	Pèse le Pb récupéré	Projection de particules		1
Four à réduction	Régénère le pb dans des fours à 1500°C	Vapeurs+fumées+projection de métal liquide	Etanchéité défectueuse	23
Four à baguettes	Fabrication de baguettes de soudure Pb-Zn			2
Affineur chaudron	Chargement du chaudron Affinage de Pb	Risque de brûlures et projection de métal		3
Couleur	Coulées de Pb récupéré et affiné dans les lingotières (0°:400°C)	Vapeur et projection de métal liquide, Brûlures	Pas automatique	6
Trieur de scories	Triage de scories pour la récupération	Manipulation de Pb et projection de particules		2
Damage (préparation du chaudron)	Réparation et crépissage des parois de chaudron	Manipulation de Pb		4
Administratifs				5
Gardiens				4

- Temps d'exposition À partir de ces premières données, que plus de la moitié des ouvriers de l'entreprise sont exposés à un risque certain d'intoxication saturnine.

Temps d'exposition	< 5 ans	5-10 ans	10-15 ans	> 15 ans
Nombre de travailleurs	19	4	6	23
%	36,5%	7,6%	11,5%	44,23%

Une exposition supérieure à 10 ans concerne 55,7 % des sujets.

- Vertiges-céphalées-aathénie	13
- Douleurs abdominales	12
- Constipation	8
- Dyspepsie gastro-intestinale	5
- Liséré gingival	3
- Baisse de la force musculaire	6
- Crampes et douleurs ostéomusculaires	6
- Tremblement des extrémités	5
- Hypertension artérielle	0
- Neuropathie	3
- Signes d'atteinte rénale	5
- Troubles du comportement	1
- Asymptomatiques	8

On peut déjà noter, à partir de ces premières données, que plus de la moitié des ouvriers de l'entreprise sont exposés à un risque certain d'intoxication saturnine.

2 - Résultats

2.1. - Résultats cliniques

L'étude des dossiers établis par les médecins de travail montre une atteinte quelquefois importante chez la majorité des sujets, 8 seulement ne présentant pas de signes cliniques évidents.

SIGNES CLINIQUES	NBRE DE CAS
- Vertiges-céphalées-asthénie	13
- Douleurs abdominales	12
- Constipation	8
- Dyspepsie gastro-intestinale	5
- Liséré gingival	3
- Baisse de la force musculaire	6
- Crampes et douleurs osteomusculaires	6
- Tremblement des extrémités	5
- Hypertension artérielle	9
- Neuropathie	3
- Signes d'atteinte rénale	5
- Troubles du comportement	1
- Asymptomatiques	8

2.2. - Résultats biologiques

Nous avons reporté dans le tableau suivant (XXIV), la moyenne des valeurs des différents indices biologiques mesurés.

	PbS	PbU	ALA-U	CP-U	PPE	HB	Urémie	Créatinémie
	n=52	n=52	n=38	n=37	n=28	n=52	n=52	n=52
Moyenne	660,87	286,38	7,60	125,77	252,94	14,18	0,39	9,12
Valeurs Extrêmes	350-1000	50-880	2,28-17,16	31-670	59-430	10,4-17	0,19-0,72	6-19
Erreur-Standard	+153,5	+165,9	+4,06	+128,4	+87,4	+1,47	+0,12	+2,25

Les moyennes calculées de plombémie, plomburie, ALA-U et protoporphyrines erythrocytaires sont supérieures aux valeurs limites tolérées.

Les moyennes calculées de l'hémoglobine, coproporphyrines urinaires, urée sanguine et créatinémie sont comprises dans les intervalles de référence admis pour une population normale.

Les moyennes calculées de l'hémoglobine, coproporphyrines urinaires, urée sanguine et créatinémie sont comprises dans les intervalles de référence admis pour une population normale.

2.2.1. - Fréquence de plombémies (en fonction du seuil de tolérance)

De la même manière que dans le travail précédent, nous avons étudié la distribution des plombémies par rapport au seuil toléré de 600 microgrammes par litre, pour le calcul des fréquences cumulées (Tableau XXV).

Tableau XXV

PLOMBEMIES ug/l	EFFECTIF SIMPLE	MOYENNE	ERREUR-STAN- DARD	FREQUENCE CUMU- LEE
Inférieure à 300	0	-	-	-
< 400	3	370	20	0,06
< 500	6	455,8	14	0,17
< 600	8	562,5	22	0,33
< 700	15	642	25,6	0,62
< 800	10	762,5	28,1	0,81
< 900	8	856,8	22,3	0,96
< 1000	1	910	-	0,98
< 1100	1	1000	-	1,00

Ce tableau montre que dans cette série, la fréquence de plombémies inférieures à 600 ug/l est de 33 %. 67 % des sujets ont des plombémies supérieures au seuil de tolérance.

< 70
< 200
< 300
< 400
< 500

Sur les 32 analyses de protoporphyrines érythrocytaires effectuées, seules 4% présentant une valeur normale, inférieure à 100 microgrammes pour 100 ml de sang. On constate ainsi une élévation constante et très nette de ce paramètre chez 96% des sujets, qui permet déjà de dire qu'il constitue un stigmate plus fiable que l'ALA-U de l'imprégnation saturnine.

2.2.2. - Fréquences cumulées des ALA-U (Tableau XXVI)

Tableau XXVI

ALA-U mg/g créatinine	EFFECTIF SIMPLE	MOYENNE	ERREUR-STANDARD	FREQUENCE CUMULEE
< 4	3	3,13	0,53	0,21
< 6	9	5,08	0,48	0,45
< 8	7	6,80	0,76	0,63
< 10	3	8,83	0,49	0,71
< 12	3	10,74	0,45	0,79
< 14	4	12,52	0,07	0,89
< 16	3	14,86	0,48	0,97
< 18	1	17,16	-	1,00

La fréquence d'ALA-U normale, inférieure à 6 mg/g de créatinine est de 0,45. 55% des sujets présentent une excrétion d'ALA-U supérieure au seuil de 6 mg. Il faut signaler que dans cette série, le nombre de mesures d'ALA-U est faible (effectif n=38).

2.2.3. - Fréquences cumulées des protoporphyrines erythrocytaires (PPE) Tableau XXVII

PPE ug %	EFFECTIF SIMPLE	MOYENNE	ERREUR-STANDARD	FREQUENCE CUMULEE
< 70	1	69	-	0,04
< 200	8	136,9	9,45	0,32
< 300	11	261,8	30,6	0,71
< 400	6	346,1	30,2	0,93
< 500	2	425	7,07	1,00

Sur les 23 mesures de protoporphyrines erythrocytaires effectuées, seules 4% présentent une valeur normale, inférieure à 100 microgrammes pour 100 ml de sang. On constate ainsi une élévation constante et très nette de ce paramètre chez 96% des sujets, qui permet déjà de dire qu'il constitue un stigmate plus fidèle que l'ALA-U de l'imprégnation saturnine.

2.2.4. - Fréquences cumulées des coproporphyrines urinaires (CPU)

Tableau XXVIII

CPU ug/24h	EFFECTIF SIMPLE	MOYENNE	ERREUR-STANDARD	FREQUENCE CUMULEE
< 150	28	71,2	28,76	0,76
< 300	5	182	23,71	0,89
< 600	3	359,6	69,57	0,97
< 900	1	670	-	1,00

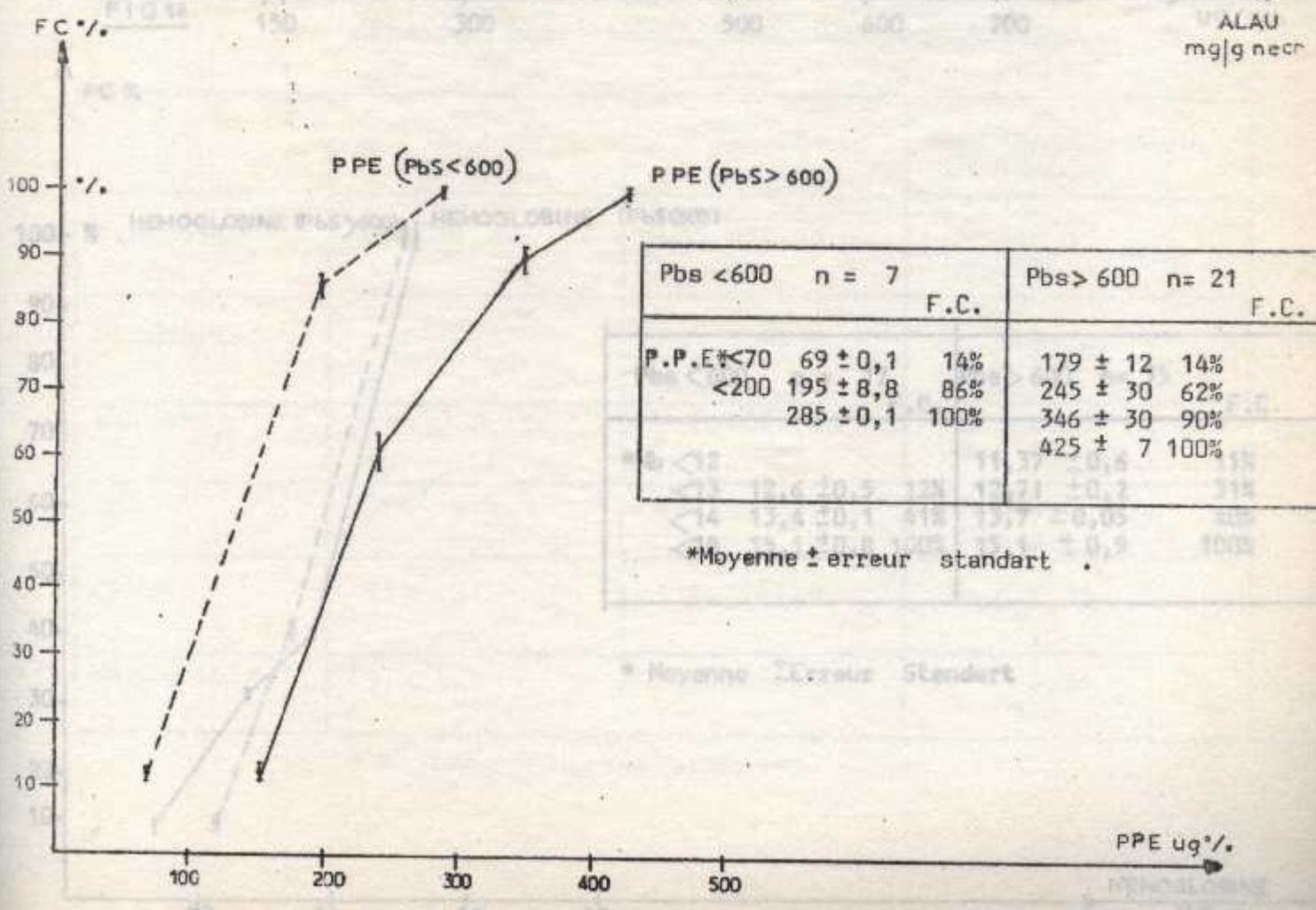
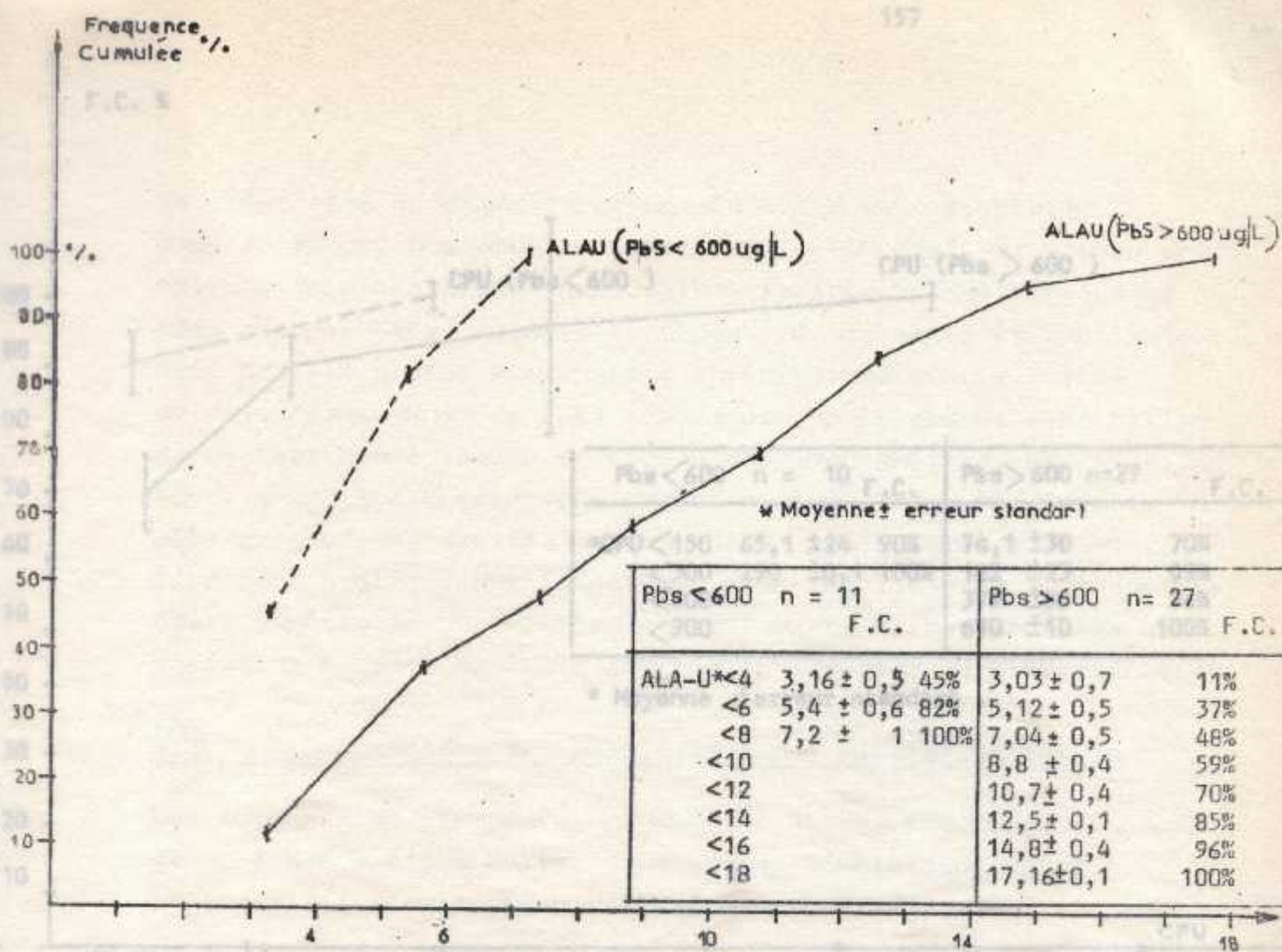
On peut noter dans ce tableau que 76 % des coproporphyrines ont des valeurs normales sur les 37 mesures effectuées. La valeur diagnostique de cet indice n'est pas évidente dans le dépistage de l'imprégnation saturnine comparée à celle de l'ALA-U et surtout à celle des protoporphyrines globulaires, puisque seulement 24 % de coproporphyrines élevées ont été retrouvées dans cette série.

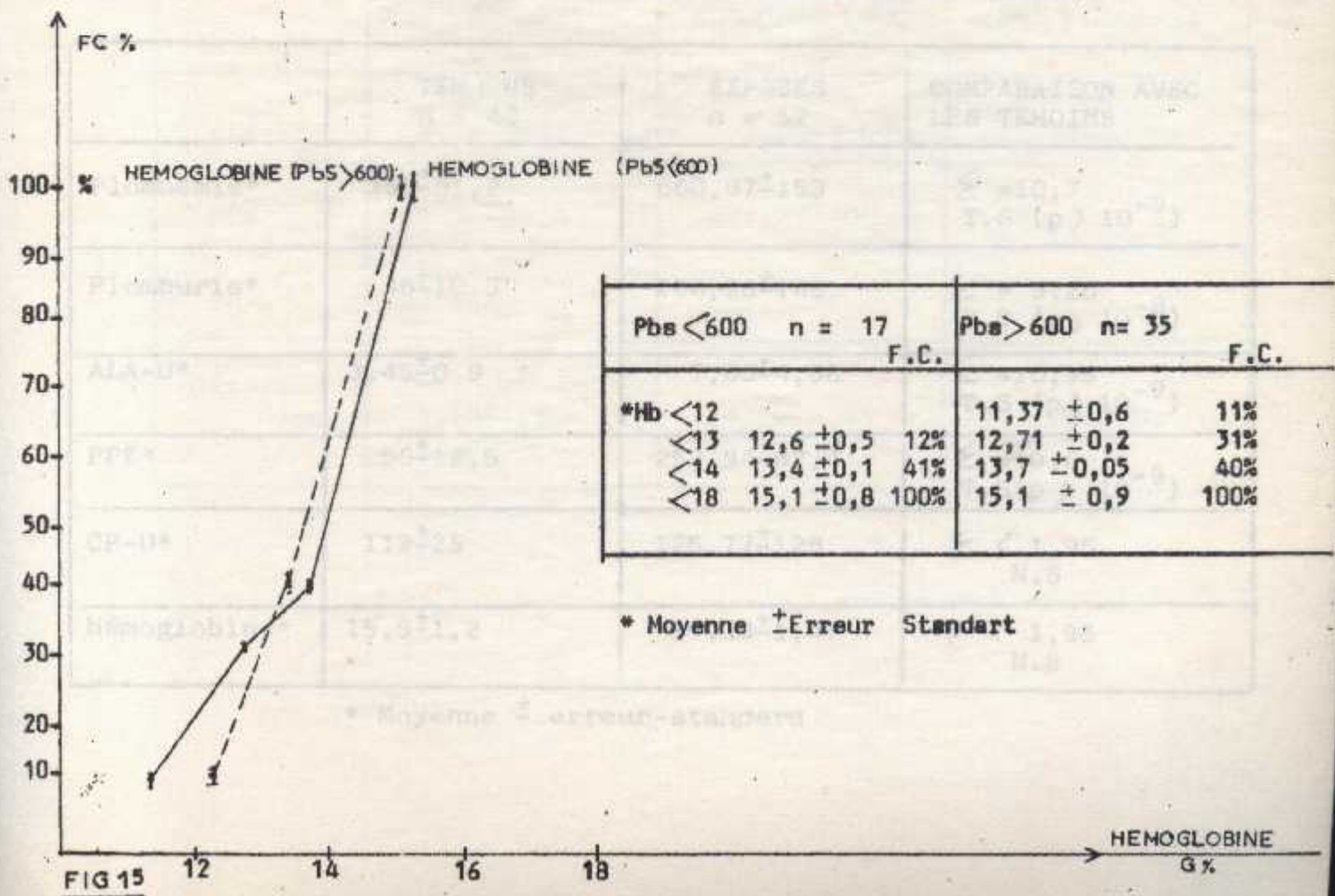
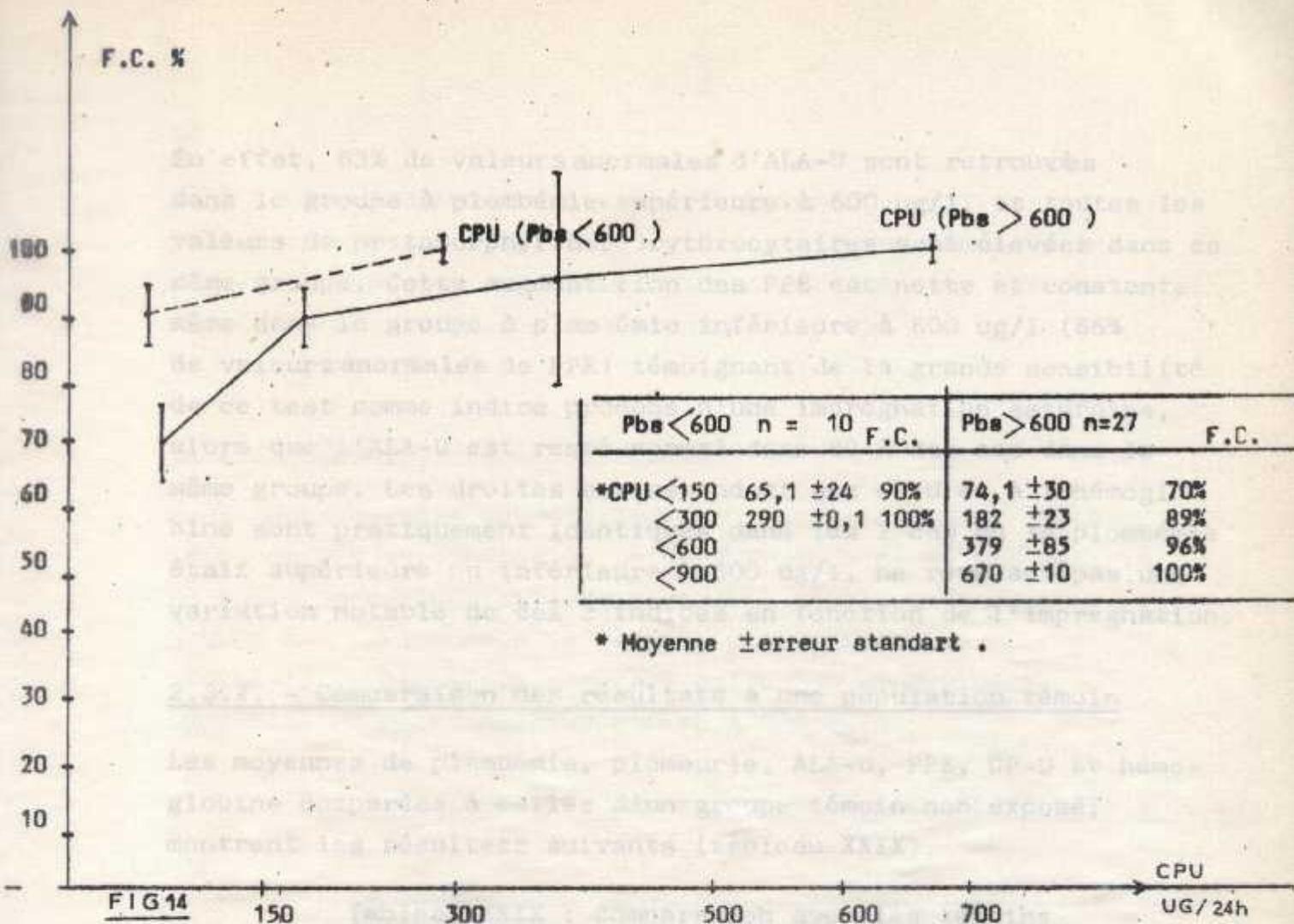
2.3. - Interprétation des résultats

2.3.1. - Expression des indices biologiques mesurés en fonction de la plombémie

Nous avons traduit sur un graphique (fig.12, 13, 14, 15) les fréquences cumulées (en ordonnée) correspondant aux moyennes d'ALA-U, de PPE, de CP-U et d'hémoglobine (en abscisse) dans les 2 groupes de plombémies inférieures à 600 ug/l et supérieures à 600 ug/l.

Si l'on trace les limites correspondant aux valeurs tolérées des différents paramètres, on constate que seules l'excrétion urinaire de l'acide delta aminolevulinique, et l'élévation des protoporphyrines erythrocytaires sont en rapport cohérent avec l'augmentation de la plombémie.





En effet, 63% de valeurs anormales d'ALA-U sont retrouvés dans le groupe à plombémie supérieure à 600 ug/l, et toutes les valeurs de protoporphyrines érythrocytaires sont élevées dans ce même groupe. Cette augmentation des PPE est nette et constante même dans le groupe à plombémie inférieure à 600 ug/l (86% de valeurs anormales de PPE) témoignant de la grande sensibilité de ce test comme indice précoce d'une imprégnation saturnine, alors que l'ALA-U est resté normal dans 82 % des cas dans le même groupe. Les droites correspondant aux CP-U et à l'hémoglobine sont pratiquement identiques dans les 2 cas où la plombémie était supérieure ou inférieure à 600 ug/l, ne révélant pas une variation notable de ces 2 indices en fonction de l'imprégnation.

2.3.2. - Comparaison des résultats à une population témoin

Les moyennes de plombémie, plomburie, ALA-U, PPE, CP-U et hémoglobine comparées à celles d'un groupe témoin non exposé, montrent les résultats suivants (tableau XXIX).

Tableau XXIX : Comparaison avec les témoins

	TEMOINS n = 43	EXPOSES n = 52	COMPARAISON AVEC LES TEMOINS
Plombémie*	360 [±] 51,2	660,87 [±] 153	$\xi = 10,7$ T.S (p) $> 10^{-9}$
Plomburie*	46 [±] 10,3	286,33 [±] 165	$\xi = 9,20$ T.S (p) $> 10^{-9}$
ALA-U*	3,45 [±] 0,9	7,60 [±] 4,06	$\xi = 10,95$ T.S (p) $> 10^{-9}$
PPE*	56 [±] 12,5	252,94 [±] 87,4	$\xi = 10,6$ T.S (p) $> 10^{-9}$
CP-U*	112 [±] 25	125,77 [±] 128	$\xi < 1,96$ N.S
Hémoglobine*	15,5 [±] 1,2	14,19 [±] 1,47	$\xi < 1,96$ N.S

* Moyenne [±] erreur-standard

Sauf l'hémoglobine et les coproporphyrines urinaires qui ne présentent aucune différence avec les valeurs témoins, les autres paramètres, plombémie, plomburie, ALA-U et PPE sont significativement différents des témoins à $p > 10^{-9}$.

2.3.3. - Comparaison inter-groupes

Nous avons comparé entre elles les valeurs moyennes d'ALA-U, de CP-U, de PPE et d'hémoglobine de 3 groupes de sujets définis en fonction de leur taux de plombémie (tableau XXX).

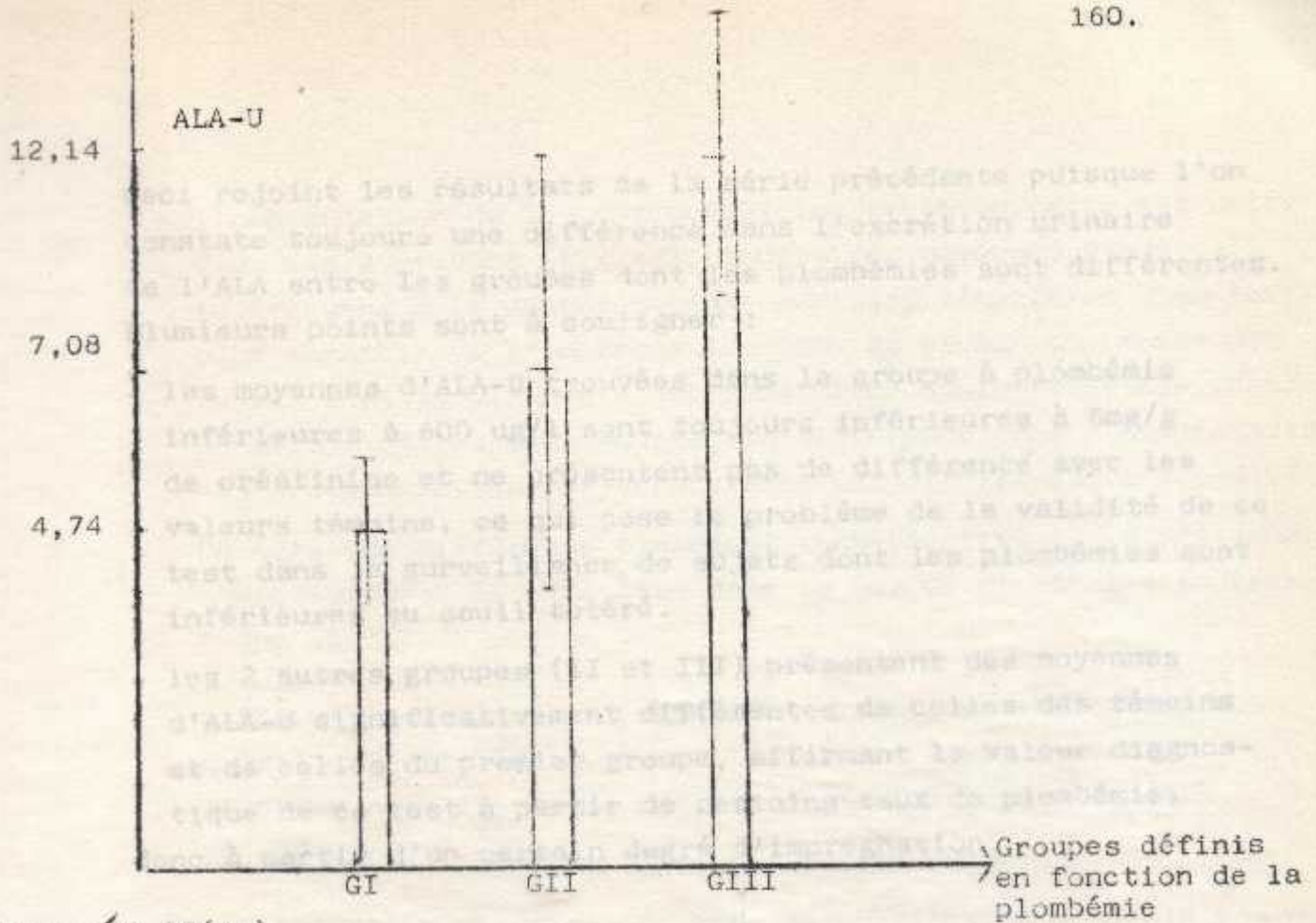
GROUPE I : Plombémie inférieure à 600 ug/l

GROUPE II : Plombémie comprise entre 600 et 800 ug/l

GROUPE III : Plombémie supérieure à 800 ug/l

Tableau XXX : Comparaison entre les différents groupes

	GROUPE I PbS < 600ug/l n = 17	GROUPE II 600 < PbS < 800 n = 25	GROUPE III PbS > 800ug/l n = 10
ALA-U*	4,74 \pm 1,74	7,08 \pm 4,02	12,14 \pm 2,43
PPE*	185,7 \pm 44,6	274,28 \pm 80	296,6 \pm 79
CP-U*	90,6 \pm 83	109,9 \pm 75	196 \pm 100
Hémoglobine*	14,13 \pm 1,56	14,18 \pm 1,45	14,26 \pm 1,50



249 Fig. 16 : Expression de l'ALA-U en fonction de la plombémie

185 Les différences de l'excrétion urinaire d'ALA sont sensibles entre les 3 groupes (fig. 16)

- 100
- entre les groupes I et le groupe II, la significativité est à $p < 0,05$
 - entre le groupe II et le groupe III, la différence est significative à $p = 0,01$
 - enfin, la différence entre le groupe I et le groupe III est nettement plus significative, à $p > 0,001$.

GI-GII: $p = 0,02(++)$

GII-GIII: $p < 0,05$

GI-GIII: $p > 0,02(++)$

Fig. 17 : Expression de la PVP en fonction de la plombémie

Ceci rejoint les résultats de la série précédente puisque l'on constate toujours une différence dans l'excrétion urinaire de l'ALA entre les groupes dont les plombémies sont différentes. Plusieurs points sont à souligner :

- les moyennes d'ALA-U trouvées dans le groupe à plombémie inférieure à 600 ug/l sont toujours inférieures à 6mg/g de créatinine et ne présentent pas de différence avec les valeurs témoins, ce qui pose le problème de la validité de ce test dans la surveillance de sujets dont les plombémies sont inférieures au seuil toléré.
- les 2 autres groupes (II et III) présentent des moyennes d'ALA-U significativement différentes de celles des témoins et de celles du premier groupe, affirmant la valeur diagnostique de ce test à partir de certains taux de plombémie, donc à partir d'un certain degré d'imprégnation.

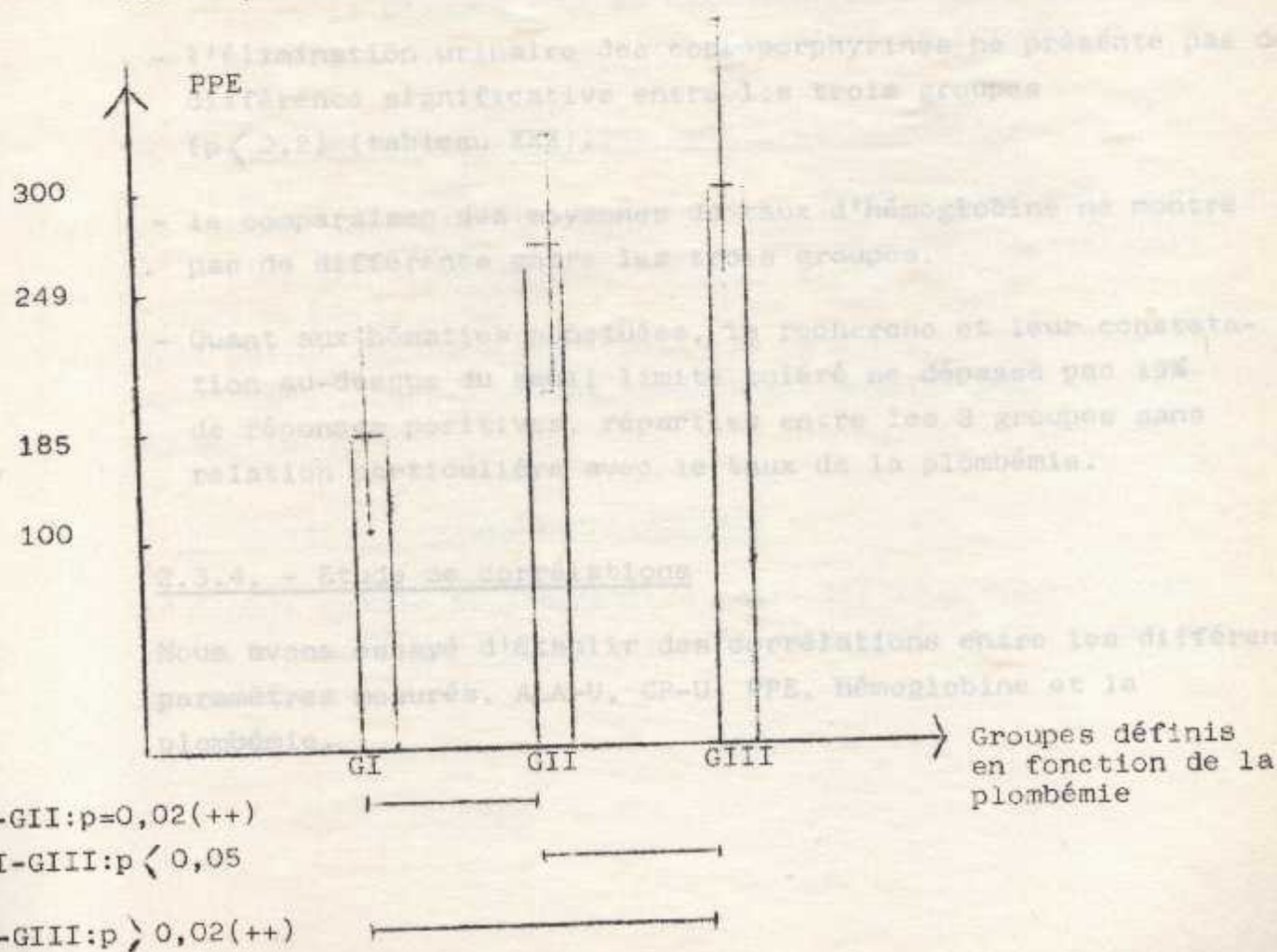


Fig. 17 : Expression de la PPE en fonction de la plombémie

- l'augmentation de la protoporphyrine erythrocytaire est nette dans les 3 groupes (fig.17), toutes les moyennes étant supérieures à la valeur moyenne normale, témoignant d'un reflet plus sensible de l'imprégnation même au niveau du groupe de sujets dont la plombémie est considérée comme tolérable. Entre ce groupe et les deux autres, la différence dans l'augmentation de la protoporphyrine erythrocytaire est significative à $p=0,02$. On note une différence également significative ($p < 0,05$) dans l'élévation de ce paramètre dans le cas de plombémies supérieures à 600 ug/l.

L'élévation de la protoporphyrine erythrocytaire commence donc à un seuil de plombémie inférieure à 600 ug/l et continue de s'élever de manière moins importante au delà de 600 ug/l.

- l'élimination urinaire des coproporphyrines ne présente pas de différence significative entre les trois groupes ($p < 0,2$) (tableau XXX).
- la comparaison des moyennes du taux d'hémoglobine ne montre pas de différence entre les trois groupes.
- Quant aux hématies ponctuées, la recherche et leur constatation au-dessus du seuil limite toléré ne dépasse pas 19% de réponses positives, réparties entre les 3 groupes sans relation particulière avec le taux de la plombémie.

2.3.4. - Etude de corrélations

Nous avons essayé d'établir des corrélations entre les différents paramètres mesurés, ALA-U, CP-U, PPE, hémoglobine et la plombémie.

- Corrélation ALA-U - Plombémie

Le coefficient de corrélation évalué à partir des 38 couples de valeurs de l'ALA-U et de la plombémie est hautement significatif ($r=0,62$ pour 36 d.d.l.) ($p=0,001$), l'équation de régression obtenue est représentée à la figure 18.

Le même coefficient de corrélation $r=0,62$ a été retrouvé pour des valeurs logarithmiques de l'ALA-U.

- Corrélation protoporphyrines erythrocytaires-plombémie

Le coefficient de corrélation trouvé à partir des 27 couples de valeurs de PPE et de la plombémie est encore plus significatif : $r=0,73$ (pour 25 d.d.l) $p < 0,001$). La droite de regression portant en abscisse la plombémie et en ordonnée les valeurs de protoporphyrines erythrocytaires est représentée à la figure 19.

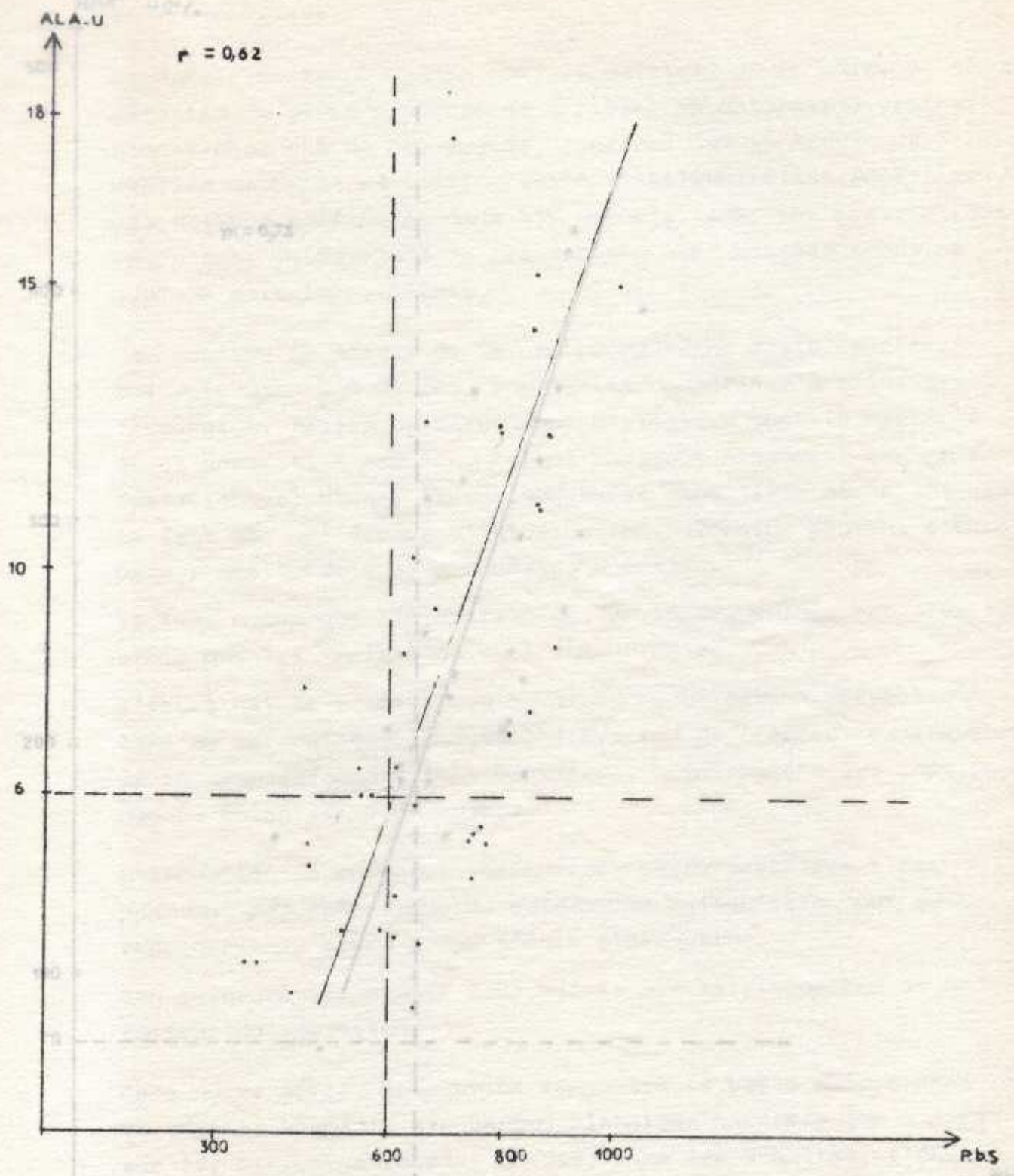
- Corrélation coproporphyrines urinaires -plombémie

La corrélation entre le dosage des CP-U et la plombémie sur les 37 sujets de notre série, ne s'est pas révélée significative : $r=0,27$ $p < 0,1$.

Ceci est un argument supplémentaire pour leur préférer le dosage de l'ALA-U et des protoporphyrines globulaires dans le dépistage du saturnisme.

- Corrélation hémoglobine-plombémie

L'absence totale de corrélation entre les taux d'hémoglobine et la plombémie se trouve vérifiée dans cette série comme dans la précédente.



- FIG 18 correlation ALA-U - plombémie -

FIG 19: Correlation P-PE - Plombémie

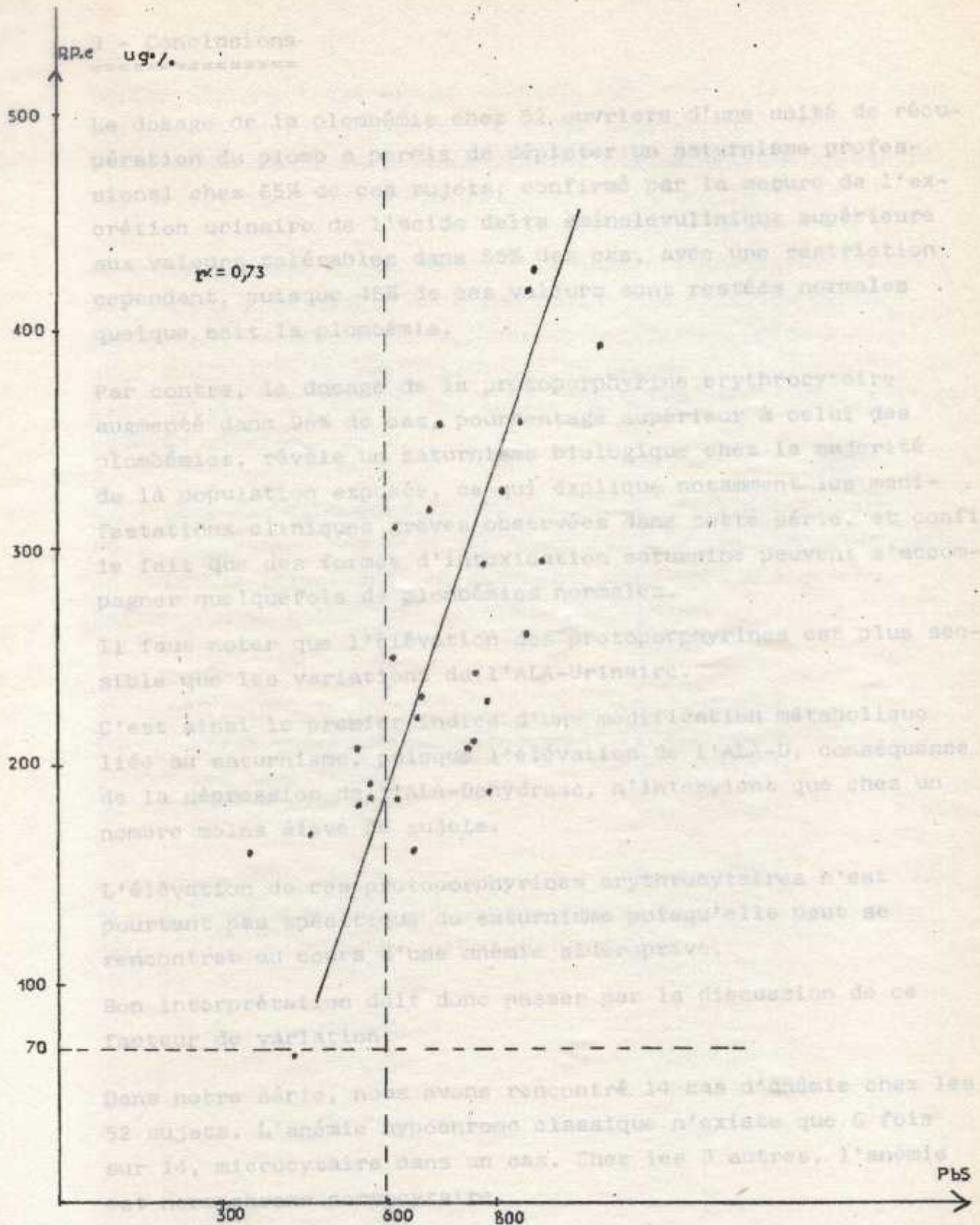


FIG.19: Correlation P P E Plombémie

3 - Conclusions

Le dosage de la plombémie chez 52 ouvriers d'une unité de récupération du plomb a permis de dépister un saturnisme professionnel chez 65% de ces sujets, confirmé par la mesure de l'excrétion urinaire de l'acide delta aminolevulinique supérieure aux valeurs tolérables dans 55% des cas, avec une restriction cependant, puisque 45% de ces valeurs sont restées normales quelque soit la plombémie.

Par contre, le dosage de la protoporphyrine erythrocytaire augmenté dans 96% de cas, pourcentage supérieur à celui des plombémies, révèle un saturnisme biologique chez la majorité de la population exposée, ce qui explique notamment les manifestations cliniques graves observées dans cette série, et confirme le fait que des formes d'intoxication saturnine peuvent s'accompagner quelquefois de plombémies normales.

Il faut noter que l'élévation des protoporphyrines est plus sensible que les variations de l'ALA-Urinaire.

C'est ainsi le premier indice d'une modification métabolique liée au saturnisme, puisque l'élévation de l'ALA-U, conséquence de la dépression de l'ALA-Dehydrase, n'intervient que chez un nombre moins élevé de sujets.

L'élévation de ces protoporphyrines erythrocytaires n'est pourtant pas spécifique du saturnisme puisqu'elle peut se rencontrer au cours d'une anémie sidéropive.

Son interprétation doit donc passer par la discussion de ce facteur de variation.

Dans notre série, nous avons rencontré 14 cas d'anémie chez les 52 sujets. L'anémie hypochrome classique n'existe que 6 fois sur 14, microcytaire dans un cas. Chez les 8 autres, l'anémie est normochrome normocytaire.

Le fer sérique a été trouvé abaissé dans 4 cas. Il existe donc une anémie ferriprive chez 7,5 % des sujets pour lesquels l'augmentation de la protoporphyrine erythrocytaire ne serait pas directement liée au plomb.

En tenant compte de ce facteur, il apparaît néanmoins que 84 % des sujets présentent une augmentation des protoporphyrines permettant de mettre en évidence un saturnisme infraclinique chez des sujets ne présentant pas de signes cliniques particuliers et dont la mesure des autres paramètres biologiques s'est révélée normale.

Le dosage des coproporphyrines urinaires, de l'hémoglobine et la numération des hématies ponctuées n'a pas permis de mettre en évidence l'imprégnation saturnine même chez les sujets porteurs d'un saturnisme cliniquement patent.

4 - Résultats de l'exploration clinique et biologique en

milieu hospitalier

9 sujets présentant des signes cliniques importants d'intoxication saturnine justifiant une hospitalisation, nous ont paru faire l'objet d'une attention particulière.

Ces sujets, pour la plupart âgés de plus de 40 ans, travaillent à l'usine depuis au moins 10 ans (un seul sujet est à l'entreprise depuis 5 ans). Le poste de travail, particulièrement pour 6 d'entre eux, les expose aux fumées et vapeurs de plomb.

4.1. - Données générales (tableau XXXI)

Cas n°	Age	Durée de l'exposition	Poste de travail	Signes cliniques particuliers
1	53	20 ans	Four	Hypertension - Neuropathie
2	43	16 ans	Four	Hypertension - Neuropathie - Anémie - I.R modérée
3	41	18 ans	Manoeuvre	Neuropathie - Anémie - Insuffisance rénale
4	45	20 ans	Aide - four	Neuropathie
5	58	20 ans	Chef d'équipe	Anémie
6	46	2 ans	Chargeur de four	Neuropathie
7	38	19 ans	Entretien four	Neuropathie
8	58	16 ans	Aide - four	Neuropathie - Légère hypertension - I.R fonctionnelle
9	48	20 ans	Maçon	Hypertension

Ces sujets, pour la plupart âgés de plus de 40 ans, travaillent à l'usine depuis au moins 16 ans (un seul sujet est à l'entreprise depuis 2 ans). Le poste de travail, particulièrement pour 6 d'entre eux, les expose aux fumées et vapeurs de plomb.

Les signes cliniques sont révélateurs de l'intoxication avec une notion d'ancienneté des troubles.

- une neuropathie est retrouvée 7 fois sur 9. L'électromyogramme montre un ralentissement distal des vitesses de conduction nerveuse (motrice et sensitive) aux membres supérieurs et inférieurs.
- 4 cas d'hypertension artérielle ont été notés.
- l'anémie et l'insuffisance rénale ont été mises en évidence par les examens biologiques.

4.2. - Résultats biologiques (Tableau XXXII)

Chai n°	Hémoglobine g/L	Plasmatine g/L	Protéinurie provoquée mg/L	Alcalinité mg/100 ml urine	CPK mg/100 ml	Créatinine mg/L
1	620	2,07		9,3	48	485
2	570	1,97		6	30	350
3	610	4,7		3,52	54	490
4	630	1,7		3,35	54	520
5	730	5		12,52	50	320
6	650	2,4		4,5	30	405
7	655	4,32		6,37	30	300
8	770	1,1		6,25	74	185
9	700	1,8		10,10	200	450
Moyenne	650,55	2,67		6,07	69,5	345
Écart-type	1,41	2,10		2,4	60,7	130
Écart-type						130

4.2. - Résultats biologiques (Tableau XXXII).

Cas n°	Plombémie ug/l	Plomburie provoquée mg/l	ALA-UJ mg/g créa- tinine	CP - U ug/24 h	P.P.E. ug %	H.B g %	Urée san- guine g/l	Créatinine sanguine mg/l.
1	620	2,07	8,5	46	485	14	<u>0,50</u>	<u>13</u>
2	570	1,81	6	55	550	10,4	0,62	14
3	610	4,7	3,53	53	690	11,75	0,72	19
4	680	1,7	3,39	36	520	<u>12,75</u>	0,47	9
5	790	5	12,57	53	320	<u>11,53</u>	0,46	9
6	850	2,4	7,5	38	465	16	0,34	10
7	755	3,33	5,37	82	360	15	0,38	12
8	370	1,1	8,25	75	185	16	0,51	10,76
9	700	1,9	17,16	191	430	13,75	0,72	10
Moyenne + - erreur standard	660,56 ± 141	2,67 ± 1,38	8,03 +4,4	69,8 +47	445 +145	13,46 ± 2,01	0,52 +0,14	11,86 +3,19

Tableau XXXIII - Répartition des sujets en fonction du
taux d'hémoglobine

- 2 des sujets hospitalisés ont une plombémie n'atteignant pas le seuil d'alarme de 600 ug/l, mais les plomburies spontanées et les épreuves de mobilisation du plomb y sont franchement anormales. Ces dernières dépassent le seuil de tolérance de 0,8 mg/l (800 ug/l) retrouvé dans les urines des 5 premières heures après perfusion d'EDTA.

Une étude du métabolisme des porphyrines montre que :

- l'élimination urinaire de l'acide delta aminolevulinique est anormalement élevée 5 fois sur 9.
- l'élimination des coproporphyrines urinaires n'est augmentée que dans un cas.
- par contre, l'élévation des protoporphyrines erythrocytaires est constante et très nette dans les 9 observations.
- une augmentation des valeurs de l'urée sanguine et surtout de la créatinémie, 2 fois supérieure à 13 mg/litre, confirme l'insuffisance rénale chez 2 des sujets.
- des taux d'hémoglobine inférieurs à 13g/100 ml de sang ont été notés chez 4 sujets sur 9. (tableau XXXIII)
- la triade, hémoglobine abaissée, urée sanguine et créatinémie élevées ont été observées chez 2 sujets (cas n° 2 et 3).

Un traitement chélateur par l'EDTA a été effectué chez les sujets à raison de 75 mg/kg/jour par voie intraveineuse lente, soit environ 4 grammes par jour, pendant 5 jours.

L'évolution des taux de plombémie au cours de traitement chélateur montre que ce paramètre analytique tend à revenir à la normale après une semaine de traitement.

La plombémie moyenne avant traitement de 680 ug/l passe sous traitement à une valeur moyenne de 393 ug/l, ce qui représente un pourcentage de chute de 42 %.

Tableau XXXIII : Répartition des sujets en fonction du
taux d'hémoglobine

		Hémoglobine (g/100ml)		
		< 13 (4 cas)	> 13 (5 cas)	
	Concentration globulaire H ₂	> 32 % < 32 %	2 2	5
cas n°	Volume globu- laire moyen	> 83u ³ < 83u ³	1 3	5
1	Réticulocytes	> 75.10 ³ /mm ³ < 75.10 ³ /mm ³	3 1	3 2
4	Hématies ponctuées	< 50 > 50/10 ⁵ G.R	2 2	3 2
7	Fer sérique	< 70ug/100ml > 70	2 2	10 5

Moyenne
l'erreur
standard

4.3. - Evolution des paramètres sous traitement par EDTA

Un traitement chelateur par l'EDTA-Ca₂ a été effectué chez les sujets à raison de 75 mg/kg/jour par voie intraveineuse lente, soit environ 1 gramme par jour, pendant 5 jours.

- L'évolution des taux de plombémie au cours du traitement chelateur montre que ce paramètre analytique tend à revenir à la normale après une semaine de traitement.

La plombémie moyenne avant traitement de 660 ug/l passe sous traitement à une valeur moyenne de 393 ug/l, ce qui représente un pourcentage de chute de 60 %.

On note chez 2 sujets (N° 2 et n° 6) une diminution puis une légère augmentation des plombémies sous traitement chelateur, ce qui indique que toutes les réserves de plomb n'ont pas été mobilisées et qu'une seconde cure, à distance de la première, devrait être entreprise (tableau XXXIV).

Tableau XXXIV : Evolution des paramètres sous traitement

cas n°	Plombémie de base ug/l	Plombémie après traitement (24 h)	Plombémie après traitement (5è j)	Plomburie spontanée ug/l	Plomburie provoquée mg/l (après 5h)	Plomb total extrait mg
1	620	400	360	120	2,07	4,8
2	570	270	310	180	1,81	7,4
3	610	414	248	230	4,7	9,2
4	680	510	369	450	1,7	6
5	790	455	420	270	5	13
6	850	450	500	360	2,4	7,5
7	755	434	786	130	3,33	10
8	370	240	180	100	1,1	3,07
9	700	520	370	390	1,9	5,5
Moyenne ± erreur standard	560,56 ±141	410,33 ±96,7	393,67 ±173	247,7 ±128	2,67 ±1,38	7,39 ±3,01

La quantité totale de plomb éliminée durant le traitement chelateur atteint en moyenne 7,39 mg (valeurs extrêmes de 3,07 à 13). L'évolution des 2 paramètres plombémie et Plomburie pendant le traitement est représentée sur la figure 20.

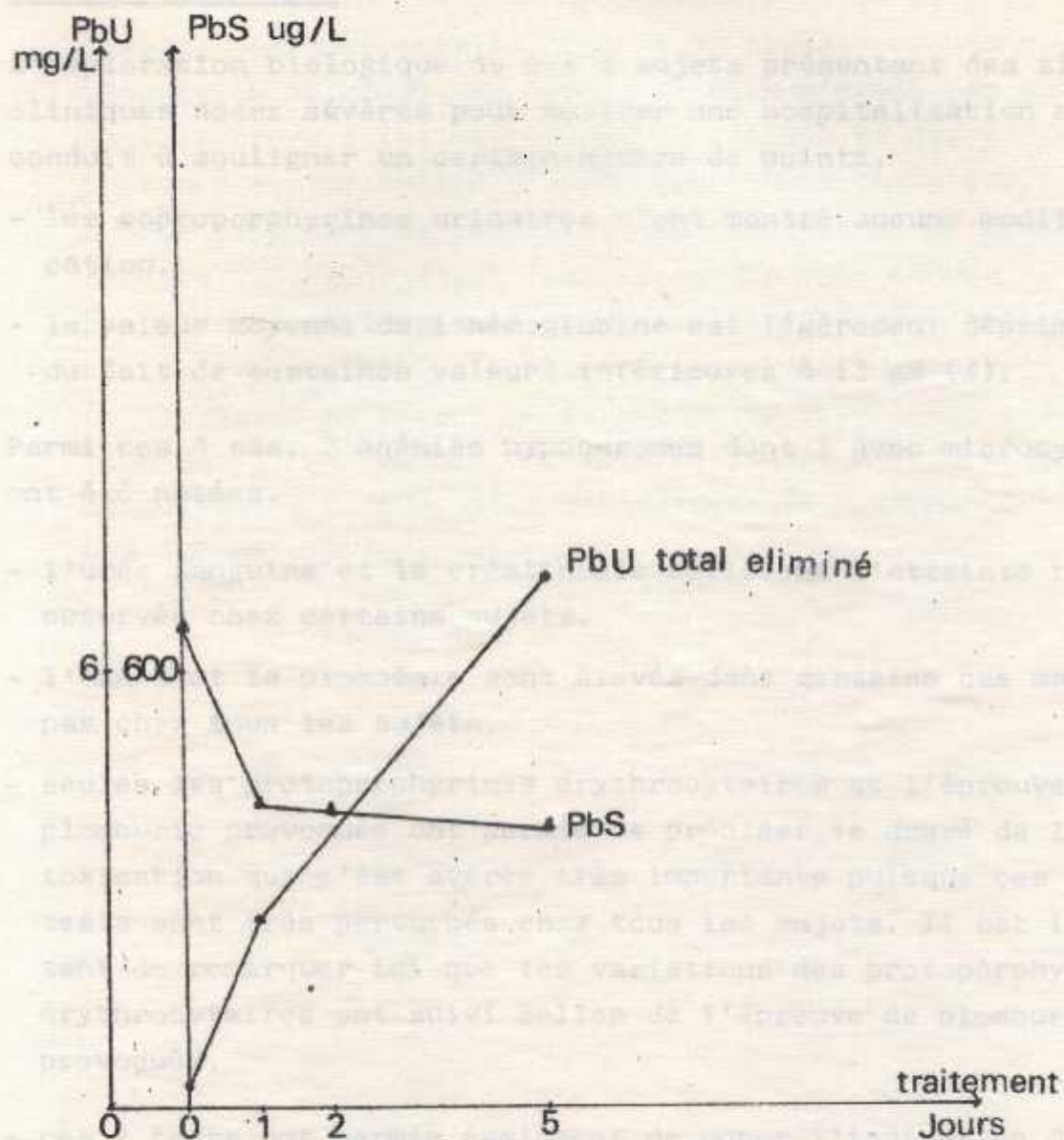


Fig 20: Evolution sous traitement du Plomb sanguin & urinaire .

4.4. - Conclusions

L'exploration biologique de ces 9 sujets présentant des signes cliniques assez sévères pour motiver une hospitalisation nous conduit à souligner un certain nombre de points.

- les coproporphyrines urinaires n'ont montré aucune modification.

- la valeur moyenne de l'hémoglobine est légèrement déprimée du fait de certaines valeurs inférieures à 13 g% (4).

Parmi ces 4 cas, 2 anémies hypochromes dont 1 avec microcytose ont été notées.

- l'urée sanguine et la créatinémie reflètent l'atteinte rénale observée chez certains sujets.

- l'ALA-U et la plombémie sont élevés dans certains cas mais pas chez tous les sujets.

- seules les protoporphyrines erythrocytaires et l'épreuve de plomburie provoquée ont permis de préciser le degré de l'intoxication qui s'est avérée très importante puisque ces 2 tests sont très perturbés chez tous les sujets. Il est important de remarquer ici que les variations des protoporphyrines erythrocytaires ont suivi celles de l'épreuve de plomburie provoquée.

- ces 2 tests ont permis également de poser l'indication du traitement chelateur qui a confirmé l'importance de l'imprégnation puisque des quantités élevées de plomb ont été extraites.

- la normalisation des taux de plombémie et de plomburie ne devrait pas autoriser la reprise du travail et une nouvelle exposition au plomb. En effet, si nous n'avons pas pu apprécier dans ce travail les variations de l'ALA-U et des protoporphyrines erythrocytaires après traitement chelateur, il nous semble important de rapporter les conclusions de certains auteurs (55, 204) selon lesquelles des taux élevés de PPE persisteraient longtemps après traitement, même lorsque tous les autres signes biologiques d'intoxication saturnine ont disparu. La raison de ce phénomène serait que l'augmentation de la PPE traduit une interaction au niveau médullaire conduisant à la formation d'hématies qui pendant toute leur vie auront une forte charge en porphyrines.

4 - Propositions

CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les enquêtes que nous avons effectuées au niveau de différentes entreprises utilisatrices de plomb ont permis essentiellement pour but d'évaluer l'exposition réelle des ouvriers en contact avec ce métal.

C'est la concentration du plomb dans le sang qui a été employée comme

- 1 - Comparaison de l'exposition dans les différentes entreprises
- 2 - Effets biologiques produits en fonction de la plombémie
- 3 - Conséquences pratiques dans la surveillance du saturnisme
- 4 - Propositions

La mise au point théorique effectuée dans les chapitres précédents de ce travail a orienté nos recherches vers l'étude des effets de l'exposition prolongée au plomb principalement sur le système hémo-poïétique par les perturbations de la synthèse de l'hème et se traduisant par des concentrations anormales des précurseurs dans le sang et l'urine.

C'est ainsi que nous avons voulu apprécier le degré de validité de ces indices biologiques en fonction de la plombémie et déterminer lesquels sont les plus sensibles dans l'évaluation d'une impregnation saturnine.

Avant de caractériser l'ensemble des effets biologiques correspondant à différentes valeurs de la plombémie et d'en déduire les conséquences pratiques dans la surveillance du saturnisme, nous allons entreprendre brièvement une étude comparative du risque professionnel présenté par les différentes entreprises.

1 - Comparaison de l'exposition dans les différentes entreprises

Il ressort des données biologiques ainsi que des signes cliniques que nous avons pu observer chez les ouvriers que l'exposition est plus importante chez ceux affectés à la réparation du plomb et à la fabrication d'accumulateurs électriques, soumis plus particulièrement au risque des fumées

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les enquêtes que nous avons réalisées au niveau de différentes entreprises utilisatrices de plomb avaient essentiellement pour but d'évaluer l'exposition saturnine des ouvriers en contact avec ce métal.

C'est la concentration du plomb dans le sang qui a été employée comme principale mesure de l'exposition. La concentration du plomb dans l'air des locaux de travail fournit une moins bonne indication des risques pour la santé que la quantité effectivement absorbée, laquelle se traduit en fait par la valeur de la plombémie. Le dosage du plomb dans l'air revêt cependant une importance de premier plan quand il s'agit de limiter l'exposition sur les lieux de travail.

La mise au point théorique effectuée dans les chapitres précédents de ce travail a orienté nos recherches vers l'étude des effets de l'exposition prolongée au plomb principalement sur le système hémopoïétique par les perturbations de la synthèse de l'hème et se traduisant par des concentrations anormales des précurseurs dans le sang et l'urine.

C'est ainsi que nous avons voulu apprécier le degré de validité de ces indices biologiques en fonction de la plombémie et déterminer lesquels sont les plus sensibles dans l'évaluation d'une imprégnation saturnine. Avant de récapituler l'ensemble des effets biologiques correspondant à différentes valeurs de la plombémie et d'en déduire les conséquences pratiques dans la surveillance du saturnisme, nous allons entreprendre brièvement une étude comparative du risque professionnel présenté par les différentes entreprises.

1 - Comparaison de l'exposition dans les différentes entreprises

Il ressort des données biologiques ainsi que des signes cliniques que nous avons pu observer chez les ouvriers que l'exposition est plus importante chez ceux affectés à la récupération du plomb et à la fabrication d'accumulateurs électriques, soumis plus particulièrement au risque des fumées

et vapeurs de plomb et aux poussières d'oxydes de plomb.

En effet, les valeurs de plombémie, plomburie, l'excrétion urinaire d'ALA, ainsi que les taux des protoporphyrines erythrocytaires sont nettement plus augmentés dans ces deux groupes. C'est également dans ces deux entreprises que l'on a pu noter les valeurs les plus abaissées de l'hémoglobine et qu'un traitement chélateur a été entrepris chez quelques sujets du fait de la gravité des manifestations cliniques.

Ceci reflète les conditions de travail défectueuses que nous avons déjà signalées qui conduisent non seulement à l'absorption par inhalation de fait des concentrations atmosphériques importantes, mais probablement aussi l'absorption par d'autres voies, digestive notamment, qui pourrait être prévenue par une hygiène individuelle rigoureuse en installant sur les lieux de travail des lavabos et des vestiaires permettant de changer fréquemment de vêtements lorsqu'ils sont contaminés.

Dans les trois autres groupes d'ouvriers, les imprimeurs restent encore les sujets les plus exposés, présentant un taux de plombémie significativement augmenté par rapport aux témoins; l'exposition est probablement aussi importante que dans les groupes précédents, mais l'effectif très réduit ne permet pas d'établir une comparaison valable des indices biologiques mesurés, en particulier des taux d'excrétion de l'acide delta aminolevulinique avec ceux trouvés dans les deux groupes précédents.

L'exposition intermittente au plomb chez les peintres et les conditions rigoureuses de travail que nous avons constatées chez les éthyleurs ont notablement réduit les valeurs moyennes de plombémies dans ces deux groupes.

2 - Effets biologiques produits à différentes valeurs de la plombémie

Si l'on reprend l'ensemble des valeurs de plomburie, ALA-U, CP-U, PPE, hémoglobine trouvées chez tous les sujets et qu'on les exprime en pourcentage de valeurs anormales ou de réponses positives par rapport à la plombémie, nous aboutissons aux résultats suivants :

Plombémie	Plomburie	ALA-U	CP-U	P.P.E	Hémoglobine
400	n = 23 30 %	n = 22 10 %	n = 6 0 %	n = 4 35 %	n = 23 0 %
400-499	n = 18 50 %	n = 17 35 %	n = 7 0 %	n = 3 66,5 %	n = 18 3 %
500-599	n = 21 66,6 %	n = 21 35 %	n = 7 20 %	n = 5 100 %	n = 21 6 %
600-699	n = 30 86 %	n = 25 44 %	n = 17 19 %	n = 10 100 %	n = 30 13 %
700-799	n = 24 90 %	n = 22 45 %	n = 12 16,6 %	n = 8 100 %	n = 24 12,5 %
800-899	n = 20 95 %	n = 19 94 %	n = 10 30 %	n = 8 100 %	n = 20 20 %
900-999	n = 7 100 %	n = 6 93 %	-	-	n = 7 28,5 %
1000-1500	n = 10 100 %	n = 10 95 %	-	-	n = 10 30 %

n = effectif

- Plombémie 400 ug/l : 35 % des ouvriers de ce groupe présentent une élévation des protoporphyrines érythrocytaires. La plomburie est élevée dans 30 % des cas et l'excrétion urinaire d'acide delta aminolevulinique est supérieure à 6 mg/g de créatinine chez une faible proportion de sujets : 10 %.

On ne note aucune perturbation des coproporphyrines urinaires ni de l'hémoglobine.

- Plombémie = 400-499 ug/l : la teneur en protoporphyrines des erythrocytes dépasse les valeurs "normales" chez plus de 50 % des sujets. La concentration urinaire de l'ALA est élevée dans 35 % des cas.

On peut noter une légère chute du taux de l'hémoglobine chez 3 % des sujets.

La plomburie spontanée dépasse 100 ug/g de créatinine chez 50 % des sujets.

Bien que cela n'ait pas été réalisé dans notre travail, il faut signaler, d'après des travaux finlandais (163, 164), qu'à ces taux de plombémies, la vitesse de conduction des fibres nerveuses lentes du nerf cubital serait légèrement diminuée : ce nerf constitue du point de vue technique celui qui se prête le mieux aux mesures).

- Plombémie = 500-599 ug/l : l'ensemble des valeurs des protoporphyrines erythrocytaires sont supérieures à la "normale" (100 %). L'ALA-U montre le même pourcentage de valeurs élevées (35 %) que le groupe précédent.

La plomburie est augmentée chez plus de 50 % des sujets. Les coproporphyrines urinaires commencent à être perturbées chez 20 % des sujets. L'hémoglobine montre sensiblement le même pourcentage de valeurs inférieures à 13 g%.

Nous pouvons déjà remarquer que pour des taux de plombémie inférieurs à 600 ug/l, des perturbations biologiques plus ou moins décelables, interviennent dans tous les paramètres à des taux plus ou moins importants.

- Plombémie = 600-699 ug/l : les protoporphyrines erythrocytaires sont toujours supérieurs à la normale avec une concentration supérieure à 250 microgrammes par 100 ml de sang chez 50% des sujets.

L'ALA-U est élevé dans 44% des cas, et 24 % des sujets présentent une excrétion urinaire supérieure à 8 mg/g de créatinine.

On commence à voir apparaître une diminution sensible du taux de l'hémoglobine chez plus de 10% des sujets.

- Plombémie = 700-799 ug/l : on ne note pas de différence sensible entre ce groupe et le précédent dans le pourcentage des sujets présentant une perturbation des indices biologiques.

On pourrait croire, en effet, que le pourcentage de réponses positives apparues progressivement jusqu'ici, s'est stabilisé pour des plombémies comprises entre 600 et 800 ug/l, à 45% pour l'ALA-U, 20 % pour les coproporphyrines, environ 10 % pour l'hémoglobine. Ceci ne concerne pas les protoporphyrines erythrocytaires qui sont élevées chez tous les sujets. En fait, ceci pourrait être dû à différents facteurs pouvant influencer sur le taux de plombémie et dont il faut tenir compte lors de l'interprétation des résultats.

Théoriquement la concentration sanguine de plomb traduit un équilibre dynamique entre l'exposition (absorption), la rétention, la libération et l'élimination.

En régime stationnaire, c'est à dire au cours d'une exposition prolongée à une concentration uniforme, la plombémie reflète valablement l'exposition au moment considéré; mais sa valeur peut diminuer ou augmenter lorsque l'intensité de l'exposition change sans que les effets biologiques produits suivent le même processus au même rythme. Ainsi, le taux de la plombémie ne s'établit à une nouvelle concentration qu'au bout d'environ 2 mois au début d'une nouvelle exposition. Ceci peut expliquer une dispersion des valeurs de plombémies entre 600 et 800 ug/l pour des sujets présentant en fait la même imprégnation à l'origine des effets biologiques produits.

D'autre part, la concentration sanguine de plomb avant l'exposition professionnelle n'est généralement pas connue chez les travailleurs, ce qui peut amener des différences entre les plombémies des sujets exposés de la même façon et pendant le même temps sans que cela contribue notablement aux effets biologiques produits.

De plus, on sait que la détermination de la plombémie est très sensible aux différences de méthodes utilisées dans l'analyse. Les difficultés de dosage, alliées aux variations d'un jour à l'autre de la plombémie d'un même sujet ($\pm 10\%$) ne permet pas d'établir de façon extrêmement précise la relation entre la plombémie et les effets toxiques correspondants.

C'est en tenant compte de ces particularités, surtout quand on ne connaît pas exactement le rythme d'exposition du travailleur que nous avons choisi de définir dans notre travail des groupes de sujets dont la plombémie était soit inférieure à 600 ug/l, soit comprise entre 600 et 800 ug/l, soit supérieure à 800 ug/l, considérant que cela pouvait réduire de façon substantielle, les écarts que nous venons de signaler.

- Plombémie = 800-899 ug/l : les protoporphyrines sont très au-dessus de la normale puisque plus de 80 % des sujets présentant un taux supérieur à 350 microgrammes/100 ml de sang.

L'ALA-U est élevé chez 94 % des sujets et il est supérieur à 10 mg/g de créatinine chez 60 % des sujets.

Une chute notable de l'hémoglobine est observée chez 20 % des sujets. Les coproporphyrines sont élevées dans 30 % des cas.

- Plombémie 900 ug/l : les perturbations biologiques se sont largement installées. On note une différence avec le groupe précédent, non dans le pourcentage de réponses positives, mais dans l'intensité de ces réponses, puisque les valeurs les plus élevées de tous les paramètres sont retrouvées dans ce groupe.

3 - Conséquences pratiques dans la surveillance du saturnisme

En tenant compte des remarques que nous venons d'apporter et des résultats que nous avons commentés dans nos diverses enquêtes, il nous faut conclure sur la valeur diagnostique pratique que représente chacun de ces paramètres.

3.1. - Valeur diagnostique de la plombémie

Une plombémie est jugée tolérable pour un travailleur exposé si elle est inférieure à 600 ug/l. Cette limite fixée, il y a quelques années à 800 ug/l, a permis notamment d'abaisser le nombre d'observations de saturnisme patent, accompagnées de plombémies inférieures à 800 ug/l. Ce taux indique en effet un haut risque de complications impliquant un arrêt de l'exposition à l'intoxication et la mise en route d'un traitement chélateur.

Un taux entre 600 et 800 ug/l doit conduire à une étude clinique et biologique complète de l'imprégnation et à un arrêt au moins provisoire de l'exposition.

La limite de 600 ug/l paraît d'autant plus raisonnable que l'on connaît les particularités de fluctuation de ce paramètre selon les conditions de l'exposition comme nous l'avons déjà souligné, et le rôle, à plombémie égale, de l'ancienneté de l'intoxication dans le risque de saturnisme grave. Cette limite de 600 ug/l devrait être reculée lorsqu'il s'agit de femmes en âge de procréer, quand on sait que les effets nocifs sur le système nerveux périphérique commencent à se manifester pour des plombémies supérieures ou égales à 500 ug/l.

La plombémie considérée comme un bon indicateur de l'exposition, nécessite tout de même de disposer de techniques de dosages spécifiques en laboratoire spécialisé.

3.2. - Valeur diagnostique de la plomburie

Bien que sur le plan pratique, le recueil des urines présente un certain nombre d'avantages par rapport au prélèvement de sang, l'analyse du plomb dans les urines est souvent entachée d'erreurs du fait de la difficulté de recueillir la totalité des urines en milieu de travail, d'une contamination extérieure possible par les vêtements, et d'une éventuelle atteinte rénale qui peut retentir sur l'élimination du plomb.

Dans notre travail, nous avons souvent constaté l'élévation importante de ce paramètre, même pour des plombémies basses, et sans répercussions cliniques ou biologiques.

De plus, la mesure du plomb urinaire ne reflète en aucun cas l'exposition professionnelle et seule l'excrétion du plomb après chélation, présente un certain intérêt car elle traduit la concentration du métal dans les tissus mous; mais elle est de réalisation difficile.

Pour toutes ces raisons, il n'est pas recommandé de procéder à des analyses de plomb dans les urines à des fins de surveillance biologique du saturnisme.

3.3. - Valeur diagnostique de l'ALA-Urinaire

Des données que nous avons obtenues, il est apparu une corrélation significative entre l'augmentation de la concentration urinaire de l'ALA et l'augmentation de la plombémie.

Cependant, nous avons également montré que les valeurs moyennes d'ALA-U obtenues pour des plombémies inférieures à 600 ug/l ne sont pas significativement différentes de celles d'une population non exposée.

C'est seulement à partir d'un certain seuil, que nous avons trouvé à 600 ug/l dans notre série (peut être légèrement inférieur si l'étude avait été faite sur un plus grand nombre de sujets), qu'intervient une augmentation de l'excrétion urinaire d'ALA sur environ 50% des sujets. C'est donc un paramètre utile pour évaluer les effets exercés sur la santé quand ils ont déjà commencé à se manifester. Mais si on le considère du point de vue de la surveillance biologique avant que ne s'installent les effets de l'imprégnation, c'est à dire pour des plombémies inférieures à 600 ug/l, il n'est que d'un intérêt limité.

3.4. - Valeur diagnostique des coproporphyrines urinaires

Nous n'avons observé dans notre série, ni augmentation significative de ce paramètre par rapport à une population témoin, ni corrélation significative entre l'augmentation de son excrétion et l'augmentation de la plombémie. Le seuil de réponse à 20% pour lequel apparaissent des valeurs augmentées des coproporphyrines se situe à partir de 600 ug/l de plombémie et ne continue pas d'augmenter pour des plombémies supérieures.

À partir des mêmes taux de plombémies, la réponse de l'ALA-U supérieure à 6 mg/g de créatinine est 2 fois plus élevée et continue d'augmenter par la suite.

De plus, ce paramètre est beaucoup moins spécifique que l'ALA-U puisque ces variations peuvent être dues à d'autres facteurs que le saturnisme. Il ne présente donc aucun intérêt ni dans la surveillance biologique, ni dans l'appréciation du degré de l'imprégnation.

3.5. - Valeur diagnostique de l'hémoglobine et des hématies ponctuées

Comme nous l'avons souligné dans nos résultats, la chute sensible du taux de l'hémoglobine chez 20 % des sujets n'intervient que pour des taux de plombémies supérieures à 300 ug/l. L'anémie n'est donc constante qu'au stade des troubles cliniques installés et ne permet pas par conséquent de dépister des formes infracliniques, même si elle rend compte de l'intensité des effets observés et du degré de gravité de l'intoxication.

La numération des hématies ponctuées ne présente pas de corrélation avec la plombémie et leur absence a pu souvent être constatée dans des cas de saturnisme patent. Elle ne doit cependant pas être négligée lorsque son augmentation au-delà d'un certain seuil est observée. Ceci peut faire suspecter une intoxication par le plomb et conduire à une exploration clinique et biologique permettant de l'affirmer, après avoir éliminé d'autres hémoglobinopathies (thalassémie). Elle a donc valeur d'orientation dans le dépistage du saturnisme.

3.6. - Valeur diagnostique des protoporphyrines erythrocytaires

Les taux des protoporphyrines erythrocytaires que nous avons trouvés augmentés chez plus de 50 % des sujets pour des taux de plombémies inférieurs à 500 ug/l, ainsi que la corrélation étroite avec la plombémie sont des arguments en faveur de l'utilisation de ce test dans la recherche des formes infracliniques du saturnisme. Il présente par rapport aux autres indices biologiques les avantages suivants :

Il est plus sensible que les variations de l'ALA urinaire et des coproporphyrines urinaires.

Il est peut être moins sensible que la dépression de l'ALA déshydrase que nous n'avons pas rapporté dans notre série, mais il mesure mieux la gravité de l'imprégnation saturnine que l'ALA-D car celle-ci est déprimée pour des taux encore tolérés de plombémie, alors que la relation plombémie-protoporphyrines est encore valable pour des chiffres plus élevés de plombémie.

Par rapport à cette dernière, il présente l'avantage d'être d'un dosage plus facile; les techniques de dosage ont été facilitées assez récemment par l'introduction d'une méthode fluorimétrique plus rapide et nécessitant peu d'échantillons de sang, qui dose la protoporphyrine IX liée au zinc, sous forme d'un complexe Zn-protoporphyrines, grâce à un hématofluorimètre.

Enfin, les protoporphyrines erythrocytaires constituent le plus tardif des stigmates de l'imprégnation saturnine, comme l'ont signalé plusieurs auteurs, car il ne se normalise que 3 mois plus tard environ, après traitement ou éviction du risque toxique.

Ceci constitue un critère fidèle pour décider de la reprise du travail et qui permet d'être sûr que tous les autres paramètres biologiques, y compris la plombémie, sont revenus à la normale.

Cependant quelques réserves doivent être faites dont il faut tenir compte si l'on veut utiliser ce test à bon escient.

- il faut avoir éliminé une anémie sidéroprive avant de conclure à la positivité de ce test.
- après arrêt de l'exposition professionnelle ou au cours de deux premiers mois d'une nouvelle exposition intense, on ne peut pas retrouver de corrélation entre l'augmentation des protoporphyrines et la montée de la plombémie.

En effet, la durée de vie moyenne d'un erythrocyte étant de 120-130 jours, ce même laps de temps doit s'écouler avant que les erythrocytes soient entièrement renouvelés dans le sang. Pendant ce temps, la plombémie peut avoir atteint un niveau important au début d'une nouvelle exposition, alors que les P.P.E sont normales.

Inversement à l'arrêt de l'exposition et sous traitement chelateur, la plombémie revient à la normale après 2 semaines environ, alors que les erythrocytes continuent d'avoir une forte charge en porphyrines.

N.B : Les anomalies de l'électromyogramme, principalement la diminution de la vitesse de conduction moyenne des fibres lentes du nerf cubital, peuvent apparaître pour des plombémies inférieures à 600 ug/l et pourraient de ce fait être utilisées dans la surveillance infraclinique des sujets exposés à un risque d'intoxication saturnine.

4 - Propositions

Sur la base de ces réflexions, nous pouvons proposer un schéma de surveillance des sujets exposés à un risque d'intoxication saturnine.

4.1. - Travailleurs nouvellement exposés

Un bilan classique d'embauche comprenant un examen clinique et biologique doit permettre de déceler des atteintes viscérales préexistantes en particulier dans les pays en développement où sont courantes les maladies parasitaires et des états de malnutrition.

- Avant l'exposition : - FHS - hémocrite - hémoglobine
 - fer sérique
 - hématies à granulations basophiles
 - urée sanguine
 - créatinine sanguine
 - chimie des urines
- 6 mois après l'exposition :
 - hémoglobine
 - hématies à granulations basophiles
 - protoporphyrines erythrocytaires
 - acide delta aminokévalinique urinaire
 - électromyogramme
- Annuellement :
 - Les mêmes examens sont à renouveler
 - plombémie
 - bilan clinique

4.2. - Examens périodiques de surveillance

Tous les 6 mois, faire les examens suivants qui doivent respecter les limites indiquées :

- protoporphyrines erythrocytaires ≤ 100 ug% ml de sang
- ALA-Urinaire ≤ 10 mg/g de créatinine
- Hémoglobine > 13 g% ml de sang
- Hématies à granulations basophiles < 20 pour 10^5 hématies
- Urée sanguine $< 0,50$ g/l
- Créatinine sanguine < 13 mg/l
- électromyogramme

- l'augmentation des protoporphyrines érythrocytaires seules doit conduire à un dosage de la plombémie. Si celle-ci est supérieure à 600 ug/l, une épreuve de plomburie provoquée précisera le degré de l'intoxication et les indications du traitement chélateur.
- l'augmentation de tous les paramètres biologiques et la chute de l'hémoglobine doivent conduire à un dosage de la plombémie et à une éviction au moins provisoire du risque en attendant que les indices biologiques se normalisent sous traitement chélateur.

Nous devons insister sur le poids que représente pour l'économie de notre pays, la santé des travailleurs qui ne doit pas être mise en balance avec les impératifs de la production, et le coût élevé que représente la réalisation des examens de surveillance lorsque parallèlement aucun effort n'est effectué dans l'amélioration des conditions de travail dans les entreprises.

Il importe avant tout de maintenir des concentrations atmosphériques acceptables par une réalisation d'installations de travail adéquates et un état de propreté des lieux tels qu'il ne puisse se produire d'élévation de la plombémie, ni d'effets biologiques décelables.

- 1 - ANDERSEN L., WIEGER - ARONSEN B. :
In Vivo Determination of Lead in the skeleton after occupational
exposure to lead.
Brit. J. Ind. Med. 1980, 37, 109-113.
- 2 - AKATSUKA R. : Patrabikri lead poisoning.
Jpn. J. Ind. Health 1979, 15, 9-15.
- 3 - AICHART D. :
Lead and Neurotoxicity. The mechanism and consequences of the
erythrocyte lead poisoning.
Arch. Neurol. 1979, 36, 13-18.

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

- 4 - ARABIAN S. :
L'erythrocyte :
Nouvelle presse médicale, 1978, 1, 1122 - 1137.
- 5 - ARABIAN S., THIRIAUX J., MOOREN C. :
Dépôt de plomb dans les os par le test de la
plombémie post-exposition par le vicinate de calcium disulfate.
Arch. Neurol. 1958, 10, 121-131.
- 6 - ALBERTO L., BASTANTI P., TOFFOLETTI F. :
Lead erythrocyte protoporphyrin as an indicator of the hemo-
lytic effect of lead in adult males.
Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1976, 37, 73-76
1976, 38, 77-88.
- 7 - ALEXANDER W. :
The uptake of lead by children in differing environments.
Swedish health papers, 1974, 7, 155-160.
- 8 - ARONSON W. :
Lead induced accumulation of erythrocyte protoporphyrin
in the rat.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980, 74, 161-167.

- 1 - AHLGREN L, HAEGER - ARONSEN B. :
In vivo determination of lead in the skeleton after occupational exposure to lead.
Brit. J. Ind. Med. 1980, 37, 109-113.
- 2 - AKATSUKA K : Tetraalkyl lead poisoning.
Jpn. J. Ind. Health 1973, 15, 3-66.
- 3 - ALBAHARY C :
Lead and hemopoiesis. The mechanism and consequences of the erythropathy of occupational lead poisoning.
Amer. J. Med. 1972, 52, 367-378.
- 4 - ALBAHARY C :
L'erythropathie saturnine chronique.
Nouvelle presse médicale, 1976, 17, 1129 - 1134.
- 5 - ALBAHARY C, TRUHAUT R, BOUDENE C :
Dépistage précoce du saturnisme par le test de la plomburie provoquée par le versenate de calcium disodique.
Arch. Mal. Prof. 1958, 19, 121-131.
- 6 - ALESSIO L, BERTAZZI PA, TOFFOLETTO F :
Free erythrocyte protoporphyrin as an indicator of the biological effect of lead in adult males.
Int. Arch. Occup. Envir. Health, 1976, 37, 73-105
1976, 38, 77-88
- 7 - ALEXANDER FW :
The uptake of lead by children in differing environments.
Environm. Health perspec. 1974, 7, 155-160.
- 8 - ANGLE CR, Mc INTIRE MS :
Lead induced accumulation of erythrocytes pyrimidine nucleotides in the rabbit.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980, 54, 161-167.

- 9 - ARAKI S :
Effects of urinary volume on urinary concentration of lead, delta aminolevulinic acid, coproporphyrin, creatinine and total solutes.
Brit. J. Indust. Med. 1980, 37, 50-54.
- 10 - ARAKI S et HONMA T :
Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers.
Scand. J. Work. Environm. Health. 1976, 4, 225-231.
- 11 - ARSAC F :
Les dangers du plomb.
Cahiers des comités de prévention du bâtiment et des travaux publics. Mai-Juin 1974, 3, 137-142.
- 12 - ASKEVOLD R :
A routine analysis of porphyrines in urine.
J. Clin. Lab. Invest. 1951, 3, 318-319.
- 13 - AVIV A et Al :
Lead intoxication during development : its late effects on kidney function and blood pressure.
Kidney int. 1980, 17, 430-437.
- 14 - BALLESTERAS GM, ZUNIGA M :
Lead exposure in two pottery handicraft population.
Arch. Invest. Med. 1980, 1, 149-155.
- 15 - BALOH RW :
Laboratory diagnosis of increased lead absorption.
Arch. Environm. Health, 1974, 28, 198-208.
- 16 - BARRY PSI :
A comparison of concentrations of lead in human tissues.
Brit. J. Ind. Med., 1975, 32, 119-139.
- 17 - BARRY PSI, MOSSMAN DB :
Lead concentration in human tissues.
Brit. J. Indust. Med., 1970, 27, 28-39.

- 18 - BEATTIE AD, MOORE MR, GOLDBERG A :
Tetraethyl lead poisoning.
Lancet., 1972, 2, 12-15.
- 19 - BECK EJ et Coll. :
Die zytotoxizität von blé : in proceedings of the international
symposium, environmental aspects of lead. AMSTERDAM.
C.E.E., 1972, 451-461.
- 20 - BECK PD, TESCHUDY DP, SHIPLEY LA :
Hematologic and biochemical studies in a case of lead poisoning.
Amer. J. Med., 1970, 48, 137-144.
- 21 - BERLIN A :
European standardized method for the determination of delta
amino levulinic acid dehydratase activity in blood.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 1974, 8, 389-390.
- 22 - BERTEL O, BUHLER FR, OTT J :
Lead induced hypertension : blunted beta-adrenoreceptor mediated
functions.
Brit. Med. J., 1978, 1, 551-555.
- 23 - BONSIGNORE D, CALISSANO P, CARTASEGNA C :
A simple method for determining delta amino levulinic dehydratase
in blood. Behavior of the enzyme in lead poisoning.
Med. Lav., 1965, 56, 199-205.
- 24 - BONSIGNORE D, CALISSANO P, CARTASEGNA C :
A propos du mécanisme de l'inhibition de l'ala déshydrogénérase
érythrocytaire par le plomb.
Med. Lavoro., 1965, 56, 727-731.
- 25 - BOTTA A, SANTONI Y, BRUNO R, BRAS J :
Intérêt pratique du dosage de la protoporphyrine libre
érythrocytaire dans le dépistage précoce de l'exposition profes-
sionnelle au plomb et dérivés minéraux.
Revue de Méd. Trav., 1980, 3, 143-148.

- 26 - BOUDENE C :
Récents acquisitions sur la toxicité du plomb.
Pollution atmosphérique., 1980, 85, 62-70.
- 27 - BOULEY G, DUBREUIL A, ARSAC F, BOUDENE C :
Effect of lead microparticles on the pulmonary defense mechanisms
of the mouse.
Atmosph. Poll. Proc. 13 Th Int.Coll., Paris, 1978.
- 28 - BOURDAIN JL, FERET J, GURAND A, NOUAILHAT F :
Métabolisme du plomb.
Réanimation et médecine d'urgence., 1976, 111-148.
- 29 - BRUAUX P, CLAEYS-THOREAU F, LAFONTAINE A :
Exposition saturnine chez les enfants vivants à proximité
d'une fonderie de plomb en Belgique.
Arch. Bel. Med. Soc., 1978, 4, 205-230.
- 30 - BRUAUX P, CLAEYS-THOREAU F, DUCOFFRE G, LAFONTAINE A :
Exposition saturnine de la population bruxelloise. Choix des
groupes de population, choix des indicateurs. Premiers résultats.
Arch. Bel. Med. Soc., 1979, 8, 488-501.
- 31 - BUCHET JP, ROELS H, BERNARD A et LAUWERYS R :
Workers exposed inorganic lead cadmium or mercury vapor.
J. Occup. Med. 1980, 11, 749.
- 32 - CAMPBELL BC et Al :
Lead exposure.
Brit. Med. J., 1977, 1, 482-485.
- 33 - CAMPBELL BC, BEATTIE AD :
Occupational lead exposure and renin release.
Arch. Environ. Health., 1979, 6, 439-443.
- 34 - CASTELLINO N, ALOJ S :
Kinetics of the distribution and excretion of lead in the rat.
Brit. J. Indust. Med., 1964, 21, 308-314.

- 35 - CHILSON JJ :
The use chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood.
J. Pediat., 1968, 73, 1-38.
- 36 - CHILSON JJ :
Treatment of lead poisoning.
Mod. Treat., 1971, 8, 593-611.
- 37 - CHILSON JJ, LEAHY NB :
Amino aciduria as a manifestation of renal tubular injury in lead intoxication and a comparison with patterns of amino aciduria seen in other diseases.
J. Pediatr., 1962, 60, 1-17.
- 38 - CHILSON JJ, MELLITS ED, BARRERT MB :
Inter relationships among blood lead concentration, quantitative daily ALA U, urinary lead output following EDTA Ca : in "Effects and dose-response relationships of toxic methods".
Nordberg. Ed., Elsevier - AMSTERDAM., 1976, 416-433.
- 39 - CIKRT M :
Biliary excretion of Hg 203, Cu 64, Mn 52 and Pb 210 in the rat.
Brit. J. Ind. Med., 1972, 29, 74-80.
- 40 - CRAMER K, GOYER RA, JAGENBURG R, WILSON MH :
Renal ultrastructure, renal function and parameters of lead toxicity in workers with different periods of lead exposure.
Brit. J. Ind. Med., 1974, 31, 113-127.
- 41 - CREMER JE :
Toxicology and biochemistry of alkyl lead compounds.
Occup. Health. Rev., 1965, 17, 14-19.
- 42 - CULVER DP :
Epidemiological considerations of occupational lead exposure.
Symposium on health effects of occupational lead and arsenic exposure.
NIOSH, Publication n° 76 - 134. Washington DC., 1976, 132-139.

- 43 - CURTES JP :
Intoxication saturnine.
Conc. Med., 1972, 36, 5655-5669.
- 44 - DALLY S, CONSO F, HAMELIN-PRIAT P, GAULTIER M :
Modalités pratiques du traitement chélateur dans le saturnisme.
Arch. des Mal. Prof., 1979, 613-615.
- 45 - DALLY S, DUVELLEROY M, CONSO F, FOURNIER E :
Simulation d'intoxication chronique : l'exemple du plomb.
Arch. des Mal. Prof., 1980, 41, 129-135.
- 46 - DAVIS JR, AVRAM MJ :
Correlation of the physico-chemical properties of metal ions
with their activation and inhibition of human erythrocytic
delta amino levulinic acid dehydratase in vitro.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1980, 2, 281-290.
- 47 - DE BRUIN A :
Certain biological effects of lead upon the animal organism.
Arch. Environm. Health., 1971, 23, 249-264.
- 48 - DIFFERANTE E, BOURDEAU P :
Metabolism and distribution of radioactive and stable lead in
man in "Seminaire sur le métabolisme du plomb".
LUXEMBOURG, Avril 1972.
- 49 - DINGEON B, ROULLET A, PROST G, TOLOT F :
Amino levulinic acid dehydrase.
Arch. Environm. Health., 1975, 30, 317
- 50 - ELKINS HB, LAGNOTTO LD, SMITH HL :
Concentrations adjustments in urine/analysis.
Am. Ind. Hyg. Ass. J., 1974, Sept, 559-565.
- 51 - EMMERSON BT :
Chronic lead nephropathy.
Kidney Int., 1973, 4, 1-5.

- 52 - FABIANI P :
Saturnisme - toxicologie hospitalière. Problèmes actuels de biochimie appliquée. Masson. ED.
1973, 5, 3-26.
- 53 - FABRE R, TRUHAUT R, BOUDENE C, ALBAHARY C :
Le rapport erythroplasmaticque du plomb au cours des intoxications chroniques chez l'homme et chez l'animal. Influence de l'EDTA Ca.
Congrès Intern. de Med. du Travail, HELSINKI 1957, Vol. III, 173-175.
- 54 - FARKAS WR :
Depolymerisation of ribonucleic acid by plumbous ion.
Biochem. Biophys. Acta., 1968, 155, 401-409.
- 55 - FENDIER JP, DONGRADI G, BUC HA :
Le diagnostic infraclinique du saturnisme.
Ann. Med. Int., 1978, 8-9, 473-480.
- 56 - FERNANDEZ FJ :
Micromethod for lead determination in whole blood by A.A.S with use of the graphite furnace.
Clin. Chem., 1975, 21, 558-561.
- 57 - FINELLI VN, MURTHY L, PETERING HB :
Delta amino levulinate dehydratase, a zinc dependant enzyme.
Biochem. Biophys. Res. Comun., 1974, 60, 1418-1424.
- 58 - GAJDOS A :
L'acide delta amino levulinique : un agoniste puissant des récepteurs de l'acide alpha amino butyrique.
La nouv. presse Med., 1979, 8, 4012.
- 59 - GAJDOS A, ZITTOUN R, POUSET M :
Une intoxication professionnelle collective par le plomb.
Conc. Med., 1974, 8, 1228-1233.

- 60 - GAULTIER M, FOURNIER E, GERVAIS P, BUXTORF JC :
 Emploi des chelateurs dans le saturnisme, comparaison des diverses méthodes de traitement.
 Bull. Mem. Soc. Med. Hop., 1966, 117, 467-478.
- 61 - GAULTIER M, FOURNIER E, GERVAIS P, MALKA E, EFTHYMIU ML :
 Critères diagnostiques du saturnisme dans une consultation de maladies professionnelles.
 Arch. Mal. Prof., 1973, 10-11, 613-621.
- 62 - GIBSON KD, NEUBERGER A, SCOTT JJ :
 The purification and properties of delta amino levulinic dehydrase.
 Biochem. J., 1955, 61, 618-629.
- 63 - GIBSON SL, MAC KENZIE JD, GOLDBERG A :
 The diagnosis of industrial lead poisoning.
 Br. J. Indust. Med., 1968, 25, 40-51.
- 64 - GIRARD ML :
 Spectrophotométrie d'absorption atomique.
 Nouv. Presse Méd., 1973, 5, 311-314.
- 65 - GIRARD R, PROST G, TOLOT F :
 Tracés électromyographiques et vitesse de conduction nerveuse chez 21 saturnins.
 Mon. Med., 1974, 12, 1220-1221.
- 66 - GLOAG D :
 Sources of lead pollution.
 Brit. Med. J., 1981, 282, 41-44.
- 67 - GOLDBERG A :
 Review of recent advances of lead in clinical research.
 Postgrad. Med., 1975, 51, 747-750.
- 68 - GOLDBERG A, ASHENBRUCKER H, WINTROBE MM :
 Studies on the biosynthesis of heme in vitro by arian erythrocytes.
 Blood 1956, 11, 821-833.

- 69 - GOLDBERG A, SMITH JA, LOCHHEAD AC :
Treatment of lead poisoning with oral penicillamine.
Brit. Med. J., 1963, 1, 1270-1275.
- 70 - GORDON NC, BROWN S :
Lead poisoning.
Oral surg., 1979, 6, 500-510.
- 71 - GOVONI S, MEMO M, SPANO PF, TRABUCCHI M :
Chronic lead treatment differentially effects dopamine
synthesis in various brain areas.
Toxicology 1979, 12, 343-349.
- 72 - GOYER RA, RHYNE BC :
Pathological effects of lead.
Intern. Rev. exp. Pathol., 1973, 12, 1-77.
- 73 - GOYER RA, WILSON MH :
Lead induced inclusion bodies : results of ethylene diamine
tetracetic acid treatment.
Lab. Invest., 1975, 32, 149-156.
- 74 - GRANDJEAN P :
Lead concentration in single hairs as a monitor for occupational
lead exposure.
Int. Arch. Environm. Health., 1978, 42, 69-81.
- 75 - GRANDJEAN P :
Widening perspectives of lead toxicology a review of health
effects of lead exposure in adults.
Environm. Research., 1978, 17, 313-321.
- 76 - GRANICK S :
The induction in vitro of the synthesis of delta amino levulinic
acid synthetase in chemical porphyria : a response to certain
drugs, sex hormones and foreign chemicals.
J. Biol. Chem., 1966, 241, 1359-1375.

77 - GRANICK S, MAUZERALL D :

Porphyrin biosynthesis in erythrocytes. Enzymes converting delta amino levulinic acid to coproporphyrinogen.

J. Biol. Chem., 1958, 232, 1119-1139.

78 - GRANICK JL, SASSA S, GRANICK S, LEVERE RD, KAPPAS A :

Studies in lead poisoning. Correlation between the ratio of activated delta amino levulinic acid dehydratase of whole blood and the blood lead level.

Biochem. Med., 1973, 8, 149-159.

79 - GRIFFIN TB, COULSTON F, WILLS H, RUSSEL JC :

Clinical studies on men continuous exposed to airborne particulate lead. Environmental quality and safety.

1975, suppl. Vol. II, STUTTGART.

80 - GROSS SB et Al :

Lead in human tissue.

Toxicol. Appl. Pharmacol., 1975, 32, 638-651.

81 - HAEGER - ARONSEN B :

Studies on urinary excretion of delta amino levulinic acid and other haem precursors in lead workers and lead intoxications rabbits.

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1960, 12, 1-595.

82 - HAEGER - ARONSEN B :

An assessment of laboratory tests used to monitor the exposure to lead workers.

Br. J. Indust. Med., 1971, 28, 52-58.

83 - HAEGER - ARONSEN B, SCHUTZ A, ABDULLA M :

Antagonist effect in vivo of zinc on inhibition of delta amino levulinic acid deshydratase by lead.

Arch. Environ. Health., 1976, 31, 215.

Arch. des Mal. Prof., 1978, 3, 194-198.

82 - HESSEL DW :

A simple and rapid quantitative determination of lead in blood. Atomic abstract. Newsletter., 1958, 7, 55-56.

- 84 - HAMMOND PB :
Lead poisoning : an old problem with a new dimension.
Essays in toxicology. Acad. Press., 1969, 1, 4.
- 85 - HAMMOND PB :
The relationships between inhibition of amino levulinic acid
dehydratase by lead and lead mobilization by ethylenediamine tetra
acetate (EDTA).
Toxicology and applied pharmacology., 1973, 26, 466-475.
- 86 - HASAN J, HERNBERG S, VIHKO V :
Enhanced potassium loss in blood cells from men exposed to lead.
Arch. Environm. Health., 1967, 14, 309-312.
- 87 - HASAN J, HERNBERG S, VIHKO V :
Deficient red cell membrane Na-K-atPase in lead poisoning.
Arch. Environm. Health., 1967, 14, 313-348.
- 88 - HATCH TF, GROSS P :
Pulmonary deposition and retention of inhaled aerosols.
Academic. Press., Edit. NEW YORK (1964).
- 89 - HEILMEYER L :
Disturbances in heme synthesis.
CC Thomas Springfield, 1966.
- 90 - HERNBERG S, NIKKANEN J :
Effect of lead on delta amino levulinic acid dehydratase : a
selective review.
Prac. Lek., 1972, 24, 77-83.
- 91 - HENNI A, HENGEL M :
Risque de saturnisme dans la micro soudure à l'étain.
Arch. des Mal. Prof., 1978, 3, 194-198.
- 92 - HESSEL DW :
A simple and rapid quantitative determination of lead in blood.
Atomic absorpt. Newsletter., 1968, 7, 55-56.

- 93 - HOUSSET H, BOUCKER M, GERVAIS P, HOULBERT P, BOUDENE C :
 Expression des résultats des dosages de l'ALA U en fonction de la
 créatinurie dans l'exposition professionnelle au plomb.
 Arch. des Mal. Prof., 1977, 3, 303-313.
 Arch. Med. Prof., 1978, 1-2, 115-118.
- 94 - ILIANO B :
 Plomb et cadmium dans les peintures des jouets et crayons de
 couleurs.
 Arch. Belg. Med. Soc., 1980, 3, 163-168.
- 95 - IMPENS R, M'VUNZU Z, MANGNIOT P :
 Détermination du plomb sur la végétation le long des autoroutes.
 Analytical letters., 1973, 6, 253-264.
 Toxicol. Appl. Pharmacol., 1975, 34, 269-281.
- 96 - INGLIS JA, HENDERSON DA, EMMERSON BT :
 The pathology and pathogenesis of chronic lead nephropathy
 occurring in queensland.
 J. Pathol., 1978, 124, 65-76.
 L'Exposition au Plomb - 28 Avril 1977, G.E.C.
- 97 - I N R S :
 Concentration de poussières de plomb au poste de travail et
 indices biologiques d'exposition.
 Document 15/79., 1978, 10, 397-401.
 J. Biol. Chem., 1967, 242, 432-435.
- 98 - JACOB F, MONOD J :
 Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins.
 J. Mol. Biol., 1961, 3, 318.
 The inhalation of lead in air and in biological
 materials.
- 99 - J. Off. Comm. Eur. :
 Directives du Conseil du 29 Mars 1977 concernant la surveillance
 biologique de la population vis à vis du risque saturnin.
 28 Avril 1977, p. 10-17.
 The inhalation of lead by human subjects.
 Pure Appl. Chem., 1961, 3, 129-142.
- 100 - KENYON RA :
 The metabolism of lead under abnormal conditions.
 Ind. Public. Health Hyg., 1961, 24, 101-143.

100 - JOURNAL OFFICIEL (REPUBLIQUE FRANCAISE) :

Instructions techniques que doivent respecter les médecins du travail assurant la surveillance médicale des salariés exposés à l'intoxication saturnine ; arrêté du 4 Novembre 1977.
Arch. Med. Prof., 1978, 1-2, 115-118.

101 - JUDITH A, ASHBY S :

A neurological and biochemical study of early lead poisoning.
Brit. J. Indust. Med., 1980, 37, 133-140.

102 - JUGO S, MALJKOVIC T, KOSTIAL K :

Influence of chelating agents on the gastrointestinal absorption of lead.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1975, 34, 259-261.

103 - KARHAUSEN LR :

Intestinal absorption of lead : séminaire sur le métabolisme du plomb dans le corps humain.
LUXEMBOURG 25-26 Avril 1972, C.E.C.

104 - KASSENAAR A, MORELL H, LONDON IM :

The incorporation of glycine into globin and the synthesis of heme in vitro in duck erythrocytes.
J. Biol. Chem., 1957, 229, 423-435.

105 - KEENAN RC, BYERS DH, SALTZMAN BE :

The "USPHS" method for determining lead in air and in biological materials.
Am. Ind. Hyg. Assoc., 1963, 24, 481-491.

106 - KEHOE RA :

Experimental studies on the inhalation of lead by human subjects.
Pure appl. Chem., 1961, 3, 129-142.

107 - KEHOE RA :

The metabolism of lead under abnormal conditions.
Ind. Public. Health Hyg., 1961, 24, 101-143.

- 108 - KEHOE RA :
Symposium on lead. *Industrielle et des indications pyrometallurgiques*
Arch. Environm. Health., 1964, 8, 202-243.
- 109 - KEHOE RA :
Standards for the prevention of occupational lead poisoning.
Arch. Environm. Health., 1971, 23, 245-248.
- 110 - KOSTIAL K, SIMONAVIC I, PISONIC M :
Lead absorption from the intestine in new born rats.
Nature 1971, 233, 564-566.
- 111 - KUBASIK NP, VALOSIN UT, MURRAY UH :
Carbon rod atomizer applied to measurement of lead in whole
blood per A.A.S.
Clin. Chem. 1972, 18, 410-412.
- 112 - LAFONTAINE A, AERTS J, BRUAUX P, IMPENS R, ROELS H :
Le plomb dans l'environnement en BELGIQUE.
Arch. Belg. Med. Soc., 1977, 1-2, 2-127.
- 113 - LAMOLA AA, YAMANE T :
Zn-Protoporphyrines in the erythrocytes of the patients with
lead poisoning and iron deficiency anemia.
Science 1974, 186, 936-938.
- 114 - LAMOLA AA, YAMANE T, JOSELOW M :
Zn.PP : a simple sensitive, fluorometric screening test for
lead poisoning.
Clin. Chem., 1975, 21, 93-97.
- 115 - LAMON JM et ALL :
Hematin administration to an adult with lead intoxication.
Blood., 1979, 5, 1007-1011.
Table ronde sur la pollution industrielle.
Rev. Soc. Med. Alg., 1982, à paraître.

- 116 - LAUWERYS R : BENALI S, ALAMIR B, REGGABI M, AZZOUZ M :
Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles. DUCULOT. ED. *Année de l'environnement*.
GEMBLoux 1972. *Environn. Hum.* 1979.
- 117 - LAUWERYS R : ANDRAN R, GAVIGNEAUX A :
Le plomb dans l'environnement en BELGIQUE.
Arch. Belges de Med. Soc. Med. Trav. Med. Leg., 1977, 1-2, 2-128.
- 118 - LILIS R, FISHBEIN A, DIAMOND S :
Lead effects among secondary lead smelter workers. *Effects of*
Arch. Environm. Health., 1977, 11, 256-266.
Ann. Occup. Hyg., 1976, 19, 233-249.
- 119 - LIN FU JS :
Vulnerability of children to lead exposure and toxicity.
New. ENGL. J. Med., 1973, 3, 1289-1293. *Environm. Separation*
Reporte du plomb par les cholestérols biologiques et par dialyse
- 120 - MAGADUR JL, GAUNTLEY P, MOREL G :
Dépistage du saturnisme : bandelette de prélèvement de l'acide
delta amino levulinique urinaire.
Cahiers de Notes Documentaires., 1976, 84, 341-351.
The carcinogenicity of lead.
Arch. Toxicol., 1979, 42, 87-94.
- 121 - MARSHALL J :
Etude clinique des porphyries. *Traité de biologie appliquée.*
1964, HR OLIVIER.
Neuropathy in chronic lead poisoning.
Arch. Intern. Med., 1966, 116, 17-29.
- 122 - MAUZERALL D, GRANIK S :
The occurrence and determination of delta amino levulinic acid
and porphobilinogène in urine.
J. Biol. Chem., 1956, 435-447. *Basis of lead poisoning.*
Arch. Int. Ped., 1972, 120, 335-340.
- 123 - MERAD R, BENALI S, ALAMIR B, REGGABI M, AZZOUZ M, MAMMAR M,
BOUHALILA F :
Pollution de l'atmosphère des locaux industriels par le plomb :
dépistage du saturnisme chronique.
Table ronde sur la pollution industrielle.
Rev. Soc. Med. Alg., 1982, à paraître.
Airborn lead in perspective.
National research council, National Academy of Sciences,
WASHINGTON D.C., 1972.

- 124 - MERAD R, BENALI S, ALAMIR B, REGGABI M, AZZOUZ M :
Intoxication par le plomb.
Congrès Arabe sur la Chimie de l'Environnement.
Revue de l'Alesco, Mai 1979.
- 125 - MEREAU P, AUDRAN R, CAVIGNEAUX A :
Le dépistage du saturnisme.
Document I.N.R.S. N° 12., 1978, 42.
- 126 - MILBURN H, MITRAU E, CROCKFORD GW :
An investigation of lead workers for subclinical effects of
lead using three performances tests.
Ann. Occup. Hyg., 1976, 19, 239-249.
- 127 - MIROUZE J, MION C, MATHIEU-DAUDE P, MONNIER M, SELAM JL :
Néphropathie chronique au cours d'un saturnisme. Epuration
comparée du plomb par les chelateurs classiques et par dialyse
péritonéale.
Nouv. Press. Med., 1975, 34, 1091-1096.
- 128 - MOORE MR, MEREDITH PA :
The carcinogenicity of lead.
Arch. Toxicol., 1979, 42, 87-94.
- 129 - MORGAN JM et AL :
Nephropathy in chronic lead poisoning.
Arch. Intern. Med., 1966, 118, 17-29.
- 130 - MORGAN JM :
Comparative tests for diagnosis of lead poisoning.
Arch. Int. Med., 1972, 130, 335-340.
- 131 - MORGAN JM, HARTLEY MW :
Etiologic factors in lead nephropathy.
South. Med. J., 1976, 2, 1445-1449.
- 132 - NAS :
Airborn lead in perspective.
National research council, National Academy of Sciences,
WASHINGTON D.C, 1972.

- 133 - NATHANSON JA :
Lead inhibited adenylate cyclase : a model for the evaluation of chelating agents in the treatment of lead toxicity.
J. Pharmac., 1977, 29, 511-512.
- 134 - NELSON HM, HUGUES MA, MEREDITH PA :
Zn, Cu and delta amino levulinic acid deshydratase in vitro and in vivo.
Toxicology., 1981, 3, 261-266.
- 135 - NIKLOWITZ WJ, YEAGER DW :
Interference of Pb with essential brain tissue Cu, Fe and Zn as main determinant in experimental tetraethyl lead encephalopathy.
Life Sc., 1973, 13, 897-905.
- 136 - ONG CN, LEE WR :
Distribution of lead 203 in human peripheral blood in vitro.
Brit. J. Ind. Med., 1980, 37, 78-84.
- 137 - O'RIORDAN ML, EVANS HJ :
Absence of significant chromosome damage in man occupationally exposed to lead.
Nature, 1974, 247, 50-53.
- 138 - PAGLIA DE, VALENTINE WN, DAHLGREN JC :
Effects of low-level exposure on pyrimidine 5'-Nucleotidase and others enzymes.
J. Clin. Invest., 1975, 56, 1164-1169.
- 139 - PAMBUCCIAN GR, FILCESCU M :
Lésions réactionnelles de la gencive par exposition chronique au plomb.
Rev. Roum. Morph. Embryol., 1980, 7, 47-49.
- 140 - PARANT C :
Intérêt du dosage de l'acide delta amino levulinique urinaire comme test d'exposition au plomb.
Arch. Mal. Prof., 1979, 12, 1165-1192.

- 141 - PARIKH DJ, PANDYA CB :
 Exposure of workers to inorganic lead in some small and medium industries.
 Ind. J. Med. Res., 1979, 70, 116-124.
- 142 - PASSOW J :
 Effects of metals on cells, subcellular elements and macromolecules.
 Thomas, Springfield (ILLINOIS), 1970, p. 291.
- 143 - PHILBERT M :
 Le dépistage biologique du saturnisme.
 Le pharmacien biologiste., 1978, 108, 181-185.
- 144 - PICCININI F, FAVALLI L, CHIARI NC :
 Experimental investigations on the contraction induced by lead in arterial smooth muscle.
 Toxicology, 1977, 8, 43-51.
- 145 - PIDDINGTON SK, WHITE JM :
 The effects of lead on total globin and alpha and beta chain synthesis in vitro and in vivo.
 Brit. J. Haemato., 1974, 27, 415-427.
- 146 - PIOMELLI S :
 A micromethod for free erythrocyte porphyrine : the F.E.P test.
 J. Lab. Clin. Med., 1973, 81, 932-940.
- 147 - PIOMELLI S :
 Free erythrocyte porphyrins in the detection of absorption of Pb and of Fe deficiency.
 Clin. Chem., 1977, 23, 264-269.
- 148 - PROST G, NEULAT G, TOLOT F :
 Le saturnisme :
 1 : Pathogénie, étude clinique
 2 : Tests diagnostiques, traitement.
 Conc. Med., 1980: 27, 4072-4080
 28, 4182-4188

- 149 - RABINOWITZ MB, WETHERILL GW :
Lead metabolism in the normal human : stable isotope studies.
Sciences, 1973, 182, 725-727.
- 150 - RABINOWITZ M, WETHERILL G, KOPPLE J :
Studies of human lead metabolism by use of stable isotope tracers.
Environm. Health. Perspect., 1974, 7, 143-153.
Arch. Belg. Med. Soc., 1978, 5, 281-295.
- 151 - RABINOWITZ MB, WETHERILL GW, KOPPLE JD :*
Kinetic analysis of lead metabolism in health humans.
The Journal of Clinical Invest., 1976, 2, 260-270.
porphyrins and lead metabolism in "Handbook of experimental pharmacology".
- 152 - RAGHAVAN SRV, DWIGHT CULVER B, HARVEY C :
Erythrocyte lead binding protein after occupational exposure :
exposure on lead inhibition of membrane Na^+ , K^+ adenosine
triphosphate.
J. Toxic. and Environm. Health., 1981, 7, 561-568.
erythrocytes protect against the neurotoxic action of
chronic lead intoxic. in the subclinical range.
- 153 - REIGART JR, WHITLOCK NH :
Longitudinal observations of the relationships between free
erythrocyte porphyrins and whole blood lead.
Pediatrics., 1976, 57, 54-59.
Arch. Environm. Health., 1973, 28, 121-122.
- 154 - RICHET G, ALBAHARY C, ARDAILLOU R, SULTAN C et MOREL-MAROGER A :
Le rein du saturnisme chronique.
Rev. Eur. Et. Clin. Biol., 1964, 9, 188-196.
lead in urine and ALA in urine during lead work.
- 155 - ROELS HA, LAUWERYS R, BUCHET JP :
Response of free erythrocyte porphyrine and urinary delta ALA
in men and women moderately exposed to lead.
Int. Arch. Arbeitsmed., 1975, 34, 97-108.
local lead neuropathy.
Brit. J. Indus. Med., 1972, 29, 443-449.
- 156 - ROOSELS D, BOSSIROY JM :
Considérations sur le dosage du plomb et du Cd dans le sang,
l'urine et l'eau et le dosage de l'acide delta amino levulinique
urinaire.
Arch. Belg. de Med. Soc., 1978, 5, 270-282.

- 157 - SANCHEZ ML, VICENTE MA :
 Plomb : Critères analytiques de traitement.
 Rev. Clin. Esp., 1980, 1, 35-38.
- 158 - SARTOR F, RONDIA D :
 Validité de l'acide delta amino levulinique urinaire dans l'évaluation de l'exposition individuelle du plomb.
 Arch. Bel. Med. Soc., 1978, 5, 283-295.
- 159 - SASSA S :
 Toxic effects of lead with particular reference to porphyrine and heme metabolism in "Handbook of experimental pharmacology".
 Spinger Verlog - BERLIN 1978, Vol. 44.
- 160 - SASSA S, GRANICK JL, GRANICK S, KAPPAS A :
 Studies in lead poisoning. Microanalysis of erythrocytes protoporphyrine levels by spectrofluorometry in the detection of chronic lead intoxic. in the subclinical range.
 Biochem. Med., 1973, 8, 135-148.
- 161 - SECCHI GC, ALESSIO L, CAMBIOGGHI G :
 Na/K ATPase activity of erythrocyte membranes.
 Arch. Environm. Health., 1973, 28, 131-132.
- 162 - SELANDER S, CRAMER K :
 Inter-relationships between lead in blood, lead in urine and ALA in urine during lead work.
 Br. J. Indust. Med., 1970, 27, 28-39.
- 163 - SEPPALAINEN HM, HERNBERG S :
 Sensitive technique for detecting subclinical lead neuropathy.
 Brit. J. Indust. Med., 1972, 29, 443-449.
- 164 - SEPPALAINEN HM, TOLA S, HERNBERG S :
 Subclinical neuropathy at "safe" levels of lead exposure.
 Arch. Environm. Health., 1975, 30, 180-183.

- 165 - SHAPIRO R :
Chelates in contrast radiography in "metal binding in medicine".
Lipincot - ED. PHILADELPHIA 1960.
Arch. Environm. Health., 1971, 23, 280-285.
- 166 - SHEMIN D, RUSSEL CS :
Delta amino levulinic acid : its role in the biosynthesis of
porphyrins and purines.
J. Of the American Chem. Soc., 1953, 75, 4873-4874.
- 167 - SILBERGELD EK, ADLER HS :
Subcellular mechanism of lead toxicity.
Brain Research 1978, 148, 451-467.
- 168 - SILBERGELD EK, FALES JT, GOLDBERG A :
Evidence for a functional effect of lead on neuromuscular
function.
Nature., 1974, 247, 49-50
- 169 - SIX KM, GOYER RA :
Experimental enhancement of lead toxicity by low dietary calcium.
J. Lab. Clin. Med., 1970, 76, 933-942.
- 170 - SOBEL AE, BURGER M :
Calcification; influence of Ca, P, and vitamine D on removal
of lead from blood and bone.
J. Biol. Chem., 1955, 212, 105-110.
- 171 - STRAND LJ, MONNING J, MARVER HS :
The induction of delta amino levulinic acid synthetase in
cultured liver cells.
J. Biol. Chem., 1972, 247, 2820-2827.
- 172 - TEISINGER J :
Biochemical reactions of lead in blood.
Biochem. Zeitschrift., 1935, 277, 3-4, 178-185.
- 173 - TOMORUNI K, OSAKA I, GUYA H :
Erythrocyte protoporphyrin test for occupational lead exposure.
Arch. Environm. Health., 1975, 30, 588-590.

- 173 - TEISINGER J :
Biochemical responses to provocative chelation by edetate disodium calcium.
Arch. Environm. Health., 1971, 23, 280-283.
- 174 - TOFALETTI J, SAVOY J :
An overview of the laboratory diagnosis of lead poisoning.
Ann. Clin. Lab. Sci., 1976, 6, 529-536. .
- 175 - TOLA S :
Effect of blood lead concentration, age, sex and exposure time on the erythrocyte delta amino levulinic acid deshydratase activity.
Work Environm. Health., 1973, 10, 26-35.
- 176 - TOLA S, HERNBERG S, ASP S, NIKKANEN J :
Parameters indicative of absorption and biological effect in new lead exposure : a prospective study.
Brit. J. Ind. Med., 1973, 30, 134-141.
- 177 - TOLOT F, PROST G, DINGEON B, MEININGER J, NEULAT G :
Surveillance des travailleurs exposés au plomb.
Nouvelle Presse Med., 1975, 4, 257-260.
- 178 - TOLOT F, PROST G, CONTASSOT JC, DAVEZIES P, NEULAT G :
Plomb.
Encycl. Med. Chir., PARIS - INTOXICATIONS.
15007 A¹⁰, 10-1981.
- 179 - TOMOKUNI K, OGATA M :
Relationships between lead conc in blood and the activities of erythrocyte pyrimidine 5' nucleotidase and delta amino levulinic acid deshydratase in mice exposed to lead.
Arch. Toxicol., 1981, 47, 67-69.
- 180 - TOMOKUNI K, OSAKA I, OGATA M :
Erythrocyte protoporphyrin test for occupational lead exposure.
Arch. Environm. Health., 1975, 30, 588-590.

- 181 - TRUFFERT L :
Pollution saturnine.
Annales falsif. expert. Chim., 1972, 698, 52-93.
- 182 - TSUCHIYA K :
Handbook on the toxicology of metals.
Edit. by FRIBERG L, NORBERG GE, ELSEVIER, . AMSTERDAM 1979.
- 183 - VALCINKAS JA, LILIS R, EISINGER F :
Behavioural indications of lead neurotoxicity : results of a
clinical field survey.
Arch. Occup. Environm. Health., 1976, 41, 217-236
- 184 - VIGNERON C, PATERNOTTE P, MARSHALL J :
Protoporphyrine globulaire libre.
Le pharmacien biologiste., 1975, 95, 68-70.
- 185 - VIGNERON C, ROOS F, STREIFF F :
Microméthode de mesure de l'activité de l'ALA déshydrase ery-
throcytaire.
Bull. Soc. Pharm. NANCY 1971, 91, 5-14.
- 186 - VIVES JF :
Alcoolisme chronique et intoxication saturnine.
Gastroentéro. Clin. Biol. 1980, 4, 119-122.
- 187 - VITALE, MORRIS MJ, WEDEEN RP, PALOW M :
Blood lead. An inadequate measure of occupational exposure.
J. Occup. Med., 1975, 17, 155-156.
- 188 - WALDRON HA :
Correlation between some parameters of lead absorption and lead
intoxication.
Brit. J. Indust. Med., 1971, 28, 195-199.
- 189 - WALDRON HA, STOFFEN D :
Subclinical lead poisoning.
Academic Press. Edit, LONDON 1974.

- 190 - WANG YY et AL :
Direct acting mutagens in automobile exhaust.
Cancer Letters 1978, 5, 39-47.
- 191 - WEDEEN RP, MALIK DK, BATUMAN V :
Detection and treatment of occupational lead nephropathy.
Arch. Int. Med., 1979, 139, 53-57.
- 192 - WEISSBERG JB, LIPSCHUTZ F, OSKI FA :
Delta amino levulinic acid dehydratase as a measure of lead exposure.
New Engl. J. Med., 1971, 284, 565-569.
- 193 - WHITE JM, HARVEY DR :
Defective synthesis of alpha and beta globin chains in lead poisoning.
Nature (Lond.) 1972, 236, 71-73.
- 194 - WHO :
International Workshop on acceptable levels for occupational
Environmental Health Criteria. 3 - Lead.
GENEVE 1977.
- 195 - WHO STUDY GROUP :
Early detection of health impairment in occupational exposure
to health hazards.
Who technical report series, 1975, 571, 55-61.
- 196 - WIGFLIED DC, FAVANT JP :
Factors influencing the Pb activity relationships of delta amino
levulinic acid dhydratase from human blood and their relevance
to blood lead essay.
J. Analytical toxicol., 1979, 3, 161-167.
- 197 - WILLES RF, LOKE R, TRUELOVE JF :
Retention and tissue distribution of $^{210}\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ administered
orally to infant and adult monkeys.
J. Toxicol. Environm., Health, 1977, 3, 395-406.

- 198 - ZIELHUIS RL :
Inter-relationship of biochemical responses to the absorption of inorganic lead.
Arch. Environm. Health., 1971, 23, 299-311.
- 199 - ZIELHUIS RL :
Biological quality guide for inorganic lead.
Int. Arch. Arb. Med., 1974, 32, 103-127.
- 200 - ZIELHUIS RL :
Encyclopédie de médecine, d'hygiène et de sécurité du travail.
GENEVE, B. I. T., 1974, 2, 1225-1230.
- 201 - ZIELHUIS RL :
Dose-response relationships for inorganic lead.
Int. Arch. Occup. Health., 1975, 35, 1-19.
- 202 - ZIELHUIS RL :
Second international workshop permissible levels for occupational exposure to inorganic lead.
Arch. Occup. Environm. Health., 1977, 39, 59-72.
- 203 - ZINTERHOFER LJM, JATLOW PI, ANTHONY F :
Atomic absorption determination of lead in blood and urine.
J. Lab. Clin. Med., 1971, 78, 664-674.
- 204 - ZUNIGA C, GONZALES JD, BALLESTERAS GM :
Erythrocyte protoporphyrin IX as a diagnostic and therapy evaluating tool in lead poisoning.
Arch. Environm. Health., 1981, 1, 40-43.

CHAPITRE I - PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU MERCURE

CHAPITRE II - MÉTHODES DE DÉTERMINATION DU MERCURE

- 1 - Méthode colorimétrique
- 2 - Méthode électrochimique
- 3 - Méthode de réduction par le mercure dans les solutions aqueuses
- 4 - Méthode de réduction par le mercure dans les solutions organiques

CHAPITRE III - TOXICITÉ

- 1 - Toxicité aiguë
- 2 - Toxicité chronique

LE MERCURE

CHAPITRE IV - FORMES D'EXPOSITION

- 1 - Exposition par inhalation
- 2 - Exposition par ingestion
- 3 - Exposition par contact cutané

CHAPITRE V - EFFETS TOXICOLOGIQUES DU MERCURE

- 1 - Effets aigus
- 2 - Effets chroniques
- 3 - Effets neurologiques
- 4 - Effets rénaux

CHAPITRE VI - TRAITEMENT ET PRÉVENTION

- 1 - Traitement
- 2 - Prévention

P L A N D E T R A V A I L

- CHAPITRE VII : USAGE DU MERCURE ET DE SES COMPOSÉS
- CHAPITRE I : PROPRIETES PHYSICO-CHEMIQUES DU MERCURE
- CHAPITRE II : SOURCES ET MOUVEMENTS DU MERCURE DANS L'ENVIRONNEMENT
- 1 - Sources naturelles
 - 2 - Sources industrielles
 - 3 - Transformation du mercure dans les écosystèmes aquatiques
 - 4 - Concentrations et expositions dans l'environnement
- CHAPITRE III : METABOLISME
- 1 - Mercure minéral
 - 2 - Mercure organique
- CHAPITRE IV : MODE D'ACTION TOXIQUE
- 1 - Mécanismes biochimiques
 - 2 - Conséquences lésionnelles
 - 3 - Modification des effets pathologiques du mercure
- CHAPITRE V : SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS MERCURIELLES
- 1 - Mercure minéral
 - 1.1. - Intoxications aiguës
 - 1.2. - Intoxications chroniques
 - 2 - Mercure organique
 - 3 - Etablissement d'une relation dose - réponse
- CHAPITRE VI : TRAITEMENT ET PREVENTION
- 1 - Traitement
 - 2 - Prévention

CHAPITRE VII : DOSAGE DU MERCURE ET DE SES COMPOSES

1 - Prétraitement des échantillons

2 - Dosage du mercure

2.1. - Dosage du mercure total

2.2. - Dosage des alcoyl-mercures

CHAPITRE VIII : METHODOLOGIE ANALYTIQUE

1 - Conditions opératoires générales

2 - Dosage du mercure dans les différents milieux

CHAPITRE IX : RESULTATS DES ENQUETES EFFECTUEES DANS L'USINE D'EXTRACTION DU MERCURE D'ISMAIL

1 - Exposition mercurielle chez les ouvriers

1.1. - Première enquête

1.2. - Deuxième enquête

1.3. - Dernière enquête

2 - Evaluation des concentrations en mercure dans

1'environnement

2.1. - Prélèvements

2.2. - Résultats

CHAPITRE X : CONCLUSIONS GENERALES

1 - Concentration du mercure en tant qu'indicateur de l'exposition

2 - Concentration du mercure en tant qu'indicateur de la concentration dans les organes critiques

3 - Indicateurs biologiques de l'exposition

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

INTRODUCTION

=====

Le mercure, dont les applications techniques et thérapeutiques sont très anciennes, possède aujourd'hui des utilisations très variées : usages industriels, agricoles, militaires, médicaux et dentaires.

L'étiologie des intoxications a deux origines bien connues, mais en général circonscrites à un petit nombre d'individus : celle d'origine médicamenteuse, tombée peu à peu en désuétude, et celle d'origine professionnelle qui constitue encore le principal danger pour la santé des travailleurs, puisque plus de cinquante métiers bien définis impliquant une exposition fréquente au mercure, ont été décrits par GAFAFER en 1966 (76).

Le problème est réapparu dans une direction entièrement nouvelle à l'échelle de la planète par la pollution de l'environnement.

L'homme contribue notablement à perturber le géocycle du mercure par de multiples rejets industriels non contrôlés avec pour conséquence l'augmentation du taux de mercure dans l'air, le sol et l'eau. Cet effet du développement industriel bouleverse l'équilibre naturel du milieu marin en particulier, qui constitue une partie importante de notre environnement et qui est très favorable à la concentration des toxiques par les écosystèmes aquatiques.

Une nouvelle dimension s'est ajoutée au problème à partir de 1953, lors des intoxications collectives survenues au Japon (125) "l'affaire de Minamata" a servi de révélateur à un nouvel aspect étiologique et symptomatologique du mercure, secondairement à sa concentration et à sa biotransformation en méthylmercure dans l'environnement. Ce composé très stable, possède une toxicité chronique redoutable et du fait de sa grande liposolubilité, il se concentre au niveau du système nerveux central où il crée des lésions irréversibles. Le méthylmercure est ainsi devenu un des grands problèmes d'écotoxicologie, suscitant d'innombrables travaux dans le monde.

CHAPITRE I

PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES DU MERCURE

PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES DU MERCURE

Le mercure est un élément chimique qui se trouve dans la nature sous forme de métal pur ou de ses composés.

Ce n'est pas le métal le plus abondant de la croûte terrestre, mais il se trouve cependant uniformément réparti sur toute la surface de la terre.

1 - PROPRIETES PHYSIQUES
à 1,5 ppm (56, 226).

2 - PROPRIETES CHIMIQUES

- l'air (mines, activité volcanique, etc...)
- l'eau (activités industrielles).

Les propriétés physico-chimiques exceptionnelles du mercure permettent de multiples utilisations.

PROPRIETES PHYSIQUES

De consistance liquide, il possède une température d'équilibre très basse :

- point de fusion : -38,83°C
- point d'ébullition : 356,73°C
- densité : 13,534

Il est volatil et se volatilise facilement à l'état de vapeur.

PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES DU MERCURE

Le mercure ne parait jouer aucun rôle essentiel dans le métabolisme de l'homme ou de l'animal.

Ce n'est pas le métal le plus abondant de l'écorce terrestre, mais il se trouve cependant uniformément réparti sur toute la surface de la planète à faible concentration de 0,5 à 1,5 ppm (56, 226).

Son origine dans l'environnement provient de deux sources :

- l'une naturelle (mines, activité volcanique, etc...)
- l'autre anthropologique (activités industrielles).

Les propriétés physico-chimiques exceptionnelles du mercure permettent de multiples utilisations.

I - PROPRIETES PHYSIQUES

De consistance liquide, il possède une température d'ébullition très basse :

- P.A : 200, 59
- point de fusion : -38, 87°C
- point d'ébullition : + 356,72 °C
- densité : 13,534

Il est volatil à température ordinaire comme l'indique le tableau suivant (228).

Température	Tension en mm de Hg	Concentration en mg/l d'air	P.P.M
0°C	0,000185	0,005	0,6
10°C	0,000490	0,007	0,8
20°C	0,001201	0,0152	1,84
24°C	0,0015	0,018	2,2
30°C	0,00277	0,0339	4,1
40°C	0,006079	0,07	8,5

Tableau I : Tensions de vapeur saturante et concentration théorique en mercure à différentes températures

N.B : La relation entre les différents modes d'expression mg/m³ et ppm s'établit en tenant compte du principe d'Avogadro, de la façon suivante :

$$\frac{24,45 \times \text{mg/m}^3}{\text{poids moléculaire}} = \text{p.p.m}$$

La tension de vapeur du mercure est donc assez élevée pour engendrer aux températures normales, des concentrations de vapeur dangereuses; à titre d'exemple, à 24°C, une atmosphère saturée en vapeur de mercure en contient environ 18 milligrammes par mètre cube, soit 360 fois la concentration moyenne recommandée comme admissible pour une exposition professionnelle, par le NIOSH en 1973 (157) (National Institut of Safety and Health - U.S.A), qui est de 0,05 milligrammes/m³.

Cette liaison résiste à l'eau et aux acides et bases faibles, et il a été ainsi possible de généraliser l'emploi de ces organo-mercuriels comme pesticides ou dans certaines technologies. Ces dérivés se classent selon le type de radical contenu dans la cation organo-mercurique : alkyl, aryl ou alcoxyalkyl.

On distingue :

si les sels organo-mercuriels, et général les halogénures d'alkyl

2 - PROPRIETES CHIMIQUES

Avec le cadmium et le zinc, le mercure appartient au groupe II_b du tableau périodique. Il existe non seulement à l'état élémentaire, mais aussi à l'état monovalent (mercure I) ou divalent (mercure II) selon que son atome a perdu un ou deux électrons (86,180). Les composés chimiques du mercure II sont bien plus nombreux que ceux du mercure I.

Le mercure peut former :

- des oxydes : HgO, capable de se décomposer à chaud,
- des sels monovalents : chlorure ou calomel, bromure, iodure peu solubles dans l'eau,
- des sels divalents : le chlorure ou sublimé (HgCl₂), le sulfure (HgS), le nitrate (Hg(NO₃)₂), le fulminate (Hg(NCO)₂, etc...

Il a une grande affinité pour les dérivés thiols (mercaptans) et peut être chélaté, amalgamé avec d'autres métaux comme comme l'or (dentisterie).

Il peut être lié à des radicaux organiques pour donner une catégorie importante de composés organo-mercuriels. Ces composés sont caractérisés par la liaison du mercure à un ou deux atomes de carbone conduisant à des composés de type R-Hg-x ou R-Hg-R', R et R' représentant des groupements organiques et x, un anion. La liaison carbone-mercure est chimiquement stable en raison de la très faible affinité du mercure pour l'oxygène.

Cette liaison résiste à l'eau et aux acides et bases faibles, et il a été ainsi possible de généraliser l'emploi de ces organo-mercuriels comme pesticides ou dans certaines technologies. Ces dérivés se classent selon le type de radical contenu dans le cation organo-mercurique : alkyl, aryl ou alcoxyalkyl.

On distingue :

- a) les sels organo-mercuriels, en général des halogénures d'alkyl ou d'aryl mercure $X-Hg-R$ qui s'obtiennent par action d'un organo-magnésien (réactif de GRIGNARD) sur le chlorure mercurique ou par action de ce sel sur un aryl diazonium ou parfois par des réactions de mercuration de composés aromatiques au moyen de l'acétate mercurique (acétate de phenylmercure).
- b) les dérivés diorganiques, dialkyl et diarylmercure qui s'obtiennent pour les premiers, par réaction du réactif de GRIGNARD sur un halogénure d'alkylmercure, et pour les seconds, par réduction des halogénures d'arylmercure par l'hydrate d'hydrazine. Les dialkylés (diméthylmercure) sont en général liquides, volatils, très toxiques. Les dérivés diarylés sont en général solides.

Le mercure existe donc sous toute une variété d'états physiques et chimiques. Ceci pose des problèmes à ceux qui s'occupent d'évaluer les possibilités de risque que présente ce métal pour la santé, car les différentes formes physicochimiques de cet élément ont toutes des propriétés toxiques intrinsèques et le danger inhérent à chacune d'elles doit être évalué séparément.

Du point de vue risque pour la santé humaine, les formes les plus importantes du mercure sont la vapeur de mercure élémentaire, et les alkylmercures à courte chaîne (c'est à dire ceux où le mercure est lié à l'atome de carbone d'un groupe methyl, ethyl ou propyl).

SOURCES ET MOUVEMENTS CHAPITRE II ENVIRONNEMENT

SOURCES ET MOUVEMENTS DU MERCURE DANS L'ENVIRONNEMENT

1 - SOURCES NATURELLES

=====

2 - SOURCES INDUSTRIELLES

=====

2.1. - Exploitation des gisements de mercure

2.2. - Agriculture

2.3. - Industrie de la peinture

2.4. - Industrie de la pâte à papier

2.5. - Industrie pharmaceutique

2.6. - Industrie électrique et mécanique

2.7. - Industrie chimique

2.8. - Fabrication d'explosifs

2.9. - Industries non directement apparentées au mercure.

3 - TRANSFORMATION DU MERCURE DANS LES ECOSYSTEMES AQUATIQUES

=====

3.1. - Interconversions naturelles

3.2. - Biosynthèse du méthylmercure

3.2.1. - mécanismes théoriques de formation du méthylmercure

3.2.2. - formation du méthylmercure-thiométhyl

4 - CONCENTRATIONS ET EXPOSITIONS DANS L'ENVIRONNEMENT

=====

4.1. - Bioaccumulation du mercure

4.2. - Teneurs en mercure dans l'environnement

SOURCES ET MOUVEMENTS DU MERCURE DANS L'ENVIRONNEMENT

SOURCES ET MOUVEMENTS DU MERCURE DANS L'ENVIRONNEMENT

1 - SOURCES NATURELLES

2 - SOURCES INDUSTRIELLES

2.1. - Exploitation des gisements de mercure

2.2. - Agriculture

2.3. - Industrie de la peinture

2.4. - Industrie de la pâte à papier

2.5. - Industrie pharmaceutique

2.6. - Industrie électrique et mécanique

2.7. - Industrie chimique

2.8. - Fabrication d'explosifs

2.9. - Industries non directement apparentées au mercure.

3 - TRANSFORMATION DU MERCURE DANS LES ECOSYSTEMES AQUATIQUES

3.1. - Interconversions naturelles

3.2. - Biosynthèse du méthylmercure

3.2.1. - mécanismes théoriques de formation du méthylmercure

3.2.2. - formation du méthylmercure-thiométhyl

4 - CONCENTRATIONS ET EXPOSITIONS DANS L'ENVIRONNEMENT

4.1. - Bioaccumulation du mercure

4.2. - Teneurs en mercure dans l'environnement

SOURCES ET MOUVEMENTS DU MERCURE DANS L'ENVIRONNEMENT

Le mercure est fortement concentré dans des zones privilégiées où l'activité géothermique et hydrothermique a été très intense pendant la constitution de l'écorce terrestre.

L'origine et le devenir des composés mercuriels dans la biosphère ont été l'objet d'un grand nombre de travaux depuis la découverte du danger que représentait le mercure et ses composés pour la santé humaine et l'environnement.

1 - SOURCES NATURELLES

Les principales sources du mercure sont les minerais des zones de ceinture volcanique. Les principaux gisements dans le monde se trouvent en URSS (Oural, Sibérie), en ESPAGNE (Almaden, Asturies), en ASIE CENTRALE, en YOUGOSLAVIE, au MEXIQUE, aux U.S.A, en EQUATEUR, en ALGERIE (Azzaba).

L'origine du mercure émanant de processus naturels n'est pas bien établie.

Elle serait d'origine :

- aux émanations volcaniques si l'on considère les fortes concentrations en vapeur de mercure signalées au voisinage des volcans (58, 111),
- au "degazage" naturel de l'écorce terrestre qui produirait annuellement de 25.000 à 125.000 tonnes de mercure,
- à l'érosion par les précipitations qui entrainerait une fraction du mercure contenu dans les roches. La contribution des cours d'eau à la charge en mercure des océans s'élèverait à 5.000 tonnes par an (230).

Le mercure se trouve donc naturellement dans les eaux, et l'estimation du "taux normal" a été calculé d'après les concentrations de mercure dans la glace du Groenland déposée avant 1900, évaluée à 0,06 microgrammes/litre (0,06 ppb) (229).

Certains auteurs (119) estiment que la teneur en mercure des eaux douces continentales serait de 0,1 microgrammes/litre (0,1 ppb) alors que d'autres (225) admettent des taux plus faibles de l'ordre de 0,02 à 0,07 ppb.

Des taux plus élevés en mercure dans les eaux sont retrouvés à proximité des dépôts de minerais de mercure. WERSHAW (230) en 1970 a montré que ces eaux pouvaient contenir jusqu'à 80 microgrammes par litre (80 ppb) du fait du lessivage des sols, et sont alors capables de produire d'importantes contaminations locales.

2 - SOURCES INDUSTRIELLES

Longtemps associé à la magie et aux superstitions par les alchimistes, ensuite utilisé à des fins médicales (IBNOU SINNA et PARACELSE ont décrit l'utilisation du mercure dans le traitement de la siphyllis), le mercure a été introduit dans l'industrie avec l'invention du baromètre en 1643 par TORICELLI et du thermomètre à mercure en 1720 par FAHREINHEIT.

La demande industrielle de cet élément devint importante avec l'apparition de la lampe à incandescence en 1891 par EDISON, de l'introduction des cellules à électrolyse à cathode de mercure pour la production de chlore et de soude en 1894 par CASTNER.

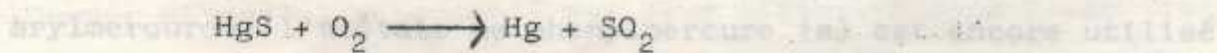
2.1. - Exploitation des gisements de mercure

Le principal minéral à partir duquel se fait l'extraction est le sulfure ou cinabre : HgS , qui peut contenir jusqu'à 70 % et plus de mercure.

Mais elle peut aussi se faire à partir d'autres minerais tels le livingstonite ($\text{Hg Sb}_4 \text{S}_8$) ou le corderoïte ($\text{Hg}_3 \text{S}_2 \text{Cl}_2$).

Les principaux exportateurs de mercure dans le monde pour les années 1975 et 1976 sont par ordre d'importance : l'Union Soviétique, l'Espagne, l'Italie, la République Populaire de Chine, la Yougoslavie, le Mexique, l'Algérie, le Canada, la Tchécoslovaquie.

Le processus usuel de la production de mercure consiste à griller le minéral dans des fours après sa pulvérisation et sa concentration par flottation. La vapeur de mercure distille avec les gaz de combustion; elle est condensée sous l'eau en métal, dont la pureté est suffisante pour la plupart des usages industriels. La réaction chimique de base est la suivante :



Selon une étude de KORRINGA et HAGEL en 1974 (119), la production mondiale de mercure en 1973 s'élevait à 10.000 tonnes.

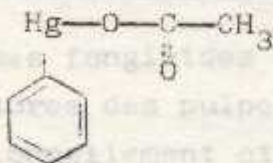
L'inquiétude récemment suscitée par les problèmes de l'environnement associés au mercure semble avoir stabilisé les taux de production et provoqué une baisse du prix du mercure; en tablant sur une production de mercure de 10.000 tonnes en 1973, il a été estimé que les rejets annuels par les fonderies sont de l'ordre de 300 tonnes dans l'atmosphère représentant 2 % à 3 % du métal traité (119).

Ces opérations d'extraction exposent les mineurs à l'inhalation de vapeur et de poussières de métal. La fréquence de cette pathologie a entraîné l'emploi du même mot pour mercure = Azugo et Trembler = Azugar, chez les mineurs espagnols.

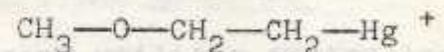
2.2. - Agriculture

Les propriétés bactéricides des composés organo-mercuriels les ont fait utiliser comme fongicides dans le traitement des semences (67). L'emploi de ces composés avait atteint un maximum en 1965 et a décliné depuis lors, par suite de l'inquiétude qu'a fait naître la toxicité de ces produits (179). Les cas d'intoxications collectives survenus en IRAK en 1956 et en 1960 et plus récemment en 1972 par ingestion de pain fait à partir de graines de semences traitées, en est une preuve (14). Bien que l'usage du redoutable méthylmercure ait été proscrit, divers organo-mercuriels sont utilisés à l'heure actuelle pour détruire les moisissures et divers agents phytopathogènes : parmi les arylmercures, l'acétate de phenylmercure (a) est encore utilisé et parmi les alkylmercures, le silicate de methoxyethyl mercure (b) est également utilisé.

2.4. - Industrie de la pâte à papier



(a) acétate de phenylmercure



(b) methoxyethylmercure

En ALGERIE, le silicate de methoxyethylmercure a été remplacé par d'autres fongicides pour la conservation des grains stockés.

Les composés organo-mercuriels employés en agriculture ne peuvent être récupérés car ils diffusent dans le milieu ambiant et par suite du lessivage des sols, sont entraînés en grande partie dans les eaux courantes. D'autre part, ils donnent naissance à une chaîne alimentaire terrestre importante du fait qu'ils sont d'abord transmis aux rongeurs, aux oiseaux granivores, et par suite aux oiseaux de proie (199).

2.3. - Industrie de la peinture

Les composés mercuriels sont employés dans la composition des peintures pour leur action anti-fongique, notamment l'acétate de phenylmercure. Leur emploi conduit à la dispersion intégrale de ces produits par l'intermédiaire des eaux usées. Leur emploi est maintenant interdit dans les peintures marines du fait du danger potentiel représenté par leur diffusion dans l'eau (161).

2.4. - Industrie de la pâte à papier

Ces mêmes fongicides organo-mercuriels sont utilisés contre les moisissures des pulpes de la cellulose et des pâtes à papier. Traditionnellement citée comme une des principales sources de pollution mercurielle par ses eaux usées, cette industrie a remplacé les composés organiques du mercure par des composés plus dégradables tels les organo-soufrés. Il faut noter que les pays forestiers riches en papèterie tels la SUEDE et le CANADA, polluent en mercure leurs rivages maritimes et sont en même temps de gros consommateurs de poissons (234).

2.5. - Industrie pharmaceutique et amalgames dentaires

C'est essentiellement pour la fabrication d'antiseptiques que sont utilisés les dérivés mercuriels (Mercurochrome ^(R), Merceryl ^(R), Merphène ^(R)), les médications anti-siphylitiques et diurétiques (Novurit ^(R)), étant pratiquement abandonnées.

L'homme peut être directement contaminé après absorption par la peau de ces produits; de même l'usage de savons et crèmes utilisés comme agents dépigmentants chez les femmes de race noire (87) sont responsables d'intoxication par voie cutanée (biodure de mercure et chloramidure de mercure). Le mercure est utilisé en dentisterie pour des amalgames comprenant un mélange de mercure métallique avec un alliage à poids égal d'argent et d'étain, que l'on ne considère pas toxique pour les patients.

2.6. - Industrie électrique et mécanique

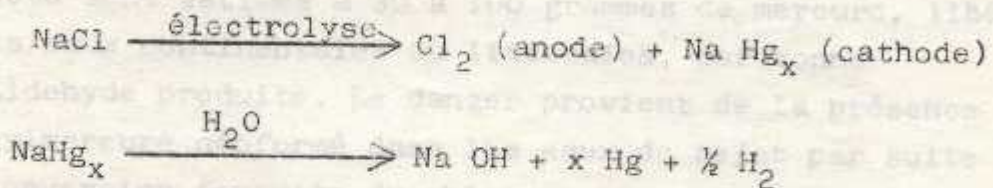
De par ses propriétés physico-chimiques intéressantes, le mercure métal est employé pour la fabrication de l'appareillage électrique et de mesure : tubes fluorescents, lampes à décharge, thermomètres, baromètres, manomètres, etc... (82). Le mercure sous forme d'oxyde, est utilisé pour la fabrication de piles.

Des procédés de recyclage existent pourtant qui pourraient diminuer notablement les pertes en mercure (162).

2.7. - Industrie chimique

- Electrolyse

C'est le procédé chloralkali qui permet la fabrication du chlore, de la soude et de l'eau de Javel par électrolyse du chlorure de sodium avec une cathode mobile en mercure, selon la réaction :



Le sodium qui s'amalgame avec le mercure à la cathode est converti en soude en présence d'eau, et le mercure libéré est recyclé dans la cellule (184). Cette industrie est certainement la plus grande consommatrice de mercure et c'est aussi l'une des plus polluantes. Lors des opérations, une certaine quantité de mercure que l'on estime à 250 g par tonne d'alcali produit, est rejetée dans l'atmosphère, dans les eaux usées et les produits formés, tels la soude, laquelle sert dans certaines industries alimentaires (hulleries, laiteries, neutralisant en conserverie, pelage chimique des fruits et tubercules). Il en résulte une contamination par le mercure des aliments ainsi préparés (175).

Des procédés de recyclage existent pourtant qui pourraient diminuer notablement les pertes en mercure (162).

2.9. - Industries non directement apparentées au mercure

Des activités industrielles qui n'ont pas de rapport direct avec le mercure, peuvent donner naissance à une libération

- Catalyse

Le mercure, sous forme de sulfate et de chlorure mercurique, est employé comme catalyseur dans l'industrie de transformation de l'acétylène pour la fabrication de chlorure de vinyle, d'acétate de vinyle et d'acétaldehyde.

Les rejets sont estimés à 30 à 100 grammes de mercure, libéré dans les eaux continentales ou littorales, par tonne d'acétaldehyde produite. Le danger provient de la présence de méthylmercure néoformé dans les eaux de rejet par suite de la conversion fortuite du chlorure mercurique en méthylmercure, en présence d'acide peracétique, entraînant la formation de radicaux méthyles dont l'énergie est suffisante pour rompre la liaison covalente X-Hg et former du méthylmercure (contamination de la baie de Minamata au JAPON) (220).

2.8. - Fabrication d'explosifs - Energie atomique

La fabrication d'amorces au fulminate de mercure contribue lors de leur utilisation, à la libération du mercure dans l'environnement.

Dans l'industrie nucléaire, le mercure est utilisé comme agent de transfert de chaleur, et son emploi risque de s'étendre du fait du développement de ce secteur.

2.9. - Industries non directement apparentées au mercure

Des activités industrielles qui n'ont pas de rapport direct avec le mercure, peuvent donner naissance à une libération

Ainsi les activités humaines et les émissions naturelles de mercure, tout aussi productrices que les précédentes, sinon plus, se traduisent par la présence de mercure sous diverses formes dans le milieu naturel : mercure métallique Hg^0 et minéral Hg^{2+} , méthylmercure $CH_3 Hg^+$ et divers composés organiques $R-Hg^+$.

Des échanges s'effectuent entre les 3 compartiments de l'écosphère : lithosphère, atmosphère et hydrosphère dont une grande partie du mercure présente, est absorbée par les matières en suspension et retenue par les sédiments.

Ceci est illustré par la figure 1, représentant les voies d'introduction et de déplacement du mercure dans le géocycle.



Fig. 1 : Cycle Global du Mercure Modifié par Bollett et al. (1975) (236)

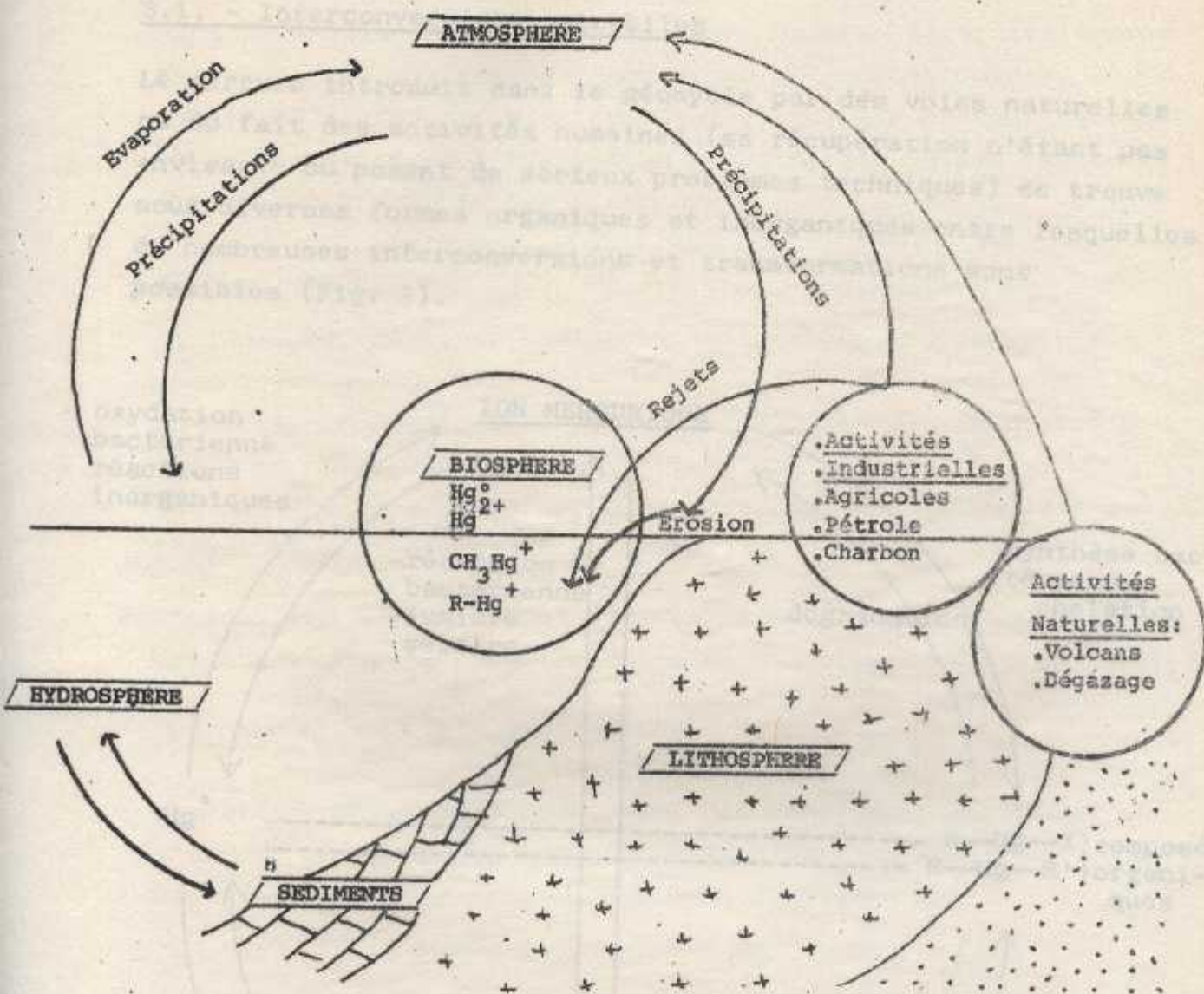


Fig.1 : Cycle Global du Mercure Modifié par Wollast et al: 1975 (236)

3 - TRANSFORMATION DU MERCURE DANS LES ECOSYSTEMES AQUATIQUES

3.1. - Interconversions naturelles

Le mercure introduit dans le géocycle par des voies naturelles ou du fait des activités humaines (sa récupération n'étant pas envisagée ou posant de sérieux problèmes techniques) se trouve sous diverses formes organiques et inorganiques entre lesquelles de nombreuses interconversions et transformations sont possibles (Fig. 2).

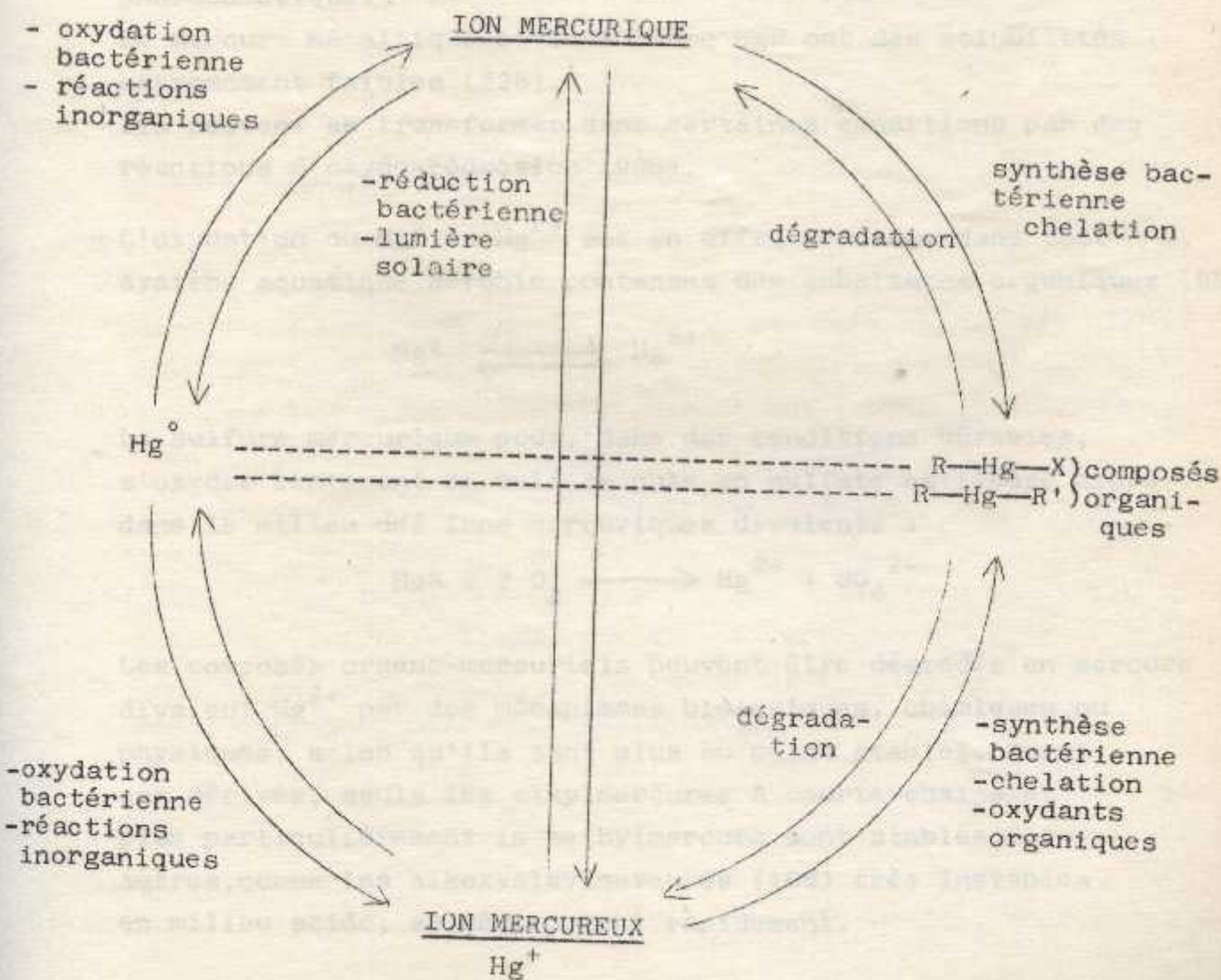


Fig. 2 : Variation d'états du mercure dans la biosphère en fonction de l'action des divers facteurs biogéochimiques

(GOLDWATER et STOPPFORD-1977) (85)

On peut considérer que les rejets mercuriels sont de deux groupes :

- Mercure inorganique

Mercure métallique Hg^0 (électrolyse, appareillage, traitement des minerais) et mercure inorganique Hg^{2+} (électrolyse, catalyse) y compris le sulfure métallique HgS pouvant parvenir dans l'eau lors de l'extraction des minerais ou par lessivage des sols à proximité des gisements.

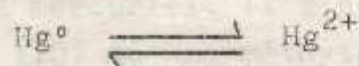
- Mercure organique

Agriculture, catalyse, peinture, pâte à papier, industrie pharmaceutique.

Le mercure métallique et le sulfure HgS ont des solubilités extrêmement faibles (226).

Ils peuvent se transformer dans certaines conditions par des réactions d'oxydo-réduction (225).

- L'oxydation du Hg^0 en Hg^{2+} est en effet possible dans tout système aquatique aérobie contenant des substances organiques (95).



- Le sulfure mercurique peut, dans des conditions aérobies, s'oxyder lentement en sulfite puis en sulfate et libère alors dans le milieu des ions mercuriques divalents :



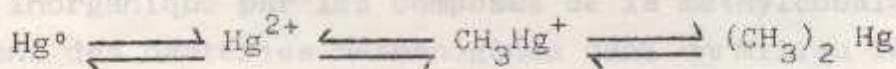
- Les composés organo-mercuriels peuvent être dégradés en mercure divalent Hg^{2+} par des mécanismes biologiques, chimiques ou physiques, selon qu'ils sont plus ou moins stables. Parmi ces dérivés, seuls les alkylmercures à courte chaîne et plus particulièrement le méthylmercure sont stables. Les autres, comme les alkoxyalkylmercures (108) très instables en milieu acide, se décomposent rapidement.

Une fois libérés, ces ions Hg^{2+} sont aptes à former une vaste gamme de complexes et chélates et à participer à des réactions chimiques ultérieures :

- complexes avec des oxydes de fer et de manganèse,
- formation de sulfures très peu solubles, en présence d'ions sulfurés (S^{2-}), réaction fréquente dans les environnements aquatiques anaérobies, constituant ainsi le facteur limitant de la méthylation (108),
- réduction en vapeur métallique Hg^0 par certaines bactéries du genre pseudomonas (74),
- méthylation du mercure en méthylmercure, phénomène fondamental en écotoxicologie (110).

3.2. - Biosynthèse du méthylmercure

WESTOO en 1966 (232) a montré que le méthylmercure était la forme prédominante du mercure chez le poisson quelle qu'ait été la nature du polluant mercuriel. Il a été démontré depuis par JENSEN et JERNELOV (109, 110) qu'une méthylation biologique du mercure a lieu dans les sédiments organiques d'eaux douces et côtières, par des bactéries benthiques selon la réaction:



Les ions CH_3Hg^+ formés, peuvent selon les conditions du milieu, se transformer éventuellement en diméthylmercure $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$ volatil. Ce composé est instable et se décompose dans l'atmosphère en méthane, éthane et mercure métallique (22).

Ces dix dernières années, un grand nombre de travaux (107, 164, 237, 239), ont concerné les mécanismes de production et de décomposition du méthylmercure. Il existerait d'ailleurs, selon certains auteurs (23), un équilibre entre ces deux mécanismes, équilibre

dépendant de l'activité microbienne, et qui expliquerait que dans les sédiments aquatiques, le rapport méthylmercure-mercure total ne soit que de 1 %, alors qu'il est de l'ordre de 50 à 100 % chez les poissons.

3.2.1. - Mécanismes théoriques de formation du méthylmercure

La méthylation du mercure requiert la présence d'un donneur de groupements méthyl. Ces molécules existent en grand nombre dans l'environnement naturel aquatique et l'alkylation du mercure peut alors se faire :

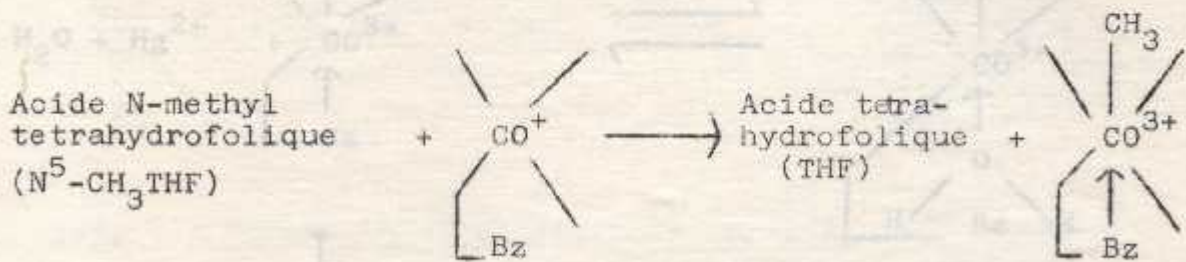
- soit par voie enzymatique en présence d'organismes bactériens,
- soit par une voie non enzymatique supposant la présence de nombreux facteurs, éventuellement réunis dans les conditions naturelles.

a) voie non enzymatique ou chimique :

Etudiée par un grand nombre de chercheurs, WOOD et Al. (237), IMURA et Al. (101), cette voie implique la méthylation du mercure inorganique par les composés de la méthylcobalamine que produisent des bactéries méthanogènes dans un milieu légèrement réducteur. Ceci a été mis en évidence par des expériences réalisées en laboratoire avec des extraits cellulaires de méthane bacterium Smeliansky mis en présence de méthylcobalamine ($B_{12}-CH_3$) et d'ATP. La méthylation se fait par transport non enzymatique du groupe méthyl de la méthylcobalamine à l'ion mercurique divalent.

Ce processus est strictement anaérobie.

Dans la Vitamine B₁₂, la variété Cobalt (I) est intéressante parce qu'elle peut être alkylée pour produire des dérivés alkyl B₁₂ stables comme la méthylcobalamine. Cette dernière est synthétisée dans les systèmes biologiques par réaction avec l'acide N-méthyl tetrahydrofolique, composé connu pour être un bon transporteur de groupes méthyl (Fig. 3).



(Bz = en général 5,6 diméthylbenzimidazole ou toute base susceptible de se coordonner avec l'atome de Cobalt)

Fig. 3 : Formation de la Méthylcobalamine



Fig. 4 : Mécanisme et cinétique de la réaction méthylcobalamine dépendante (BIDLEY et al., 1977) (198)

Cette méthylcobalamine en équilibre sous deux formes (a et b), réagit avec les ions mercuriques Hg^{2+} (la forme (a) réagissant 1000 fois plus vite que la forme (b)). Fig. 4

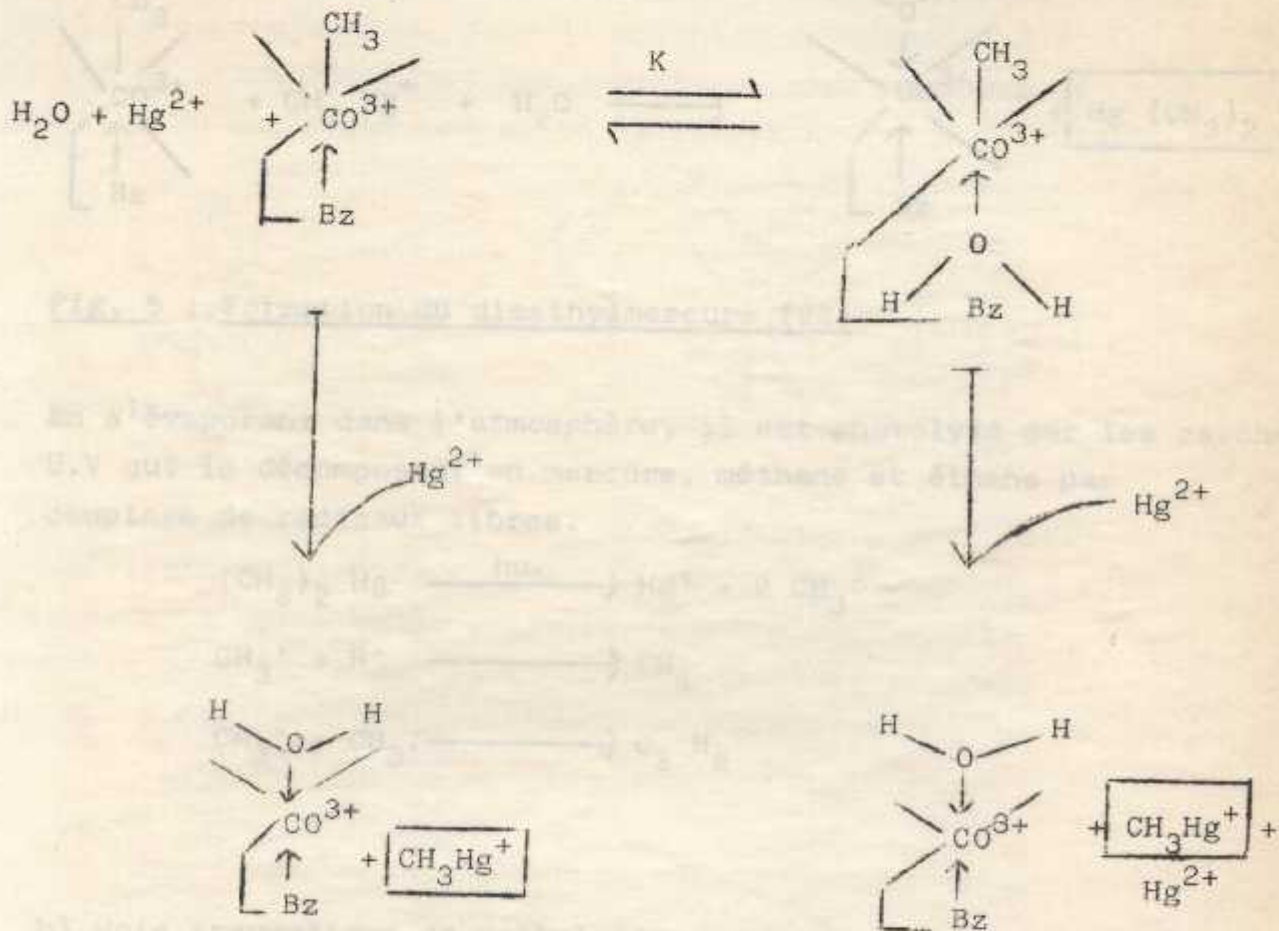


Fig. 4 : Mécanismes et cinétique de la réaction méthylcobalamine dépendante (RIDLEY et Al. -1977) (178)

Une autre réaction, 6000 fois plus lente vient s'ajouter à la précédente. C'est la combinaison de l'ion méthylmercure avec la méthylcobalamine qui aboutit au diméthylmercure. Fig. 5 :

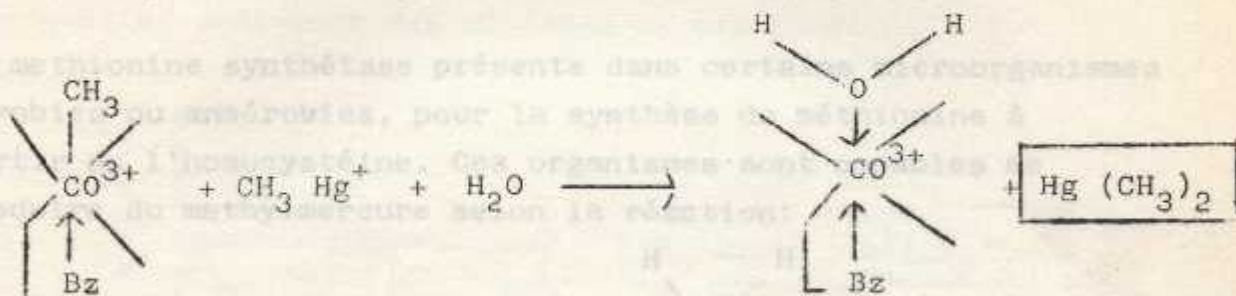
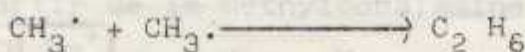
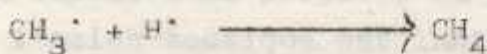
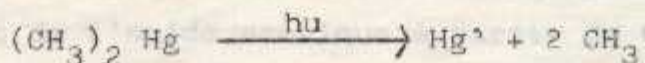


Fig. 5 : Formation du diméthylmercure (22)

En s'évaporant dans l'atmosphère, il est photolysé par les rayons U.V qui le décomposent en mercure, méthane et éthane par couplage de radicaux libres.



b) voie enzymatique de méthylation

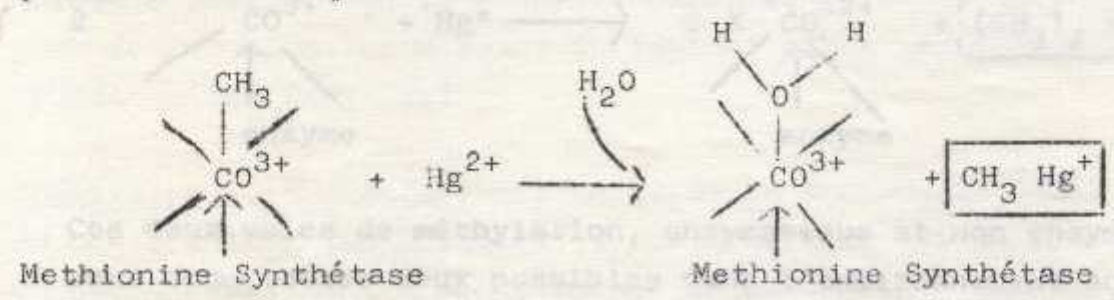
LANDNER en 1971 (127) a proposé un modèle de méthylation avec *Neurospora Crassa*, enzymatique et aérobie. Dans le métabolisme normal de cet organisme, la méthionine est synthétisée à partir de l'homocystéine grâce à la méthionine synthétase. En présence de Hg^{2+} , le mercure lié à l'homocystéine se trouve méthylié par les processus cellulaires normalement responsables de la formation de méthionine, et conduit à la formation d'homocystéine méthylmercuree.

La méthylcobalamine est régénérée grâce au N^5 méthyltétrahydrofolate

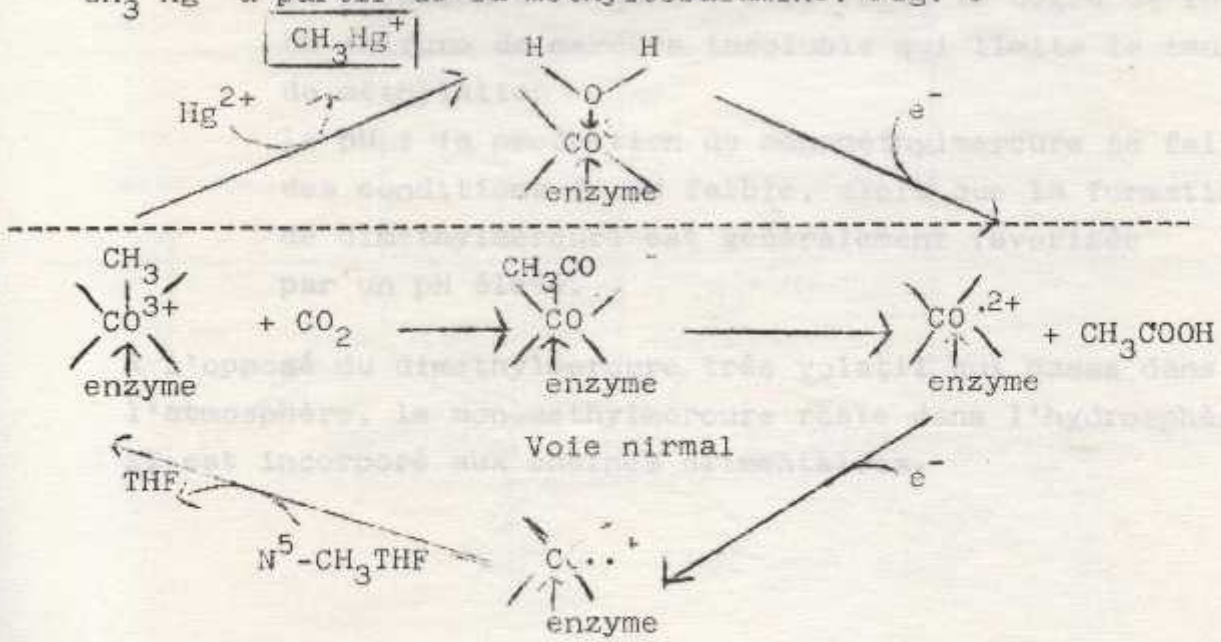
Fig. 5 : Voie de méthylation par l'acétate synthétase

WOOD en 1975 (238, 239) a proposé un certain nombre d'autres mécanismes enzymatiques de méthylation, méthyl B₁₂ dépendants, parmi lesquels :

- la methionine synthétase présente dans certains microorganismes aérobies ou anaérobies, pour la synthèse de méthionine à partir de l'homocystéine. Ces organismes sont capables de produire du methylmercure selon la réaction:

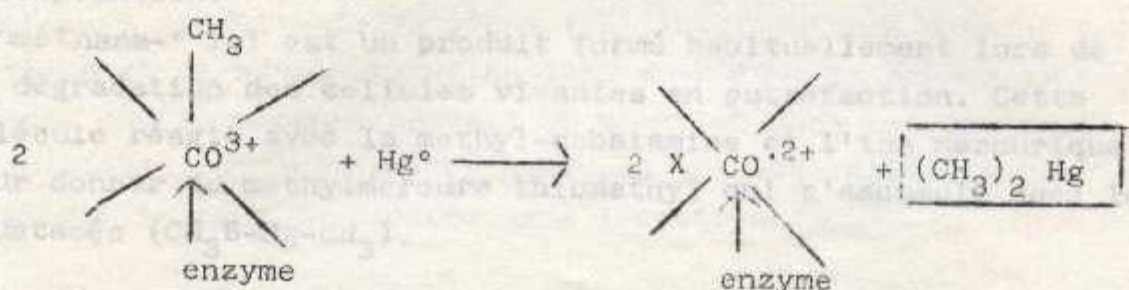


- l'acétate synthétase : certains microorganismes anaérobies synthétisant de l'acide acétique à partir du CO₂ grâce à cet enzyme, sont capables de produire du methylmercure. La synthèse de l'acide acétique est inhibée et il se forme du CH₃ Hg⁺ à partir de la methylcobalamine. Fig. 6



La méthylcobalamine est régénérée grâce au N⁵ méthyltétrahydrofolate
 Fig. 6 : Voie de méthylation par l'acétate synthétase

- la méthane synthétase : est impliquée également par WOOD comme producteur potentiel de méthylmercure. Cet enzyme est très fréquent dans tous les écosystèmes anaérobies tels que les sédiments des rivières et des lacs.



Ces deux voies de méthylation, enzymatique et non enzymatique, sont donc toutes deux possibles dans l'environnement aquatique, mais à la partie supérieure des sédiments et sur les matières organiques en suspension dans l'eau (110). En effet, les facteurs physico-chimiques influencent la méthylation :

- la température : une température élevée augmente la vitesse de méthylation
- la pression d'oxygène : elle régit le degré de formation du sulfure de mercure insoluble qui limite le taux de méthylation
- le pH : la production de monométhylmercure se fait dans des conditions de pH faible, alors que la formation de diméthylmercure est généralement favorisée par un pH élevé.

A l'opposé du diméthylmercure très volatil qui passe dans l'atmosphère, le monométhylmercure reste dans l'hydrosphère où il est incorporé aux chaînes alimentaires.

3.2.2. - Formation du methylmercure - thiomethyl

JENSEN et JERNELOV (108) ont montré que d'autres composés se forment à partir du monométhylmercure dans le poisson en décomposition.

Le méthane-thiol est un produit formé habituellement lors de la dégradation des cellules vivantes en putréfaction. Cette molécule réagit avec la methyl-cobalamine et l'ion mercurique pour donner du methylmercure thiomethyl qui s'accumule dans les crustacés ($\text{CH}_3\text{S-Hg-CH}_3$).

Conclusion : la figure 7 met en évidence l'accumulation biologique du mercure chez les poissons et les crustacés qui se traduit par un cycle permettant à ces composés de se déplacer dans la biosphère.

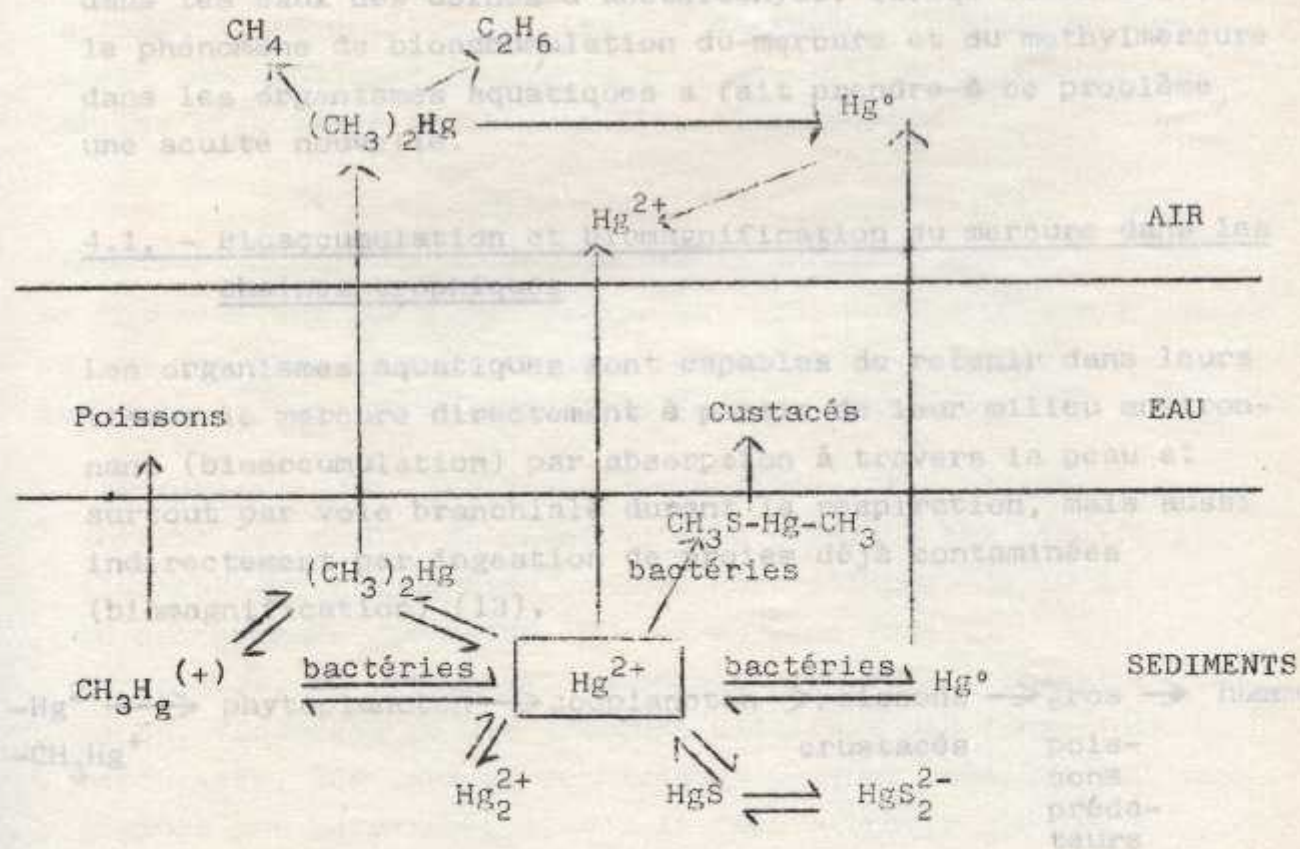


Fig. 7 : Cycle local du mercure (108)

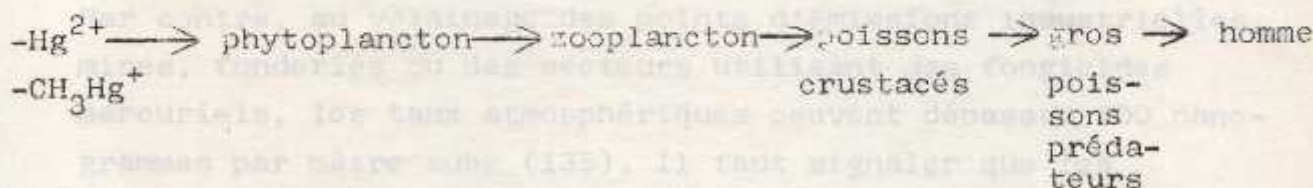
4 - CONCENTRATIONS ET EXPOSITIONS DANS L'ENVIRONNEMENT

Depuis les premiers épisodes d'intoxication dans la baie de Minamata chez des familles de pêcheurs se nourrissant exclusivement des produits de la pêche (121 intoxications dont 54 mortelles et 22 congénitales en 1953 au JAPON) et depuis la découverte que le mercure pouvait se méthyler dans les systèmes aquatiques, d'innombrables analyses ont été réalisées pour estimer le taux de mercure dans l'environnement.

En fait, il n'a pas encore été prouvé que le mercure pouvait se méthyler dans les organismes supérieurs et en particulier chez l'homme (146, 169) et la cause principale de la maladie de Minamata, provient en réalité du rejet du méthylmercure néoformé dans les eaux des usines d'acétaldehyde. Quoiqu'il en soit, le phénomène de bioaccumulation du mercure et du méthylmercure dans les organismes aquatiques a fait prendre à ce problème une acuité nouvelle.

4.1. - Bioaccumulation et biomagnification du mercure dans les chaînes trophiques

Les organismes aquatiques sont capables de retenir dans leurs tissus le mercure directement à partir de leur milieu environnant (bioaccumulation) par absorption à travers la peau et surtout par voie branchiale durant la respiration, mais aussi indirectement par ingestion de proies déjà contaminées (biomagnification) (13).



Pour le mercure mineral ajouté à raison de 0,015 ppm dans l'eau de mer (13), les facteurs de concentration varient de 100 à 3000 pour le phytoplancton et de 10 à 100 pour le poisson.

Pour le methylmercure, les facteurs de concentration sont environ 10 fois supérieurs à ceux du mercure minéral.

HANNERZ (93) a estimé que les facteurs de concentration du methylmercure pour la morue sont de 1000 à 2500.

Le methylmercure est en effet extrêmement liposoluble, et de ce fait, il constitue une forme diffusible qui peut facilement se concentrer dans les organismes (154).

Ces mécanismes de rétention du mercure dans les chaînes alimentaires font intervenir, outre le degré de contamination de l'eau et le temps d'exposition, le régime alimentaire, l'âge, donc le poids et la taille, et le métabolisme spécifique du poisson, ainsi que sa place dans la chaîne trophodynamique. La température de l'eau et le taux d'oxygène dissous ont également une influence au niveau de l'absorption du mercure par les organismes aquatiques (11, 147, 160).

4.2. - Teneurs en mercure dans l'environnement

De nombreux travaux (24, 32, 51, 98, 235) ont porté sur l'estimation des taux de mercure dans les zones non polluées et dans les zones à très forte industrialisation (tableau II).

- Atmosphère : dans les zones non polluées, la concentration du mercure est faible au point qu'elle n'influe pas significativement sur l'apport du mercure chez l'homme, de 10 à 20 nanogrammes par mètre cube en moyenne (235). Par contre, au voisinage des points d'émissions industrielles, mines, fonderies ou des secteurs utilisant des fongicides mercuriels, les taux atmosphériques peuvent dépasser 600 nanogrammes par mètre cube (135). Il faut signaler que les

activités industrielles de l'homme contribuent pour 25 à 30 % du mercure libéré dans l'atmosphère (97, 119, 221).

Pour ce qui est des expositions professionnelles, des taux atmosphériques dans les lieux de travail de 5 milligrammes par mètre cube (C.M.A=0,05 milligrammes par mètre cube - U.S.A) peuvent être retrouvés dans l'industrie minière ou les usines de composés chloroalcalins (198).

- Eau : dans les masses d'eau douce non contaminées (transfert par les pluies), la teneur en mercure est inférieure à 0,2 microgramme/litre (0,2 ppb) (54).

Dans les zones industrialisées, les taux de mercure dans les rivières sont estimés à 1 microgramme/l (1 ppb) (235).

Dans l'eau de mer, de nombreux auteurs (24, 116, 129) considèrent comme normale une valeur de 0,3 microgramme/litre (0,3 ppb) avec une fourchette de 0,01 à 2 microgrammes/litre.

Dans les zones polluées, des concentrations supérieures ont été produites par suite d'une contamination locale comme ce fut le cas dans la baie de Minamata (99). Ainsi la charge en mercure est très localisée à certaines régions où la pollution marine est élevée (Océan Pacifique, Mer du Japon, Baltique, Adriatique, Méditerranée) (12, 48, 207).

* Sédiments marins : étape essentielle du géocycle du mercure
ils renferment des taux moyens de l'ordre de 0,05 à 0,5 ug/l (241)

		<u>Teneur en mercure</u>
Atmosphère	- au-dessus des Océans	0,5 à 1 ng/m ³
	- au-dessus des continents	10 à 20 ng/m ³
Hydrosphère	- Océans	0,01 à 2 ug/l
	- Pluies	0,05 à 2 ug/l
	- Eaux de surface	0,01 à 2 ug/l
	- Eaux souterraines	0,01 ug/l
Lithosphère	- Sédiments	0,05 à 0,5 ug/l
	- Roches	0,02 à 0,5 ug/l

Tableau II : Teneurs naturelles en mercure dans l'environnement

* Poissons : la concentration en mercure chez les poissons s'est révélée très variable. Les facteurs responsables de ces variations ne sont pas tous élucidés, mais on constate (117) que les taux les plus élevés s'observent habituellement chez les gros poissons carnivores, se trouvant en bout de la chaîne alimentaire (thonidés, squalidés).
Les taux de mercure chez la plupart des espèces (24, 60) sont inférieurs à 500 ug/kg (0,5 ppm). Chez d'autres espèces (thon), les valeurs sont supérieures, de 0,2 ppm à plus de 1 ppm.

Dans les zones contaminées, le taux de mercure dans le poisson varie de 0,2 à 5 ppm, et dans les secteurs où l'eau est fortement polluée, jusqu'à 20 ppm (209) (poissons ingérés par les victimes japonaises).

La Food and Drug Administration (60) a fixé un niveau de sécurité pour le mercure dans le poisson à 0,5 ppm. Mais ce niveau varie selon le pays : 1 ppm en SUEDE et au JAPON, 0,5 ppm dans la plupart des pays avec une tolérance de 0,7 ppm pour certaines espèces dont les teneurs normales sont plus élevées. Le méthylmercure représente la forme prédominante du mercure chez le poisson et le danger vient de ce qu'il est concentré dans sa partie comestible.

	- Diverses espèces	Japon (Sero)	0,5 0,14
Eaux contaminées	- Hareng	Suède (Baltique)	1,39
	- Morue	D.B. (Tangier)	1,20
	- Morue	Suède (Baltique)	1,29
	- Carrelet	Suède (Grosund)	2,10
	- Diverses espèces	Japon (Miyazaki)	10 à 20

Tableau III : Teneur en mercure dans quelques espèces de poissons

C.M.A : 0,5 ppm	Nom	Origine	Teneur moyenne en mercure ug/g (ppm)
Eaux non contami- nées	- Maquereau	France (Atlantique)	0,08
	- Merlan	France (Méditerranée)	0,20
	- Bogue	Italie (Adriatique)	0,14
	- Mulet	Italie (Méditerranée)	0,5
	- Diverses espèces	Japon (Seto)	0,14
Eaux contami- nées	- Hareng	Suède (Baltique)	1,39
	- Morue	G.B (Tamise)	1,20
	- Morue	Suède (Baltique)	1,29
	- Carrelet	Suède (Oresund)	3,10
	- Diverses espèces	Japon (Minamata)	10 à 20

Le Comité mixte FAO/OMS des experts des activités alimentaires (60).

Tableau III : Teneur en mercure dans quelques espèces de poissons (88)

personne dont pas plus de 0,2 mg par jour de méthylmercure.

- * Autres denrées alimentaires : les résidus de mercure dans les céréales, la farine, le pain et les oeufs sont considérés comme inférieurs à 60 ug/kg (0,06 ppm) (200, 234).

Lors de l'épidémie survenue en IRAK en 1971-1972 (14) à la suite de l'utilisation de graines de semences traitées au méthylmercure dicyandiamide et utilisées pour la fabrication de pain (459 décès sur les 6530 personnes hospitalisées), la teneur du blé en méthylmercure était de l'ordre de 7,9 ppm.

1.3. - Biotransformation

Ainsi, il a paru essentiel de fixer des valeurs critiques soit chez l'homme, soit dans sa nourriture, valeurs au-dessus desquelles pourraient se déclarer les premiers symptômes.

On estime donc à 30 microgrammes par jour l'apport en mercure (inhalé, eau de boisson, aliments) pour la population non exposée (233). Toutefois, certains sous groupes étant plus exposés que d'autres par une consommation importante de poissons, il paraît plus significatif de raisonner sur une ration hebdomadaire.

Le Comité mixte FAO/OMS des experts des additifs alimentaires (60), a fixé en 1972 et maintenu en 1978, une dose hebdomadaire tolérable temporaire (DHTT) de 0,3 mg de mercure total par personne dont pas plus de 0,2 mg sous forme de méthylmercure.

C H A P I T R E III

METABOLISME DU MERCURE**METABOLISME DU MERCURE**

La toxicité du mercure dépend de la forme chimique et de la voie d'exposition. En effet, même si ces dérivés possèdent environ la même toxicité d'organes (effet contact - MERCURE MINERAL tout dosé dans l'organe), la toxicité est due à l'inégalité d'absorption.

1 - MERCURE MINERAL

- Les cap 1.1. - Absorption
 études 1.2. - Transport
 1.3. - Biotransformation
 1.4. - Stockage
 1.5. - Excrétion

- L'inhalation est la voie la plus importante de l'apport de vapeurs de mercure élémentaire. Les vapeurs de mercure

2 - MERCURE ORGANIQUE

de mercure sont retenues dans la proportion de 75 à 85 %

- 2.1. - Dérivés arylés
 2.2. - Méthylmercure
- Quand les dérivés organiques du mercure sont sous forme de particules, les dérivés du mercure organique sont retenus dans les voies respiratoires supérieures et les dérivés inorganiques sont déposés dans l'appareil respiratoire.

- par ingestion, l'absorption des dérivés minéraux est faible et ne dépasse que rarement 20 % de la dose ingérée, le restant étant excréte dans les fèces (72). Lorsque le mercure est lié aux groupements thiols des protéines comme c'est le cas dans les aliments, il ne semble pas qu'il y ait une grande différence au point de vue d'absorption du toxique, ceci serait dû à la présence de complexes chélatés formés au contact des liquides gastriques (42).

METABOLISME DU MERCURE

La toxicité du mercure et de ses composés dépend de la forme chimique et de la voie d'entrée. En effet, même si ces dérivés possèdent environ la même toxicité d'organes (effet comparable pour un même taux dosé dans l'organe), la toxicité est différente en raison de l'inégalité d'absorption.

Les capacités d'absorption sont donc prépondérantes dans les études de toxicité.

1 - MERCURE MINERAL

=====

1.1. - Absorption

- l'inhalation est la voie la plus importante de l'apport de vapeurs de mercure élémentaire. Les vapeurs de mercure diffusent rapidement et sont retenues dans la proportion de 75 à 85 % (122).
Quand ils se trouvent à l'état de particules, les dérivés du mercure suivent les lois physiques générales auxquelles obéissent les dépôts dans l'appareil respiratoire.
- par ingestion, l'absorption des dérivés minéraux est faible et ne dépasse que rarement 20 % de la dose ingérée, le restant étant excrété dans les fèces (72). Lorsque le mercure est lié aux groupements thiols des protéines comme c'est le cas dans les aliments, il ne semble pas qu'il y ait une grande différence au point de vue absorption du toxique, ceci serait dû à la présence des complexes chlorés formés au contact des liquides gastriques (42).

rapidement oxydés par les catalases érythrocytaires en un mercureux (143).

- par voie cutanée, les dérivés minéraux ont un taux de pénétration variable avec l'excipient utilisé et le type de composé. D'une façon générale, le taux de pénétration doit être considéré comme important (72).
- les barrières méningées et placentaires ne permettent que difficilement le passage du mercure minéral. Les fonctions du système nerveux central et le développement embryonnaire sont donc en principe peu affectés. Pourtant quelques réserves sont à faire en ce qui concerne la vapeur de mercure élémentaire. En effet, d'après CLARKSON (44), l'apport au fœtus est 10 à 40 fois plus élevé après exposition à la vapeur de mercure qu'après exposition aux sels inorganiques. De même, seule une infime partie de la vapeur de mercure inhalée passe la barrière hémoméningée, où elle est secondairement oxydée (143) et s'accumule, ne pouvant plus repasser dans la circulation. Mais l'exposition chronique va permettre un lent processus d'accumulation qui détermine l'apparition d'une atteinte nerveuse centrale (138, 145). Dans ce cas particulier, c'est bien plus la durée de l'exposition aux vapeurs de mercure que son intensité qui provoque un lent phénomène d'accumulation du métal au niveau cérébral (10, 18).

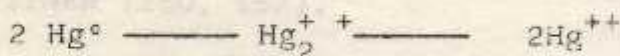
1.2. - Transport

Une fois absorbés, les ions mercuriques Hg^{2+} forment des complexes avec les protéines plasmatiques, et leur fixation aux membranes et à l'hémoglobine des globules rouges se fait à des taux de 25 à 31 % seulement (123).

Dans le cas d'inhalation de vapeurs de mercure, le métal est rapidement oxydé par les catalases erythrocytaires en ion mercurique (143).

1.3. - Biotransformation

Les effets toxiques de toutes les formes de mercure sont liées à la formation de mercure ionisé, le mercure élémentaire étant incapable de former une liaison chimique. Les transformations tendent à l'oxydation aussi bien du Hg^0 que des sels mercurieux Hg_2^{2+} , en sels mercuriques selon la réaction.



1.4. - Stockage

Oxydé en Hg^{2+} responsable des effets toxiques, le mercure ne repassera que difficilement les différentes membranes, et sera fixé sur les groupements SH intracellulaires.

Les lieux de stockage préférentiels des sels mercuriques sont les reins, surtout dans les cellules du tubule proximal où il s'accumule dans les lysosomes (69, 173).

Dans le rein, le dépôt de mercure inorganique est un phénomène partiellement actif; il existe à l'état normal, une protéine bloquant le mercure et l'empêchant d'agir, la métallothionéine. La toxicité du mercure n'apparaît que lorsqu'elle est saturée et son taux augmente de 5 à 6 fois en cas d'intoxication chronique (173, 193).

Le foie, les muscles, les poumons, la peau et les phanères en fixent également une certaine quantité. Le système nerveux central est le siège d'une fixation lente, notamment le cervelet.

Ainsi, le mercure fixé par les protéines plasmatiques et erythrocytaires est échangé au niveau des protéines cellulaires à forte affinité métallique, en particulier au niveau du foie et d'une métalloprotéine du rein. Le temps de demi-vie biologique du mercure minéral est de 42 jours selon RAHOLA et MIETTINEN (150, 152).

Selon FRIBERG et VOSTAL (73), cette période biologique serait de 60 jours. La rétention du mercure minéral est dans tous les cas très importante, et il existe un risque grave d'accumulation du toxique en cas d'exposition chronique.

1.5. - Excrétion

- la voie digestive par excrétion biliaire (77, 151) et salivaire est importante dans l'élimination du mercure sous forme de mercure métal.

- la voie urinaire participe également à l'élimination du mercure par réabsorption et sécrétion tubulaire (62).

PIOTROWSKY et Al. (174) ont montré qu'il y avait une forte variation de l'excrétion urinaire du mercure entre individu.

Les demi-vies biologiques du mercure chez l'homme donnent à penser qu'un ouvrier exposé à une concentration moyenne constante du mercure dans son environnement professionnel

ne parviendrait à un état d'équilibre qu'au bout d'un an environ.

Chez des sujets non exposés, l'élimination urinaire du mercure est inférieure à 10 microgrammes par litre.

- la voie pulmonaire ne participe à l'élimination que pour des taux de 10 à 15 %.
- les cheveux : la concentration en mercure dans les cheveux est de 250 à 300 fois plus élevée que dans le sang. La kératine se comporte ainsi comme protéine d'élimination car elle contient un grand nombre de groupements thiols qui sont des sites de fixation pour les ions mercuriques. Pénétrant dans le cheveu par le capillaire sanguin, ces ions sont fixés et concentrés par la kératine. La croissance du cheveu varie de 0,75 à 1,35 cm par mois et ressemble à un procédé d'extrusion, le cheveu poussant à partir de la base.
Chez les sujets normaux, les concentrations sont en général inférieures à 5 ppm et elles dépassent rapidement cette valeur chez les sujets exposés (59).
- la sueur : selon des observations récentes (133), l'élimination par la sueur serait assez importante pour mériter d'être prise en considération chez les ouvriers exposés à la vapeur de mercure.

Ainsi, le fait essentiel pour les dérivés minéraux du mercure est une série de phénomènes d'absorption par la muqueuse digestive (15 %) suivie d'absorption générale par la voie sanguine et de réexcrétion dans la lumière digestive par la salive, le suc pancréatique, la bile, les cellules de desquamation intestinale (13 %) jusqu'à l'excrétion fécale.

Ces résultats sont contradictoires avec ceux d'autres auteurs (203) qui ont montré une absorption moins importante et une excrétion plus rapide de ce méthylmercure "protéique".

par voie cutanée : les organo-mercuriels sont des composés liposolubles passant rapidement à travers la peau.

2 - MERCURE ORGANIQUE

=====

2.1. - Les dérivés arylés

du mercure (phenylmercure) et alkoxyalkylés (méthoxyméthylés) sont absorbés partiellement par la muqueuse digestive, puis sont convertis en grande partie en dérivés inorganiques dans l'intestin, dont ils suivent ensuite le métabolisme.

2.2. - Le méthylmercure

- l'absorption : l'absorption par inhalation des monoalkoylemercures doit être forte à en juger par les incidents d'intoxication résultant d'expositions professionnelles aux fongicides organo-mercuriels. Le diméthylmercure a le même pouvoir de diffusion : 50 à 80 % du diméthylmercure inhalé est retenu chez la souris en moins de 45 secondes (51).
- . par ingestion : le méthylmercure est absorbé quantitativement durant son passage dans le tractus digestif (83) et l'estomac serait le siège majeur de l'absorption du toxique (42,186). Certains travaux sur des volontaires (151) et sur des chats (39) ont analysé la biodisponibilité du méthylmercure selon qu'il est administré seul ou lié aux protéines dans la partie comestible du poisson. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre l'absorption du méthylmercure pur ou sous forme de complexe protéinique. Ces résultats sont contradictoires avec ceux d'autres auteurs (203) qui ont montré une absorption moins importante et une excrétion plus rapide de ce méthylmercure "protéinique".
- . par voie cutanée : les organo-mercuriels sont des composés liposolubles passant rapidement à travers la peau.

- transport : il est transporté une fois absorbé, par le sang où il s'accumule préférentiellement dans les globules rouges. Les concentrations globulaires sont 7 à 8 fois supérieures aux concentrations plasmatiques (8) chez l'homme. Dans les erythrocytes, le méthylmercure est transporté par une substance de bas poids moléculaire probablement le glutathion (156).
- biotransformation : le méthylmercure possède une liaison C-Hg très stable lui permettant de résister à presque toutes les attaques des processus métaboliques (158). Il peut être transformé en mercure minéral à des taux variables selon les organes. Ainsi, chez les rats soumis à des doses de méthylmercure (20), le mercure retrouvé dans les organes demeure sous forme méthylée pour 97 % dans le cerveau, 92 % dans le foie, 70 % dans le rein. La déméthylation correspond à un double phénomène physique et enzymatique. La perte des groupes organiques est plus marquée au niveau du rein (30 % du mercure organique retrouvé dans le rein est fixé sous forme métallique), malheureusement plus sensible à la forme métallique qu'organique.
- stockage : extrêmement diffusible, le méthylmercure est plus uniformément réparti dans l'organisme que les composés minéraux. De plus, il traverse facilement, et sous sa forme originelle, les barrières méningées et placentaires; il se fixe alors au niveau du système nerveux central et du foetus où il crée des dommages souvent irréversibles (70). A minamata, 70 cas d'encéphalopathies irréversibles ont été observées chez des nourrissons ne mangeant pas de poisson, et dont les mères n'avaient même pas eu de troubles cliniques (94).

Au cours de l'épidémie irakienne, des taux sanguins de mercure chez le fœtus 20 à 30 fois plus élevés que chez la mère, ont été retrouvés (8, 115). Ce passage placentaire peut être représenté de la manière suivante (43, 177) :

mercure minéral < vapeur de mercure < arylmercure < alkylmercure

- . le demi-temps d'épuration chez l'homme du méthylmercure étudié par ABERG (2) et MIETTINEN (150) est de 70 à 74 jours. Selon d'autres auteurs (6), il peut varier de 35 à 189 jours selon les individus. Cette période biologique est beaucoup plus longue chez les poissons, de 500 à 1000 jours.
- . les concentrations retrouvées dans les organes sont environ 10 % du méthylmercure dans le cerveau, et de 50 % dans le foie. Des concentrations relativement fortes sont retrouvées aussi dans les reins. De très faibles quantités sont retrouvées dans le tissu adipeux (90) ce qui amène certains auteurs (16) à la conclusion que la rétention du mercure dans l'organisme n'est pas due à sa grande liposubilité mais à son transport important par des composés sulfhydrilés notamment des acides aminés.
- excrétion : le méthylmercure est principalement excrété par la bile, la majeure partie formant un complexe avec la cystéine (210); le complexe méthylmercure-cystéine est ensuite totalement et rapidement réabsorbé au niveau de l'intestin grêle (159). Ceci a fait suggérer par CLARKSON (45) l'utilisation de résines synthétiques dans le traitement des intoxications pour arrêter le composé dans les intestins et empêcher qu'il ne recircule.

. l'excrétion urinaire joue un rôle mineur, moins de 10 % de l'élimination, le méthylmercure étant fortement lié aux hématies. C'est pour cette raison qu'il ne s'est pas révélé de corrélation entre le mercure total urinaire et sanguin chez les personnes fortement exposés au méthylmercure (BAKIR-1973) (14).

L'urine contient le mercure essentiellement sous forme minérale.

. les cheveux : les taux sont en général très élevés, mais n'apparaissent que 40 jours environ après le début de la contamination. La kératine constitue, ici aussi, un très bon site de fixation des ions $\text{CH}_3 \text{Hg}^+$.

Lors de l'épidémie irakienne de 1971-1972, les concentrations trouvées dans les cheveux des sujets intoxiqués se sont révélées proportionnelles à celles du sang total (6).

A Minamata, des taux de 528 ppm ont été retrouvés dans les cheveux des personnes intoxiquées (240).

. le lait : on a signalé la présence de mercure dans le lait des femmes exposées au méthylmercure par la consommation de poisson (196) et de pain contaminé par des fongicides au méthylmercure (14).

Le mercure total retrouvé dans le lait, est formé de 2 fractions identifiées comme étant du mercure inorganique à 40 % et du méthylmercure à 60 %, ce qui expose par contrecoup la santé du nourrisson.

C H A P I T R E IV

MODE D'ACTION TOXIQUE

1 - MECANISMES BIOCHIMIQUES

2 - CONSEQUENCES LESIONNELLES

2.1. - Lésions rénales

2.2. - Lésions neurologiques

2.3. - Effets subcellulaires et moléculaires

3 - MODIFICATION DES EFFETS PATHOLOGIQUES DU MERCURE

MODE D'ACTION TOXIQUE : BASES BIOCHIMIQUES ET PHYSIO-
PATHOLOGIQUES

L'affinité du mercure, sous forme ionisée pour les groupements thiols des protéines et autres molécules biologiques, est connue (43).

Ainsi que le souligne ROTHSTEIN (181) "Bien que l'affinité des composés mercuriels soit hautement spécifique pour les groupements sulfhydriles, elle ne l'est nullement quant aux protéines. Presque toutes celles-ci contiennent des groupements SH qui réagissent avec les métaux. En outre, la plupart des fonctions où interviennent les protéines peuvent être perturbées par les composés mercuriels".

Autrement dit, les dérivés mercuriels sont pour les enzymes des toxiques puissants mais non spécifiques. Le mercure inflige des dommages cellulaires là où il s'accumule et atteint une concentration suffisante. Les effets pathologiques dans les cellules et tissus varient d'un organe à un autre en fonction du taux de mercure dans l'organe, de la forme chimique et du métabolisme du composé, de la durée de l'exposition, etc...

Ainsi, les composés inorganiques sont à prédominance rénale toxique car ils sont évidemment accumulés par le rein, et les composés du méthylmercure sont neurotoxiques, s'accumulant au niveau des ganglions spinaux (201) sites des lésions nerveuses périphériques.

L'interaction du mercure avec les enzymes, les protéines et les aminoacides a été étudiée par des nombreux auteurs (134,222,227).

pouvant entraîner des aberrations chromosomiques et des atteintes congénitales (observées après ingestion de poisson contaminé) (135).

1 - MECANISMES BIOCHIMIQUES

=====

Les perturbations se situent : se traduire par :

- Au niveau des systèmes enzymatiques :
 - . de la production énergétique cellulaire : le mercure inhibe l'entrée du glucose, bloque la phosphoglucose isomérase sérique. Il inhibe l'entrée de phosphates dans les mitochondries et bloque la glutathion-réductase (202).
 - . des systèmes de transport des cellules du tubule proximal : il inhibe l'échange sodium et potassium dans la cellule avec blocage de l'ATPase membranaire (227).
 - . des phosphatases alcalines des cellules tubulaires proximales des reins (36).
- Au niveau du métabolisme des lipoprotéines membranaires :
 - . de la membrane cytoplasmique, en altérant son électronégativité et les phénomènes de tension superficielle (28, 189).
 - . de la membrane lysosomiale, laissant échapper des enzymes protéolytiques qui exercent des dommages sur les protéines cytoplasmiques, aboutissant à la nécrose cellulaire (172).
- Au niveau des acides desoxyribonucléiques :
 - . le méthylmercure provoque une dénaturation bihélicoïdale.
 - . des associations réversibles avec les bases (Adénine, Thymine) pouvant amener des aberrations chromosomiques et des atteintes congénitales (observées après ingestion de poisson contaminé) (195).

2 - CONSEQUENCES LESIONNELLES

Toutes ces perturbations vont se traduire par :

2.1. - des lésions rénales

Les effets produits sur le rein par le mercure inorganique et les composés méthylés sont similaires. Le tubule proximal est le plus sensible à l'action du mercure et les lésions sont essentiellement cytotoxiques (172). L'ion mercure est rapidement fixé par l'épithélium cellulaire dont le cytoplasme devient acido-ophile et subit une rétention d'eau avec gonflement dans la lumière tubulaire. Des études histologiques et biochimiques (36) ont montré une altération des enzymes mitochondriaux tels la monoaminoxydase, les cytochromes oxydases, provoquée aussi bien par le mercure inorganique (136, 242) que par le mercure organique (36, 70) avec également une augmentation du nombre de lysosomes dans les cellules épithéliales du tubule proximal (172).

D'autres enzymes cellulaires sont également perturbés : la glucose 6 phosphatase, les phosphatases alcalines, etc..., tout ceci se traduit essentiellement par une nécrose tubulaire (69).

Outre l'atteinte tubulaire, les sels mercuriques dans certaines intoxications professionnelles ou thérapeutiques (15, 132), sont responsables de glomérulopathies à dépôts d'origine auto-immune (52, 53).

Le mécanisme lésionnel de l'atteinte rénale tubulaire est schématisé dans la figure 5, schéma proposé par CHANG LW (38).

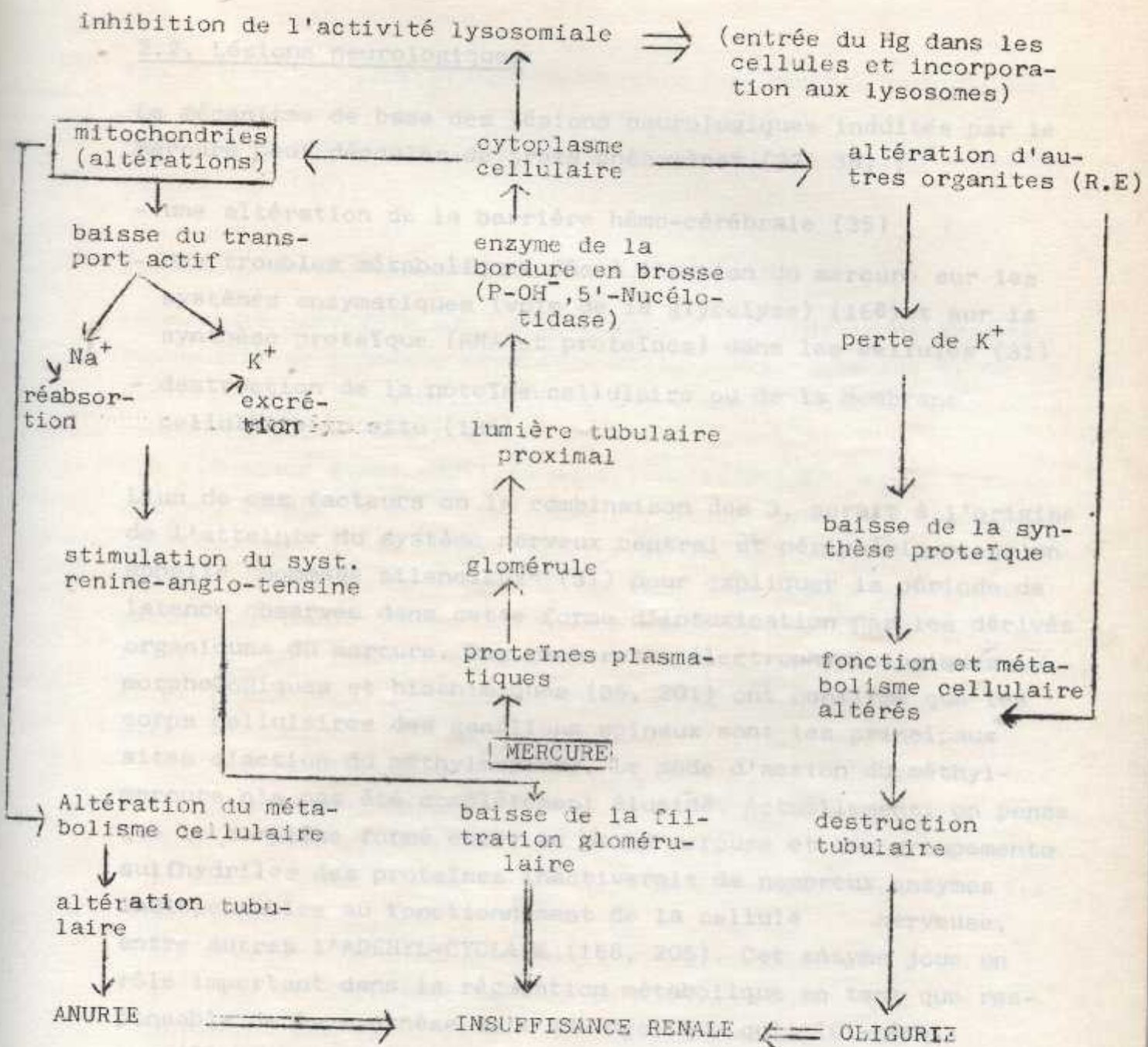


Fig. 5 : Mécanisme physiopathologique des lésions rénales

(d'après CHANG LW) (38)

2.2. Lésions neurologiques

Le mécanisme de base des lésions neurologiques induites par le mercure peut découler de trois phénomènes (37, 38) :

- une altération de la barrière hémocérébrale (35)
- des troubles métaboliques dus à l'action du mercure sur les systèmes enzymatiques (voie de la glycolyse) (168) et sur la synthèse protéique (RNA et protéines) dans les cellules (31)
- destruction de la protéine cellulaire ou de la membrane cellulaire in situ (185).

L'un de ces facteurs ou la combinaison des 3, serait à l'origine de l'atteinte du système nerveux central et périphérique, qu'on appelle "dommage silencieux" (31) pour expliquer la période de latence observée dans cette forme d'intoxication par les dérivés organiques du mercure. Des recherches électrophysiologiques, morphologiques et biochimiques (35, 201) ont confirmé que les corps cellulaires des ganglions spinaux sont les principaux sites d'action du méthylmercure. Le mode d'action du méthylmercure n'a pas été complètement élucidé. Actuellement, on pense que le complexe formé entre le méthylmercure et les groupements sulfhydriles des protéines inactiverait de nombreux enzymes indispensables au fonctionnement de la cellule nerveuse, entre autres l'ADENYL-CYCLASE (168, 205). Cet enzyme joue un rôle important dans la régulation métabolique en tant que responsable de la synthèse de l'AMP Cyclique qui, lui-même, contrôle le taux de glucose sanguin.

Au niveau de la membrane de la cellule nerveuse, le méthylmercure s'accumule dans les lipides. Il réagit avec un groupe de phospholipides propres aux cellules nerveuses, les plasmalogènes, dont il catalyse l'hydrolyse, et libère des aldehydes à longue chaîne (188). Cette libération affaiblit la structure membranaire et favorise la lyse cellulaire (185).

Les effets toxiques du diméthylmercure sur l'animal reproduisent les observations faites sur l'homme, c'est à dire perte très importante d'éléments cellulaires du cervelet chez les animaux supérieurs (49).

2.3. - Effets subcellulaires et moléculaires

Le mercure interfère avec l'élaboration structurale et le fonctionnement de nombreux organites cellulaires, tels les mitochondries, le lysosome, le réticulum endoplasmique et donc les ribosomes qui y sont fixés.

Les ribosomes étant modifiés dans leur structure, il en résulte des modifications de la synthèse protéique, donc de l'expression génétique. Il a été montré (197, 223) que les dérivés mercuriels étaient capables, in vitro, de se fixer aux acides nucléiques particulièrement l'ADN. Ces interactions avec l'ADN, porteur de l'information génétique peuvent se traduire par des altérations de la duplication, de la transcription et de la traduction de cette information et induire ainsi :

- des aberrations chromosomiques: le méthylmercure produit des effets "colchicine like", avec des altérations de la formation du fuseau et une répartition aberrante des chromosomes au sein des cellules filles.

Ces aberrations chromosomiques pourraient même se produire à des taux relativement faibles de méthylmercure (63). L'augmentation des cassures de chromosomes observées dans les cultures de leucocytes (113, 195) semble être en corrélation avec les taux sanguins de mercure.

On ignore cependant l'importance de ces observations pour l'homme, toutes ces données ayant été obtenues expérimentalement.

- les malformations congénitales : proviennent du fait que le méthylmercure traverse la barrière placentaire.

Les stades précoces de l'embryogénèse ne sont pas touchés. Seuls les nouveaux nés soumis à une exposition transplacentaire au méthylmercure entre le 6^e et le 8^e mois de leur vie foetale présentent des perturbations du développement cérébral moteur ou sensoriel (115).

Les études épidémiologiques menées au JAPON (212) ont montré que l'organo-génèse n'est pas atteinte (le nouveau né paraît normal à la naissance), mais la maturation du cerveau est bloquée (réduction de poids, hémisphères cérébraux hypotrophés, etc...). Quand les lésions cérébrales se développent, il apparaît des désordres moteurs et sensoriels (94) accompagnés de retard mental et d'atrophies musculaires, comme il s'en est produit à Minamata (163) et en Irak (7, 8).

3 - MODIFICATIONS DES EFFETS PATHOLOGIQUES DU MERCURE

- Effet protecteur du Sélénium :

Plusieurs revues ont été consacrées aux interactions mercure-sélénium (79, 166, 167), l'antagonisme biologique entre le sélénium et le mercure étant un problème relativement récent. De nombreux travaux réalisés sur des animaux nourris avec un régime en méthylmercure (5 à 30 ppm) et en sélénium (0,5 à 5ppm) ont montré une mortalité diminuée et l'absence de signes neurologiques d'intoxication (204). Mais le sélénium ne paraît pas augmenter l'excrétion urinaire ni diminuer les concentrations en mercure. On observe plus souvent une redistribution du toxique dans les différents organes et parfois même une augmentation des teneurs dans les reins et le cerveau.

SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS MERCURIQUES

Les théories avancées suggèrent que le sélénium pourrait être incorporé de façon non spécifique aux protéines et former ainsi des sites de plus grande affinité pour le mercure qui serait alors plus ou moins masqué (214).

Selon d'autres auteurs (79), le sélénium ralentirait le processus de formation de radicaux méthyles, en décomposant les peroxydes. En effet, la glutathion-peroxydase qui est une séléno-enzyme, catalyse la réduction de nombreux peroxydes. Le sélénium se combinerait avec les ions Hg^{2+} , libérés après la scission homolytique du méthyl mercure par les peroxydes, pour former un complexe Hg Se incapable de se lier aux protéines comme le fait le méthylmercure.

- Hypersensibilité

2 - RECHERCHE TOXICOLOGIQUE

2.1. - Exposition professionnelle

2.2. - Intoxication d'aliments contaminés

3 - ÉTABLISSEMENT D'UNE RELATION DOSE-RÉPONSE

3.1. - Exposition professionnelle

3.2. - Intoxication de méthylmercure

C H A P I T R E V

SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS MERCURIELLES

SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS MERCURIELLES

1 - MERCURE MINERAL

1.1. - Intoxications aiguës

- par inhalation de vapeurs de mercure
- par ingestion de sels mercuriques

1.2. - Intoxications chroniques

- symptômes non spécifiques
- troubles bucco-dentaires
- signes neurologiques
- troubles rénaux
- troubles oculaires
- hypersensibilité

2 - MERCURE ORGANIQUE

2.1. - Expositions professionnelles

2.2. - Ingestion d'aliments contaminés

3 - ETABLISSEMENT D'UNE RELATION DOSE-REPONSE

3.1. - Expositions professionnelles

3.2. - Ingestion de méthylmercure

et d'une sensation d'oppression thoracique avec douleurs rétrosternales qui s'accompagnent généralement d'hyperthermie, de tachycardie, de douleurs articulaires et musculaires (30). La radiographie pulmonaire montre des signes de pneumopathie interstitielle, d'œdème aigu du poumon dans les formes graves, parfois de pneumothorax (34, 35).

L'examen anatomopathologique pratiqué dans quelques cas (36), montre des lésions de bronchiolite avec nécrose des cellules épithéliales et nécroses.

SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS MERCURIELLES

La symptomatologie observée lors des accidents aigus par inhalation accidentelle de vapeurs de mercure ou par ingestion de sels mercuriques diffère sensiblement de celle de l'intoxication chronique survenant le plus souvent en milieu professionnel.

Une place particulière doit être faite aux dérivés organiques du mercure, essentiellement le méthylmercure pour lequel les signes cliniques ont été très étudiés lors des intoxications collectives par des aliments contaminés, au JAPON et en IRAK.

1 - MERCURE MINERAL

=====

1.1. - Intoxications aiguës

- par inhalation de vapeurs de mercure : ces intoxications observées lors de la rupture accidentelle d'un appareil contenant du mercure (manomètre, thermomètre), exposent à une atmosphère dont la concentration en vapeur saturante augmente rapidement avec la température (55, 137, 153). Après un intervalle libre de quelques heures, on note :

des signes d'irritation pulmonaire qui inaugurent le tableau clinique. Il s'agit d'une toux, d'une polypnée et d'une sensation d'oppression thoracique avec douleurs rétrosternales qui s'accompagnent généralement d'hyperthermie, de nausées, d'asthénie, de douleurs articulaires et musculaires (80). La radiographie pulmonaire montre des signes de pneumopathie interstitielle, d'œdème aigu du poumon dans les formes graves, parfois de pneumothorax (92, 187).

L'examen anatomo-pathologique pratiqué dans quelques cas (105), montre des lésions de bronchiolite avec nécrose des cellules épithéliales et alvéolaires.

- des troubles digestifs : douleurs abdominales, stomatite mercurielle le 2^e ou 3^e jour de l'intoxication (137).
- des troubles de la conscience dans les formes graves, car la symptomatologie neurologique est très discrète dans les intoxications aiguës (105, 106).

les signes d'atteinte rénale sont modérés à l'inverse de ce qui s'observe lors de l'ingestion de sels mercuriques.

L'évolution des intoxications est fonction de l'atteinte pulmonaire. De très nombreux auteurs ont signalé l'absence de corrélation entre la clinique et les taux urinaires de mercure dans les intoxications aiguës (105, 106).

- par ingestion de sels mercuriques : l'intoxication se traduit par :

- une action corrosive sur le tractus digestif due à la précipitation des protéines de la muqueuse, avec douleurs et vomissements et même un collapsus circulatoire.
- une atteinte rénale aiguë, signe le plus caractéristique (215) avec oligurie ou anurie totale. Cette action serait due à une nécrose de l'épithélium des tubes proximaux, et à des troubles de la circulation générale. La fixation rénale de l'ion mercurique pendant la phase d'absorption initiale explique la précocité de l'insuffisance rénale.

1.2. - Intoxications chroniques

Elles se produisent à la suite d'expositions professionnelles, essentiellement par inhalation de vapeurs mercurielles ou de combinaisons variées de mercure à l'état de vapeurs ou de poussières. On observe :

- des symptômes non spécifiques : de la faiblesse, une anorexie, une perte de poids et des troubles gastro-intestinaux. L'amai-grissement et la perte d'appétit doivent attirer l'attention sur un risque éventuel d'intoxication, avant que ne se déclarent les troubles sévères.
- des troubles bucco-dentaires : on note, au niveau de la bouche :
 - . un goût métallique,
 - . des gencives douloureuses enflées,
 - . une salivation abondante,
 - . une chute des dents,
 - . un liséré noir sur les gencives.

Ces signes qui apparaissent pour des expositions relativement importantes, ne sont pourtant pas systématiquement retrouvés (198).

- des signes neurologiques : ils sont variables selon la durée et l'intensité de l'exposition. On distingue :
 - . le syndrome asthénovégétatif ou "micromercurialisme". Ces troubles se produisent chez des sujets longtemps exposés à de faibles concentrations du mercure dans l'air, environ 0,1 mg/m³ (C.M.A : 0,05 mg/m³) (71, 72). Il se caractérise par une diminution de la productivité, une fatigue accrue, une irritabilité nerveuse et une perte de mémoire. C'est la symptomatologie miniature du mercurialisme classique. On note également une tachycardie et une hypertrophie thyroïdienne à la suite de troubles fonctionnels des appareils cardio-vasculaire et endocrinien.
 - . le tremblement mercuriel : c'est le trait le plus caractéristique de l'intoxication chronique lors d'expositions à des concentrations plus importantes en mercure dans l'air.

Il succède, quelquefois après un délai de plusieurs mois, aux troubles du comportement précédemment décrits (33). Il est intentionnel et n'apparaît qu'à l'occasion du mouvement volontaire qu'il perturbe au cours de son exécution et qu'il altère jusqu'à la fin.

Le tremblement commence habituellement aux doigts et à la face, aux paupières et aux lèvres, puis atteint ensuite les membres inférieurs provoquant une ataxie de gravité croissante.

Dans les formes graves, le tremblement est noté même au repos, et il s'associe à des atteintes cérébelleuses élémentaires (troubles de la parole) ou à une hypertonie extrapyramidale. Ces troubles ont une origine centrale, les lésions étant localisées au niveau du cervelet (61).

Après interruption de l'exposition, les tremblements disparaissent progressivement.

. l'éréthisme mercuriel : ce sont des modifications de la personnalité qui apparaissent après des expositions prolongées, et qui se traduisent par une hyperexcitabilité, des hallucinations et des accès de démence avec des comportements suicidaires.

- des troubles rénaux : longtemps méconnu, le syndrome néphrotique induit par le mercure a été décrit il y a une vingtaine d'années par KAZANTZIS(114). Ce syndrome se caractérise par l'apparition d'oedèmes, d'une protéinurie, d'une hypercholestérolémie (4).

D'autre part, certains auteurs (50, 190) ont montré chez le rat, une augmentation de la gamma glutamyl transferase urinaire, reflétant la néphrotoxicité des composés mercuriels au niveau des tubules proximaux (bordure en brosse), et susceptible de constituer un indicateur biochimique précoce de l'intoxication mercurielle chronique.

Ces lésions du tubule proximal induites par le mercure pourraient se traduire aussi par une excrétion urinaire accrue de la beta-galactosidase qui interviendrait pour des concentrations de mercure sanguin supérieures à 30 microgrammes par litre et de mercure urinaire supérieures à 50 microgrammes par gramme de créatinine (26, 128).

Enfin, les néphropathies glomérulaires mercurielles survenant en général après une exposition continue modérée professionnelle, médicamenteuse ou paramédicamenteuse (crèmes de beauté "éclaircissantes") conduiraient à une augmentation de la concentration plasmatique de B₂ microglobuline sans excrétion urinaire accrue de cette même protéine de poids moléculaire inférieur à 40.000 normalement filtrée par le glomérule et réabsorbée par le tubule (52, 171). Le mécanisme semble lié à des glomérulopathies à dépôts extramembraneux formés d'IgG et de C₃ et donnant des immuns compléxes sans présence de mercure.

Ce syndrome est très lentement réversible, en plusieurs années, après l'arrêt de l'intoxication mercurielle.

- Troubles oculaires : ils semblent très fréquents en cas d'exposition aux vapeurs de mercure, même en l'absence d'autres symptômes. Il s'agit de troubles de la vision des couleurs dans le jaune et le marron. Ces troubles seraient dûs à l'absorption du mercure atmosphérique à travers la cornée et à son accumulation pendant des années sur la surface antérieure jusqu'à ce qu'un dépôt visible et permanent se soit formé. Il s'agit plus d'un symptôme d'exposition que d'intoxication (91).

- hypersensibilité : ce sont de véritables réactions allergiques, en fait assez rares et intéressant de jeunes enfants traités avec des dérivés mercuriels (91).

2 - MERCURE ORGANIQUE

Les intoxications par les dérivés organiques du mercure peuvent se produire à la suite :

2.1. - soit d'expositions professionnelles lors de la préparation ou de l'utilisation de ces dérivés dans le traitement des semences (fongicides). Cette étiologie est peu importante du point de vue numérique et épidémiologique.

Ces composés sont essentiellement :

- les arylmercures (acétate de phenylmercure). Ils ont un effet local important : apparition de rougeurs et de vésicules par contact cutané. Leur dégradation se fait en mercure inorganique dont ils ont la toxicité (126).
- les alcoxyalkylmercures (méthoxyethylmercure) : ils se dégradent également en mercure inorganique dont ils ont la toxicité (84, 130).
- les alkylmercures : méthyl; dimethyl et diethylmercure ne sont plus utilisés comme fongicides (124). Leur effet prédominant sur le système nerveux central (cortex et cervelet surtout) aboutit à une encéphalopathie gravissime, laissant souvent des séquelles définitives (100).

2.2. - Soit d'ingestion répétée de poissons contaminés, le méthylmercure s'accumulant surtout dans les tissus musculaires que sont les parties comestibles, soit de pain fait à partir de céréales traitées aux fongicides organo-mercuriels. Les deux épisodes d'intoxications survenues à Minamata (125) et à Nigata (218) ont révélé des taux moyens de mercure total chez les poissons de l'ordre de 11 mg/kg (11 ppm) (209).

La grande toxicité du méthylmercure due à son pouvoir de pénétration dans le tissu cérébral et à son temps de demi-vie élevé, va se traduire par des altérations cellulaires au niveau des cellules de la couche granulaire du cortex cérébelleux et du cortex visuel.

Les signes cliniques sont variables allant de symptômes mineurs difficiles à mettre en évidence jusqu'à des tableaux dramatiques provoquant une issue fatale (161, 212, 218, 219).

La symptomatologie est caractérisée par :

- une neuropathie représentée par des perturbations sensorielles incluant des tremblements, des désordres du toucher, de l'audition, du goût et de la vision avec rétrécissement du champ visuel, vision en "tunnel" se terminant souvent par une cécité complète et des perturbations psychiques avec insomnie, irritabilité, troubles de mémoire et détérioration intellectuelle qui apparaît peu à peu.
- une hypercrinie : salivation et transpiration abondantes.
- une ataxie locomotrice progressive et des paralysies nerveuses périphériques.

Un examen histologique après autopsie des personnes décédées, montre des atteintes cérébrales occipitales localisées principalement dans la substance grise du cervelet autour des ventricules latéraux (100). On a constaté également une

dégénérescence des neurones, très intense dans les cellules de Purkinje, ce qui explique les troubles de l'équilibre observés chez ces sujets (37). Quelquefois, on note la disparition des cellules cérébelleuses, rendant irréversibles les troubles neurologiques surtout en cas d'intoxications congénitales.

300 à 3000 microgrammes par litre (149).

3 - ETABLISSEMENT D'UNE RELATION DOSE-REPONSE

=====

Certains auteurs (174, 235) ont essayé d'établir des relations entre les doses absorbées et les teneurs en mercure dans les milieux biologiques facilement accessibles : sang, cheveux, urines, de même qu'ils ont essayé d'établir des corrélations entre les taux de mercure dans le sang, les cheveux et les urines et les signes cliniques d'intoxication mercurielle. Les concentrations en mercure dans le sang ou les cheveux sont en principe un reflet de la charge corporelle grâce à l'équilibre qui s'établit après l'absorption du toxique.

On estime généralement que le taux de mercure sanguin dans la population non exposée, est voisin de 30 microgrammes/litre (17, 224), taux que nous avons nous-même retrouvé inférieur à 20 microgrammes par litre dans notre travail (149).

L'élimination urinaire de mercure est inférieure à 10 microgrammes par litre chez des sujets non exposés.

Dans les cheveux, des concentrations en mercure inférieures à 5 ppm sont considérées comme normales.

3.1. - Expositions professionnelles

Lors d'imprégnation professionnelle pendant un temps très prolongé, on peut observer des taux sanguins de mercure très élevés de l'ordre de 150 à 800 microgrammes par litre, et des taux urinaires très élevés et très variables de l'ordre de 300 à 3000 microgrammes par litre (68).

- Relation mercure urinaire-signes cliniques :

de nombreuses études de corrélations entre les quantités de mercure urinaire excrétées et les signes cliniques, il ressort que les concentrations en mercure ne sont pas en rapport avec la symptomatologie (206). C'est ainsi qu'il peut y avoir tremblement mercuriel prononcé et des taux urinaires inférieurs à 300 microgrammes par litre.

Inversement des taux élevés peuvent être retrouvés sans qu'il y ait des signes cliniques d'intoxications.

Ceci proviendrait du fait que l'élimination urinaire est extrêmement variable dans le temps pour un même sujet exposé au même poste de travail. On observe les mêmes variations pour ce qui est du mercure sanguin mais entre différents sujets. Certains ont des taux aussi élevés que 2000 microgrammes par litre et ne présentent pourtant aucun symptôme d'intoxication (83).

PIOTROWSKY et Al. (174) ont suggéré que ces variations de l'excrétion urinaire du mercure entre individus seraient fortement réductibles en prélevant les échantillons d'urine à la même heure le matin.

C'est donc expérimentalement ou après autopsie lors des intoxications japonaises et irakiennes, que l'on a pu déterminer ces taux.

Les études réalisées sur des singes (13) indiquent que dans le cerveau, la concentration létale est supérieure à 9 ppm, et que les premiers symptômes apparaissent pour des concentrations inférieures à cette valeur 0,2 à 3 ppm (14, 43).

- Relation mercure urinaire - exposition :

Chez les ouvriers exposés à la vapeur de mercure et sur la base d'observations de groupe, pour éliminer les variations individuelles, on constate que l'excrétion urinaire est proportionnelle à l'exposition, c'est à dire à la concentration de l'air en mercure (152).

Après un temps d'exposition supérieur à une année (temps au bout duquel le sujet exposé parviendrait à un état d'équilibre), les concentrations urinaires de mercure sont en rapport cohérent avec le taux atmosphérique et ces valeurs peuvent être utilisées comme indices d'exposition (235).

C'est ainsi que des expositions professionnelles à des concentrations moyennes dans l'air de 0,05 mg/m³ (C.M.A aux Etats Unis : 0,05 mg/m³, en URSS : 0,01 mg/m³) et pondérées dans le temps, correspondent à des taux de mercure urinaire de 150 microgrammes/litre, et à des taux dans le sang de 35 microgrammes/l. Des valeurs limites tolérées de mercure dans le sang et les urines des sujets exposés aux vapeurs de mercure ont été proposées. Dans le sang : 30 microgrammes/l. Dans les urines : 50 microgrammes/g de créatinine (235).

3.2. - Ingestion de méthylmercure

La détermination des taux de mercure dans les organes cibles est théoriquement le meilleur indicateur de la gravité de l'intoxication, mais ces organes sont inaccessibles aux analyses de routine. C'est donc expérimentalement ou après autopsie lors des intoxications japonaises et Irakiennes, que l'on a pu déterminer ces taux.

Les études réalisées sur des singes (19) indiquent que dans le cerveau, la concentration létale est supérieure à 9 ppm, et que les premiers symptômes apparaissent pour des concentrations inférieures à cette valeur: 0,2 à 3 ppm (14, 43).

Des études japonaises et scandinaves (73, 208, 220) ont permis d'estimer les relations entre la teneur en mercure dans le cerveau, le sang et les cheveux des sujets intoxiqués et l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Les valeurs déterminées sont les suivantes :

- 200 microgrammes/litre dans le sang
- 1 ppm au plus dans le cerveau
- 20 ppm au plus dans le foie et les reins.

Les victimes d'intoxication par le méthylmercure présentaient des taux plus élevés, mais assez variables :

- 200 à 4000 microgrammes/l dans le sang
- 200 à 700 ppm dans les cheveux
- 5 à 30 ppm dans le cerveau
- de 21 à 140 ppm dans le foie et les reins.

Nous reportons ci-après (tableau IV) la fréquence des symptômes apparus chez les personnes touchées par l'intoxication au méthylmercure à Minamata.

Conclusion :

La détermination de doses critiques dans les différents milieux biologiques n'est valable qu'à l'échelle statistique et ne permet pas d'établir des conclusions certaines à l'échelle individuelle; certains sujets présentent en effet des susceptibilités particulières dont il faut tenir compte.

- Névralgie

- Salivation

- Sudation

- Troubles mentaux légers

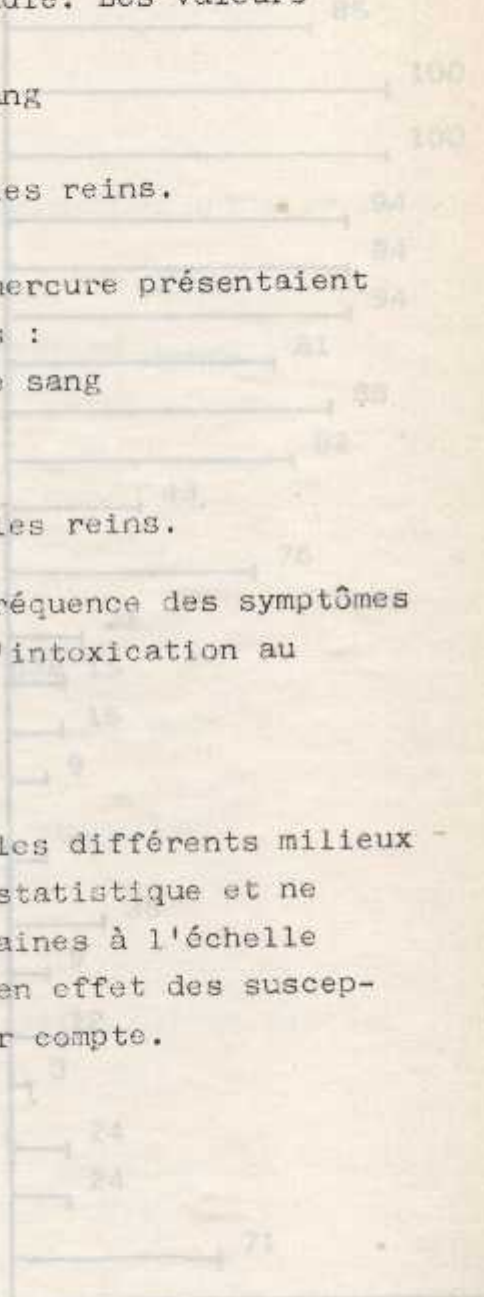


Tableau IV : Fréquence des symptômes d'intoxication post-natal au méthylmercure à Minamata

CHARIERS VI

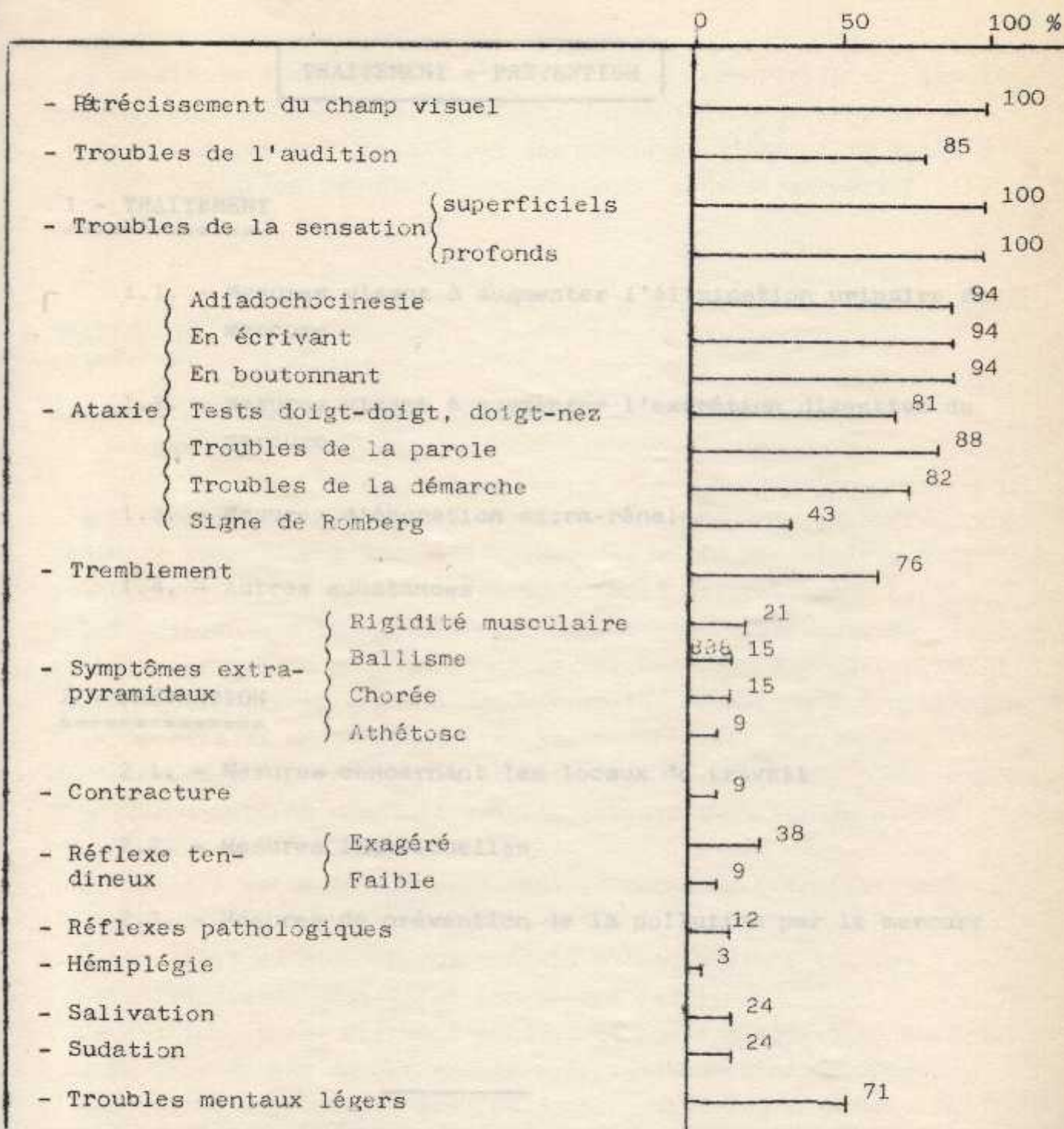


Tableau IV : Fréquence des symptômes d'intoxication post-natal au méthylmercure à Minamata

C H A P I T R E V I

TRAITEMENT - PREVENTION

1 - TRAITEMENT

=====

1.1. - Mesures visant à augmenter l'élimination urinaire du mercure

1.2. - Mesures visant à augmenter l'excrétion digestive du mercure

1.3. - Mesures d'épuration extra-rénale

1.4. - Autres substances

2 - PREVENTION

=====

2.1. - Mesures concernant les locaux de travail

2.2. - Mesures individuelles

2.3. - Mesures de prévention de la pollution par le mercure

TRAITEMENT - PREVENTION

Les essais de traitement de l'intoxication mercurielle impliquent généralement l'emploi de chelateurs formant avec le mercure un complexe inactif excrété par les reins et l'emploi de techniques d'épuration digestive ou rénale, selon le composé mercuriel en cause.

1 - TRAITEMENT

=====

1.1. - Mesures visant à augmenter l'élimination urinaire du mercure

C'est l'emploi de substances chimiques qui ont pour le mercure une affinité assez forte pour l'éliminer des sites tissulaires qui l'ont fixé. Le chelat mercuriel formé doit naturellement être moins toxique que le mercure et être excrété rapidement. La substance employée pour chelater le mercure doit être métaboliquement stable afin que son administration ne soit pas trop fréquente. Elle devrait de préférence, être administrée par voie orale, et précocement après l'exposition au mercure, car elle n'est pas d'un grand intérêt une fois que les lésions sont irréversibles.

- Le premier antidote efficace employé dans les intoxications aiguës par les sels mercuriels a été le dimercapto-2,3 propanol (BAL) ou dimercaprol dont la molécule dithiol a une affinité élevée pour l'ion mercuriel (131).
- Ce traitement est efficace pendant la phase d'agression toxique, à la dose de 2,5 mg par kg par voie intramusculaire répétée toutes les 6 heures le premier jour, toutes les 12 heures le deuxième et troisième jour. Le BAL atténue également les

symptômes d'intoxication par les diurétiques mercuriels et efface les symptômes d'acrodynie. Par contre, il n'est pas très efficace dans les troubles neurologiques résultant d'une exposition chronique à la vapeur de mercure, et il est contre-indiqué dans le cas d'intoxication par les alkylmercures car il augmente le taux de mercure cérébral (139).

- Des dérivés hydrosolubles du BAL sont également utilisés : l'UNITHIOL ou Dimercapto 2,3 propane sulfonate (75) et le 2,3 dimercaptosuccinique acide (142) sont aussi efficaces pour mobiliser et accroître l'excrétion urinaire des sels mercuriels, et de plus, ils ne provoquent pas de redistribution au niveau du cerveau. Ils sont donc utiles dans le traitement de l'hydrargyrisme professionnel, et même dans les intoxications par les alkylmercures (75, 144).
- Les pénicillamines, D-pénicillamine et N-acétyl-DL pénicillamine sont efficaces pour accroître l'excrétion du mercure après exposition aux vapeurs de mercure et atténuer ainsi les symptômes d'intoxication chronique (165). Le dérivé acétylé donne de meilleurs résultats que la D-pénicillamine (112), à la dose de 1,5 g par jour, per os; les pénicillamines présentent par rapport au BAL, les avantages suivants : elles sont efficaces par voie orale et moins toxiques. Elles permettent de traiter l'intoxication chronique aux vapeurs de mercure et probablement l'intoxication par les alkylmercures si elles sont administrées aussitôt après l'exposition (1, 103).
- l'EDTA, par voie parentérale, semble également augmenter l'excrétion urinaire de mercure.

- Le thioacétamide accroît l'excrétion urinaire de mercure chez les animaux ayant reçu du chlorure mercurique, mais l'une des principales causes de cet effet, est due probablement aux lésions rénales produites par l'association des effets toxiques du thioacétamide et du mercure entraînant un surcroît d'exfoliation des cellules tubulaires rénales (217).
- Il faut signaler aussi le mercaptodextran et la spironolactone qui augmentent l'excrétion du mercure mais leur action est très limitée dans le temps.

Toutes ces substances à élimination urinaire sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale aigüe.

1.2. - Mesures visant à augmenter l'excrétion digestive du mercure

Ce sont des substances intervenant dans le cycle entérohépatique du méthylmercure. En effet à l'heure actuelle, il n'existe aucun médicament efficace de l'intoxication par le méthylmercure, une fois celui-ci fixé au niveau du système nerveux central. On sait que le méthylmercure est essentiellement éliminé sous forme de méthylmercure-cystéine dans la bile et réabsorbé sous cette forme au niveau de l'intestin grêle. Cette réabsorption intestinale augmente la demi-vie biologique du méthylmercure alors que l'excrétion fécale diminue. Certains auteurs (CLARKSON et Al.) (45) TAKAHASHI (210) ont proposé une méthode de traitement consistant à donner dans la nourriture une résine, polythiol non assimilable fixant le mercure et destinée à piéger celui-ci lorsqu'il est sécrété par la bile, de façon à prévenir sa réabsorption et augmenter son élimination fécale. Cependant, cette méthode testée chez des animaux d'expérience et chez les victimes de l'intoxication par le méthylmercure en Irak (14) montre une

réponse variable chez les sujets, dépendant de la vitesse d'excrétion biliaire du méthylmercure.

Plus récemment, on a montré (141) que le phénobarbital est capable d'augmenter l'excrétion biliaire des composés du méthylmercure.

1.3. - Mesures d'épuration extra-rénale

Les techniques d'épuration extra-rénale classiques ne sont pas très efficaces sauf dans le traitement de l'anurie aigüe mercurielle (78).

Mais on peut les avantager par association d'une substance riche en radicaux SH, la cystéine par exemple, pour déplacer le mercure de ses sites de fixation tissulaire, ce qui permet ensuite de l'éliminer par dialyse péritonéale ou par hémodialyse (120).

L'hémoperfusion associée à une substance riche en radicaux SH permettant de relarguer au préalable le mercure des tissus vers le sang, donne des résultats du même ordre.

1.4. - Autres substances

Pour le traitement des intoxications méthylmercurielles, des essais ont été pratiqués avec certaines substances :

- la pyridoxine 4-thiol et la pyridoxine 5-thiol, analogues de la vitamine B₆, seraient capables d'éliminer le méthylmercure du cerveau (211).
- la néostigmine : le méthylmercure inhibant la transmission myoneurale, la neostigmine apparait comme une substance capable d'améliorer le tableau clinique de l'intoxication en renforçant la puissance et la coordination des contractions musculaires (182).

2 - MESURES DE PREVENTION

Devant l'impossibilité d'instaurer un traitement curatif efficace quand les lésions sont devenues irréversibles, il est essentiel de prendre des mesures prophylactiques. Il n'existe aucun moyen de prévention de l'intoxication mercurielle sans amélioration de l'hygiène des locaux de travail en ce qui concerne les intoxications professionnelles, et sans une diminution du taux de mercure dans les rejets en ce qui concerne la pollution par le mercure et ses dérivés.

2.1. - Mesures concernant les locaux de travail

- aspiration des vapeurs de mercure,
- recyclage des déchets,
- lavage régulier des sols,
- proscrire les moquettes murales et les parquets dans les cabinets dentaires,

- contrôles de l'atmosphère : fixation des concentrations maximales admissibles, C.M.A, pour 8 heures de travail et quarante heures par semaine.

- mercure toutes formes, sauf dérivés alkylés : C.M.A :
 - . 0,05 mg/m3 (USA)
 - . 0,01 mg/m3 (URSS)

- mercure, composés alkylés : C.M.A : 0,01 mg/m3 (USA)

- mercure éthyle : C.M.A : 0,005 mg/m3 (URSS)

La législation française a inscrit le mercure sur la liste des maladies ayant un caractère professionnel à déclaration obligatoire, sous le n° 80. C'est une maladie professionnelle, indemnisée au 2^e tableau du régime général (décret du 1^{er} Octobre 1960).

Les délais de prise en charge sont : de 1 an pour la néphrite azotémique, et de 1 an pour le tremblement intentionnel.

Il faut signaler que dans ce tableau, les troubles du comportement, parfois isolés, ne sont pas mentionnés (68).

2.2. - Mesures individuelles

- protection, lavage de la peau et des ongles, douches,
- arrêt de travail pour les femmes enceintes ou allaitant,
- surveillance médicale,
- dosage du mercure dans les urines.

2.3. - Mesures de prévention de la pollution du mercure

Elles consistent en des mesures internes prises à l'intérieur des ateliers tendant à minimiser les taux de mercure dans les rejets ou les produits fabriqués, et des mesures externes consistant à traiter ces rejets eux-même.

De nombreux travaux traitent de ce type de mesure (194, 220).

D'autre part, l'utilisation de fongicides organo-mercuriels est sévèrement réglementé dans beaucoup de pays, et totalement interdit dans d'autres (Japon, France, Algérie).

Enfin, des mesures de protection de la population générale ont été prises par le Comité Mixte FAO/OMS (60) fixant des teneurs limites de méthylmercure dans le poisson (0,5 ppm) et une dose hebdomadaire temporaire tolérable dans la nourriture de 0,3 mg de mercure total par personne dont pas plus de 0,2 mg sous forme de méthylmercure.

Maladies Engendrées par l'intoxication hydrar- gyrique	Délai de Prise en charge	Liste Indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies.
<p>Encéphalopathie Aiguë... 10 jours</p> <p>Tremblement intentionnel 1 an</p> <p>Ataxie Cérébelleuse..... 1 an</p> <p>Stomatite..... 30 Jours</p> <p>Coliques et Diarrhées... 15 Jours</p> <p>Néphrite azotémique..... 1 an</p>		<p>Extraction, traitement, préparation, emploi, manipulation du mercure, de ses amalgames de ses combinaisons et de tout produit en renfermant notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Distillation du mercure et récupération du mercure par distillation de résidus industriels -Fabrication et réparation de thermomètres, baromètres, manomètres, pompes ou trompes à mercure -Emploi du mercure ou de ses composés dans la construction électrique notamment : <ul style="list-style-type: none"> -Emploi des pompes ou trompes à mercure dans la fabrication des lampes à incandescence, lampes radiophoniques, ampoules radiographiques, etc.. -Fabrication et préparation de redresseurs de courant ou de lampes à vapeurs de mercure. -Emploi du mercure comme conducteur dans l'appareillage électrique. -Préparation du zinc amalgamé pour les piles électriques. -Fabrication et réparation d'accumulateurs électriques au mercure . -Emploi du mercure et de ses composés dans l'industrie chimique notamment: <ul style="list-style-type: none"> -Emploi du mercure ou de ses composés comme agents catalytiques. -Electrolyse avec cathode de mercure au chlorure de sodium ou autres sels. -Fabrication des composés du mercure . -Préparation et conditionnement de spécialités pharmaceutiques ou phytopharmaceutiques à base de mercure ou de composés du mercure -Travail des peaux au moyen de sels de mercure, notamment : <ul style="list-style-type: none"> Sécrétage des peaux par le nitrate acide de mercure . Feutrage des poils sécrétés. Naturalisation d'animaux au moyen de sels de mercure . -Dorure, argenture, étamage, bronzage, damasquinage à l'aide de mercure ou de sels de mercure . -Fabrication et emploi d'amorces au fulminate de mercure.

Hydrargyrisme Professionnel : Maladies causées par le Mercure et ses Composés.

C H A P I T R E VII

DOSAGE DU MERCURE ET DE SES COMPOSES**DOSAGE DU MERCURE ET DE SES COMPOSES****1 - PRE-TRAITEMENT DES ECHANTILLONS****1.1. - Décomposition****1.2. - Séparation et préconcentration du mercure****2 - DOSAGE DU MERCURE****2.1. - Dosage du mercure total**

- analyse colorimétrique à la Dithizone
- électrode spécifique
- spectrophotométrie d'absorption atomique.
- fluorescence aux rayons X
- activation neutronique

2.2. - Dosage des alcoylmercures

- chromatographie sur couches minces
- chromatographie gaz-liquide

- Décomposition en phase liquide :

le mercure est libéré par hydrolyse et oxydé ensuite en mercure divalent en milieu acide. L'oxydant généralement employé est le permanganate de potassium en milieu acide. Ce réactif est généralement constitué par un mélange d'acide nitrique et sulfurique (1/1). C'est une digestion oxydative ou minéralisation par voie

DOSAGE DU MERCURE ET DE SES COMPOSES

Pour pouvoir assurer une prévention médicale efficace en milieu professionnel, il est nécessaire de disposer de moyens matériels permettant une appréciation des teneurs en mercure dans l'atmosphère des lieux de travail, et dans les milieux biologiques des sujets exposés.

D'autre part, divers composés mercuriels étant présents dans les systèmes aquatiques soit naturellement, soit du fait des activités humaines, il est intéressant de connaître l'évolution des concentrations de mercure dans les eaux et au niveau des différents maillons des chaînes alimentaires, particulièrement le poisson consommé par l'homme.

Tous ces échantillons devront subir un traitement préalable, permettant de libérer le mercure, avant de procéder à l'analyse pour laquelle différentes techniques chimiques et physiques ont été proposées.

1 - PRE-TRAITEMENT DES ECHANTILLONS

=====

1.1. - Décomposition des échantillons

La digestion des échantillons peut se faire soit en phase liquide, soit par combustion selon le type de matériel. Cette dernière est préférable car elle entraîne moins de perte de mercure, mais elle présente l'inconvénient d'exiger des matières sèches.

- décomposition en phase liquide :
le mercure est libéré par hydrolyse et oxydé ensuite en mercure divalent en milieu acide. L'oxydant généralement employé est le permanganate de potassium et le milieu acide est généralement constitué par un mélange d'acide nitrique et sulfurique (118). C'est une digestion oxydative ou minéralisation par voie

humide. Le temps de réaction est fonction de la température, du pH, du contenu enzymatique, des oxydants employés (81, 47). Cette méthode de décomposition peut entraîner une perte appréciable de mercure (15 à 20 %), celle-ci étant attribuée à la grande volatilité du mercure qu'il soit à l'état élémentaire ou combiné à d'autres éléments. On met en cause également la quantité de mercure qui s'absorbe sur les parois des flacons utilisés à cet effet.

- décomposition par combustion :

c'est une méthode qui exploite la volatilité du mercure et de ses composés. Elle présente l'avantage de récupérer totalement le mercure.

Le matériel organique est détruit par combustion dans un flacon d'oxygène, puis capture de la vapeur de mercure sur de l'argent ou de l'or. C'est la méthode de combustion-amalgame (9), puis libération du mercure dans un dispositif de dosage par absorption atomique (30).

1.2. - Séparation et préconcentration du mercure

La préconcentration des échantillons est utilisée lorsque de très faibles quantités de mercure sont présentes, ce qui permet d'augmenter la sensibilité. Les principales méthodes utilisées sont les échanges d'ions, la volatilisation, la formation d'amalgames, l'extraction par les solvants.

- les échanges d'ions permettent de concentrer le mercure pour des échantillons aqueux. Ceux-ci sont filtrés à travers un tampon d'amiante imprégné de sulfure de cadmium. Le mercure ayant une grande affinité pour les groupements sulfurés s'adsorbera sur le tampon dont il sera ensuite libéré par volatilisation en chauffant le tampon (40).

- Volatilisation : en faisant barbotter un courant d'air dans une solution contenant du mercure, celui-ci est entraîné sous forme de vapeur et peut être dirigé vers une cellule d'absorption d'un photomètre : c'est une méthode simple et rapide (118).

- L'électrodéposition sur des métaux semble être une méthode efficace et simple mais peu rapide. Les métaux les plus couramment employés sont l'or, l'argent, le platine. Après déposition du mercure, on retire la feuille métallique ayant trempé dans la solution et on la chauffe électriquement dans une cellule d'absorption, le mercure volatilisé pouvant être ainsi directement mesuré (41).

Ce procédé peut être combiné avec l'oxydation par combustion de l'échantillon.

- L'extraction à la dithizone est une technique de préconcentration qui s'applique à la plupart des métaux, mais du fait de la place qu'occupe le mercure dans l'ordre d'extractibilité des dithizonates d'éléments métalliques, elle s'applique plus sélectivement à cet élément.

Le dithizonate de mercure est insoluble dans l'eau mais soluble dans la plupart des solvants organiques. Il est orange avec le mercure divalent et jaune en présence de mercure monovalent.

L'absorption maximale du complexe se situe à 5000 Å. La température ne semble pas influencer la réaction mais le pH optimal doit se situer entre 0,5 et 1 (34, 57).



Dithizonate de mercure

2 - DOSAGE DU MERCURE

2.1. - Dosage du mercure total

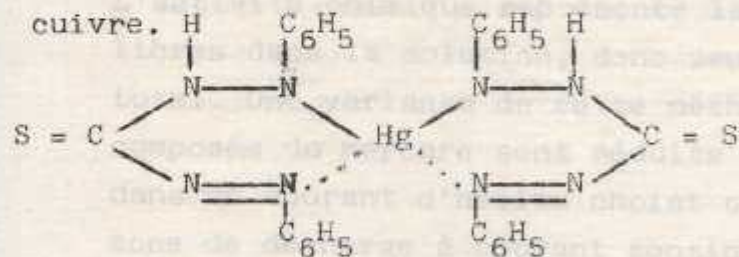
Les diverses méthodes dont nous rappèlerons brièvement les principes visent à doser le "mercure total" contenu dans l'eau ou tout autre matériel biologique.

Plusieurs auteurs (27, 32, 157) ont passé en revue les différentes méthodes de dosage du mercure.

Les plus utilisées, sont le dosage colorimétrique à la dithizone, la spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme, et l'activation par les neutrons. Les autres, soit trop anciennes et peu sensibles sont abandonnées, soit nécessitant des techniques instrumentales nouvelles ne sont pas de pratique courante.

- Analyse colorimétrique avec la dithizone :

Le dosage du mercure par mesure colorimétrique d'un complexe du mercure avec la diphénylthiocarbazone a été la base de la plupart des méthodes utilisées durant les années 1950 et 1960. La formation et l'extraction des dithizonates s'effectuent par agitation d'une solution de dithizone dans un solvant organique approprié, le chloroforme, avec la solution sulfurique obtenue après oxydation par voie humide de l'échantillon à doser (121). La sélectivité à l'égard du mercure est obtenue par un ajustement des conditions d'extraction, notamment le pH qui doit être très acide (0,5 à 1). Le métal qui risque le plus d'interférer avec le dosage par la dithizone est le cuivre.



Dithizonate de mercure

La plus faible concentration de mercure détectable par cette méthode est de 0,004 ppb. Seuls le mercure élémentaire et le diméthylmercure peuvent être mesurés par cette méthode.

La majorité des méthodes proposées se terminent par une mesure colorimétrique. Deux possibilités existent :

- .soit doser le dithizonate formé en effectuant la colorimétrie à 4900 \AA , longueur d'onde qui correspond au maximum d'absorption du complexe;
- .soit doser l'excès de dithizone qui n'a pas réagi avec le mercure, en opérant à 6100 \AA , longueur d'onde qui correspond au maximum d'absorption de la dithizone pure.

La sensibilité absolue du dosage à la dithizone est d'environ 0,5 microgramme de mercure. En partant d'un échantillon de 10 grammes, le mercure est dosable à $\pm 0,05$ microgramme/g dans la plupart des denrées élémentaires et des tissus.

Cette méthode a longtemps servi à doser le mercure dans l'air, l'eau, les denrées alimentaires, les sols et les milieux biologiques. Elle a deux inconvénients : elle est peu rapide et peu sensible comparée aux procédés de mesure par absorption atomique.

- Electrode spécifique :

L'activité chimique des ions mercures monovalent et divalent peut être déterminée en utilisant une électrode sélective des ions mercure, combinée avec un potentiomètre et une électrode de référence (46).

L'activité chimique ~~représente la~~ fraction des ions mercure libres dans la solution, donc seulement une partie du mercure total. Une variante de cette méthode a été mise au point : les composés du mercure sont réduits en mercure métallique diffusé dans un courant d'hélium choisi comme gaz porteur à travers une zone de décharge à courant continu.

La plus faible concentration de mercure décelable par cette méthode est de 0,004 ppb. Seuls le mercure élémentaire et le diméthyl mercure peuvent être mesurés par cette méthode.

- Spectrophotométrie d'absorption atomique :

Elle regroupe les techniques ayant pour principe l'absorption d'une radiation spécifique de l'élément mercure par la vapeur de mercure élémentaire. Le plus souvent, la raie de résonance à 2537 Å émise par une lampe à vapeur de mercure, ou à cathode creuse au mercure est utilisée (25, 140).

. Absorption atomique de flamme : méthode classique employée pour l'analyse de nombreux métaux; elle présente l'inconvénient d'être très peu sensible pour le mercure. La limite de détection est à 2 microgrammes par millilitre de solution analysée. Elle exige donc un volume relativement important d'échantillon pour que le rapport de concentration soit intéressant. Elle n'est utilisable que pour doser le mercure dans les échantillons qui en contiennent une forte proportion.

- Absorption atomique sans flamme :

Four graphite : difficilement applicable dans tous les cas, cette méthode convient au dosage des traces de mercure contenues dans des matrices très particulières comme les vernis, les matières plastiques qui posent le problème de la solubilisation sans perte de l'élément à doser.

Vapeur froide : c'est la méthode la plus couramment utilisée pour le dosage des traces de mercure et que nous avons retenu dans notre travail (148). Elle implique une digestion oxydative de l'échantillon par le permanganate de potassium en milieu acide pour libérer le mercure de ses combinaisons organiques. Le mercure est ensuite réduit à l'état fondamental par addition d'un réducteur puissant,

le chlorure stanneux, dans la solution étudiée. La vapeur monoatomique ainsi obtenue est envoyée par un courant gazeux dans la cellule d'un spectrophotomètre d'absorption atomique et mesurée à 2537 Å. Cette méthode a été mise au point par HATCH et Coll. (96).

La limite de détection est d'environ 1 à 5 nanogrammes de mercure. Cette méthode a été étendue à la mesure du mercure dans les échantillons biologiques, les sédiments, les sols, les denrées alimentaires y compris le mercure dans l'air (102) et l'eau (155).

Cette méthode a été proposée pour servir de base à l'élaboration d'une norme internationale ISO (3). Il faut signaler que les techniques d'absorption atomique sont sujettes à des interférences, les substances les plus gênantes étant le benzène et d'autres hydrocarbures aromatiques absorbant au voisinage de 2537 Å (118).

- Fluorescence aux rayons X : 0,1 à 0,3 nanogrammes de mercure.

Le principe en est le suivant : l'échantillon dans la cellule de mesure placé à une certaine distance de la source d'émission est irradié aux rayons X. Dans l'échantillon, les rayons X sont dispersés et partiellement absorbés par les éléments métalliques présents dans l'eau. Les atomes du fait de cette absorption sont excités et émettent des photons caractéristiques de chaque élément. Le comptage de ces émissions photoniques par un appareil approprié permet ainsi de doser les différents éléments métalliques contenus dans l'échantillon, entre autres le mercure (64).

Cette mesure est simple et rapide, le temps nécessaire pour une mesure n'étant que de quelques minutes. Elle permet de doser le mercure dans l'eau jusqu'à des valeurs de 0,01 microgramme.

plus longtemps.

- Activation neutronique :
 Les méthodes d'analyse du mercure total par activation neutronique ont été l'objet de nombreuses publications (27,89,225,231). Elles reposent sur le principe suivant : lorsqu'il est exposé à un flux considérable de neutrons thermiques (neutrons lents), le mercure naturel (mélange d'isotopes stables) se transforme en un mélange d'isotopes radio-actifs ^{197}Hg et ^{203}Hg dont la période est respectivement de 65 j et de 47 j.

Après irradiation de l'échantillon par des neutrons, on ajoute un poids précis de mercure entraîneur et on soumet l'échantillon à une digestion et à une destruction des composés organiques. Une fois la digestion achevée, on isole le mercure par dépôt électrolytique sur une feuille d'or et on mesure la radioactivité au moyen d'un compteur de rayons gamma. L'emploi de mercure entraîneur corrige les résultats pour tenir compte des pertes éventuelles de mercure pendant les processus de digestion, d'extraction et de séparation. La limite de détection est de 0,1 à 0,3 nanogrammes de mercure. Pour un échantillon de 0,3 g, la limite de concentration décelable est de 0,3 à 1 nanogramme/g (0,3 à 1 ppb).

Dans l'emploi des procédés d'activation par les neutrons, on peut :

- détruire ou non l'échantillon. Si l'échantillon contient moins de 1 microgramme de mercure, il faut généralement le détruire et isoler le mercure.
- choisir l'isotope : ^{203}Hg de période supérieure peut permettre de se débarrasser des éléments gênants de courte période qui ont été activés en même temps que le mercure. Si on choisit l'isotope ^{197}Hg , il faut le soumettre à un flux d'activation neutronique plus intense ou l'irradier plus longtemps.

- choisir le détecteur, à l'iodure de sodium ou au germanium.

Cette méthode n'est pas utilisable en routine, car elle requiert des installations spéciales, mais elle trouve une application importante en tant que méthode de référence, car elle présente :

- . une haute sensibilité,
- . une absence de blanc réactif,
- . une indépendance par rapport à la forme chimique de l'élément,
- . la possibilité de ne pas détruire l'échantillon si l'échantillon contient plus de 1 microgramme de mercure.

2.2. - Analyse des alcoylmercures

Les méthodes précédemment citées ne permettent pas la détermination de la nature chimique du mercure. L'identification des alcoylmercures est basée sur l'analyse chromatographique. On dispose de trois méthodes :

- la chromatographie sur papier plus ou moins abandonnée
- la chromatographie sur couches minces, plus rapide et généralement plus sensible
- la chromatographie gaz-liquide.

- Chromatographie sur couches minces :

Les composés organiques du mercure ont comme formule générale R-Hg-X, R étant un groupement méthyl, éthyl, métoxyethyl, éthoxyethyl, etc... et X un groupement chlorure, sulfate ou acétate. Une étape préalable consiste donc à convertir les composés mercuriels de manière qu'ils aient tous un anion commun, le chlorure par exemple. Pour cela, on ajoute à l'échantillon

une solution de chlorure de sodium et de l'acétone. Le mélange est centrifugé, puis le surnageant est déposé sur une plaque de gel de silice (phase stationnaire). Le solvant de migration est constitué par une solution de cyclohexane-acétone (4-1). La révélation s'effectue en vaporisant la plaque successivement avec des solutions de sulfate de cuivre et d'un mélange sulfure de sodium-iodure de potassium.

La coloration brun-orangée des taches atteint son maximum d'intensité après 30 minutes.

Les composés mercuriels sont caractérisés selon leur distance de migration déterminée par rapport à la migration d'un composé témoin (le diméthyl-mercure).

Dans cette méthode, décrite par TATTON (213), les R_F obtenus sont les suivants :

Chlorures	R_F par rapport au diméthyl-mercure
- Chlorure mercurique	0,21
- Méthoxyethylmercure	0,60
- Ethoxyethylmercure	0,73
- Phénylmercure	0,85
- Ethylmercure	0,93

Tableau V : Valeur des R_F pour différents chlorures d'organo-mercuriels (213)

- phase stationnaire : silicagel
- phase mobile : cyclohexane-acétone (4-1)
- le gaz vecteur est de l'azote avec un débit de 70 à 80 ml/mn.

- Chromatographie gaz-liquide :

La chromatographie gaz-liquide est la technique la plus utilisée pour déterminer quantitativement les dérivés organo-mercuriels. Elle est considérée comme étant la méthode la plus adéquate pour la séparation d'un mélange de produits organiques. Elle est basée sur la répartition d'un soluté entre deux phases : une phase fixe dite stationnaire et une phase mobile constituée par un gaz vecteur, le tout contenu dans une colonne. Le soluté introduit va parcourir toute la longueur de la colonne en un temps plus ou moins long, fonction du coefficient de partage, de la qualité de phase stationnaire, de la longueur de la colonne, de la température du four, etc...

Le temps écoulé entre l'injection du soluté et la sortie du pic (temps de rétention) est caractéristique de chaque composé. Cette méthode exige pour le mercure, l'extraction non destructive de l'échantillon.

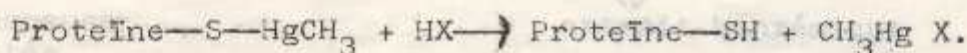
Selon de nombreux auteurs (191, 213, 216, 232, 233, 243), les conditions opératoires les plus avantageuses sont :

- des colonnes en verre de 3 mm de diamètre intérieur et de 210 cm de longueur, les colonnes à surface métallique pouvant avoir un effet catalytique de décomposition de certains composés.
- une phase stationnaire constituée de polyéthylène glycol succinate 5 % (D.E.G.S) utilisant comme matériel de support, le chromosorb W (A.W. D.M.C.S acide washed, traité par du dimethyldichlorosilane) 60-80 mesh.
- un détecteur à capture d'électrons : 63 Ni-ECD.
- le gaz vecteur est de l'azote avec un débit de 70 à 80 ml/mn.

Le solvant utilisé est le benzène et l'analyse se fait à température programmée. Les températures de la colonne, de l'injecteur et du four sont respectivement de 150, 205 et 270°C. La sensibilité de cette méthode serait de 0,001 ppm dans les meilleurs cas. Par cette technique, on peut différencier par leurs temps de rétention, les méthylmercures, phénylmercures et méthoxyéthylmercures.

La technique d'extraction proposée par WESTOO (232) est la suivante : (fig. 6)

- acidification de l'homogénat par addition d'un acide halogéné (HCl généralement) pour libérer le méthylmercure des tissus, dans la phase aqueuse.



- extraction du méthylmercure par un solvant organique, généralement le benzène.
- purification de l'extrait benzénique au moyen de solutions de cystéine ou par une solution mixte d'hydroxyde d'ammonium-sulfate de sodium lorsqu'on est en présence d'oxydants qui oxydent facilement la cystéine.

Fig. 6 : Technique d'extraction du méthylmercure par WESTOO (232)

CHAPITRE VIII

- réextraction du méthylmercure de la cystéine à nouveau par le benzène.
- l'extrait benzénique est analysé par chromatographie gazeuse.

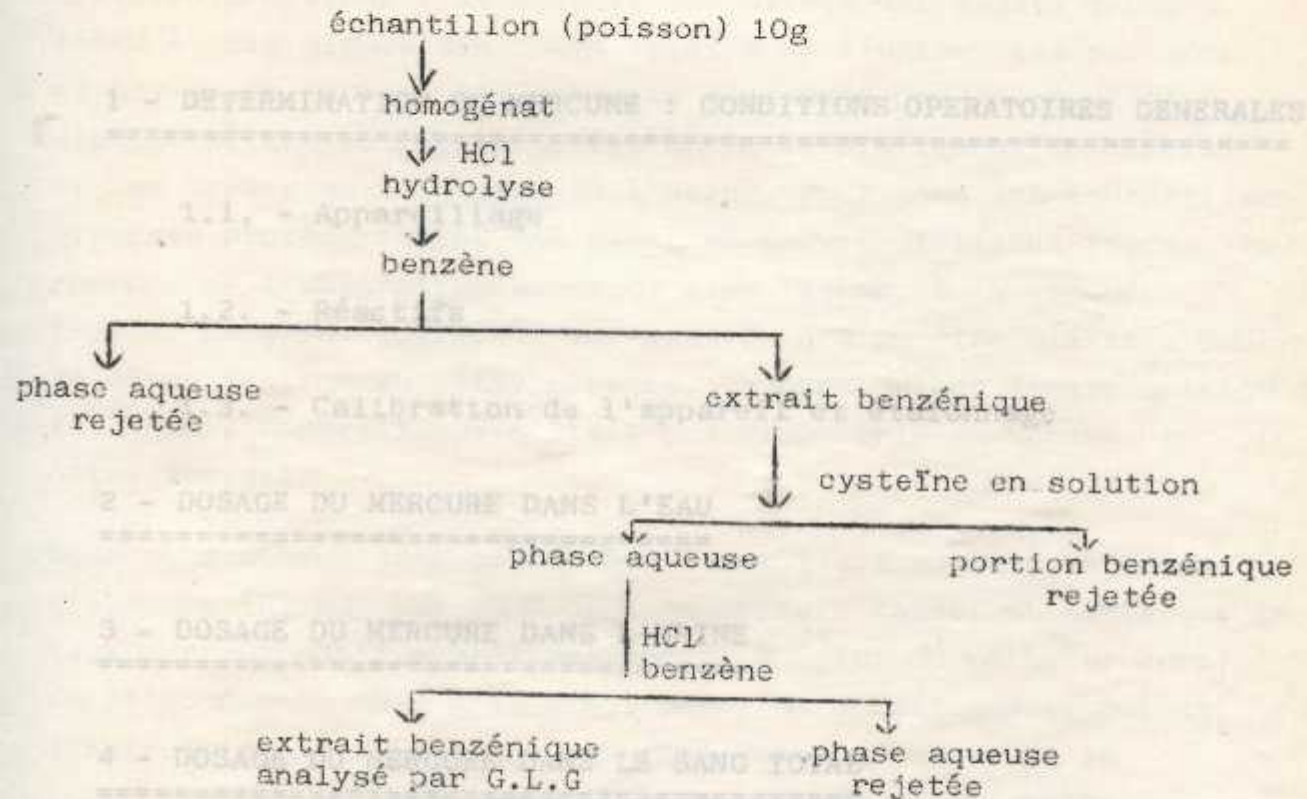


Fig. 6 : Technique d'extraction du méthylmercure par WESTOO (232)

6 - DOSAGE DU MERCURE DANS LES DENREES ALIMENTAIRES

7 - AUTRES DETERMINATIONS BIOLOGIQUES

METHODOLOGIE ANALYTIQUE
 C H A P I T R E VIII

METHODOLOGIE ANALYTIQUE

1 - DETERMINATION DU MERCURE : CONDITIONS OPERATOIRES GENERALES
 =====

1.1. - Appareillage

1.2. - Réactifs

1.3. - Calibration de l'appareil et étalonnage

2 - DOSAGE DU MERCURE DANS L'EAU
 =====

3 - DOSAGE DU MERCURE DANS L'URINE
 =====

4 - DOSAGE DU MERCURE DANS LE SANG TOTAL
 =====

5 - DOSAGE DU MERCURE TOTAL DANS LE POISSON
 =====

6 - DOSAGE DU MERCURE DANS LES DENREES ALIMENTAIRES
 =====

7 - AUTRES DETERMINATIONS BIOLOGIQUES

METHODOLOGIE ANALYTIQUE

Au cours de notre travail de dépistage de l'intoxication mercurielle chez des ouvriers d'une usine d'extraction de mercure dans l'Est algérien, nous avons été amenés à doser le mercure dans différents milieux : le sang et les urines des sujets exposés, l'eau et les algues des oueds voisins de l'usine, les poissons au niveau de la mer, les produits consommés par la population aux alentours, les scories rejetées après le traitement du minerai et les herbes au voisinage de l'usine. Pour tous les échantillons, diverses procédures ont été mises en oeuvre utilisant toutes, le principe de l'absorption atomique sans flamme, à la vapeur froide. La chromatographie gaz-liquide n'a pu être utilisée pour la détermination du méthylmercure, en particulier dans le poisson du fait que l'appareillage n'était pas disponible au moment de notre travail.

Nous nous sommes donc contentés, comme l'ont suggéré beaucoup d'auteurs (5, 66, 88) du dosage du mercure total, et admis que ce taux correspondait approximativement à celui du méthylmercure; ce raisonnement même s'il n'est pas tout à fait exact, permet d'introduire un facteur de sécurité dans le calcul de la concentration maximum admissible de mercure dans le poisson.

1 - DETERMINATION DU MERCURE - CONDITIONS OPERATOIRES GENERALES

=====

1.1. - Appareillage

L'appareil utilisé est un analyseur de mercure MAS-50 (Coleman-mercury, Perkin-Elmer LTD) (170), composé d'une lampe à vapeur de mercure et d'un phototube qui détecte la raie à 2537 Å émise par la lampe. Entre les deux, s'intercale une cellule à fenêtres en quartz dans laquelle circule l'air provenant d'un flacon aérateur spécial où s'effectue chimiquement la réduction du mercure II en mercure atomique (Fig. 7). Les résultats

obtenus sont comparables à ceux donnés par un spectrophotomètre d'absorption atomique à double faisceau, mais l'avantage principal est d'avoir un appareil simple d'emploi, gradué directement en concentration et toujours disponible pour l'analyse du mercure.

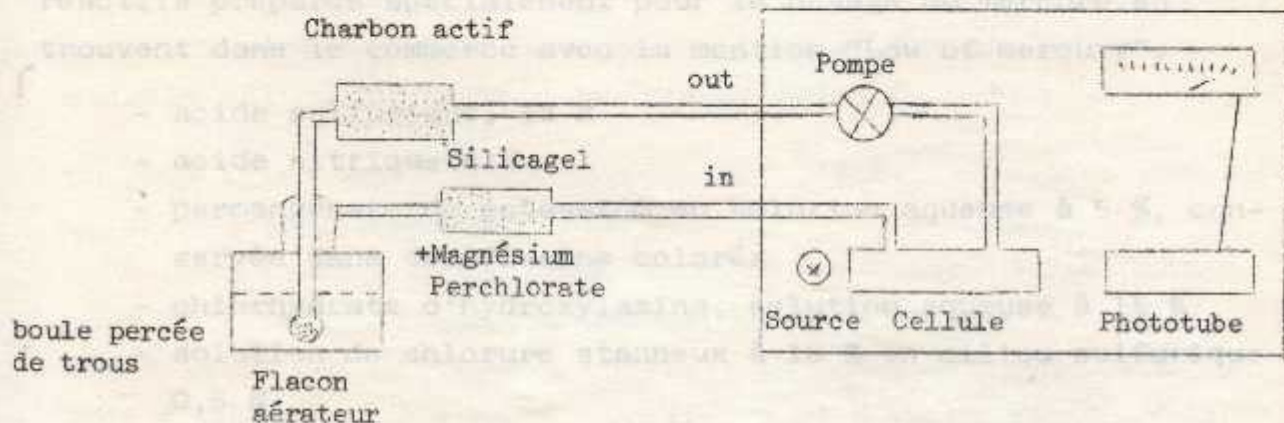


Fig. 7 : Schéma de l'appareil utilisé

Pour éviter une contamination de l'ambiance, il est conseillé de travailler sous une hotte aspirante.

La tige aspirante à l'entrée (in) contient du silicagel pour éviter l'entrée d'eau dans la cellule.

La tige aspirante à la sortie (out) contient du charbon actif pour adsorber le mercure.

L'appareil est livré avec des flacons de mesures et un flacon aérateur. Toute la verrerie utilisée pour les dosages doit être soigneusement lavée à l'acide nitrique exempt de mercure, à l'eau chaude et savonneuse, puis rincée plusieurs fois à l'eau bidistillée exempte de mercure et séchée.

Bien homogénéiser, le volume de 100 ml a été choisi car c'est le volume final de dilution de l'échantillon qui arrive dans le flacon doseur.

1.2. - Réactifs

Au cours de l'analyse, on ne doit utiliser que de l'eau bidistillée exempte de mercure et des réactifs de pureté analytique reconnue, dont la teneur en mercure est aussi faible que possible. Ces réactifs préparés spécialement pour le dosage du mercure se trouvent dans le commerce avec la mention "Low of mercury".

- acide sulfurique, 18 N
- acide nitrique 6 N
- permanganate de potassium en solution aqueuse à 5 %, conservée dans des flacons colorés
- chlorhydrate d'hydroxylamine, solution aqueuse à 15 %
- solution de chlorure stanneux à 10 % en milieu sulfurique 0,5 N
- persulfate de potassium à 7 %, utilisée pour compléter l'oxydation dans le cas de certains échantillons organiques
- solution stock de mercure, à 1 gramme par litre : dissoudre 1,354 g de chlorure mercurique dans 10 ml d'acide nitrique exempt de mercure. Compléter à 1000 ml avec de l'eau bidistillée. Cette solution peut être conservée.
- solutions de travail préparées extemporanément :
 - solution étalon à 10 mg de Hg par l : par dilution de 1 ml de la solution mère dans 1 ml d'acide nitrique. Compléter à 100 ml avec de l'eau et homogénéiser.
 - solution étalon à 0,1 mg de Hg par litre : par dilution de la solution à 10 mg/l dans 1 ml d'acide nitrique. Compléter à 100 ml avec de l'eau et homogénéiser.
 - solutions de travail à 0,5; 1; 2,5 et 5 microgrammes par 100 ml en diluant respectivement 5 ml, 10 ml, 25 ml et 50 ml de la solution précédente dans 100 ml d'eau. Bien homogénéiser. Le volume de 100 ml a été choisi car c'est le volume final de dilution de l'échantillon qui arrive dans le flacon doseur.

1.3. - Calibration de l'appareil et étalonnage

La calibration du spectrophotomètre s'effectue selon les indications données par le constructeur dans la brochure jointe à l'appareil (170).

Le signal enregistré est réglé de façon à ce qu'une transmission de 100 % corresponde à la ligne de base et que la déviation maximum soit obtenue pour une transmission de 0 %.

On peut faire une lecture directe sur l'échelle "valeur absolue ug de Hg" de l'instrument MAS-50.

Nous préférons, quant à nous, établir une droite d'étalonnage pour vérifier la linéarité des différents points.

Les 4 solutions de travail couvrant la gamme des teneurs dosables avec l'appareil (0,5 ug, 1 ug, 2,5 ug et 5 ug en valeur absolue) sont traitées aussitôt après leur préparation, de la même manière que la prise soumise au dosage.

L'addition des différents réactifs se fait grâce à des flacons doseurs équipés pour délivrer chaque fois 5 ml de solution, à 100 ml de volume final de chaque solution étalon; ajouter avec précaution et en homogénéisant après chaque addition, quelques gouttes de la solution de permanganate de potassium jusqu'à persistance de la coloration rose, 5 ml d'acide sulfurique, 5 ml d'acide nitrique et 5 ml de chlorhydrate d'hydroxylamine jusqu'à disparition de la coloration rose, pour réduire l'excès d'oxydant. L'addition du réducteur, le chlorure stanneux doit se faire juste avant la mesure dans l'appareil.

Essai à blanc : opérer également de la même manière en remplaçant la prise d'essai par de l'eau bidistillée. On devra tenir compte de cet essai à blanc pour l'expression des résultats.

Un exemple de valeurs lues en transmission et en concentration sont données dans le tableau suivant (Tabl. VI)

Echantillon	Concentration initiale	Transmission	Concentration ug de mercure
1	0,2	90	0,12
2	0,5	79	0,51
3	1	71,5	0,91
4	2,5	42	1,95
5	5	18	3,7

Tableau VI : Exemple de valeurs en transmission et en concentration obtenues lors d'un étalonnage

Procédure

- Introduire 100 ml de l'échantillon ou une prise aliquote diluée à 100 ml et l'échantillon est comparé de hauteur une fois concentration en mercure, dans une cuve contre à l'échelle de transmission, en ayant soin de travailler l'échantillon par la solution de chlorhydrate d'hydroxyquinone et l'acide sulfurique de permanganate de potassium.

2 - DOSAGE DU MERCURE DANS L'EAU (170)

=====

La collecte d'échantillons destinés au dosage du mercure dans l'eau (eau de mer, ou eaux de surface) doit tenir compte des facteurs suivants :

- la faible concentration du mercure dans l'eau, normalement de l'ordre de 10 nanogrammes par litre (0,01 ppb)
- la tendance du mercure à être adsorbé sur la surface du récipient de prélèvement
- la possibilité de volatilisation du mercure de l'échantillon. Pour minimiser ces pertes, les échantillons devront être conservés dans des flacons en verre borosilicaté ou en polyéthylène haute densité. Ils devront être amenés immédiatement à un pH égal ou inférieur à 1 par addition d'acide nitrique, et additionnés de permanganate de potassium pour éviter les pertes par volatilisation
- si l'on désire doser seulement le mercure soluble, effectuer une séparation appropriée par filtration ou centrifugation puis ajouter à la partie soluble, l'acide nitrique et le permanganate de potassium.

Procédure

- introduire 100 ml de l'échantillon ou une prise aliquote diluée à 100 ml si l'échantillon est suspect de contenir une forte concentration en mercure, dans une fiole conique à bouchon rodé, en ayant eu soin, auparavant de traiter l'échantillon par la solution de chlorhydrate d'hydroxylamine s'il a été additionné de permanganate de potassium.

- ajouter avec précaution 5 ml d'acide sulfurique, 5 ml d'acide nitrique puis quelques gouttes de la solution de permanganate de potassium jusqu'à persistance de la coloration rose.
- chauffer 15 à 20 mn au bain d'eau à 50-60°C
- laisser refroidir et ajouter 5 ml de la solution de chlorhydrate d'hydroxylamine.
- ajouter 5 ml de chlorure stanneux dans le flacon aérateur au moment de faire la mesure.
- les résultats peuvent être lus sur une courbe d'étalonnage ou directement en concentration sur l'appareil si celui-ci est préréglé selon les indications du constructeur. En tenant compte du volume de l'échantillon mis en oeuvre, le calcul est le suivant :

$$\frac{\text{ug de Hg dans l'échantillon}}{\text{volume (ml) de l'échantillon}} = \text{ug/ml} = \text{ppm}$$

Les concentrations obtenues en analyse peuvent être corrigées en fonction de la créatinine urinaire (méthode de Folin) de façon relative pour un individu normal et qui est fonction de son poids, de sa taille, de sa surface corporelle).

3 - DOSAGE DU MERCURE DANS L'URINE (170)

=====

Le dosage du mercure dans les urines a largement été utilisé pour mesurer l'exposition au mercure dans des conditions d'expositions professionnelles. Ceci était principalement dû à la facilité du recueil et à la facilité de digestion de l'échantillon d'urine. Mais la collecte et le stockage des échantillons d'urine posent de sérieux problèmes capables d'affecter les résultats, notamment :

- l'instant du prélèvement d'urine dans la journée (PIOTROWSKI et Al.) (174). Il est donc préférable de recueillir les échantillons toujours à la même heure et un échantillon du matin est recommandé.
- la contamination bactérienne qui peut susciter des pertes importantes de mercure par volatilisation. Il faut donc procéder à l'analyse dans les plus brefs délais d'autant que le vieillissement des urines amène une diminution du mercure inorganique.
- la nature du récipient de collecte.
- la contamination par le mercure provenant des vêtements du travailleurs lors de la collecte des urines pendant le travail.

Les concentrations urinaires en mercure obtenues pourront être corrigées en fonction de la créatinine urinaire (métabolite éliminé de façon relativement stable pour un individu normal et qui est fonction de son poids, de sa taille, de sa surface corporelle).

Procédure

- mesurer exactement un volume d'urine de 2 à 10 ml au maximum dans un flacon à bouchon rodé et compléter à 20 ml avec de l'eau bidistillée. Si l'urine présente un dépôt, bien homogénéiser et prélever immédiatement.
- ajouter avec précaution 5 ml d'acide nitrique et chauffer au bain-marie à 50-60°C pendant 10 minutes.
- ajouter 5 ml d'acide sulfurique et agiter. Chauffer 20 minutes à 60°C au bain-marie.
- ajouter 20 ml de solution de permanganate de potassium à 5 % jusqu'à persistance de la coloration rose. Agiter et chauffer 10 minutes à 60°C.
- retirer du bain-marie et laisser refroidir.
- compléter à 100 ml par addition d'eau bidistillée.
- décolorer la solution par addition de 5 ml de chlorhydrate d'hydroxylamine.
- ajouter alors 5 ml de chlorure stanneux et effectuer la mesure dans le flacon aérateur.
- les résultats sont lus directement sur l'appareil ou sur la courbe d'étalonnage \longrightarrow ug de Hg.

$$\frac{\text{ug Hg} \times 1000}{(\text{ml}) \text{ volume d'urine}} = \text{ug Hg/l}$$

N.B : les flacons que nous utilisons pour la préparation de l'échantillon sont les mêmes que ceux utilisés pour la mesure, ce qui évite les transvasements. Il suffit, après l'addition de chlorure stanneux, d'adapter simplement le bouchon aérateur, ce qui évite des pertes par volatilisation au moment de la mesure.

4 - DOSAGE DU MERCURE DANS LE SANG TOTAL (170)

=====

La détermination du mercure dans le sang total prélevé sur anticoagulant doit éviter la formation de caillots. Il faut bien homogénéiser l'échantillon avant de l'analyser. La nature de l'anticoagulant n'affecte pas le dosage. Le prélèvement ainsi effectué peut permettre également le dosage dans le plasma, en ayant soin d'éviter l'hémolyse si l'on désire connaître la distribution entre le plasma et les hématies. Les "vacutainers" sont commodes pour le prélèvement de sang et permettent le stockage des échantillons en tube pyrex dans des conditions d'asepsie pour éviter la contamination par des microorganismes qui peuvent conduire à des résultats trompeurs. Les échantillons congelés peuvent être conservés pour le dosage du mercure total.

Procédure

- introduire 2 ml de sang total dans un flacon à bouchon rodé.
- compléter à 20 ml avec de l'eau bidistillée .
- ajouter avec précaution 15 ml d'acide sulfurique et chauffer 30 minutes à 60°C dans un bain-marie.
- ajouter ensuite du permanganate de potassium sous forme de cristaux jusqu'à persistance de la coloration rose et continuer de chauffer à 60°C au bain-marie pendant 20 minutes.
- Maintenir l'addition de permanganate de potassium pour que la coloration rose persiste.
- refroidir et compléter à 100 ml par addition d'eau bidistillée.
- décolorer la solution par addition de 5 ml de chlorhydrate d'hydroxylamine.
- avant la mesure, ajouter dans le flacon aérateur 5 ml de chlorure stanneux et effectuer immédiatement la lecture.
- résultats :

$$\frac{\text{ug Hg} \times 1000}{(2\text{ml}) \text{ volume de sang}} = \text{ug Hg/litre}$$

INTRODUCTION

=====

Le mercure, dont les applications techniques et thérapeutiques sont très anciennes, possède aujourd'hui des utilisations très variées : usages industriels, agricoles, militaires, médicaux et dentaires.

L'étiologie des intoxications a deux origines bien connues, mais en général circonscrites à un petit nombre d'individus : celle d'origine médicamenteuse, tombée peu à peu en désuétude, et celle d'origine professionnelle qui constitue encore le principal danger pour la santé des travailleurs, puisque plus de cinquante métiers bien définis impliquant une exposition fréquente au mercure, ont été décrits par GAFAFER en 1966 [76].

Le problème est réapparu dans une direction entièrement nouvelle à l'échelle de la planète par la pollution de l'environnement.

L'homme contribue notablement à perturber le géocycle du mercure par de multiples rejets industriels non contrôlés avec pour conséquence l'augmentation du taux de mercure dans l'air, le sol et l'eau. Cet effet du développement industriel bouleverse l'équilibre naturel du milieu marin en particulier, qui constitue une partie importante de notre environnement et qui est très favorable à la concentration des toxiques par les écosystèmes aquatiques.

Une nouvelle dimension s'est ajoutée au problème à partir de 1953, lors des intoxications collectives survenues au Japon [125] "l'affaire de Minamata" a servi de révélateur à un nouvel aspect étiologique et symptomatologique du mercure, secondairement à sa concentration et à sa biotransformation en méthylmercure dans l'environnement. Ce composé très stable, possède une toxicité chronique redoutable et du fait de sa grande liposolubilité, il se concentre au niveau du système nerveux central où il crée des lésions irréversibles. Le méthylmercure est ainsi devenu un des grands problèmes d'écotoxicologie, suscitant d'innombrables travaux dans le monde.

CHAPITRE I

PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES DU MERCURE

PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES DU MERCURE

Le mercure est un élément chimique qui se trouve dans la croûte terrestre de l'homme ou de l'animal.

On n'est pas le métal le plus abondant de l'écorce terrestre, mais il se trouve cependant uniformément réparti sur toute la surface de la terre à raison de 0,5 à 1,5 ppm (50, 225).

1 - PROPRIETES PHYSIQUES

Son origine dans l'antropologie provient de deux sources :

2 - PROPRIETES CHIMIQUES

- l'une naturelle (mines, activité volcanique, etc...)
- l'autre anthropologique (activité industrielle).

Les propriétés physico-chimiques exceptionnelles du mercure permettent la multiple utilisation.

1 - PROPRIETES PHYSIQUES

De consistance liquide, il possède une température d'ébullition très basse :

- P.A. : 200,59
- point de fusion : -38,87°C
- point d'ébullition : + 356,73 °C
- densité : 13,534

Il est volatil à température ordinaire comme l'indique le tableau suivant (223).

PROPRIETES PHYSICO - CHIMIQUES DU MERCURE

Le mercure ne parait jouer aucun rôle essentiel dans le métabolisme de l'homme ou de l'animal.

Ce n'est pas le métal le plus abondant de l'écorce terrestre, mais il se trouve cependant uniformément réparti sur toute la surface de la planète à faible concentration de 0,5 à 1,5 ppm (56, 226).

Son origine dans l'environnement provient de deux sources :

- l'une naturelle (mines, activité volcanique, etc...)
- l'autre anthropologique (activités industrielles).

Les propriétés physico-chimiques exceptionnelles du mercure permettent de multiples utilisations.

I - PROPRIETES PHYSIQUES

De consistance liquide, il possède une température d'ébullition très basse :

- P.A : 200, 59
- point de fusion : -38, 87°C
- point d'ébullition : + 356,72 °C
- densité : 13,534

Il est volatil à température ordinaire comme l'indique le tableau suivant (228).

Température	Tension en mm de Hg	Concentration en mg/l d'air	P.P.M
0°C	0,000185	0,005	0,6
10°C	0,000490	0,007	0,8
20°C	0,001201	0,0152	1,84
24°C	0,0015	0,018	2,2
30°C	0,00277	0,0339	4,1
40°C	0,006079	0,07	8,5

Tableau I : Tensions de vapeur saturante et concentration théorique en mercure à différentes températures

N.B : La relation entre les différents modes d'expression mg/m³ et ppm s'établit en tenant compte du principe d'Avogadro, de la façon suivante :

$$\frac{24,45 \times \text{mg/m}^3}{\text{poids moléculaire}} = \text{p.p.m}$$

La tension de vapeur du mercure est donc assez élevée pour engendrer aux températures normales, des concentrations de vapeur dangereuses; à titre d'exemple, à 24°C, une atmosphère saturée en vapeur de mercure en contient environ 18 milligrammes par mètre cube, soit 360 fois la concentration moyenne recommandée comme admissible pour une exposition professionnelle, par le NIOSH en 1973 (157) (National Institut of Safety and Health - U.S.A), qui est de 0,05 milligrammes/m³.

Cette liaison résiste à l'eau et aux acides et bases faibles, et il a été ainsi possible de généraliser l'emploi de ces organo-mercuriels comme pesticides ou dans certaines technologies. Ces dérivés se classent selon le type de radical contenu dans le cation organo-mercurique : alkyl, aryl ou alcoxyalkyl.

2 - PROPRIETES CHIMIQUES

Avec le cadmium et le zinc, le mercure appartient au groupe II_b du tableau périodique. Il existe non seulement à l'état élémentaire, mais aussi à l'état monovalent (mercure I) ou divalent (mercure II) selon que son atome a perdu un ou deux électrons (86,180). Les composés chimiques du mercure II sont bien plus nombreux que ceux du mercure I.

Le mercure peut former :

- des oxydes : HgO , capable de se décomposer à chaud,
- des sels monovalents : chlorure ou calomel, bromure, iodure peu solubles dans l'eau,
- des sels divalents : le chlorure ou sublimé (HgCl_2), le sulfure (HgS), le nitrate ($\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$), le fulminate ($\text{Hg}(\text{NCO})_2$, etc...

Il a une grande affinité pour les dérivés thiols (mercaptans) et peut être chélaté, amalgamé avec d'autres métaux comme comme l'or (dentisterie).

Il peut être lié à des radicaux organiques pour donner une catégorie importante de composés organo-mercuriels. Ces composés sont caractérisés par la liaison du mercure à un ou deux atomes de carbone conduisant à des composés de type R-Hg-x ou R-Hg-R' , R et R' représentant des groupements organiques et x, un anion. La liaison carbone-mercure est chimiquement stable en raison de la très faible affinité du mercure pour l'oxygène.

Cette liaison résiste à l'eau et aux acides et bases faibles, et il a été ainsi possible de généraliser l'emploi de ces organo-mercuriels comme pesticides ou dans certaines technologies. Ces dérivés se classent selon le type de radical contenu dans le cation organo-mercurique : alkyl, aryl ou alcoxyalkyl.

On distingue :

- a) les sels organo-mercuriels, en général des halogénures d'alkyl ou d'aryl mercure $X-Hg-R$ qui s'obtiennent par action d'un organo-magnésien (réactif de GRIGNARD) sur le chlorure mercurique ou par action de ce sel sur un aryl diazonium ou parfois par des réactions de mercuration de composés aromatiques au moyen de l'acétate mercurique (acétate de phenylmercure).
- b) les dérivés diorganiques, dialkyl et diarylmercure qui s'obtiennent pour les premiers, par réaction du réactif de GRIGNARD sur un halogénure d'alkylmercure, et pour les seconds, par réduction des halogénures d'arylmercure par l'hydrate d'hydrazine. Les dialkylés (diméthylmercure) sont en général liquides, volatils, très toxiques. Les dérivés diarylés sont en général solides.

Le mercure existe donc sous toute une variété d'états physiques et chimiques. Ceci pose des problèmes à ceux qui s'occupent d'évaluer les possibilités de risque que présente ce métal pour la santé, car les différentes formes physicochimiques de cet élément ont toutes des propriétés toxiques intrinsèques et le danger inhérent à chacune d'elles doit être évalué séparément.

Du point de vue risque pour la santé humaine, les formes les plus importantes du mercure sont la vapeur de mercure élémentaire, et les alkylmercures à courte chaîne (c'est à dire ceux où le mercure est lié à l'atome de carbone d'un groupe methyl, ethyl ou propyl).

SOURCES ET MOUVEMENTS DU MERCURE CHAPITRE II L'ENVIRONNEMENT

SOURCES ET MOUVEMENTS DU MERCURE DANS L'ENVIRONNEMENT

1 - SOURCES NATURELLES

2 - SOURCES INDUSTRIELLES

2.1. - Exploitation des gisements de mercure

2.2. - Agriculture

2.3. - Industrie de la peinture

2.4. - Industrie de la pâte à papier

2.5. - Industrie pharmaceutique

2.6. - Industrie électrique et mécanique

2.7. - Industrie chimique

2.8. - Fabrication d'explosifs

2.9. - Industries non directement apparentées au mercure.

3 - TRANSFORMATION DU MERCURE DANS LES ECOSYSTEMES AQUATIQUES

3.1. - Interconversions naturelles

3.2. - Biosynthèse du méthylmercure

3.2.1. - mécanismes théoriques de formation du méthylmercure

3.2.2. - formation du méthylmercure-thiométhyl

4 - CONCENTRATIONS ET EXPOSITIONS DANS L'ENVIRONNEMENT

4.1. - Bioaccumulation du mercure

4.2. - Teneurs en mercure dans l'environnement

SOURCES ET MOUVEMENTS DU MERCURE DANS L'ENVIRONNEMENT

Le mercure est fortement concentré dans des zones privilégiées où l'activité géothermique et hydrothermique a été très intense pendant la constitution de l'écorce terrestre.

L'origine et le devenir des composés mercuriels dans la biosphère ont été l'objet d'un grand nombre de travaux depuis la découverte du danger que représentait le mercure et ses composés pour la santé humaine et l'environnement.

1 - SOURCES NATURELLES

Les principales sources du mercure sont les minerais des zones de ceinture volcanique. Les principaux gisements dans le monde se trouvent en URSS (Oural, Sibérie), en ESPAGNE (Almaden, Asturies), en ASIE CENTRALE, en YOUGOSLAVIE, au MEXIQUE, aux U.S.A, en EQUATEUR, en ALGERIE (Azzaba).

L'origine du mercure émanant de processus naturels n'est pas bien établie.

Elle serait dûe :

- aux émanations volcaniques si l'on considère les fortes concentrations en vapeur de mercure signalées au voisinage des volcans (58, 111),
- au "degazage" naturel de l'écorce terrestre qui produirait annuellement de 25.000 à 125.000 tonnes de mercure,
- à l'érosion par les précipitations qui entrainerait une fraction du mercure contenu dans les roches. La contribution des cours d'eau à la charge en mercure des océans s'élèverait à 5.000 tonnes par an (230).

Le mercure se trouve donc naturellement dans les eaux, et l'estimation du "taux normal" a été calculé d'après les concentrations de mercure dans la glace du Groenland déposée avant 1900, évaluée à 0,06 microgrammes/litre (0,06 ppb) (229).

Certains auteurs (119) estiment que la teneur en mercure des eaux douces continentales serait de 0,1 microgrammes/litre (0,1 ppb) alors que d'autres (225) admettent des taux plus faibles de l'ordre de 0,02 à 0,07 ppb.

Des taux plus élevés en mercure dans les eaux sont retrouvés à proximité des dépôts de minerais de mercure. WERSHAW (230) en 1970 a montré que ces eaux pouvaient contenir jusqu'à 80 microgrammes par litre (80 ppb) du fait du lessivage des sols, et sont alors capables de produire d'importantes contaminations locales.

2 - SOURCES INDUSTRIELLES

Longtemps associé à la magie et aux superstitions par les alchimistes, ensuite utilisé à des fins médicales (IBNOU SINNA et PARACELSE ont décrit l'utilisation du mercure dans le traitement de la siphyllis), le mercure a été introduit dans l'industrie avec l'invention du baromètre en 1643 par TORICELLI et du thermomètre à mercure en 1720 par FAHREINHEIT.

La demande industrielle de cet élément devint importante avec l'apparition de la lampe à incandescence en 1891 par EDISON, de l'introduction des cellules à électrolyse à cathode de mercure pour la production de chlore et de soude en 1894 par CASTNER.

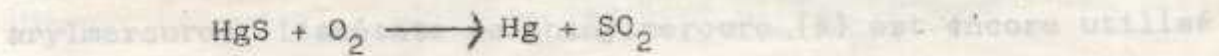
2.1. - Exploitation des gisements de mercure

Le principal minerai à partir duquel se fait l'extraction est le sulfure ou cinabre : HgS , qui peut contenir jusqu'à 70 % et plus de mercure.

Mais elle peut aussi se faire à partir d'autres minerais tels le livingstonite ($\text{Hg Sb}_4 \text{S}_8$) ou le corderoïte ($\text{Hg}_3 \text{S}_2 \text{Cl}_2$).

Les principaux exportateurs de mercure dans le monde pour les années 1975 et 1976 sont par ordre d'importance : l'Union Soviétique, l'Espagne, l'Italie, la République Populaire de Chine, la Yougoslavie, le Mexique, l'Algérie, le Canada, la Tchécoslovaquie.

Le processus usuel de la production de mercure consiste à griller le minerai dans des fours après sa pulvérisation et sa concentration par flottation. La vapeur de mercure distille avec les gaz de combustion; elle est condensée sous l'eau en métal, dont la pureté est suffisante pour la plupart des usages industriels. La réaction chimique de base est la suivante :



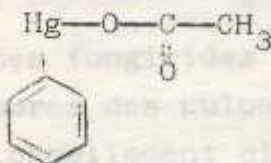
Selon une étude de KORRINGA et HAGEL en 1974 (119), la production mondiale de mercure en 1973 s'élevait à 10.000 tonnes.

L'inquiétude récemment suscitée par les problèmes de l'environnement associés au mercure semble avoir stabilisé les taux de production et provoqué une baisse du prix du mercure; en tablant sur une production de mercure de 10.000 tonnes en 1973, il a été estimé que les rejets annuels par les fonderies sont de l'ordre de 300 tonnes dans l'atmosphère représentant 2 % à 3 % du métal traité (119).

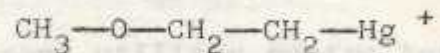
Ces opérations d'extraction exposent les mineurs à l'inhalation de vapeur et de poussières de métal. La fréquence de cette pathologie a entraîné l'emploi du même mot pour mercure = Azugo et Trembler = Azugar, chez les mineurs espagnols.

2.2. - Agriculture

Les propriétés bactéricides des composés organo-mercuriels les ont fait utiliser comme fongicides dans le traitement des semences (67). L'emploi de ces composés avait atteint un maximum en 1965 et a décliné depuis lors, par suite de l'inquiétude qu'a fait naître la toxicité de ces produits (179). Les cas d'intoxications collectives survenus en IRAK en 1956 et en 1960 et plus récemment en 1972 par ingestion de pain fait à partir de graines de semences traitées, en est une preuve (14). Bien que l'usage du redoutable méthylmercure ait été proscrit, divers organo-mercuriels sont utilisés à l'heure actuelle pour détruire les moisissures et divers agents phytopathogènes : parmi les arylmercures, l'acétate de phenylmercure (a) est encore utilisé et parmi les alkylmercures, le silicate de methoxyethyl mercure (b) est également utilisé.



(a) acétate de phenylmercure



(b) methoxyethylmercure

temps de gros consommateurs de poissons (234).

En ALGERIE, le silicate de methoxyethylmercure a été remplacé par d'autres fongicides pour la conservation des grains stockés.

Les composés organo-mercuriels employés en agriculture ne peuvent être récupérés car ils diffusent dans le milieu ambiant et par suite du lessivage des sols, sont entraînés en grande partie dans les eaux courantes. D'autre part, ils donnent naissance à une chaîne alimentaire terrestre importante du fait qu'ils sont d'abord transmis aux rongeurs, aux oiseaux granivores, et par suite aux oiseaux de proie (199).

2.3. - Industrie de la peinture

Les composés mercuriels sont employés dans la composition des peintures pour leur action anti-fongique, notamment l'acétate de phenylmercure. Leur emploi conduit à la dispersion intégrale de ces produits par l'intermédiaire des eaux usées. Leur emploi est maintenant interdit dans les peintures marines du fait du danger potentiel représenté par leur diffusion dans l'eau (161).

2.4. - Industrie de la pâte à papier

Ces mêmes fongicides organo-mercuriels sont utilisés contre les moisissures des pulpes de la cellulose et des pâtes à papier. Traditionnellement citée comme une des principales sources de pollution mercurielle par ses eaux usées, cette industrie a remplacé les composés organiques du mercure par des composés plus dégradables tels les organo-soufrés. Il faut noter que les pays forestiers riches en papèterie tels la SUEDE et le CANADA, polluent en mercure leurs rivages maritimes et sont en même temps de gros consommateurs de poissons (234).

2.5. - Industrie pharmaceutique et amalgames dentaires

C'est essentiellement pour la fabrication d'antiseptiques que sont utilisés les dérivés mercuriels (Mercurochrome ^(R), Mercryl ^(R), Merphène ^(R)), les médications anti-siphylitiques et diurétiques (Novurit ^(R)), étant pratiquement abandonnées.

L'homme peut être directement contaminé après absorption par la peau de ces produits; de même l'usage de savons et crèmes utilisés comme agents dépigmentants chez les femmes de race noire (87) sont responsables d'intoxication par voie cutanée (biodure de mercure et chloramidure de mercure). Le mercure est utilisé en dentisterie pour des amalgames comprenant un mélange de mercure métallique avec un alliage à poids égal d'argent et d'étain, que l'on ne considère pas toxique pour les patients.

2.6. - Industrie électrique et mécanique

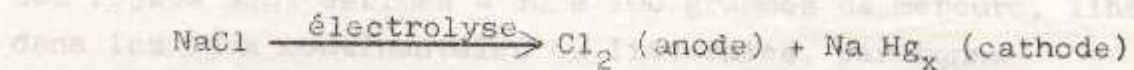
De par ses propriétés physico-chimiques intéressantes, le mercure métal est employé pour la fabrication de l'appareillage électrique et de mesure : tubes fluorescents, lampes à décharge, thermomètres, baromètres, manomètres, etc... (82). Le mercure sous forme d'oxyde, est utilisé pour la fabrication de piles.

Des procédés de recyclage existent pourtant qui pourraient diminuer notablement les pertes en mercure (162).

2.7. - Industrie chimique

- Electrolyse

C'est le procédé chloralkali qui permet la fabrication du chlore, de la soude et de l'eau de Javel par électrolyse du chlorure de sodium avec une cathode mobile en mercure, selon la réaction :



Le sodium qui s'amalgame avec le mercure à la cathode est converti en soude en présence d'eau, et le mercure libéré est recyclé dans la cellule (184). Cette industrie est certainement la plus grande consommatrice de mercure et c'est aussi l'une des plus polluantes. Lors des opérations, une certaine quantité de mercure que l'on estime à 250 g par tonne d'alcali produit, est rejetée dans l'atmosphère, dans les eaux usées et les produits formés, tels la soude, laquelle sert dans certaines industries alimentaires (huileries, laiteries, neutralisant en conserverie, pelage chimique des fruits et tubercules). Il en résulte une contamination par le mercure des aliments ainsi préparés (175).

Des procédés de recyclage existent pourtant qui pourraient diminuer notablement les pertes en mercure (162).

2.8. - Industries non directement apparentées au mercure

Des activités industrielles qui n'ont pas de rapport direct avec le mercure, peuvent donner naissance à une libération

- Catalyse Le mercure est présent dans l'environnement. La production industrielle résulte de la combustion des dérivés fossiles. Le mercure, sous forme de sulfate et de chlorure mercurique, est employé comme catalyseur dans l'industrie de transformation de l'acétylène pour la fabrication de chlorure de vinyle, d'acétate de vinyle et d'acétaldehyde.

Les rejets sont estimés à 30 à 100 grammes de mercure, libéré dans les eaux continentales ou littorales, par tonne d'acétaldehyde produite. Le danger provient de la présence de méthylmercure néoformé dans les eaux de rejet par suite de la conversion fortuite du chlorure mercurique en méthylmercure, en présence d'acide peracétique, entraînant la formation de radicaux méthyles dont l'énergie est suffisante pour rompre la liaison covalente X-Hg et former du méthylmercure (contamination de la baie de Minamata au JAPON) (220).

2.8. - Fabrication d'explosifs - Energie atomique

La fabrication d'amorces au fulminate de mercure contribue lors de leur utilisation, à la libération du mercure dans l'environnement.

Dans l'industrie nucléaire, le mercure est utilisé comme agent de transfert de chaleur, et son emploi risque de s'étendre du fait du développement de ce secteur.

2.9. - Industries non directement apparentées au mercure

Des activités industrielles qui n'ont pas de rapport direct avec le mercure, peuvent donner naissance à une libération

substantielle de ce métal dans l'environnement. La production la plus importante résulte de la combustion des dérivés fossiles au carbone.

Les combustibles fossiles présentent des concentrations variables en mercure : de 0,5 ppm en moyenne dans les charbons (29) jusqu'à plus de 20 ppm parfois pour les pétroles (192). Les rapports de certains auteurs (97, 183) ont abouti aux chiffres approximatifs suivants de mercure, résultant de divers traitements de ces combustibles :

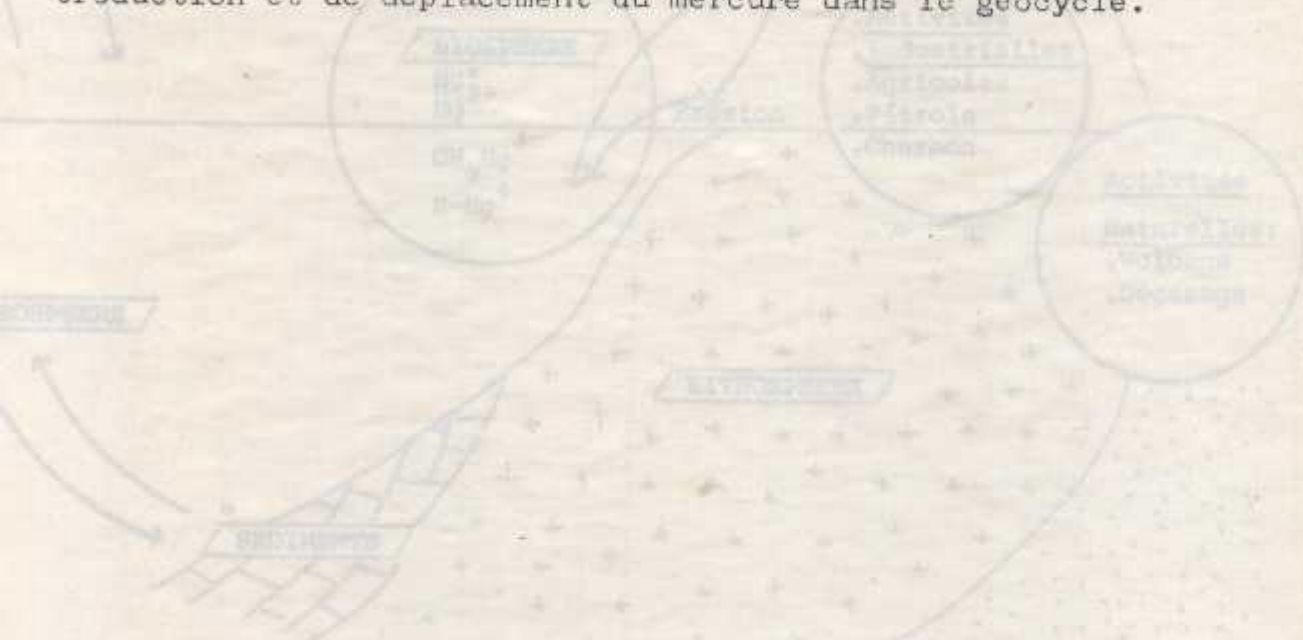
- combustion de charbon et de lignite : 3000 tonnes/an
- raffinage et combustion de pétrole et gaz naturel :
400 tonnes/an.

Il convient de signaler aussi la libération de mercure lors de la production d'acier, de ciment, de phosphates évaluée à 500 tonnes par an, et lors du traitement de certains minerais (antimoine, or) qui peut libérer annuellement des taux de l'ordre de 2000 tonnes environ (119).

Ainsi les activités humaines et les émissions naturelles de mercure, tout aussi productrices que les précédentes, sinon plus, se traduisent par la présence de mercure sous diverses formes dans le milieu naturel : mercure métallique Hg^0 et minéral Hg^{2+} , méthylmercure $CH_3 Hg^+$ et divers composés organiques $R-Hg^+$.

Des échanges s'effectuent entre les 3 compartiments de l'écosphère : lithosphère, atmosphère et hydrosphère dont une grande partie du mercure présente, est absorbée par les matières en suspension et retenue par les sédiments.

Ceci est illustré par la figure 1, représentant les voies d'introduction et de déplacement du mercure dans le géocycle.



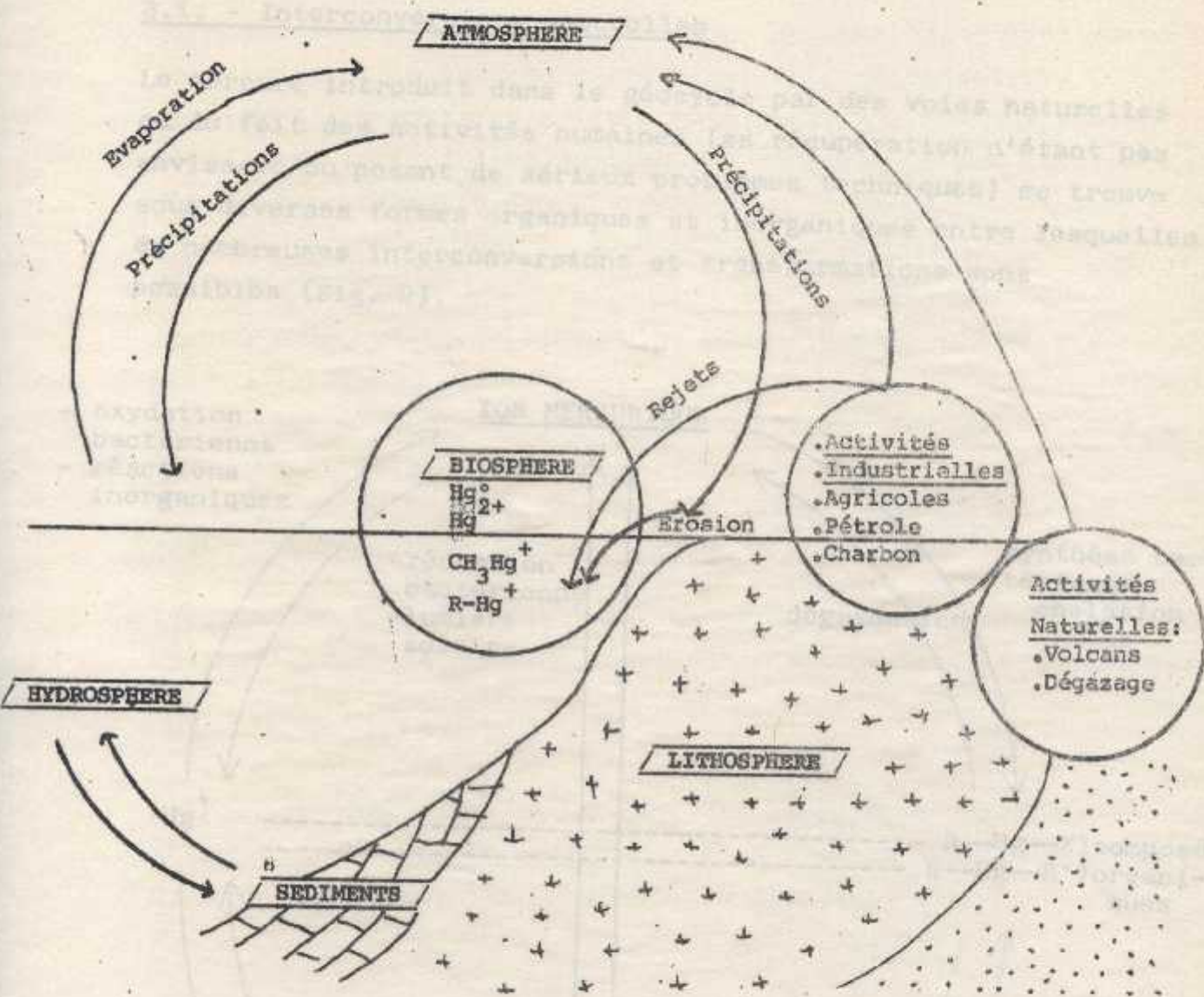


Fig.1 : Cycle Global du Mercure Modifié par Wollast et al: 1975 (236)

3 - TRANSFORMATION DU MERCURE DANS LES ECOSYSTEMES AQUATIQUES

3.1. - Interconversions naturelles

Le mercure introduit dans le géocycle par des voies naturelles ou du fait des activités humaines (sa récupération n'étant pas envisagée ou posant de sérieux problèmes techniques) se trouve sous diverses formes organiques et inorganiques entre lesquelles de nombreuses interconversions et transformations sont possibles (Fig. 2).

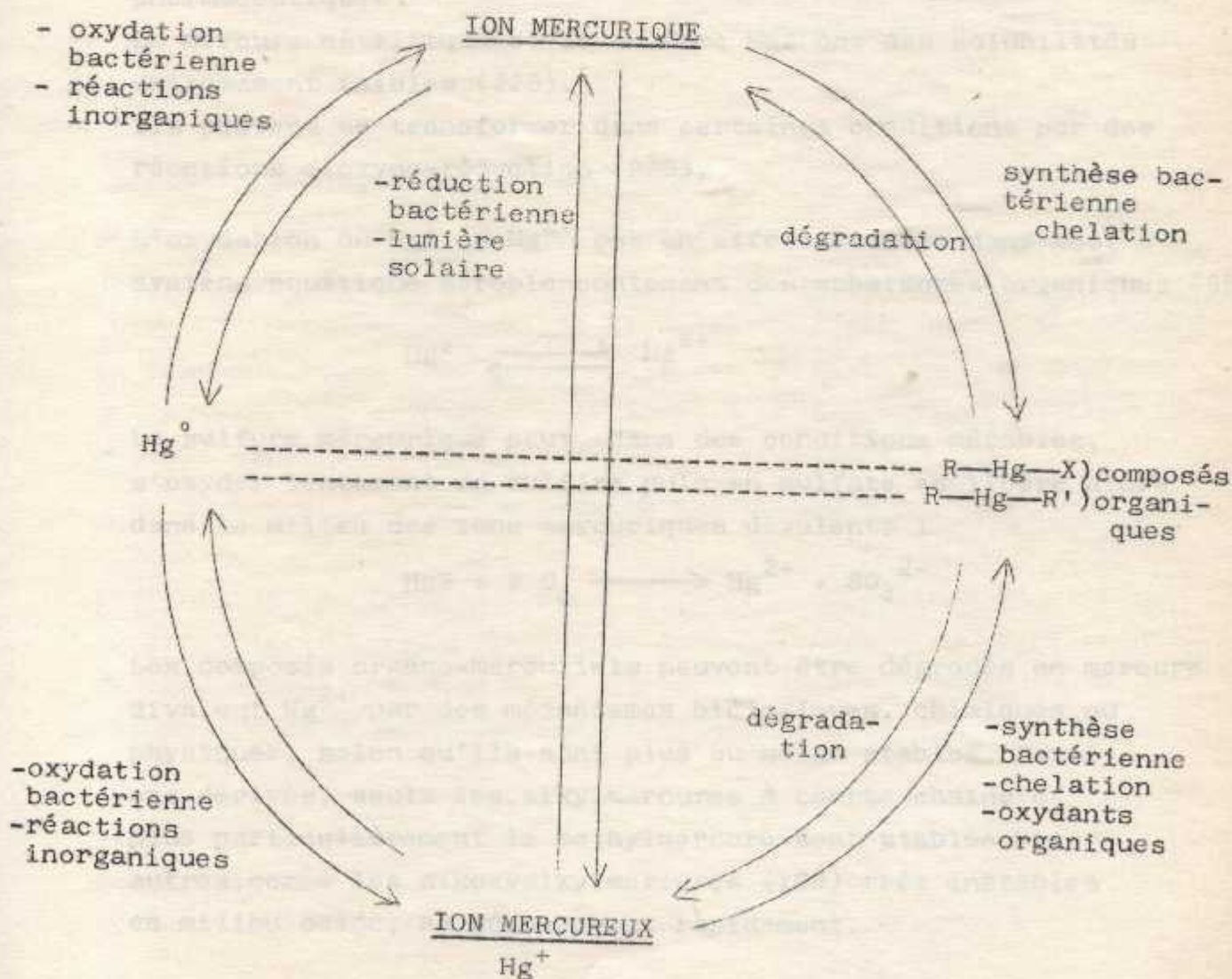


Fig. 2 : Variation d'états du mercure dans la biosphère en fonction de l'action des divers facteurs biogéochimiques

(GOLDWATER et STOPPFORD-1977) (85)

On peut considérer que les rejets mercuriels sont de deux groupes :

- Mercure inorganique

Mercure métallique Hg^0 (électrolyse, appareillage, traitement des minerais) et mercure inorganique Hg^{2+} (électrolyse, catalyse) y compris le sulfure métallique HgS pouvant parvenir dans l'eau lors de l'extraction des minerais ou par lessivage des sols à proximité des gisements.

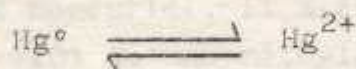
- Mercure organique

Agriculture, catalyse, peinture, pâte à papier, industrie pharmaceutique.

Le mercure métallique et le sulfure HgS ont des solubilités extrêmement faibles (226).

Ils peuvent se transformer dans certaines conditions par des réactions d'oxydo-réduction (225).

- L'oxydation du Hg^0 en Hg^{2+} est en effet possible dans tout système aquatique aérobie contenant des substances organiques (95).



- Le sulfure mercurique peut, dans des conditions aérobies, s'oxyder lentement en sulfite puis en sulfate et libère alors dans le milieu des ions mercuriques divalents :



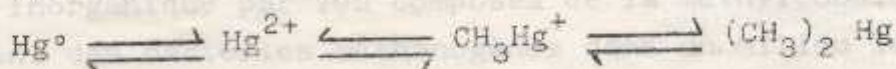
- Les composés organo-mercuriels peuvent être dégradés en mercure divalent Hg^{2+} par des mécanismes biologiques, chimiques ou physiques, selon qu'ils sont plus ou moins stables. Parmi ces dérivés, seuls les alkylmercures à courte chaîne et plus particulièrement le méthylmercure sont stables. Les autres, comme les alkoxyalkylmercures (108) très instables en milieu acide, se décomposent rapidement.

Une fois libérés, ces ions Hg^{2+} sont aptes à former une vaste gamme de complexes et chélatés et à participer à des réactions chimiques ultérieures :

- complexes avec des oxydes de fer et de manganèse,
- formation de sulfures très peu solubles, en présence d'ions sulfurés (S^{2-}), réaction fréquente dans les environnements aquatiques anaérobies, constituant ainsi le facteur limitant de la méthylation (108),
- réduction en vapeur métallique Hg^0 par certaines bactéries du genre pseudomonas (74),
- méthylation du mercure en méthylmercure, phénomène fondamental en écotoxicologie (110).

3.2. - Biosynthèse du méthylmercure

WESTOO en 1966 (232) a montré que le méthylmercure était la forme prédominante du mercure chez le poisson quelle qu'ait été la nature du polluant mercuriel. Il a été démontré depuis par JENSEN et JERNELOV (109, 110) qu'une méthylation biologique du mercure a lieu dans les sédiments organiques d'eaux douces et côtières, par des bactéries benthiques selon la réaction:



Les ions CH_3Hg^+ formés, peuvent selon les conditions du milieu, se transformer éventuellement en diméthylmercure $(CH_3)_2Hg$ volatil. Ce composé est instable et se décompose dans l'atmosphère en méthane, éthane et mercure métallique (22).

Ces dix dernières années, un grand nombre de travaux (107,164,237, 239), ont concerné les mécanismes de production et de décomposition du méthylmercure. Il existerait d'ailleurs, selon certains auteurs (23), un équilibre entre ces deux mécanismes, équilibre

dépendant de l'activité microbienne, et qui expliquerait que dans les sédiments aquatiques, le rapport méthylmercure-mercure total ne soit que de 1 %, alors qu'il est de l'ordre de 50 à 100 % chez les poissons.

3.2.1. - Mécanismes théoriques de formation du méthylmercure

La méthylation du mercure requiert la présence d'un donneur de groupements méthyl. Ces molécules existent en grand nombre dans l'environnement naturel aquatique et l'alkylation du mercure peut alors se faire :

- soit par voie enzymatique en présence d'organismes bactériens,
- soit par une voie non enzymatique supposant la présence de nombreux facteurs, éventuellement réunis dans les conditions naturelles.

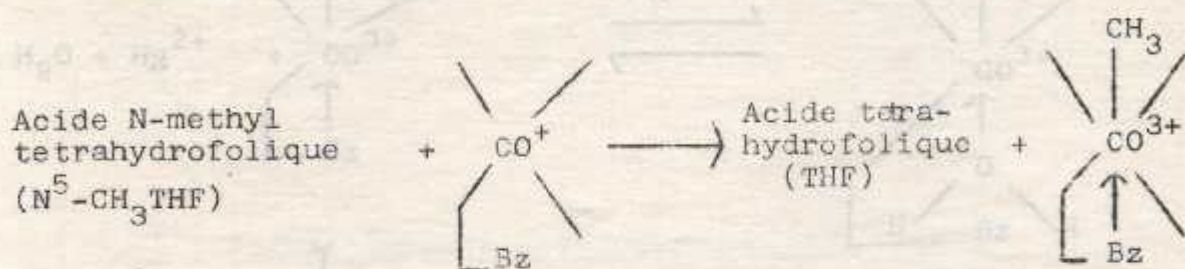
Fig. 3 - Formation de la Méthylcobalamine

a) voie non enzymatique ou chimique :

Etudiée par un grand nombre de chercheurs, WOOD et Al. (237), IMURA et Al. (101), cette voie implique la méthylation du mercure inorganique par les composés de la méthylcobalamine que produisent des bactéries méthanogènes dans un milieu légèrement réducteur. Ceci a été mis en évidence par des expériences réalisées en laboratoire avec des extraits cellulaires de méthano bacterium Smeliansky mis en présence de méthylcobalamine ($B_{12}-CH_3$) et d'ATP. La méthylation se fait par transport non enzymatique du groupe méthyl de la méthylcobalamine à l'ion mercurique divalent.

Ce processus est strictement anaérobie.

Dans la Vitamine B₁₂, la variété Cobalt (I) est intéressante parce qu'elle peut être alkylée pour produire des dérivés alkyl B₁₂ stables comme la méthylcobalamine. Cette dernière est synthétisée dans les systèmes biologiques par réaction avec l'acide N-méthyl-tetrahydrofolique, composé connu pour être un bon transporteur de groupes méthyl (Fig. 3).



(Bz = en général 5,6 diméthylbenzimidazole ou toute base susceptible de se coordonner avec l'atome de Cobalt)

Fig. 3 : Formation de la Méthylcobalamine



Fig. 5 : Mécanisme et cinétique de la réaction méthylcobalamine
Mannick *et al.* (1977) (178)

Cette methylcobalamine en équilibre sous deux formes (a et b), réagit avec les ions mercuriques Hg^{2+} (la forme (a) réagissant 1000 fois plus vite que la forme (b)). Fig. 4

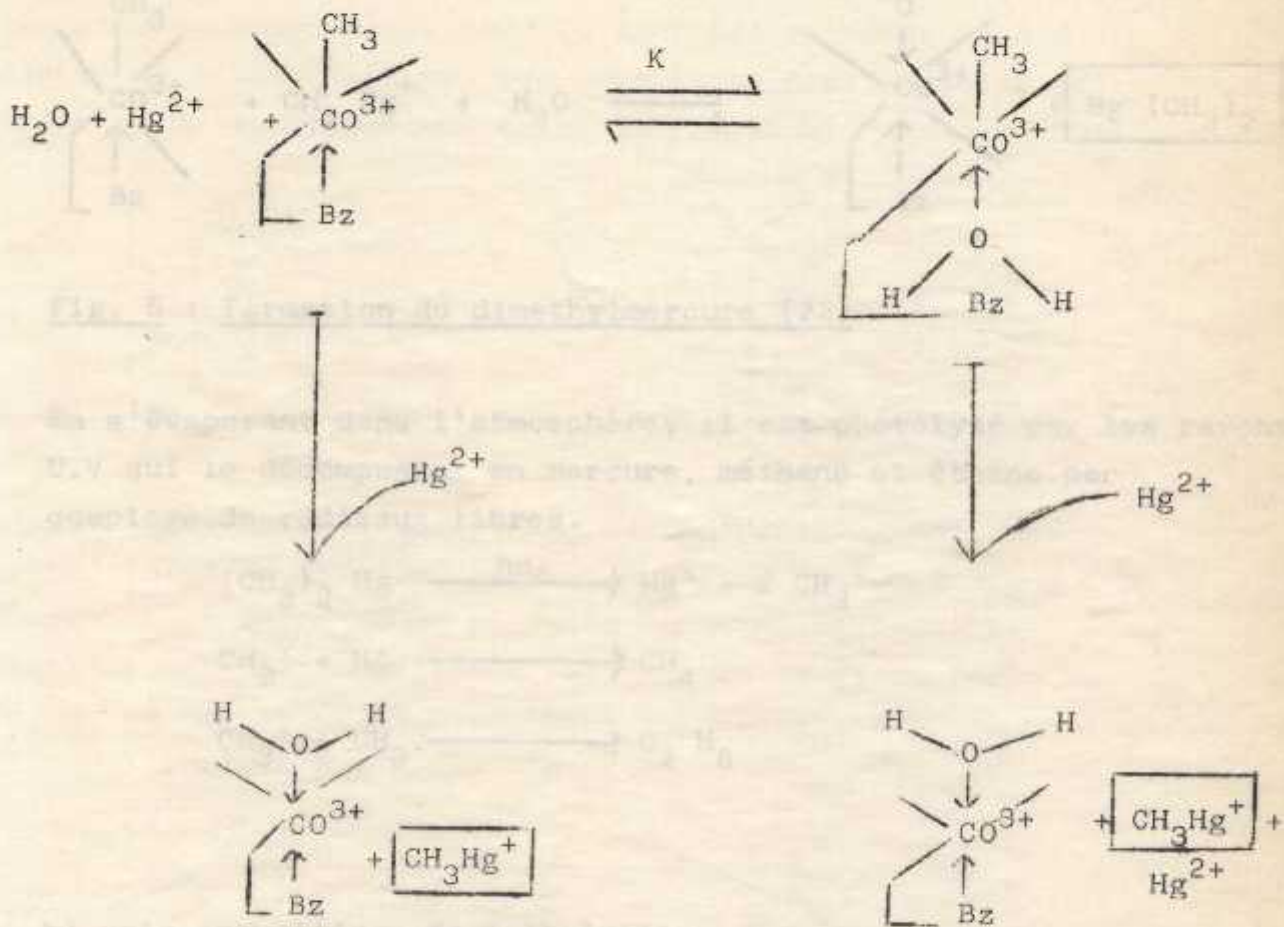


Fig. 4 : Mécanismes et cinétique de la réaction methylcobalamine dépendante (RIDLEY et Al. -1977) (178)

Une autre réaction, 6000 fois plus lente vient s'ajouter à la précédente. C'est la combinaison de l'ion méthylmercure avec la méthylcobalamine qui aboutit au diméthylmercure. Fig. 5 :

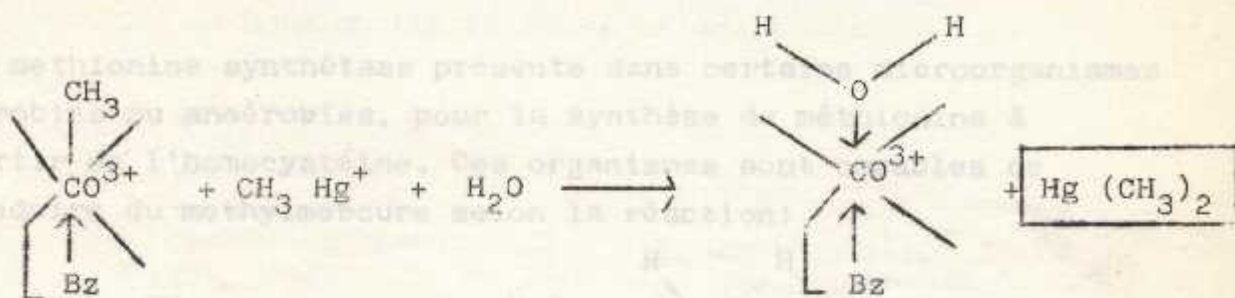
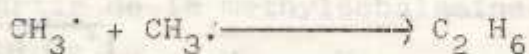
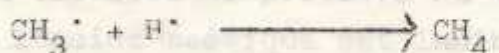
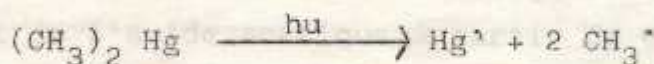


Fig. 5 : Formation du diméthylmercure (22)

En s'évaporant dans l'atmosphère, il est photolysé par les rayons U.V qui le décomposent en mercure, méthane et éthane par couplage de radicaux libres.

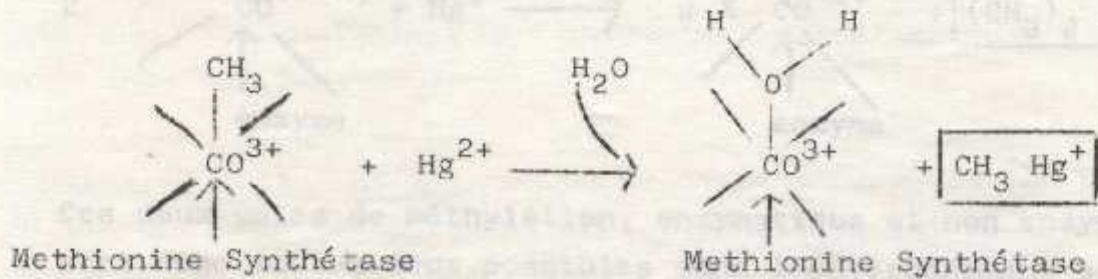


b) voie enzymatique de méthylation

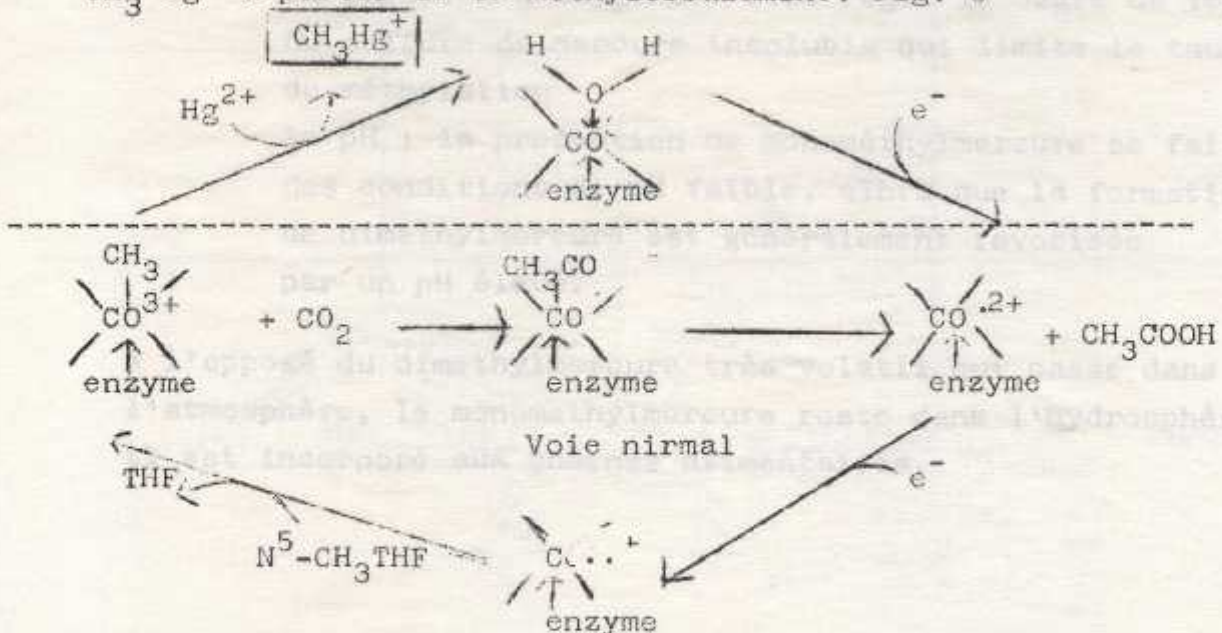
LANDNER en 1971 (127) a proposé un modèle de méthylation avec *Neurospora Crassa*, enzymatique et aérobie. Dans le métabolisme normal de cet organisme, la méthionine est synthétisée à partir de l'homocystéine grâce à la méthionine synthétase. En présence de Hg^{2+} , le mercure lié à l'homocystéine se trouve méthylié par les processus cellulaires normalement responsables de la formation de méthionine, et conduit à la formation d'homocystéine méthylmercuree.

WOOD en 1975 (238, 239) a proposé un certain nombre d'autres mécanismes enzymatiques de méthylation, méthyl B₁₂ dépendants, parmi lesquels :

- la methionine synthétase présente dans certains microorganismes aérobies ou anaérobies, pour la synthèse de méthionine à partir de l'homocystéine. Ces organismes sont capables de produire du methylmercure selon la réaction:



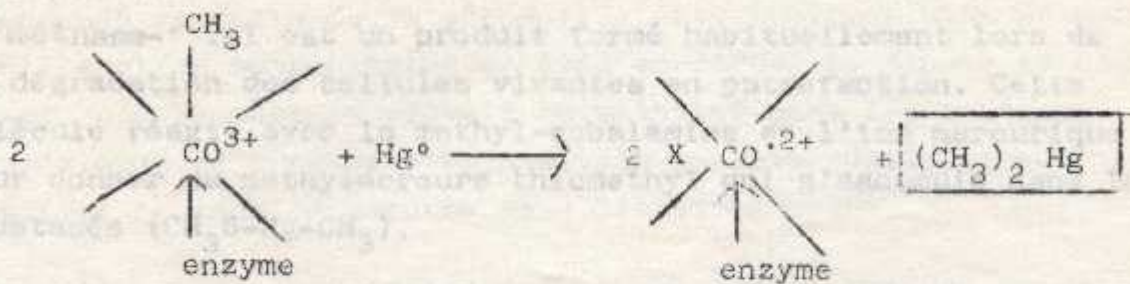
- l'acétate synthétase : certains microorganismes anaérobies synthétisant de l'acide acétique à partir du CO₂ grâce à cet enzyme, sont capables de produire du methylmercure. La synthèse de l'acide acétique est inhibée et il se forme du CH₃ Hg⁺ à partir de la methylcobalamine. Fig. 6



La méthylcobalamine est régénérée grâce au N⁵ méthyltétrahydrofolate

Fig. 6 : Voie de méthylation par l'acétate synthétase

- la méthane synthétase : est impliquée également par WOOD comme producteur potentiel de méthylmercure. Cet enzyme est très fréquent dans tous les écosystèmes anaérobies tels que les sédiments des rivières et des lacs.



Ces deux voies de méthylation, enzymatique et non enzymatique, sont donc toutes deux possibles dans l'environnement aquatique, mais à la partie supérieure des sédiments et sur les matières organiques en suspension dans l'eau (110). En effet, les facteurs physico-chimiques influencent la méthylation :

- la température : une température élevée augmente la vitesse de méthylation
- la pression d'oxygène : elle régit le degré de formation du sulfure de mercure insoluble qui limite le taux de méthylation
- le pH : la production de monométhylmercure se fait dans des conditions de pH faible, alors que la formation de diméthylmercure est généralement favorisée par un pH élevé.

A l'opposé du diméthylmercure très volatil qui passe dans l'atmosphère, le monométhylmercure reste dans l'hydrosphère où il est incorporé aux chaînes alimentaires.

3.2.2. - Formation du méthylmercure - thiométhyl

JENSEN et JERNELOV (108) ont montré que d'autres composés se forment à partir du monométhylmercure dans le poisson en décomposition.

Le méthane-thiol est un produit formé habituellement lors de la dégradation des cellules vivantes en putréfaction. Cette molécule réagit avec la méthyl-cobalamine et l'ion mercurique pour donner du méthylmercure thiométhyl qui s'accumule dans les crustacés ($\text{CH}_3\text{S-Hg-CH}_3$).

Conclusion : la figure 7 met en évidence l'accumulation biologique du mercure chez les poissons et les crustacés qui se traduit par un cycle permettant à ces composés de se déplacer dans la biosphère.

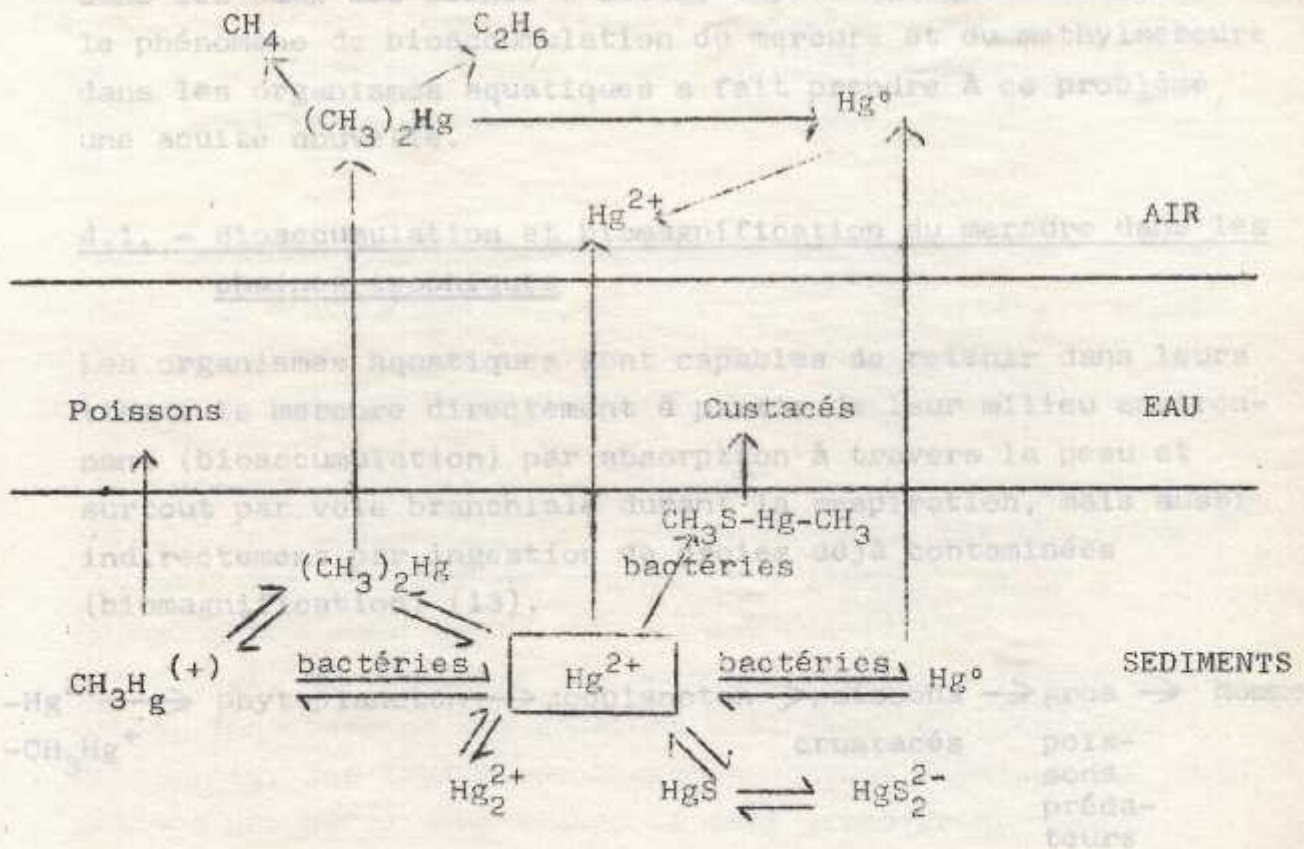


Fig. 7 : Cycle local du mercure (108)

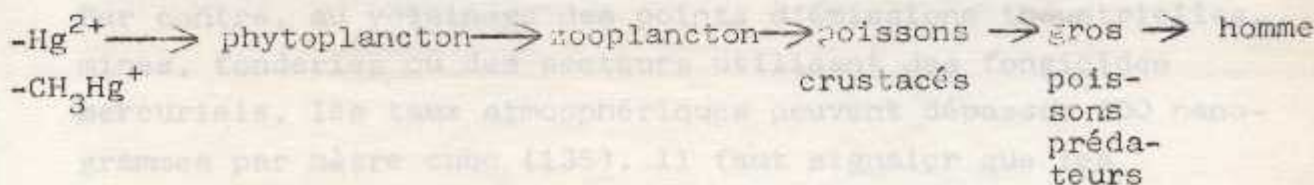
4 - CONCENTRATIONS ET EXPOSITIONS DANS L'ENVIRONNEMENT

Depuis les premiers épisodes d'intoxication dans la baie de Minamata chez des familles de pêcheurs se nourrissant exclusivement des produits de la pêche (121 intoxications dont 54 mortelles et 22 congénitales en 1953 au JAPON) et depuis la découverte que le mercure pouvait se méthyler dans les systèmes aquatiques, d'innombrables analyses ont été réalisées pour estimer le taux de mercure dans l'environnement.

En fait, il n'a pas encore été prouvé que le mercure pouvait se méthyler dans les organismes supérieurs et en particulier chez l'homme (146, 169) et la cause principale de la maladie de Minamata, provient en réalité du rejet du méthylmercure néoformé dans les eaux des usines d'acétaldéhyde. Quoiqu'il en soit, le phénomène de bioaccumulation du mercure et du méthylmercure dans les organismes aquatiques a fait prendre à ce problème une acuité nouvelle.

4.1. - Bioaccumulation et biomagnification du mercure dans les chaînes trophiques

Les organismes aquatiques sont capables de retenir dans leurs tissus le mercure directement à partir de leur milieu environnant (bioaccumulation) par absorption à travers la peau et surtout par voie branchiale durant la respiration, mais aussi indirectement par ingestion de proies déjà contaminées (biomagnification) (13).



Pour le mercure minéral ajouté à raison de 0,015 ppm dans l'eau de mer (13), les facteurs de concentration varient de 100 à 3000 pour le phytoplancton et de 10 à 100 pour le poisson.

Pour le méthylmercure, les facteurs de concentration sont environ 10 fois supérieurs à ceux du mercure minéral.

HANNERZ (93) a estimé que les facteurs de concentration du méthylmercure pour la morue sont de 1000 à 2500.

Le méthylmercure est en effet extrêmement liposoluble, et de ce fait, il constitue une forme diffusible qui peut facilement se concentrer dans les organismes (154).

Ces mécanismes de rétention du mercure dans les chaînes alimentaires font intervenir, outre le degré de contamination de l'eau et le temps d'exposition, le régime alimentaire, l'âge, donc le poids et la taille, et le métabolisme spécifique du poisson, ainsi que sa place dans la chaîne trophodynamique. La température de l'eau et le taux d'oxygène dissous ont également une influence au niveau de l'absorption du mercure par les organismes aquatiques (11, 147, 160).

4.2. - Teneurs en mercure dans l'environnement

De nombreux travaux (24, 32, 51, 98, 235) ont porté sur l'estimation des taux de mercure dans les zones non polluées et dans les zones à très forte industrialisation (tableau II).

- Atmosphère : dans les zones non polluées, la concentration du mercure est faible au point qu'elle n'influe pas significativement sur l'apport du mercure chez l'homme, de 10 à 20 nanogrammes par mètre cube en moyenne (235).

Par contre, au voisinage des points d'émissions industrielles, mines, fonderies ou des secteurs utilisant des fongicides mercuriels, les taux atmosphériques peuvent dépasser 600 nanogrammes par mètre cube (135). Il faut signaler que les

activités industrielles de l'homme contribuent pour 25 à 30 % du mercure libéré dans l'atmosphère (97, 119, 221).

Pour ce qui est des expositions professionnelles, des taux atmosphériques dans les lieux de travail de 5 milligrammes par mètre cube (C.M.A=0,05 milligrammes par mètre cube - U.S.A) peuvent être retrouvés dans l'industrie minière ou les usines de composés chloroalcalins (198).

- Eau : dans les masses d'eau douce non contaminées (transfert par les pluies), la teneur en mercure est inférieure à 0,2 microgramme/litre (0,2 ppb) (54).

Dans les zones industrialisées, les taux de mercure dans les rivières sont estimés à 1 microgramme/l (1 ppb) (235).

Dans l'eau de mer, de nombreux auteurs (24, 116, 129) considèrent comme normale une valeur de 0,3 microgramme/litre (0,3 ppb) avec une fourchette de 0,01 à 2 microgrammes/litre.

Dans les zones polluées, des concentrations supérieures ont été produites par suite d'une contamination locale comme ce fut le cas dans la baie de Minamata (99). Ainsi la charge en mercure est très localisée à certaines régions où la pollution marine est élevée (Océan Pacifique, Mer du Japon, Baltique, Adriatique, Méditerranée) (12, 48, 207).

Les gros poissons carnivores, se trouvant en haut de la chaîne alimentaire (thon, sardine, maquereau).

Les taux de mercure chez la plupart des espèces (24, 90) sont inférieurs à 100 µg/kg (0,5 ppm). Mais d'autres espèces (thon), les valeurs sont supérieures, de 0,2 ppm à plus de 1 ppm.

Dans les zones contaminées, le taux de mercure dans le poisson varie de 0,2 à 5 ppm, et dans les secteurs où l'eau est fortement polluée, jusqu'à 10 ppm (209) (poissons ingérés par les victimes japonaises).

- * Sédiments marins : étape essentielle du géocycle du mercure
ils renferment des taux moyens de l'ordre de 0,05 à 0,5 ug/l (241)

		<u>Teneur en mercure</u>
Atmosphère	- au-dessus des Océans	0,5 à 1 ng/m ³
	- au-dessus des continents	10 à 20 ng/m ³
Hydrosphère	- Océans	0,01 à 2 ug/l
	- Pluies	0,05 à 2 ug/l
	- Eaux de surface	0,01 à 2 ug/l
	- Eaux souterraines	0,01 ug/l
Lithosphère	- Sédiments	0,05 à 0,5 ug/l
	- Roches	0,02 à 0,5 ug/l

Tableau II : Teneurs naturelles en mercure dans l'environnement

- * Poissons : la concentration en mercure chez les poissons s'est révélée très variable. Les facteurs responsables de ces variations ne sont pas tous élucidés, mais on constate (117) que les taux les plus élevés s'observent habituellement chez les gros poissons carnivores, se trouvant en bout de la chaîne alimentaire (thonidés, squalidés).
Les taux de mercure chez la plupart des espèces (24, 60) sont inférieurs à 500 ug/kg (0,5 ppm). Chez d'autres espèces (thon), les valeurs sont supérieures, de 0,2 ppm à plus de 1 ppm.

Dans les zones contaminées, le taux de mercure dans le poisson varie de 0,2 à 5 ppm, et dans les secteurs où l'eau est fortement polluée, jusqu'à 20 ppm (209) (poissons ingérés par les victimes japonaises).

La Food and Drug Administration (60) a fixé un niveau de sécurité pour le mercure dans le poisson à 0,5 ppm. Mais ce niveau varie selon le pays : 1 ppm en SUEDE et au JAPON, 0,5 ppm dans la plupart des pays avec une tolérance de 0,7 ppm pour certaines espèces dont les teneurs normales sont plus élevées. Le méthylmercure représente la forme prédominante du mercure chez le poisson et le danger vient de ce qu'il est concentré dans sa partie comestible.

	- Diverses espèces	Japon (Seto)	0,14
Espèces contaminées	- Harbot	Suède (Baltique)	1,39
	- Harbot	G.B. (Tasman)	1,20
	- Morue	Suède (Baltique)	1,29
	- Carrelet	Suède (Gronaud)	2,10
	- Diverses espèces	Japon (Mitsuta)	10 à 20

Tableau III : Teneur en mercure dans quelques espèces de poissons

C.M.A : 0,5 ppm	Nom	Origine	Teneur moyenne en mercure µg/g (ppm)
Eaux non contami- nées	- Maquereau	France (Atlantique)	0,08
	- Merlan	France (Méditerranée)	0,20
	- Bogue	Italie (Adriatique)	0,14
	- Mulet	Italie (Méditerranée)	0,5
	- Diverses espèces	Japon (Seto)	0,14
Eaux contami- nées	- Hareng	Suède (Baltique)	1,39
	- Morue	G.B (Tamise)	1,20
	- Morue	Suède (Baltique)	1,29
	- Carrelet	Suède (Oresund)	3,10
	- Diverses espèces	Japon (Minamata)	10 à 20

Le Comité mixte FAO/OMS des experts des produits alimentaires (60).

Tableau III : Teneur en mercure dans quelques espèces de poissons (88)

tolérable temporaire (LMT) de 0,5 µg de mercure total par
personne dont pas plus de 0,2 µg sous forme de méthylmercure.

CHAPITRE III

* Autres denrées alimentaires : les résidus de mercure dans les céréales, la farine, le pain et les oeufs sont considérés comme inférieurs à 60 ug/kg (0,06 ppm) (200, 234).

Lors de l'épidémie survenue en IRAK en 1971-1972 (14) à la suite de l'utilisation de graines de semences traitées au méthylmercure dicyandiamide et utilisées pour la fabrication de pain (459 décès sur les 6530 personnes hospitalisées), la teneur du blé en méthylmercure était de l'ordre de 7,9 ppm.

1.3. - Informations

Ainsi, il a paru essentiel de fixer des valeurs critiques soit chez l'homme, soit dans sa nourriture, valeurs au-dessus desquelles pourraient se déclarer les premiers symptômes.

On estime donc à 30 microgrammes par jour l'apport en mercure (inhalé, eau de boisson, aliments) pour la population non exposée (233). Toutefois, certains sous groupes étant plus exposés que d'autres par une consommation importante de poissons, il paraît plus significatif de raisonner sur une ration hebdomadaire.

Le Comité mixte FAO/OMS des experts des additifs alimentaires (60), a fixé en 1972 et maintenu en 1978, une dose hebdomadaire tolérable temporaire (DHTT) de 0,3 mg de mercure total par personne dont pas plus de 0,2 mg sous forme de méthylmercure.

C H A P I T R E III

METABOLISME DU MERCURE**METABOLISME DU MERCURE**

La toxicité des dérivés de mercure dépend de la forme chimique et de la voie d'entrée. En effet, même si ces dérivés possèdent environ la même toxicité d'organes (effet LD_{50} 1 - MERCURE MINERAL) taux dosé dans l'organe), la toxicité est due à l'inégalité d'absorption.

Les cap 1.1. - Absorption sont donc prépondérantes dans les études

1.2. - Transport

1.3. - Biotransformation

1.4. - Stockage

1.5. - Excrétion

2 - MERCURE ORGANIQUE

2.1. - Dérivés arylés

2.2. - Méthylmercure

- L'inhalation est la voie la plus importante de l'apport de vapeurs de mercure élémentaire. Les vapeurs de mercure sont retenues dans la proportion de 75 à 85 % (37).
 Quand le mercure est inhalé sous forme de particules, les dérivés du mercure organique sont retenus dans l'appareil respiratoire.
 - par ingestion, l'absorption des dérivés minéraux est faible et ne dépasse que rarement 20 % de la dose ingérée, le restant étant excréte dans les fèces (32). Lorsque le mercure est lié aux groupements thioles des protéines comme c'est le cas dans les aliments, il ne semble pas qu'il y ait une grande différence au point de vue absorption du toxique, ceci serait dû à la présence des complexes chlorés formés au contact des liquides gastriques (42).

METABOLISME DU MERCURE

La toxicité du mercure et de ses composés dépend de la forme chimique et de la voie d'entrée. En effet, même si ces dérivés possèdent environ la même toxicité d'organes (effet comparable pour un même taux dosé dans l'organe), la toxicité est différente en raison de l'inégalité d'absorption.

Les capacités d'absorption sont donc prépondérantes dans les études de toxicité.

1 - MERCURE MINERAL

1.1. - Absorption

- l'inhalation est la voie la plus importante de l'apport de vapeurs de mercure élémentaire. Les vapeurs de mercure diffusent rapidement et sont retenues dans la proportion de 75 à 85 % (122).
Quand ils se trouvent à l'état de particules, les dérivés du mercure suivent les lois physiques générales auxquelles obéissent les dépôts dans l'appareil respiratoire.
- par ingestion, l'absorption des dérivés minéraux est faible et ne dépasse que rarement 20 % de la dose ingérée, le restant étant excrété dans les fèces (72). Lorsque le mercure est lié aux groupements thiols des protéines comme c'est le cas dans les aliments, il ne semble pas qu'il y ait une grande différence au point de vue absorption du toxique, ceci serait dû à la présence des complexes chlorés formés au contact des liquides gastriques (42).

- par voie cutanée, les dérivés minéraux ont un taux de pénétration variable avec l'excipient utilisé et le type de composé. D'une façon générale, le taux de pénétration doit être considéré comme important (72).
- les barrières méningées et placentaires ne permettent que difficilement le passage du mercure minéral. Les fonctions du système nerveux central et le développement embryonnaire sont donc en principe peu affectés. Pourtant quelques réserves sont à faire en ce qui concerne la vapeur de mercure élémentaire. En effet, d'après CLARKSON (44), l'apport au fœtus est 10 à 40 fois plus élevé après exposition à la vapeur de mercure qu'après exposition aux sels inorganiques. De même, seule une infime partie de la vapeur de mercure inhalée passe la barrière homoméningée, où elle est secondairement oxydée (143) et s'accumule, ne pouvant plus repasser dans la circulation. Mais l'exposition chronique va permettre un lent processus d'accumulation qui détermine l'apparition d'une atteinte nerveuse centrale (138, 145). Dans ce cas particulier, c'est bien plus la durée de l'exposition aux vapeurs de mercure que son intensité qui provoque un lent phénomène d'accumulation du métal au niveau cérébral (10, 18).

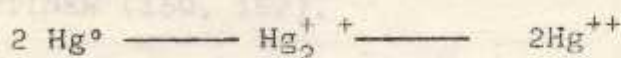
1.2. - Transport

Une fois absorbés, les ions mercuriques Hg^{2+} forment des complexes avec les protéines plasmatiques, et leur fixation aux membranes et à l'hémoglobine des globules rouges se fait à des taux de 25 à 31 % seulement (123).

Dans le cas d'inhalation de vapeurs de mercure, le métal est rapidement oxydé par les catalases erythrocytaires en ion mercurique (143).

1.3. - Biotransformation

Les effets toxiques de toutes les formes de mercure sont liées à la formation de mercure ionisé, le mercure élémentaire étant incapable de former une liaison chimique. Les transformations tendent à l'oxydation aussi bien du Hg^0 que des sels mercurieux Hg_2^{2+} , en sels mercuriques selon la réaction.



1.4. - Stockage

Oxydé en Hg^{2+} responsable des effets toxiques, le mercure ne repassera que difficilement les différentes membranes, et sera fixé sur les groupements SH intracellulaires.

Les lieux de stockage préférentiels des sels mercuriques sont les reins, surtout dans les cellules du tubule proximal où il s'accumule dans les lysosomes (69, 173).

Dans le rein, le dépôt de mercure inorganique est un phénomène partiellement actif; il existe à l'état normal, une protéine bloquant le mercure et l'empêchant d'agir, la métallothionéine. La toxicité du mercure n'apparaît que lorsqu'elle est saturée et son taux augmente de 5 à 6 fois en cas d'intoxication chronique (173, 193).

Le foie, les muscles, les poumons, la peau et les phanères en fixent également une certaine quantité. Le système nerveux central est le siège d'une fixation lente, notamment le cervelet.

Ainsi, le mercure fixé par les protéines plasmatiques et erythrocytaires est échangé au niveau des protéines cellulaires à forte affinité métallique, en particulier au niveau du foie et d'une métalloprotéine du rein. Le temps de demi-vie biologique du mercure minéral est de 42 jours selon RAHOLA et MIETTINEN (150, 152).

Selon FRIBERG et VOSTAL (73), cette période biologique serait de 60 jours. La rétention du mercure minéral est dans tous les cas très importante, et il existe un risque grave d'accumulation du toxique en cas d'exposition chronique.

1.5. - Excrétion

- la voie digestive par excrétion biliaire (77, 151) et salivaire est importante dans l'élimination du mercure sous forme de mercure métal.

- la voie urinaire participe également à l'élimination du mercure par réabsorption et sécrétion tubulaire (62).

PIOTROWSKY et Al. (174) ont montré qu'il y avait une forte variation de l'excrétion urinaire du mercure entre individu. Les demi-vies biologiques du mercure chez l'homme donnent à penser qu'un ouvrier exposé à une concentration moyenne constante du mercure dans son environnement professionnel ne parviendrait à un état d'équilibre qu'au bout d'un an environ.

Chez des sujets non exposés, l'élimination urinaire du mercure est inférieure à 10 microgrammes par litre.

- la voie pulmonaire ne participe à l'élimination que pour des taux de 10 à 15 %.
- les cheveux : la concentration en mercure dans les cheveux est de 250 à 300 fois plus élevée que dans le sang. La kératine se comporte ainsi comme protéine d'élimination car elle contient un grand nombre de groupements thiols qui sont des sites de fixation pour les ions mercuriques. Pénétrant dans le cheveu par le capillaire sanguin, ces ions sont fixés et concentrés par la kératine. La croissance du cheveu varie de 0,75 à 1,35 cm par mois et ressemble à un procédé d'extrusion, le cheveu poussant à partir de la base. Chez les sujets normaux, les concentrations sont en général inférieures à 5 ppm et elles dépassent rapidement cette valeur chez les sujets exposés (59).
- la sueur : selon des observations récentes (133), l'élimination par la sueur serait assez importante pour mériter d'être prise en considération chez les ouvriers exposés à la vapeur de mercure.

Ainsi, le fait essentiel pour les dérivés minéraux du mercure est une série de phénomènes d'absorption par la muqueuse digestive (15 %) suivie d'absorption générale par la voie sanguine et de réexcrétion dans la lumière digestive par la salive, le suc pancréatique, la bile, les cellules de desquamation intestinale (13 %) jusqu'à l'excrétion fécale.

Les résultats sont contradictoires avec ceux d'autres auteurs (203) qui ont montré une absorption moins importante et une excrétion plus rapide de ce méthylmercure "protéique".

par voie cutanée : les organo-mercuriels sont des composés liposolubles passant rapidement à travers la peau.

2 - MERCURE ORGANIQUE

=====

2.1. - Les dérivés arylés

du mercure (phenylmercure) et alkoxyalkylés (methoxyméthylés) sont absorbés partiellement par la muqueuse digestive, puis sont convertis en grande partie en dérivés inorganiques dans l'intestin, dont ils suivent ensuite le métabolisme.

2.2. - Le méthylmercure

- l'absorption : l'absorption par inhalation des monoalkoylemercures doit être forte à en juger par les incidents d'intoxication résultant d'expositions professionnelles aux fongicides organo-mercuriels. Le diméthylmercure a le même pouvoir de diffusion : 50 à 80 % du diméthylmercure inhalé est retenu chez la souris en moins de 45 secondes (51).
- . par ingestion : le méthylmercure est absorbé quantitativement durant son passage dans le tractus digestif (83) et l'estomac serait le siège majeur de l'absorption du toxique (42,186). Certains travaux sur des volontaires (151) et sur des chats (39) ont analysé la biodisponibilité du méthylmercure selon qu'il est administré seul ou lié aux protéines dans la partie comestible du poisson. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre l'absorption du méthylmercure pur ou sous forme de complexe protéinique. Ces résultats sont contradictoires avec ceux d'autres auteurs (203) qui ont montré une absorption moins importante et une excrétion plus rapide de ce méthylmercure "protéique".
- . par voie cutanée : les organo-mercuriels sont des composés liposolubles passant rapidement à travers la peau.

- transport : il est transporté une fois absorbé, par le sang où il s'accumule préférentiellement dans les globules rouges. Les concentrations globulaires sont 7 à 8 fois supérieures aux concentrations plasmatiques (8) chez l'homme. Dans les erythrocytes, le méthylmercure est transporté par une substance de bas poids moléculaire probablement le glutathion (156).
- biotransformation : le méthylmercure possède une liaison C-Hg très stable lui permettant de résister à presque toutes les attaques des processus métaboliques (158). Il peut être transformé en mercure minéral à des taux variables selon les organes. Ainsi, chez les rats soumis à des doses de méthylmercure (20), le mercure retrouvé dans les organes demeure sous forme méthylée pour 97 % dans le cerveau, 92 % dans le foie, 70 % dans le rein. La déméthylation correspond à un double phénomène physique et enzymatique. La perte des groupes organiques est plus marquée au niveau du rein (30 % du mercure organique retrouvé dans le rein est fixé sous forme métallique), malheureusement plus sensible à la forme métallique qu'organique.
- stockage : extrêmement diffusible, le méthylmercure est plus uniformément réparti dans l'organisme que les composés minéraux. De plus, il traverse facilement, et sous sa forme originelle, les barrières méningées et placentaires; il se fixe alors au niveau du système nerveux central et du fœtus où il crée des dommages souvent irréversibles (70). A minamata, 70 cas d'encéphalopathies irréversibles ont été observées chez des nourrissons ne mangeant pas de poisson, et dont les mères n'avaient même pas eu de troubles cliniques (94).

Au cours de l'épidémie irakienne, des taux sanguins de mercure chez le fœtus 20 à 30 fois plus élevés que chez la mère, ont été retrouvés (8, 115). Ce passage placentaire peut être représenté de la manière suivante (43, 177) :

mercure minéral \leftarrow vapeur de mercure \leftarrow arylmercure \leftarrow alkylmercure

- . le demi-temps d'épuration chez l'homme du méthylmercure étudié par ABERG (2) et MIETTINEN (150) est de 70 à 74 jours. Selon d'autres auteurs (6), il peut varier de 35 à 189 jours selon les individus. Cette période biologique est beaucoup plus longue chez les poissons, de 500 à 1000 jours.
- . les concentrations retrouvées dans les organes sont environ 10 % du méthylmercure dans le cerveau, et de 50 % dans le foie. Des concentrations relativement fortes sont retrouvées aussi dans les reins. De très faibles quantités sont retrouvées dans le tissu adipeux (90) ce qui amène certains auteurs (16) à la conclusion que la rétention du mercure dans l'organisme n'est pas due à sa grande liposubilité mais à son transport important par des composés sulphydrilés notamment des acides aminés.
- excrétion : le méthylmercure est principalement excrété par la bile, la majeure partie formant un complexe avec la cystéine (210); le complexe méthylmercure-cystéine est ensuite totalement et rapidement réabsorbé au niveau de l'intestin grêle (159). Ceci a fait suggérer par CLARKSON (45) l'utilisation de résines synthétiques dans le traitement des intoxications pour arrêter le composé dans les intestins et empêcher qu'il ne recircule.

- l'excrétion urinaire joue un rôle mineur, moins de 10 % de l'élimination, le méthylmercure étant fortement lié aux hématies. C'est pour cette raison qu'il ne s'est pas révélé de corrélation entre le mercure total urinaire et sanguin chez les personnes fortement exposés au méthylmercure (BAKIR-1973) (14).
L'urine contient le mercure essentiellement sous forme minérale.
- les cheveux : les taux sont en général très élevés, mais n'apparaissent que 40 jours environ après le début de la contamination. La kératine constitue, ici aussi, un très bon site de fixation des ions $\text{CH}_3 \text{Hg}^+$.
Lors de l'épidémie irakienne de 1971-1972, les concentrations trouvées dans les cheveux des sujets intoxiqués se sont révélées proportionnelles à celles du sang total (6).
A Minamata, des taux de 528 ppm ont été retrouvés dans les cheveux des personnes intoxiquées (240).
- le lait : on a signalé la présence de mercure dans le lait des femmes exposées au méthylmercure par la consommation de poisson (196) et de pain contaminé par des fongicides au méthylmercure (14).
Le mercure total retrouvé dans le lait, est formé de 2 fractions identifiées comme étant du mercure inorganique à 40 % et du méthylmercure à 60 %, ce qui expose par contrecoup la santé du nourrisson.

C H A P I T R E IV

MODE D'ACTION TOXIQUE

1 - MECANISMES BIOCHIMIQUES

2 - CONSEQUENCES LESIONNELLES

2.1. - Lésions rénales

2.2. - Lésions neurologiques

2.3. - Effets subcellulaires et moléculaires

3 - MODIFICATION DES EFFETS PATHOLOGIQUES DU MERCURE

MODE D'ACTION TOXIQUE : BASES BIOCHIMIQUES ET PHYSIO-
PATHOLOGIQUES

L'affinité du mercure, sous forme ionisée pour les groupements thiols des protéines et autres molécules biologiques, est connue (43).

Ainsi que le souligne ROTHSTEIN (181) "Bien que l'affinité des composés mercuriels soit hautement spécifique pour les groupements sulfhydriles, elle ne l'est nullement quant aux protéines. Presque toutes celles-ci contiennent des groupements SH qui réagissent avec les métaux. En outre, la plupart des fonctions où interviennent les protéines peuvent être perturbées par les composés mercuriels".

Autrement dit, les dérivés mercuriels sont pour les enzymes des toxiques puissants mais non spécifiques. Le mercure inflige des dommages cellulaires là où il s'accumule et atteint une concentration suffisante. Les effets pathologiques dans les cellules et tissus varient d'un organe à un autre en fonction du taux de mercure dans l'organe, de la forme chimique et du métabolisme du composé, de la durée de l'exposition, etc...

Ainsi, les composés inorganiques sont à prédominance rénale toxique car ils sont évidemment accumulés par le rein, et les composés du méthylmercure sont neurotoxiques, s'accumulant au niveau des ganglions spinaux (201) sites des lésions nerveuses périphériques.

L'interaction du mercure avec les enzymes, les protéines et les aminoacides a été étudiée par des nombreux auteurs (134,222,227).

1 - MECANISMES BIOCHIMIQUES

=====

Les perturbations se situent : se traduisent par :

- Au niveau des systèmes enzymatiques :

- . de la production énergétique cellulaire : le mercure inhibe l'entrée du glucose, bloque la phosphoglucose isomérase sérique. Il inhibe l'entrée de phosphates dans les mitochondries et bloque la glutathion-réductase (202).
- . des systèmes de transport des cellules du tubule proximal : il inhibe l'échange sodium et potassium dans la cellule avec blocage de l'ATPase membranaire (227).
- . des phosphatases alcalines des cellules tubulaires proximales des reins (36).

- Au niveau du métabolisme des lipoprotéines membranaires :

- . de la membrane cytoplasmique, en altérant son électronégativité et les phénomènes de tension superficielle (28, 189).
- . de la membrane lysosomiale, laissant échapper des enzymes protéolytiques qui exercent des dommages sur les protéines cytoplasmiques, aboutissant à la nécrose cellulaire (172).

- Au niveau des acides desoxyribonucléiques :

- . le méthylmercure provoque une dénaturation bihelicoidale.
- . des associations réversibles avec les bases (Adénine, Thymine) pouvant amener des aberrations chromosomiques et des atteintes congénitales (observées après ingestion de poisson contaminé) (195).

2 - CONSEQUENCES LESIONNELLES

Toutes ces perturbations vont se traduire par :

2.1. - des lésions rénales

Les effets produits sur le rein par le mercure inorganique et les composés méthylés sont similaires. Le tubule proximal est le plus sensible à l'action du mercure et les lésions sont essentiellement cytotoxiques (172). L'ion mercure est rapidement fixé par l'épithélium cellulaire dont le cytoplasme devient acido-ophile et subit une rétention d'eau avec gonflement dans la lumière tubulaire. Des études histologiques et biochimiques (36) ont montré une altération des enzymes mitochondriales tels la monoaminoxydase, les cytochromes oxydases, provoquée aussi bien par le mercure inorganique (136, 242) que par le mercure organique (36, 70) avec également une augmentation du nombre de lysosomes dans les cellules épithéliales du tubule proximal (172).

D'autres enzymes cellulaires sont également perturbés : la glucose 6 phosphatase, les phosphatases alcalines, etc..., tout ceci se traduit essentiellement par une nécrose tubulaire (69).

Outre l'atteinte tubulaire, les sels mercuriques dans certaines intoxications professionnelles ou thérapeutiques (15, 132), sont responsables de glomérulopathies à dépôts d'origine auto-immune (52, 53).

Le mécanisme lésionnel de l'atteinte rénale tubulaire est schématisé dans la figure 5, schéma proposé par CHANG LW (38).

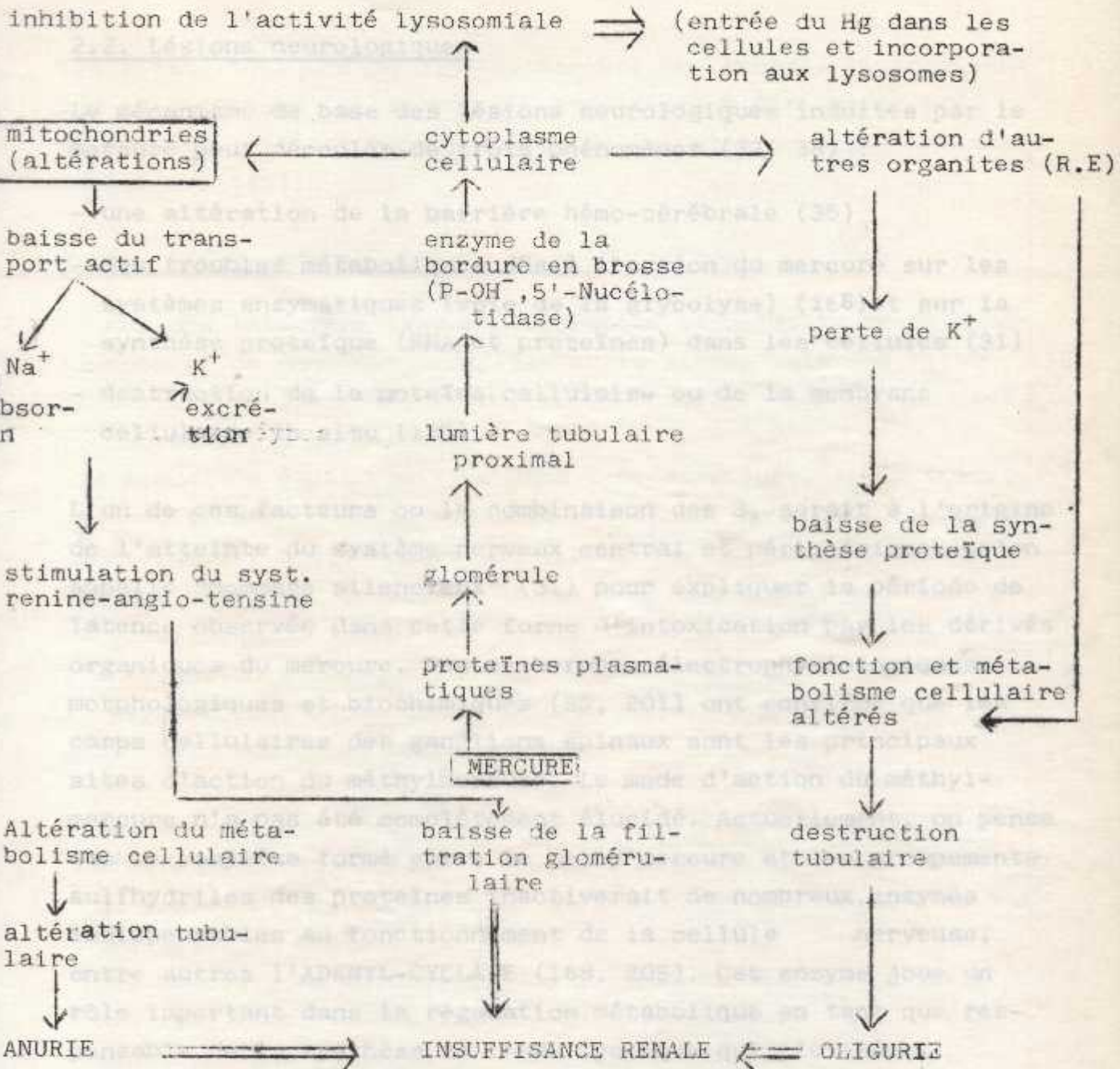


Fig. 5 : Mécanisme physiopathologique des lésions rénales

(d'après CHANG LW) (38)

2.2. Lésions neurologiques

Le mécanisme de base des lésions neurologiques induites par le mercure peut découler de trois phénomènes (37, 38) :

- une altération de la barrière hémocérébrale (35)
- des troubles métaboliques dus à l'action du mercure sur les systèmes enzymatiques (voie de la glycolyse) (168) et sur la synthèse protéique (RNA et protéines) dans les cellules (31)
- destruction de la protéine cellulaire ou de la membrane cellulaire in situ (185).

L'un de ces facteurs ou la combinaison des 3, serait à l'origine de l'atteinte du système nerveux central et périphérique, qu'on appelle "dommage silencieux" (31) pour expliquer la période de latence observée dans cette forme d'intoxication par les dérivés organiques du mercure. Des recherches électrophysiologiques, morphologiques et biochimiques (35, 201) ont confirmé que les corps cellulaires des ganglions spinaux sont les principaux sites d'action du méthylmercure. Le mode d'action du méthylmercure n'a pas été complètement élucidé. Actuellement, on pense que le complexe formé entre le méthylmercure et les groupements sulfhydriles des protéines inactiverait de nombreux enzymes indispensables au fonctionnement de la cellule nerveuse, entre autres l'ADENYL-CYCLASE (168, 205). Cet enzyme joue un rôle important dans la régulation métabolique en tant que responsable de la synthèse de l'AMP Cyclique qui, lui-même, contrôle le taux de glucose sanguin.

Au niveau de la membrane de la cellule nerveuse, le méthylmercure s'accumule dans les lipides. Il réagit avec un groupe de phospholipides propres aux cellules nerveuses, les plasmalogènes, dont il catalyse l'hydrolyse, et libère des aldehydes à longue chaîne (188). Cette libération affaiblit la structure membranaire et favorise la lyse cellulaire (185).

Les effets toxiques du diméthylmercure sur l'animal reproduisent les observations faites sur l'homme, c'est à dire perte très importante d'éléments cellulaires du cervelet chez les animaux supérieurs (49).

2.3. - Effets subcellulaires et moléculaires

Le mercure interfère avec l'élaboration structurale et le fonctionnement de nombreux organites cellulaires, tels les mitochondries, le lysosome, le réticulum endoplasmique et donc les ribosomes qui y sont fixés.

Les ribosomes étant modifiés dans leur structure, il en résulte des modifications de la synthèse protéique, donc de l'expression génétique. Il a été montré (197, 223) que les dérivés mercuriels étaient capables, in vitro, de se fixer aux acides nucléiques particulièrement l'ADN. Ces interactions avec l'ADN, porteur de l'information génétique peuvent se traduire par des altérations de la duplication, de la transcription et de la traduction de cette information et induire ainsi :

- des aberrations chromosomiques: le méthylmercure produit des effets "colchicine like", avec des altérations de la formation du fuseau et une répartition aberrante des chromosomes au sein des cellules filles.

Ces aberrations chromosomiques pourraient même se produire à des taux relativement faibles de méthylmercure (63). L'augmentation des cassures de chromosomes observées dans les cultures de leucocytes (113, 195) semble être en corrélation avec les taux sanguins de mercure.

On ignore cependant l'importance de ces observations pour l'homme, toutes ces données ayant été obtenues expérimentalement.

- les malformations congénitales : proviennent du fait que le méthylmercure traverse la barrière placentaire.

Les stades précoces de l'embryogénèse ne sont pas touchés. Seuls les nouveaux nés soumis à une exposition transplacentaire au méthylmercure entre le 6^e et le 8^e mois de leur vie foetale présentent des perturbations du développement cérébral moteur ou sensoriel (115).

Les études épidémiologiques menées au JAPON (212) ont montré que l'organo-génèse n'est pas atteinte (le nouveau né paraît normal à la naissance), mais la maturation du cerveau est bloquée (réduction de poids, hémisphères cérébraux hypotrophés, etc...). Quand les lésions cérébrales se développent, il apparaît des désordres moteurs et sensoriels (94) accompagnés de retard mental et d'atrophies musculaires, comme il s'en est produit à Minamata (163) et en Irak (7, 8).

3 - MODIFICATIONS DES EFFETS PATHOLOGIQUES DU MERCURE

=====

- Effet protecteur du Sélénium :

Plusieurs revues ont été consacrées aux interactions mercure-sélénium (79, 166, 167), l'antagonisme biologique entre le sélénium et le mercure étant un problème relativement récent. De nombreux travaux réalisés sur des animaux nourris avec un régime en méthylmercure (5 à 30 ppm) et en sélénium (0,5 à 5ppm) ont montré une mortalité diminuée et l'absence de signes neurologiques d'intoxication (204). Mais le sélénium ne paraît pas augmenter l'excrétion urinaire ni diminuer les concentrations en mercure. On observe plus souvent une redistribution du toxique dans les différents organes et parfois même une augmentation des teneurs dans les reins et le cerveau.

CHAPITRE V

SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS MERCURIELLES

Les théories avancées suggèrent que le sélénium pourrait être incorporé de façon non spécifique aux protéines et former ainsi des sites de plus grande affinité pour le mercure qui serait alors plus ou moins masqué (214).

Selon d'autres auteurs (79), le sélénium ralentirait le processus de formation de radicaux méthyles, en décomposant les peroxydes. En effet, la glutathion-péroxydase qui est une **séléno**aminoenzyme, catalyse la réduction de nombreux peroxydes. Le sélénium se combinerait avec les ions Hg^{2+} , libérés après la scission homolytique du méthyl mercure par les peroxydes, pour former un complexe Hg Se incapable de se lier aux protéines comme le fait le méthylmercure.

HYPERTENSION

1. MERCURE ORGANIQUE

1.1. - Expositions professionnelles

1.2. - Intoxication d'aliments contaminés

2. ÉTABLISSEMENT D'UNE RELATION DOSE-RÉPONSE

2.1. - Expositions professionnelles

2.2. - Intoxication de méthylmercure

C H A P I T R E V

SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS MERCURIELLES

SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS MERCURIELLES

1 - MERCURE MINERAL

=====

1.1. - Intoxications aiguës

- par inhalation de vapeurs de mercure
- par ingestion de sels mercuriques

1.2. - Intoxications chroniques

- symptômes non spécifiques
- troubles bucco-dentaires
- signes neurologiques
- troubles rénaux
- troubles oculaires
- hypersensibilité

2 - MERCURE ORGANIQUE

=====

2.1. - Expositions professionnelles

2.2. - Ingestion d'aliments contaminés

3 - ETABLISSEMENT D'UNE RELATION DOSE-REPONSE

=====

3.1. - Expositions professionnelles

3.2. - Ingestion de méthylmercure

et d'une sensation d'oppression thoracique avec douleur rétrosternale qui s'accompagnent généralement d'hypertension, de nausées et vomissements, de douleurs articulaires et musculaires (85). La radiographie pulmonaire montre des signes de pneumopathie interstitielle, diagnostic aigu du poison dans les formes graves, parfois de pneumothorax (86, 87).

Il existe un tableau pathologique pratiqué dans quelques cas (85), montrant des lésions de bronchioles avec nécrose des cellules épithéliales et alvéolaires.

SYMPTOMATOLOGIE DES INTOXICATIONS MERCURIELLES

La symptomatologie observée lors des accidents aigus par inhalation accidentelle de vapeurs de mercure ou par ingestion de sels mercuriques diffère sensiblement de celle de l'intoxication chronique survenant le plus souvent en milieu professionnel.

Une place particulière doit être faite aux dérivés organiques du mercure, essentiellement le méthylmercure pour lequel les signes cliniques ont été très étudiés lors des intoxications collectives par des aliments contaminés, au JAPON et en IRAK.

1 - MERCURE MINERAL

=====

1.1. - Intoxications aiguës

- par inhalation de vapeurs de mercure : ces intoxications observées lors de la rupture accidentelle d'un appareil contenant du mercure (manomètre, thermomètre), exposent à une atmosphère dont la concentration en vapeur saturante augmente rapidement avec la température (55, 137, 153). Après un intervalle libre de quelques heures, on note :

. des signes d'irritation pulmonaire qui inaugurent le tableau clinique. Il s'agit d'une toux, d'une polypnée et d'une sensation d'oppression thoracique avec douleurs rétrosternales qui s'accompagnent généralement d'hyperthermie, de nausées, d'asthénie, de douleurs articulaires et musculaires (80). La radiographie pulmonaire montre des signes de pneumopathie interstitielle, d'œdème aigu du poumon dans les formes graves, parfois de pneumothorax (92, 187).

L'examen anatomo-pathologique pratiqué dans quelques cas (105), montre des lésions de bronchiolite avec nécrose des cellules épithéliales et alvéolaires.

- des troubles digestifs : douleurs abdominales, stomatite mercurielle le 2^e ou 3^e jour de l'intoxication (137).
- des troubles de la conscience dans les formes graves, car la symptomatologie neurologique est très discrète dans les intoxications aiguës (105, 106).

• les signes d'atteinte rénale sont modérés à l'inverse de ce qui s'observe lors de l'ingestion de sels mercuriques.

L'évolution des intoxications est fonction de l'atteinte pulmonaire. De très nombreux auteurs ont signalé l'absence de corrélation entre la clinique et les taux urinaires de mercure dans les intoxications aiguës (105, 106).

- par ingestion de sels mercuriques : l'intoxication se traduit par :

- une action corrosive sur le tractus digestif due à la précipitation des protéines de la muqueuse, avec douleurs et vomissements et même un collapsus circulatoire.
- une atteinte rénale aiguë, signe le plus caractéristique (215) avec oligurie ou anurie totale. Cette action serait due à une nécrose de l'épithélium des tubes proximaux, et à des troubles de la circulation générale. La fixation rénale de l'ion mercurique pendant la phase d'absorption initiale explique la précocité de l'insuffisance rénale.

1.2. - Intoxications chroniques

Elles se produisent à la suite d'expositions professionnelles, essentiellement par inhalation de vapeurs mercurielles ou de combinaisons variées de mercure à l'état de vapeurs ou de poussières. On observe :

- des symptômes non spécifiques : de la faiblesse, une anorexie, une perte de poids et des troubles gastro-intestinaux. L'amai-grissement et la perte d'appétit doivent attirer l'attention sur un risque éventuel d'intoxication, avant que ne se déclarent les troubles sévères.
- des troubles bucco-dentaires : on note, au niveau de la bouche :
 - . un goût métallique,
 - . des gencives douloureuses enflées,
 - . une salivation abondante,
 - . une chute des dents,
 - . un liséré noir sur les gencives.

Ces signes qui apparaissent pour des expositions relativement importantes, ne sont pourtant pas systématiquement retrouvés (198).

- des signes neurologiques : ils sont variables selon la durée et l'intensité de l'exposition. On distingue :
 - . le syndrome asthénovégétatif ou "micromercurialisme". Ces troubles se produisent chez des sujets longtemps exposés à de faibles concentrations du mercure dans l'air, environ 0,1 mg/m³ (C.M.A : 0,05 mg/m³) (71, 72).
Il se caractérise par une diminution de la productivité, une fatigue accrue, une irritabilité nerveuse et une perte de mémoire. C'est la symptomatologie miniature du mercurialisme classique. On note également une tachycardie et une hypertrophie thyroïdienne à la suite de troubles fonctionnels des appareils cardio-vasculaire et endocrinien.
 - . le tremblement mercuriel : c'est le trait le plus caractéristique de l'intoxication chronique lors d'expositions à des concentrations plus importantes en mercure dans l'air.

Il succède, quelquefois après un délai de plusieurs mois, aux troubles du comportement précédemment décrits (33). Il est intentionnel et n'apparaît qu'à l'occasion du mouvement volontaire qu'il perturbe au cours de son exécution et qu'il altère jusqu'à la fin.

Le tremblement commence habituellement aux doigts et à la face, aux paupières et aux lèvres, puis atteint ensuite les membres inférieurs provoquant une ataxie de gravité croissante.

Dans les formes graves, le tremblement est noté même au repos, et il s'associe à des atteintes cérébelleuses élémentaires (troubles de la parole) ou à une hypertonie extrapyramidale. Ces troubles ont une origine centrale, les lésions étant localisées au niveau du cervelet (61).

Après interruption de l'exposition, les tremblements disparaissent progressivement.

. l'éréthisme mercuriel : ce sont des modifications de la personnalité qui apparaissent après des expositions prolongées, et qui se traduisent par une hyperexcitabilité, des hallucinations et des accès de démence avec des comportements suicidaires.

- des troubles rénaux : longtemps méconnu, le syndrome néphrotique induit par le mercure a été décrit il y a une vingtaine d'années par KAZANTZIS(114). Ce syndrome se caractérise par l'apparition d'oedèmes, d'une protéinurie, d'une hypercholestérolémie (4).

D'autre part, certains auteurs (50, 190) ont montré chez le rat, une augmentation de la gamma glutamyl transferase urinaire, reflétant la néphrotoxicité des composés mercuriels au niveau des tubules proximaux (bordure en brosse), et susceptible de constituer un indicateur biochimique précoce de l'intoxication mercurielle chronique.

Ces lésions du tubule proximal induites par le mercure pourraient se traduire aussi par une excrétion urinaire accrue de la beta-galactosidase qui interviendrait pour des concentrations de mercure sanguin supérieures à 30 microgrammes par litre et de mercure urinaire supérieures à 50 microgrammes par gramme de créatinine (26, 128).

Enfin, les néphropathies glomérulaires mercurielles survenant en général après une exposition continue modérée professionnelle, médicamenteuse ou paramédicamenteuse (crèmes de beauté "éclaircissantes") conduiraient à une augmentation de la concentration plasmatique de B₂ microglobuline sans excrétion urinaire accrue de cette même protéine de poids moléculaire inférieur à 40.000 normalement filtrée par le glomérule et réabsorbée par le tubule (52, 171). Le mécanisme semble lié à des glomérulopathies à dépôts extramembraneux formés d'IgG et de C₃ et donnant des immuns compléxes sans présence de mercure.

Ce syndrome est très lentement réversible, en plusieurs années, après l'arrêt de l'intoxication mercurielle.

- Troubles oculaires : ils semblent très fréquents en cas d'exposition aux vapeurs de mercure, même en l'absence d'autres symptômes. Il s'agit de troubles de la vision des couleurs dans le jaune et le marron. Ces troubles seraient dûs à l'absorption du mercure atmosphérique à travers la cornée et à son accumulation pendant des années sur la surface antérieure jusqu'à ce qu'un dépôt visible et permanent se soit formé. Il s'agit plus d'un symptôme d'exposition que d'intoxication (91).

- hypersensibilité : ce sont de véritables réactions allergiques, en fait assez rares et intéressant de jeunes enfants traités avec des dérivés mercuriels (91).

2 - MERCURE ORGANIQUE

Les intoxications par les dérivés organiques du mercure peuvent se produire à la suite :

2.1. - soit d'expositions professionnelles lors de la préparation

ou de l'utilisation de ces dérivés dans le traitement des semences (fongicides). Cette étiologie est peu importante du point de vue numérique et épidémiologique.

Ces composés sont essentiellement :

- les arylmercures (acétate de phenylmercure). Ils ont un effet local important : apparition de rougeurs et de vésicules par contact cutané. Leur dégradation se fait en mercure inorganique dont ils ont la toxicité (126).
- les alcoxyalkylmercures -(méthoxyethylmercure) : ils se dégradent également en mercure inorganique dont ils ont la toxicité (84, 130).
- les alkylmercures : méthyl; dimethyl et diethylmercure ne sont plus utilisés comme fongicides (124). Leur effet prédominant sur le système nerveux central (cortex et cervelet surtout) aboutit à une encéphalopathie gravissime, laissant souvent des séquelles définitives (100).

2.2. - Soit d'ingestion répétée de poissons contaminés, le méthylmercure s'accumulant surtout dans les tissus musculaires que sont les parties comestibles, soit de pain fait à partir de céréales traitées aux fongicides organo-mercuriels. Les deux épisodes d'intoxications survenues à Minamata (125) et à Nigata (218) ont révélé des taux moyens de mercure total chez les poissons de l'ordre de 11 mg/kg (11 ppm) (209).

La grande toxicité du méthylmercure due à son pouvoir de pénétration dans le tissu cérébral et à son temps de demi-vie élevé, va se traduire par des altérations cellulaires au niveau des cellules de la couche granulaire du cortex cérébelleux et du cortex visuel.

Les signes cliniques sont variables allant de symptômes mineurs difficiles à mettre en évidence jusqu'à des tableaux dramatiques provoquant une issue fatale (161, 212, 218, 219).

La symptomatologie est caractérisée par :

- une neuropathie représentée par des perturbations sensorielles incluant des tremblements, des désordres du toucher, de l'audition, du goût et de la vision avec rétrécissement du champ visuel, vision en "tunnel" se terminant souvent par une cécité complète et des perturbations psychiques avec insomnie, irritabilité, troubles de mémoire et détérioration intellectuelle qui apparaît peu à peu.
- une hypercrinie : salivation et transpiration abondantes.
- une ataxie locomotrice progressive et des paralysies nerveuses périphériques.

Un examen histologique après autopsie des personnes décédées, montre des atteintes cérébrales occipitales localisées principalement dans la substance grise du cervelet autour des ventricules latéraux (100). On a constaté également une

dégénérescence des neurones, très intense dans les cellules de Purkinje, ce qui explique les troubles de l'équilibre observés chez ces sujets (37). Quelquefois, on note la disparition des cellules cérébelleuses, rendant irréversibles les troubles neurologiques surtout en cas d'intoxications congénitales.

300 à 3000 microgrammes par litre (68).

3 - ETABLISSEMENT D'UNE RELATION DOSE-REPONSE

=====

Certains auteurs (174, 235) ont essayé d'établir des relations entre les doses absorbées et les teneurs en mercure dans les milieux biologiques facilement accessibles : sang, cheveux, urines, de même qu'ils ont essayé d'établir des corrélations entre les taux de mercure dans le sang, les cheveux et les urines et les signes cliniques d'intoxication mercurielle. Les concentrations en mercure dans le sang ou les cheveux sont en principe un reflet de la charge corporelle grâce à l'équilibre qui s'établit après l'absorption du toxique.

On estime généralement que le taux de mercure sanguin dans la population non exposée, est voisin de 30 microgrammes/litre (17, 224), taux que nous avons nous-même retrouvé inférieur à 20 microgrammes par litre dans notre travail (149).

L'élimination urinaire de mercure est inférieure à 10 microgrammes par litre chez des sujets non exposés.

Dans les cheveux, des concentrations en mercure inférieures à 5 ppm sont considérées comme normales.

3.1. - Expositions professionnelles

Lors d'imprégnation professionnelle pendant un temps très prolongé, on peut observer des taux sanguins de mercure très élevés de l'ordre de 150 à 800 microgrammes par litre, et des taux urinaires très élevés et très variables de l'ordre de 300 à 3000 microgrammes par litre (68).

- Relation mercure urinaire-signes cliniques :

de nombreuses études de corrélations entre les quantités de mercure urinaire excrétées et les signes cliniques, il ressort que les concentrations en mercure ne sont pas en rapport avec la symptomatologie (206). C'est ainsi qu'il peut y avoir tremblement mercuriel prononcé et des taux urinaires inférieurs à 300 microgrammes par litre.

Inversement des taux élevés peuvent être retrouvés sans qu'il y ait des signes cliniques d'intoxications.

Ceci proviendrait du fait que l'élimination urinaire est extrêmement variable dans le temps pour un même sujet exposé au même poste de travail. On observe les mêmes variations pour ce qui est du mercure sanguin mais entre différents sujets. Certains ont des taux aussi élevés que 2000 microgrammes par litre et ne présentent pourtant aucun symptôme d'intoxication (83).

PIOTROWSKY et Al. (174) ont suggéré que ces variations de l'excrétion urinaire du mercure entre individus seraient fortement réductibles en prélevant les échantillons d'urine à la même heure le matin.

C'est donc expérimentalement et après autopsie lors des intoxications japonaises et irakiennes, que l'on a pu déterminer ces taux.

Les études réalisées sur des singes (73) indiquent que dans le cerveau, la concentration létale est supérieure à 9 ppm, et que les premiers symptômes apparaissent pour des concentrations inférieures à cette valeur 0,2 à 3 ppm (14, 43).

- Relation mercure urinaire - exposition :

Chez les ouvriers exposés à la vapeur de mercure et sur la base d'observations de groupe, pour éliminer les variations individuelles, on constate que l'excrétion urinaire est proportionnelle à l'exposition, c'est à dire à la concentration de l'air en mercure (152).

Après un temps d'exposition supérieur à une année (temps au bout duquel le sujet exposé parviendrait à un état d'équilibre), les concentrations urinaires de mercure sont en rapport cohérent avec le taux atmosphérique et ces valeurs peuvent être utilisées comme indices d'exposition (235).

C'est ainsi que des expositions professionnelles à des concentrations moyennes dans l'air de 0,05 mg/m³ (C.M.A aux Etats Unis : 0,05 mg/m³, en URSS : 0,01 mg/m³) et pondérées dans le temps, correspondent à des taux de mercure urinaire de 150 microgrammes/litre, et à des taux dans le sang de 35 microgrammes/l. Des valeurs limites tolérées de mercure dans le sang et les urines des sujets exposés aux vapeurs de mercure ont été proposées. Dans le sang : 30 microgrammes/l. Dans les urines : 50 microgrammes/g de créatinine (235).

3.2. - Ingestion de méthylmercure

La détermination des taux de mercure dans les organes cibles est théoriquement le meilleur indicateur de la gravité de l'intoxication, mais ces organes sont inaccessibles aux analyses de routine. C'est donc expérimentalement ou après autopsie lors des intoxications japonaises et Irakiennes, que l'on a pu déterminer ces taux.

Les études réalisées sur des singes (19) indiquent que dans le cerveau, la concentration létale est supérieure à 9 ppm, et que les premiers symptômes apparaissent pour des concentrations inférieures à cette valeur 0,2 à 3 ppm (14, 43).

Des études japonaises et scandinaves (73, 208, 220) ont permis d'estimer les relations entre la teneur en mercure dans le cerveau, le sang et les cheveux des sujets intoxiqués et l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Les valeurs déterminées sont les suivantes :

- 200 microgrammes/litre dans le sang
- 1 ppm au plus dans le cerveau
- 20 ppm au plus dans le foie et les reins.

Les victimes d'intoxication par le méthylmercure présentaient des taux plus élevés, mais assez variables :

- 200 à 4000 microgrammes/l dans le sang
- 200 à 700 ppm dans les cheveux
- 5 à 30 ppm dans le cerveau
- de 21 à 140 ppm dans le foie et les reins.

Nous reportons ci-après (tableau IV) la fréquence des symptômes apparus chez les personnes touchées par l'intoxication au méthylmercure à Minamata.

Conclusion :

La détermination de doses critiques dans les différents milieux biologiques n'est valable qu'à l'échelle statistique et ne permet pas d'établir des conclusions certaines à l'échelle individuelle; certains sujets présentent en effet des susceptibilités particulières dont il faut tenir compte.

Hémiplégie

Salivation

Sudation

Troubles mentaux légers.

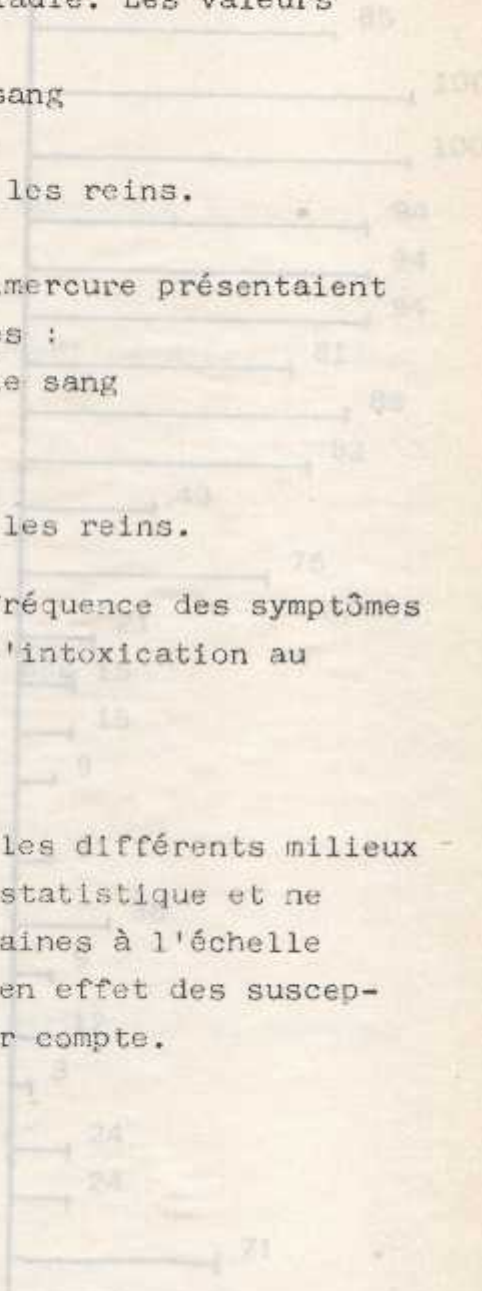


Tableau IV : Fréquence des symptômes d'intoxication post-natal au méthylmercure à Minamata

CHAPITRE VI

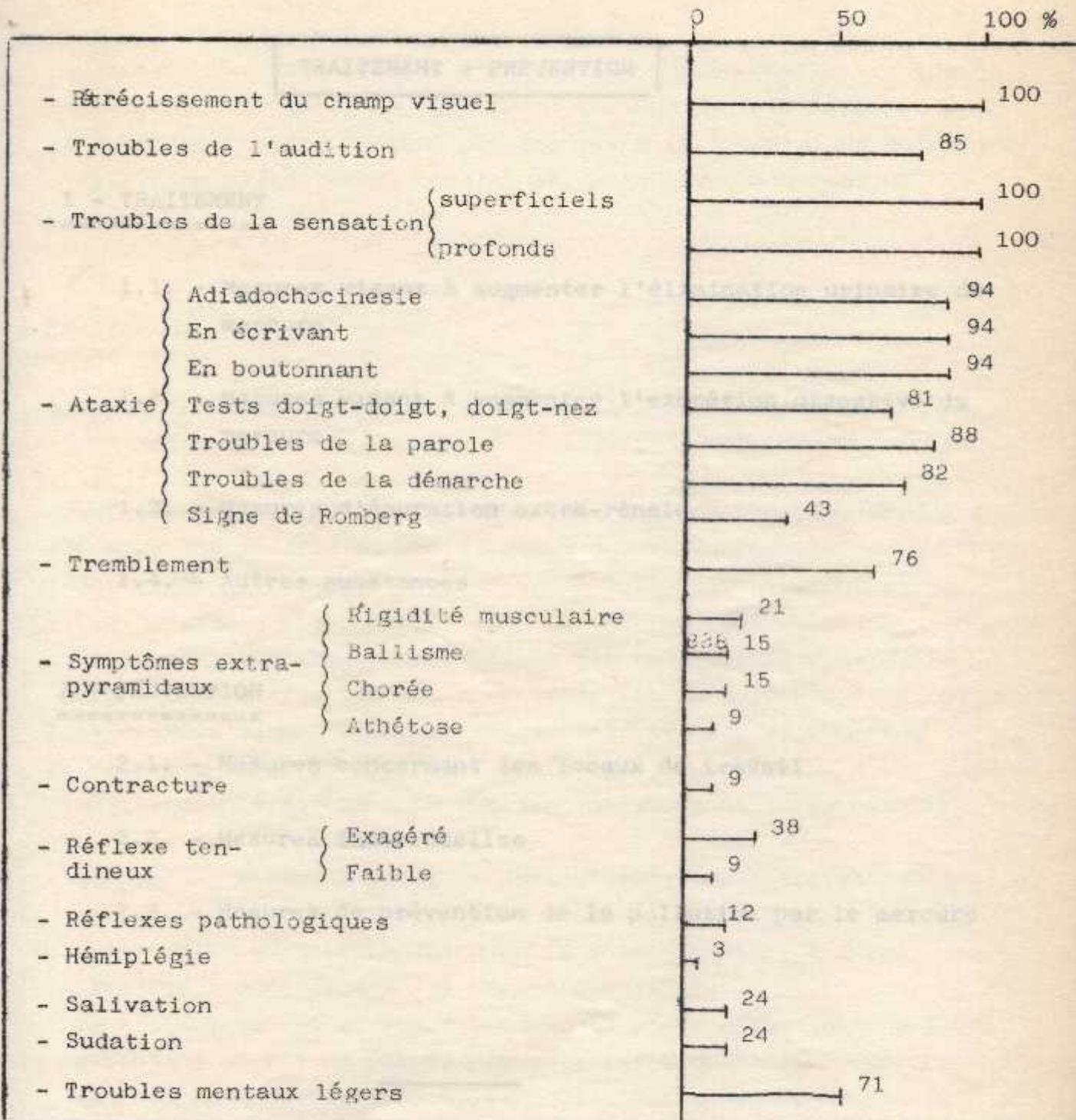


Tableau IV : Fréquence des symptômes d'intoxication post-natal au méthylmercure à Minamata

C H A P I T R E VI

TRAITEMENT - PREVENTION

1 - TRAITEMENT

=====

1.1. - Mesures visant à augmenter l'élimination urinaire du mercure

1.2. - Mesures visant à augmenter l'excrétion digestive du mercure

1.3. - Mesures d'épuration extra-rénale.

1.4. - Autres substances

2 - PREVENTION

=====

2.1. - Mesures concernant les locaux de travail

2.2. - Mesures individuelles

2.3. - Mesures de prévention de la pollution par le mercure

TRAITEMENT - PREVENTION

Les essais de traitement de l'intoxication mercurielle impliquent généralement l'emploi de chelateurs formant avec le mercure un complexe inactif excrété par les reins et l'emploi de techniques d'épuration digestive ou rénale, selon le composé mercuriel en cause.

1 - TRAITEMENT
=====

1.1. - Mesures visant à augmenter l'élimination urinaire du mercure

C'est l'emploi de substances chimiques qui ont pour le mercure une affinité assez forte pour l'éliminer des sites tissulaires qui l'ont fixé. Le chelat mercuriel formé doit naturellement être moins toxique que le mercure et être excrété rapidement. La substance employée pour chelater le mercure doit être métaboliquement stable afin que son administration ne soit pas trop fréquente. Elle devrait de préférence, être administrée par voie orale, et précocement après l'exposition au mercure, car elle n'est pas d'un grand intérêt une fois que les lésions sont irréversibles.

- Le premier antidote efficace employé dans les intoxications aiguës par les sels mercuriels a été le dimercapto-2,3 propanol (BAL) ou dimercaprol dont la molécule dithiol a une affinité élevée pour l'ion mercuriel (131).

Ce traitement est efficace pendant la phase d'agression toxique, à la dose de 2,5 mg par kg par voie intramusculaire répétée toutes les 6 heures le premier jour, toutes les 12 heures le deuxième et troisième jour. Le BAL atténue également les

symptômes d'intoxication par les diurétiques mercuriels et efface les symptômes d'acrodynie. Par contre, il n'est pas très efficace dans les troubles neurologiques résultant d'une exposition chronique à la vapeur de mercure, et il est contre-indiqué dans le cas d'intoxication par les alkylmercures car il augmente le taux de mercure cérébral (139).

- Des dérivés hydrosolubles du BAL sont également utilisés : l'UNITHIOL ou Dimercapto 2,3 propane sulfonate (75) et le 2,3 dimercaptosuccinique acide (142) sont aussi efficaces pour mobiliser et accroître l'excrétion urinaire des sels mercuriels, et de plus, ils ne provoquent pas de redistribution au niveau du cerveau. Ils sont donc utiles dans le traitement de l'hydrargyrisme professionnel, et même dans les intoxications par les alkylmercures (75, 144).
- Les pénicillamines, D-pénicillamine et N-acétyl-DL pénicillamine sont efficaces pour accroître l'excrétion du mercure après exposition aux vapeurs de mercure et atténuer ainsi les symptômes d'intoxication chronique (165). Le dérivé acétylé donne de meilleurs résultats que la D-pénicillamine (112), à la dose de 1,5 g par jour, per os; les pénicillamines présentent par rapport au BAL, les avantages suivants : elles sont efficaces par voie orale et moins toxiques. Elles permettent de traiter l'intoxication chronique aux vapeurs de mercure et probablement l'intoxication par les alkylmercures si elles sont administrées aussitôt après l'exposition (1, 103).
- L'EDTA, par voie parentérale, semble également augmenter l'excrétion urinaire de mercure.

- Le thioacétamide accroît l'excrétion urinaire de mercure chez les animaux ayant reçu du chlorure mercurique, mais l'une des principales causes de cet effet, est dûe probablement aux lésions rénales produites par l'association des effets toxiques du thioacétamide et du mercure entraînant un surcroît d'exfoliation des cellules tubulaires rénales (217).
- Il faut signaler aussi le mercaptodextran et la spironolactone qui augmentent l'excrétion du mercure mais leur action est très limitée dans le temps.

Toutes ces substances à élimination urinaire sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale aigüe.

1.2. - Mesures visant à augmenter l'excrétion digestive du mercure

Ce sont des substances intervenant dans le cycle entérohépatique du méthylmercure. En effet à l'heure actuelle, il n'existe aucun médicament efficace de l'intoxication par le méthylmercure, une fois celui-ci fixé au niveau du système nerveux central. On sait que le méthylmercure est essentiellement éliminé sous forme de méthylmercure-cystéine dans la bile et réabsorbé sous cette forme au niveau de l'intestin grêle. Cette réabsorption intestinale augmente la demi-vie biologique du méthylmercure alors que l'excrétion fécale diminue. Certains auteurs (CLARKSON et Al.) (45) TAKAHASHI (210) ont proposé une méthode de traitement consistant à donner dans la nourriture une résine, polythiol non assimilable fixant le mercure et destinée à piéger celui-ci lorsqu'il est sécrété par la bile, de façon à prévenir sa réabsorption et augmenter son élimination fécale. Cependant, cette méthode testée chez des animaux d'expérience et chez les victimes de l'intoxication par le méthylmercure en Irak (14) montre une

réponse variable chez les sujets, dépendant de la vitesse d'excrétion biliaire du méthylmercure.

Plus récemment, on a montré (141) que le phénobarbital est capable d'augmenter l'excrétion biliaire des composés du méthylmercure.

1.3. - Mesures d'épuration extra-rénale

Les techniques d'épuration extra-rénale classiques ne sont pas très efficaces sauf dans le traitement de l'anurie aigüe mercurielle (78).

Mais on peut les avantager par association d'une substance riche en radicaux SH, la cystéine par exemple, pour déplacer le mercure de ses sites de fixation tissulaire, ce qui permet ensuite de l'éliminer par dialyse péritonéale ou par hémodialyse (120).

L'hémoperfusion associée à une substance riche en radicaux SH permettant de relarguer au préalable le mercure des tissus vers le sang, donne des résultats du même ordre.

1.4. - Autres substances

Pour le traitement des intoxications méthylmercurielles, des essais ont été pratiqués avec certaines substances :

- la pyridoxine 4-thiol et la pyridoxine 5-thiol, analogues de la vitamine B₆, seraient capables d'éliminer le méthylmercure du cerveau (211).
- la néostigmine : le méthylmercure inhibant la transmission myoneurale, la néostigmine apparaît comme une substance capable d'améliorer le tableau clinique de l'intoxication en renforçant la puissance et la coordination des contractions musculaires (182).

2. - MESURES DE PREVENTION

Devant l'impossibilité d'instaurer un traitement curatif efficace quand les lésions sont devenues irréversibles, il est essentiel de prendre des mesures prophylactiques. Il n'existe aucun moyen de prévention de l'intoxication mercurielle sans amélioration de l'hygiène des locaux de travail en ce qui concerne les intoxications professionnelles, et sans une diminution du taux de mercure dans les rejets en ce qui concerne la pollution par le mercure et ses dérivés.

2.1. - Mesures concernant les locaux de travail

- aspiration des vapeurs de mercure,
- recyclage des déchets,
- lavage régulier des sols,
- proscrire les moquettes murales et les parquets dans les cabinets dentaires,

- contrôles de l'atmosphère : fixation des concentrations maximales admissibles, C.M.A, pour 8 heures de travail et quarante heures par semaine.

- mercure toutes formes, sauf dérivés alkylés : C.M.A :

. 0,05 mg/m³ (USA)

. 0,01 mg/m³ (URSS)

- mercure, composés alkylés : C.M.A : 0,01 mg/m³ (USA)

- mercure éthyle : C.M.A : 0,005 mg/m³ (URSS)

La législation française a inscrit le mercure sur la liste des maladies ayant un caractère professionnel à déclaration obligatoire, sous le n° 80. C'est une maladie professionnelle, indemnisée au 2^e tableau du régime général (décret du 1^{er} Octobre 1960).

Les délais de prise en charge sont : de 1 an pour la néphrite azotémique, et de 1 an pour le tremblement intentionnel.

Il faut signaler que dans ce tableau, les troubles du comportement, parfois isolés, ne sont pas mentionnés (68).

2.2. - Mesures individuelles

- protection, lavage de la peau et des ongles, douches,
- arrêt de travail pour les femmes enceintes ou allaitant,
- surveillance médicale,
- dosage du mercure dans les urines.

2.3. - Mesures de prévention de la pollution du mercure

Elles consistent en des mesures internes prises à l'intérieur des ateliers tendant à minimiser les taux de mercure dans les rejets ou les produits fabriqués, et des mesures externes consistant à traiter ces rejets eux-mêmes.

De nombreux travaux traitent de ce type de mesure (194, 220).

D'autre part, l'utilisation de fongicides organo-mercuriels est sévèrement réglementé dans beaucoup de pays, et totalement interdit dans d'autres (Japon, France, Algérie).

Enfin, des mesures de protection de la population générale ont été prises par le Comité Mixte FAO/OMS (60) fixant des teneurs limites de méthylmercure dans le poisson (0,5 ppm) et une dose hebdomadaire temporaire tolérable dans la nourriture de 0,3 mg de mercure total par personne dont pas plus de 0,2 mg sous forme de méthylmercure.

Maladies Engendrées par l'intoxication hydrar- gyrique	Délai de Prise en charge	Liste Indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies.
<p>Encéphalopathie Aiguë... Tremblement intentionnel Ataxie Cérébelleuse..... Stomatite..... Coliques et Diarrhées... Néphrite azotémique.....</p>	<p>10 jours 1 an 1 an 30 Jours 15 Jours 1 an</p>	<p>Extraction, traitement, préparation, emploi, manipulation du mercure, de ses amalgames de ses combinaisons et de tout produit en renfermant notamment:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Distillation du mercure et récupération du mercure par distillation de résidus industriels -Fabrication et réparation de thermomètres, baromètres, manomètres, pompes ou trompes à mercure -Emploi du mercure ou de ses composés dans la construction électrique notamment : <ul style="list-style-type: none"> -Emploi des pompes ou trompes à mercure dans la fabrication des lampes à incandescence, lampes radiophoniques, ampoules radiographiques, etc.. -Fabrication et préparation de redresseurs de courant ou de lampes à vapeurs de mercure. -Emploi du mercure comme conducteur dans l'appareillage électrique. -Préparation du zinc amalgamé pour les piles électriques. -Fabrication et réparation d'accumulateurs électriques au mercure . -Emploi du mercure et de ses composés dans l'industrie chimique notamment: <ul style="list-style-type: none"> -Emploi du mercure ou de ses composés comme agents catalytiques. -Electrolyse avec cathode de mercure au chlorure de sodium ou autres sels. -Fabrication des composés du mercure . -Préparation et conditionnement de spécialités pharmaceutiques ou phytopharmaceutiques à base de mercure ou de composés du mercure -Travail des peaux au moyen de sels de mercure, notamment : <ul style="list-style-type: none"> Sécrétage des peaux par le nitrate acide de mercure . Feutrage des poils sécrétés. Naturalisation d'animaux au moyen de sels de mercure . -Dorure, argenture, étamage, bronzage, damasquinage à l'aide de mercure ou de sels de mercure . -Fabrication et emploi d'amorces au fulminate de mercure.

- Hydrargyrisme Professionnel : Maladies causées par le Mercure et ses Composés.

C H A P I T R E VII

DOSAGE DU MERCURE ET DE SES COMPOSES**DOSAGE DU MERCURE ET DE SES COMPOSES****1 - PRE-TRAITEMENT DES ECHANTILLONS****1.1. - Décomposition****1.2. - Séparation et préconcentration du mercure****2 - DOSAGE DU MERCURE****2.1. - Dosage du mercure total**

- analyse colorimétrique à la Dithizone

- électrode spécifique

- spectrophotométrie d'absorption atomique

- fluorescence aux rayons X

- activation neutronique

2.2. - Dosage des alcoylmercures

- chromatographie sur couches minces

- chromatographie gaz-liquide

- décomposition en phase liquide :

Le mercure est libéré par oxydation et oxyde ensuite en mercure divalent en milieu acide. L'oxydant généralement employé est le permanganate de potassium. Le milieu acide est généralement constitué par un mélange d'acide nitrique et sulfurique [118]. C'est une digestion oxydante ou minéralisation par voie

DOSAGE DU MERCURE ET DE SES COMPOSES

Pour pouvoir assurer une prévention médicale efficace en milieu professionnel, il est nécessaire de disposer de moyens matériels permettant une appréciation des teneurs en mercure dans l'atmosphère des lieux de travail, et dans les milieux biologiques des sujets exposés.

D'autre part, divers composés mercuriels étant présents dans les systèmes aquatiques soit naturellement, soit du fait des activités humaines, il est intéressant de connaître l'évolution des concentrations de mercure dans les eaux et au niveau des différents maillons des chaînes alimentaires, particulièrement le poisson consommé par l'homme.

Tous ces échantillons devront subir un traitement préalable, permettant de libérer le mercure, avant de procéder à l'analyse pour laquelle différentes techniques chimiques et physiques ont été proposées.

1 - PRE-TRAITEMENT DES ECHANTILLONS

=====

1.1. - Décomposition des échantillons

La digestion des échantillons peut se faire soit en phase liquide, soit par combustion selon le type de matériel. Cette dernière est préférable car elle entraîne moins de perte de mercure, mais elle présente l'inconvénient d'exiger des matières sèches.

- décomposition en phase liquide :

le mercure est libéré par hydrolyse et oxydé ensuite en mercure divalent en milieu acide. L'oxydant généralement employé est le permanganate de potassium et le milieu acide est généralement constitué par un mélange d'acide nitrique et sulfurique (118). C'est une digestion oxydative ou minéralisation par voie

humide. Le temps de réaction est fonction de la température, du pH, du contenu enzymatique, des oxydants employés (81, 47). Cette méthode de décomposition peut entraîner une perte appréciable de mercure (15 à 20 %), celle-ci étant attribuée à la grande volatilité du mercure qu'il soit à l'état élémentaire ou combiné à d'autres éléments. On met en cause également la quantité de mercure qui s'absorbe sur les parois des flacons utilisés à cet effet.

- décomposition par combustion :

c'est une méthode qui exploite la volatilité du mercure et de ses composés. Elle présente l'avantage de récupérer totalement le mercure.

Le matériel organique est détruit par combustion dans un flacon d'oxygène, puis capture de la vapeur de mercure sur de l'argent ou de l'or. C'est la méthode de combustion-amalgame (9), puis libération du mercure dans un dispositif de dosage par absorption atomique (30).

1.2. - Séparation et préconcentration du mercure

La préconcentration des échantillons est utilisée lorsque de très faibles quantités de mercure sont présentes, ce qui permet d'augmenter la sensibilité. Les principales méthodes utilisées sont les échanges d'ions, la volatilisation, la formation d'amalgames, l'extraction par les solvants.

- les échanges d'ions permettent de concentrer le mercure pour des échantillons aqueux. Ceux-ci sont filtrés à travers un tampon d'amiante imprégné de sulfure de cadmium. Le mercure ayant une grande affinité pour les groupements sulfurés s'adsorbera sur le tampon dont il sera ensuite libéré par volatilisation en chauffant le tampon (40).

- Volatilisation : en faisant barbotter un courant d'air dans une solution contenant du mercure, celui-ci est entraîné sous forme de vapeur et peut être dirigé vers une cellule d'absorption d'un photomètre : c'est une méthode simple et rapide (118).

- L'électrodéposition sur des métaux semble être une méthode efficace et simple mais peu rapide. Les métaux les plus couramment employés sont l'or, l'argent, le platine. Après déposition du mercure, on retire la feuille métallique ayant trempé dans la solution et on la chauffe électriquement dans une cellule d'absorption, le mercure volatilisé pouvant être ainsi directement mesuré (41).

Cé procédé peut être combiné avec l'oxydation par combustion de l'échantillon.

- L'extraction à la dithizone est une technique de préconcentration qui s'applique à la plupart des métaux, mais du fait de la place qu'occupe le mercure dans l'ordre d'extractibilité des dithizonates d'éléments métalliques, elle s'applique plus sélectivement à cet élément.

Le dithizonate de mercure est insoluble dans l'eau mais soluble dans la plupart des solvants organiques. Il est orange avec le mercure divalent et jaune en présence de mercure monovalent.

L'absorption maximale du complexe se situe à 5000 \AA . La température ne semble pas influencer la réaction mais le pH optimal doit se situer entre 0,5 et 1 (34, 57).



Dithizonate de mercure

2 - DOSAGE DU MERCURE

2.1. - Dosage du mercure total

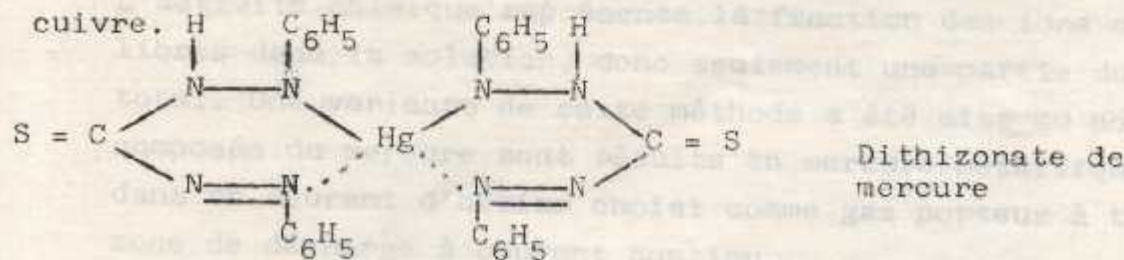
Les diverses méthodes dont nous rappèlerons brièvement les principes visent à doser le "mercure total" contenu dans l'eau ou tout autre matériel biologique.

Plusieurs auteurs (27, 32, 157) ont passé en revue les différentes méthodes de dosage du mercure.

Les plus utilisées, sont le dosage colorimétrique à la dithizone, la spectrophotométrie d'absorption atomique sans flamme, et l'activation par les neutrons. Les autres, soit trop anciennes et peu sensibles sont abandonnées, soit nécessitant des techniques instrumentales nouvelles ne sont pas de pratique courante.

- Analyse colorimétrique avec la dithizone :

Le dosage du mercure par mesure colorimétrique d'un complexe du mercure avec la diphénylthiocarbazone a été la base de la plupart des méthodes utilisées durant les années 1950 et 1960. La formation et l'extraction des dithizonates s'effectuent par agitation d'une solution de dithizone dans un solvant organique approprié, le chloroforme, avec la solution sulfurique obtenue après oxydation par voie humide de l'échantillon à doser (121). La sélectivité à l'égard du mercure est obtenue par un ajustement des conditions d'extraction, notamment le pH qui doit être très acide (0,5 à 1). Le métal qui risque le plus d'interférer avec le dosage par la dithizone est le cuivre.



La plus faible concentration de mercure détectable par cette méthode est de 0,004 ppb. Seuls le mercure élémentaire et le diméthyl mercure peuvent être mesurés par cette méthode.

La majorité des méthodes proposées se terminent par une mesure colorimétrique. Deux possibilités existent :

- .soit doser le dithizonate formé en effectuant la colorimétrie à 4900 Å, longueur d'onde qui correspond au maximum d'absorption du complexe;
- .soit doser l'excès de dithizone qui n'a pas réagi avec le mercure, en opérant à 6100 Å, longueur d'onde qui correspond au maximum d'absorption de la dithizone pure.

La sensibilité absolue du dosage à la dithizone est d'environ 0,5 microgramme de mercure. En partant d'un échantillon de 10 grammes, le mercure est dosable à \pm 0,05 microgramme/g dans la plupart des denrées élémentaires et des tissus.

Cette méthode a longtemps servi à doser le mercure dans l'air, l'eau, les denrées alimentaires, les sols et les milieux biologiques. Elle a deux inconvénients : elle est peu rapide et peu sensible comparée aux procédés de mesure par absorption atomique.

- Electrode spécifique :

L'activité chimique des ions mercures monovalent et divalent peut être déterminée en utilisant une électrode sélective des ions mercure, combinée avec un potentiomètre et une électrode de référence (46).

L'activité chimique ~~représente la fraction~~ des ions mercure libres dans la solution, donc seulement une partie du mercure total. Une variante de cette méthode a été mise au point : les composés du mercure sont réduits en mercure métallique diffusé dans un courant d'hélium choisi comme gaz porteur à travers une zone de décharge à courant continu.

La plus faible concentration de mercure décelable par cette méthode est de 0,004 ppb. Seuls le mercure élémentaire et le diméthyl mercure peuvent être mesurés par cette méthode.

- Spectrophotométrie d'absorption atomique :
Elle regroupe les techniques ayant pour principe l'absorption d'une radiation spécifique de l'élément mercure par la vapeur de mercure élémentaire. Le plus souvent, la raie de résonance à 2537 Å émise par une lampe à vapeur de mercure, ou à cathode creuse au mercure est utilisée (25, 140).
- . Absorption atomique de flamme : méthode classique employée pour l'analyse de nombreux métaux; elle présente l'inconvénient d'être très peu sensible pour le mercure. La limite de détection est à 2 microgrammes par millilitre de solution analysée. Elle exige donc un volume relativement important d'échantillon pour que le rapport de concentration soit intéressant. Elle n'est utilisable que pour doser le mercure dans les échantillons qui en contiennent une forte proportion.
- . Absorption atomique sans flamme :
Four graphite : difficilement applicable dans tous les cas, cette méthode convient au dosage des traces de mercure contenues dans des matrices très particulières comme les vernis, les matières plastiques qui posent le problème de la solubilisation sans perte de l'élément à doser.
- Vapeur froide : c'est la méthode la plus couramment utilisée pour le dosage des traces de mercure et que nous avons retenu dans notre travail (148). Elle implique une digestion oxydative de l'échantillon par le permanganate de potassium en milieu acide pour libérer le mercure de ses combinaisons organiques. Le mercure est ensuite réduit à l'état fondamental par addition d'un réducteur puissant,

le chlorure stanneux, dans la solution étudiée. La vapeur monoatomique ainsi obtenue est envoyée par un courant gazeux dans la cellule d'un spectrophotomètre d'absorption atomique et mesurée à 2537 \AA . Cette méthode a été mise au point par HATCH et Coll. (96).

La limite de détection est d'environ 1 à 5 nanogrammes de mercure. Cette méthode a été étendue à la mesure du mercure dans les échantillons biologiques, les sédiments, les sols, les denrées alimentaires y compris le mercure dans l'air (102) et l'eau (155).

Cette méthode a été proposée pour servir de base à l'élaboration d'une norme internationale ISO (3). Il faut signaler que les techniques d'absorption atomique sont sujettes à des interférences, les substances les plus gênantes étant le benzène et d'autres hydrocarbures aromatiques absorbant au voisinage de 2537 \AA (118).

- Fluorescence aux rayons X : 0,1 à 0,3 nanogrammes de mercure. Le principe en est le suivant : l'échantillon dans la cellule de mesure placé à une certaine distance de la source d'émission est irradié aux rayons X. Dans l'échantillon, les rayons X sont dispersés et partiellement absorbés par les éléments métalliques présents dans l'eau. Les atomes du fait de cette absorption sont excités et émettent des photons caractéristiques de chaque élément. Le comptage de ces émissions photoniques par un appareil approprié permet ainsi de doser les différents éléments métalliques contenus dans l'échantillon, entre autres le mercure (64). Cette mesure est simple et rapide, le temps nécessaire pour une mesure n'étant que de quelques minutes. Elle permet de doser le mercure dans l'eau jusqu'à des valeurs de 0,01 microgramme.

plus longtemps.

- Activation neutronique :

Les méthodes d'analyse du mercure total par activation neutronique ont été l'objet de nombreuses publications (27,89,225,231). Elles reposent sur le principe suivant : lorsqu'il est exposé à un flux considérable de neutrons thermiques (neutrons lents), le mercure naturel (mélange d'isotopes stables) se transforme en un mélange d'isotopes radio-actifs ^{197}Hg et ^{203}Hg dont la période est respectivement de 65 j et de 47 j.

Après irradiation de l'échantillon par des neutrons, on ajoute un poids précis de mercure entraîneur et on soumet l'échantillon à une digestion et à une destruction des composés organiques. Une fois la digestion achevée, on isole le mercure par dépôt électrolytique sur une feuille d'or et on mesure la radioactivité au moyen d'un compteur de rayons gamma. L'emploi de mercure entraîneur corrige les résultats pour tenir compte des pertes éventuelles de mercure pendant les processus de digestion, d'extraction et de séparation. La limite de détection est de 0,1 à 0,3 nanogrammes de mercure. Pour un échantillon de 0,3 g, la limite de concentration décelable est de 0,3 à 1 nanogramme/g (0,3 à 1 ppb).

Dans l'emploi des procédés d'activation par les neutrons, on peut :

- détruire ou non l'échantillon. Si l'échantillon contient moins de 1 microgramme de mercure, il faut généralement le détruire et isoler le mercure.
- choisir l'isotope : ^{203}Hg de période supérieure peut permettre de se débarrasser des éléments gênants de courte période qui ont été activés en même temps que le mercure. Si on choisit l'isotope ^{197}Hg , il faut le soumettre à un flux d'activation neutronique plus intense ou l'irradier plus longtemps.

- choisir le détecteur, à l'iodure de sodium ou au germanium.

Cette méthode n'est pas utilisable en routine, car elle requiert des installations spéciales, mais elle trouve une application importante en tant que méthode de référence, car elle présente :

- . une haute sensibilité,
- . une absence de blanc réactif,
- . une indépendance par rapport à la forme chimique de l'élément,
- . la possibilité de ne pas détruire l'échantillon si l'échantillon contient plus de 1 microgramme de mercure.

2.2. - Analyse des alcoylmercures

Les méthodes précédemment citées ne permettent pas la détermination de la nature chimique du mercure. L'identification des alcoylmercures est basée sur l'analyse chromatographique. On dispose de trois méthodes :

- la chromatographie sur papier plus ou moins abandonnée
- la chromatographie sur couches minces, plus rapide et généralement plus sensible
- la chromatographie gaz-liquide.

- Chromatographie sur couches minces :

Les composés organiques du mercure ont comme formule générale $R-Hg-X$, R étant un groupement méthyl, éthyl, métoxyethyl, éthoxyethyl, etc... et X un groupement chlorure, sulfate ou acétate. Une étape préalable consiste donc à convertir les composés mercuriels de manière qu'ils aient tous un anion commun, le chlorure par exemple. Pour cela, on ajoute à l'échantillon

une solution de chlorure de sodium et de l'acétone. Le mélange est centrifugé, puis le surnageant est déposé sur une plaque de gel de silice (phase stationnaire). Le solvant de migration est constitué par une solution de cyclohexane-acétone (4-1). La révélation s'effectue en vaporisant la plaque successivement avec des solutions de sulfate de cuivre et d'un mélange sulfure de sodium-iodure de potassium.

La coloration brun-orangée des taches atteint son maximum d'intensité après 30 minutes.

Les composés mercuriels sont caractérisés selon leur distance de migration déterminée par rapport à la migration d'un composé témoin (le diméthyl-mercure).

Dans cette méthode, décrite par TATTON (213), les R_F obtenus sont les suivants :

Chlorures	R_F par rapport au diméthyl-mercure
- Chlorure mercurique	0,21
- Méthoxyethylmercure	0,60
- Ethoxyethylmercure	0,73
- Phénylmercure	0,85
- Ethylmercure	0,93

Tableau V : Valeur des R_F pour différents chlorures d'organo-mercuriels (213)

- phase stationnaire : silicagel
- phase mobile : cyclohexane-acétone (4-1)

- Chromatographie gaz-liquide :

La chromatographie gaz-liquide est la technique la plus utilisée pour déterminer quantitativement les dérivés organo-mercuriels. Elle est considérée comme étant la méthode la plus adéquate pour la séparation d'un mélange de produits organiques. Elle est basée sur la répartition d'un soluté entre deux phases : une phase fixe dite stationnaire et une phase mobile constituée par un gaz vecteur, le tout contenu dans une colonne. Le soluté introduit va parcourir toute la longueur de la colonne en un temps plus ou moins long, fonction du coefficient de partage, de la qualité de phase stationnaire, de la longueur de la colonne, de la température du four, etc...

Le temps écoulé entre l'injection du soluté et la sortie du pic (temps de rétention) est caractéristique de chaque composé. Cette méthode exige pour le mercure, l'extraction non destructive de l'échantillon.

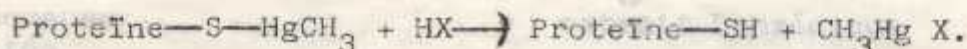
Selon de nombreux auteurs (191, 213, 216, 232, 233, 243), les conditions opératoires les plus avantageuses sont :

- des colonnes en verre de 3 mm de diamètre intérieur et de 210 cm de longueur, les colonnes à surface métallique pouvant avoir un effet catalytique de décomposition de certains composés.
- une phase stationnaire constituée de polyéthylène glycol succinate 5 % (D.E.G.S) utilisant comme matériel de support, le chromosorb W (A.W. D.M.C.S acide washed, traité par du dimethyldichlorosilane) 60-80 mesh.
- un détecteur à capture d'électrons : 63 Ni-ECD.
- le gaz vecteur est de l'azote avec un débit de 70 à 80 ml/min.

Le solvant utilisé est le benzène et l'analyse se fait à température programmée. Les températures de la colonne, de l'injecteur et du four sont respectivement de 150, 205 et 270°C. La sensibilité de cette méthode serait de 0,001 ppm dans les meilleurs cas. Par cette technique, on peut différencier par leurs temps de rétention, les méthylmercures, phénylmercures et méthoxyéthylmercures.

La technique d'extraction proposée par WESTOO (232) est la suivante : (fig. 6)

- acidification de l'homogénat par addition d'un acide halogéné (HCl généralement) pour libérer le méthylmercure des tissus, dans la phase aqueuse.



- extraction du méthylmercure par un solvant organique, généralement le benzène.
- purification de l'extrait benzénique au moyen de solutions de cystéine ou par une solution mixte d'hydroxyde d'ammonium-sulfate de sodium lorsqu'on est en présence d'oxydants qui oxydent facilement la cystéine.

Fig. 6 : Technique d'extraction du méthylmercure par WESTOO (232)

CHAPITRE VIII

- réextraction du méthylmercure de la cystéine à nouveau par le benzène.
- l'extrait benzénique est analysé par chromatographie gazeuse.

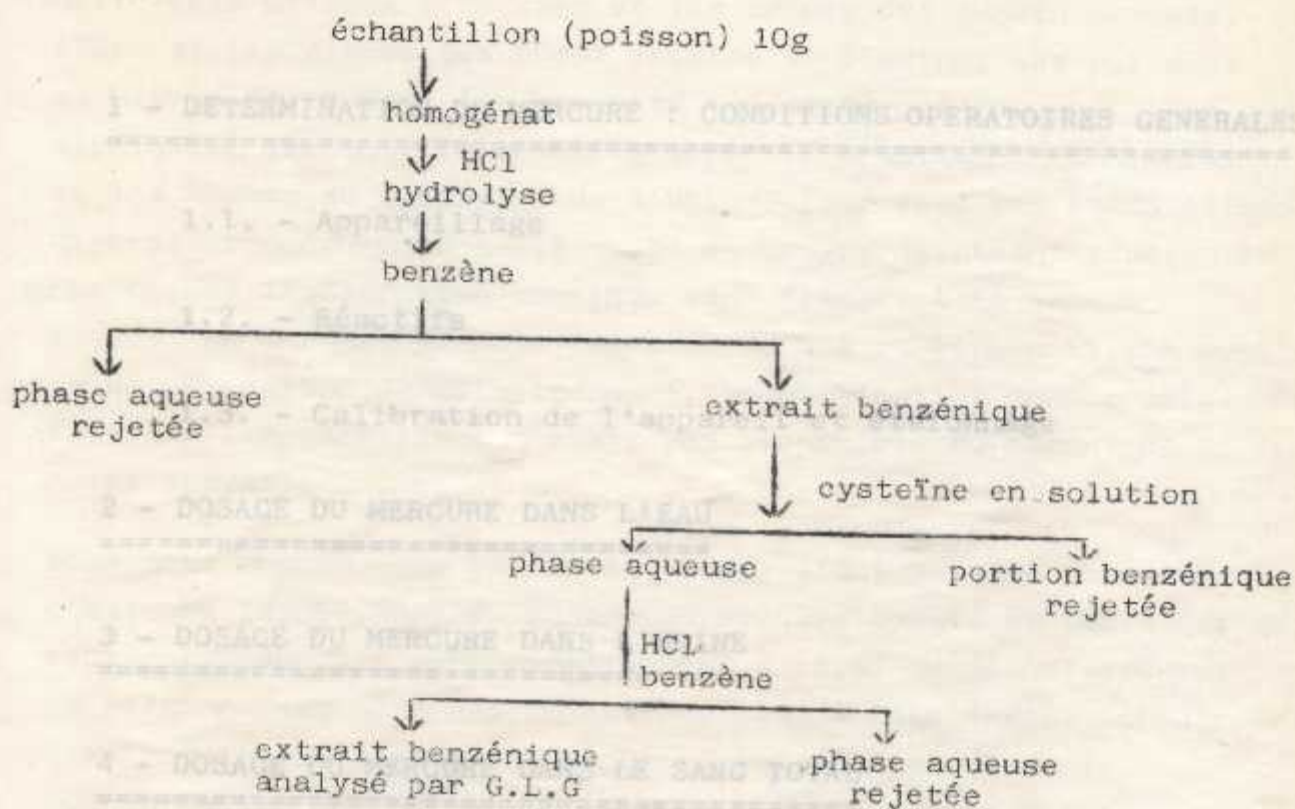


Fig. 6 : Technique d'extraction du méthylmercure par WESTÖO (232)

METHODOLOGIE ANALYTIQUE
C H A P I T R E VIII

METHODOLOGIE ANALYTIQUE

1 - DETERMINATION DU MERCURE : CONDITIONS OPERATOIRES GENERALES
 =====

1.1. - Appareillage

1.2. - Réactifs

1.3. - Calibration de l'appareil et étalonnage

2 - DOSAGE DU MERCURE DANS L'EAU
 =====

3 - DOSAGE DU MERCURE DANS L'URINE
 =====

4 - DOSAGE DU MERCURE DANS LE SANG TOTAL
 =====

5 - DOSAGE DU MERCURE TOTAL DANS LE POISSON
 =====

6 - DOSAGE DU MERCURE DANS LES DENREES ALIMENTAIRES
 =====

7 - AUTRES DETERMINATIONS BIOLOGIQUES

METHODOLOGIE ANALYTIQUE

Au cours de notre travail de dépistage de l'intoxication mercurielle chez des ouvriers d'une usine d'extraction de mercure dans l'Est algérien, nous avons été amenés à doser le mercure dans différents milieux : le sang et les urines des sujets exposés, l'eau et les algues des oueds voisins de l'usine, les poissons au niveau de la mer, les produits consommés par la population aux alentours, les scories rejetées après le traitement du minerai et les herbes au voisinage de l'usine. Pour tous les échantillons, diverses procédures ont été mises en oeuvre utilisant toutes, le principe de l'absorption atomique sans flamme, à la vapeur froide. La chromatographie gaz-liquide n'a pu être utilisée pour la détermination du méthylmercure, en particulier dans le poisson du fait que l'appareillage n'était pas disponible au moment de notre travail.

Nous nous sommes donc contentés, comme l'ont suggéré beaucoup d'auteurs (5, 66, 88) du dosage du mercure total, et admis que ce taux correspondait approximativement à celui du méthylmercure; ce raisonnement même s'il n'est pas tout à fait exact, permet d'introduire un facteur de sécurité dans le calcul de la concentration maximum admissible de mercure dans le poisson.

1 - DETERMINATION DU MERCURE - CONDITIONS OPERATOIRES GENERALES

=====

1.1. - Appareillage

L'appareil utilisé est un analyseur de mercure MAS-50 (Coleman-mercury, Perkin-Elmer LTD) (170), composé d'une lampe à vapeur de mercure et d'un phototube qui détecte la raie à 2537 Å émise par la lampe. Entre les deux, s'intercale une cellule à fenêtres en quartz dans laquelle circule l'air provenant d'un flacon aérateur spécial où s'effectue chimiquement la réduction du mercure II en mercure atomique (Fig. 7). Les résultats

obtenus sont comparables à ceux donnés par un spectrophotomètre d'absorption atomique à double faisceau, mais l'avantage principal est d'avoir un appareil simple d'emploi, gradué directement en concentration et toujours disponible pour l'analyse du mercure.

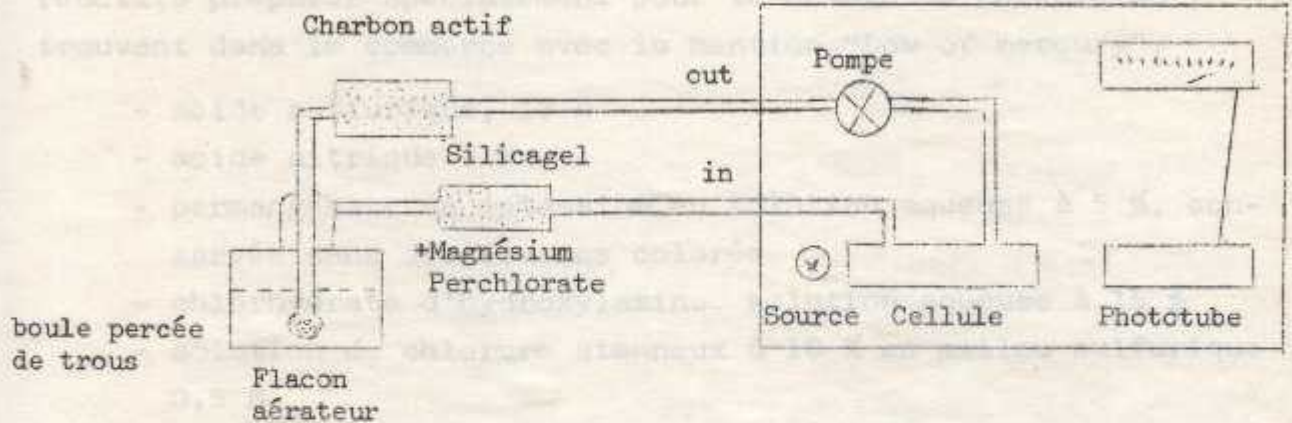


Fig. 7 : Schéma de l'appareil utilisé

Pour éviter une contamination de l'ambiance, il est conseillé de travailler sous une hotte aspirante.

La tige aspirante à l'entrée (in) contient du silicagel pour éviter l'entrée d'eau dans la cellule.

La tige aspirante à la sortie (out) contient du charbon actif pour adsorber le mercure.

L'appareil est livré avec des flacons de mesures et un flacon aérateur. Toute la verrerie utilisée pour les dosages doit être soigneusement lavée à l'acide nitrique exempt de mercure, à l'eau chaude et savonneuse, puis rincée plusieurs fois à l'eau bidistillée exempte de mercure et séchée.

Si on homogénéise le volume de 100 ml à 600 chocs car c'est le volume final de dilution de l'échantillon qui arrive dans le flacon doseur.

1.2. - Réactifs

Au cours de l'analyse, on ne doit utiliser que de l'eau bidistillée exempte de mercure et des réactifs de pureté analytique reconnue, dont la teneur en mercure est aussi faible que possible. Ces réactifs préparés spécialement pour le dosage du mercure se trouvent dans le commerce avec la mention "Low of mercury".

- acide sulfurique, 18 N
- acide nitrique 6 N
- permanganate de potassium en solution aqueuse à 5 %, conservée dans des flacons colorés
- chlorhydrate d'hydroxylamine, solution aqueuse à 15 %
- solution de chlorure stanneux à 10 % en milieu sulfurique 0,5 N
- persulfate de potassium à 7 %, utilisée pour compléter l'oxydation dans le cas de certains échantillons organiques
- solution stock de mercure, à 1 gramme par litre : dissoudre 1,354 g de chlorure mercurique dans 10 ml d'acide nitrique exempt de mercure. Compléter à 1000 ml avec de l'eau bidistillée. Cette solution peut être conservée.
- solutions de travail préparées extemporanément :
 - . solution étalon à 10 mg de Hg par l : par dilution de 1 ml de la solution mère dans 1 ml d'acide nitrique. Compléter à 100 ml avec de l'eau et homogénéiser.
 - . solution étalon à 0,1 mg de Hg par litre : par dilution de la solution à 10 mg/l dans 1 ml d'acide nitrique. Compléter à 100 ml avec de l'eau et homogénéiser.
 - . solutions de travail à 0,5; 1; 2,5 et 5 microgrammes par 100 ml en diluant respectivement 5 ml, 10 ml, 25 ml et 50 ml de la solution précédente dans 100 ml d'eau. Bien homogénéiser. Le volume de 100 ml a été choisi car c'est le volume final de dilution de l'échantillon qui arrive dans le flacon doseur.

1.3. - Calibration de l'appareil et étalonnage

La calibration du spectrophotomètre s'effectue selon les indications données par le constructeur dans la brochure jointe à l'appareil (170).

Le signal enregistré est réglé de façon à ce qu'une transmission de 100 % corresponde à la ligne de base et que la déviation maximum soit obtenue pour une transmission de 0 %.

On peut faire une lecture directe sur l'échelle "valeur absolue ug de Hg" de l'instrument MAS-50.

Nous préférons, quant à nous, établir une droite d'étalonnage pour vérifier la linéarité des différents points.

Les 4 solutions de travail couvrant la gamme des teneurs dosables avec l'appareil (0,5 ug, 1 ug, 2,5 ug et 5 ug en valeur absolue) sont traitées aussitôt après leur préparation, de la même manière que la prise soumise au dosage.

L'addition des différents réactifs se fait grâce à des flacons doseurs équipés pour délivrer chaque fois 5 ml de solution, à 100 ml de volume final de chaque solution étalon; ajouter avec précaution et en homogénéisant après chaque addition, quelques gouttes de la solution de permanganate de potassium jusqu'à persistance de la coloration rose, 5 ml d'acide sulfurique, 5 ml d'acide nitrique et 5 ml de chlorhydrate d'hydroxylamine jusqu'à disparition de la coloration rose, pour réduire l'excès d'oxydant. L'addition du réducteur, le chlorure stanneux doit se faire juste avant la mesure dans l'appareil.

2 - DOSAGE DU MERCURE DANS L'EAU (170)

La collecte d'échantillons destinés au dosage du mercure dans l'eau (eau de mer, ou eaux de surface) doit tenir compte des facteurs suivants :

- la faible concentration du mercure dans l'eau, normalement de l'ordre de 10 nanogrammes par litre (0,01 ppb)
- la tendance du mercure à être adsorbé sur la surface du récipient de prélèvement
- la possibilité de volatilisation du mercure de l'échantillon. Pour minimiser ces pertes, les échantillons devront être conservés dans des flacons en verre borosilicaté ou en polyéthylène haute densité. Ils devront être amenés immédiatement à un pH égal ou inférieur à 1 par addition d'acide nitrique, et additionnés de permanganate de potassium pour éviter les pertes par volatilisation
- si l'on désire doser seulement le mercure soluble, effectuer une séparation appropriée par filtration ou centrifugation puis ajouter à la partie soluble, l'acide nitrique et le permanganate de potassium.

Procédure

- introduire 100 ml de l'échantillon ou une prise aliquote diluée à 100 ml si l'échantillon est suspect de contenir une forte concentration en mercure, dans une fiole conique à bouchon rodé, en ayant eu soin, auparavant de traiter l'échantillon par la solution de chlorhydrate d'hydroxylamine s'il a été additionné de permanganate de potassium.

- ajouter avec précaution 5 ml d'acide sulfurique, 5 ml d'acide nitrique puis quelques gouttes de la solution de permanganate de potassium jusqu'à persistance de la coloration rose.
- chauffer 15 à 20 mn au bain d'eau à 50-60°C
- laisser refroidir et ajouter 5 ml de la solution de chlorhydrate d'hydroxylamine.
- ajouter 5 ml de chlorure stanneux dans le flacon aérateur au moment de faire la mesure.
- les résultats peuvent être lus sur une courbe d'étalonnage ou directement en concentration sur l'appareil si celui-ci est préréglé selon les indications du constructeur. En tenant compte du volume de l'échantillon mis en oeuvre, le calcul est le suivant :

$$\frac{\text{ug de Hg dans l'échantillon}}{\text{volume (ml) de l'échantillon}} = \text{ug/ml} = \text{ppm}$$

3 - DOSAGE DU MERCURE DANS L'URINE (170)

=====

Le dosage du mercure dans les urines a largement été utilisé pour mesurer l'exposition au mercure dans des conditions d'expositions professionnelles. Ceci était principalement dû à la facilité du recueil et à la facilité de digestion de l'échantillon d'urine. Mais la collecte et le stockage des échantillons d'urine posent de sérieux problèmes capables d'affecter les résultats, notamment :

- l'instant du prélèvement d'urine dans la journée (PIOTROWSKI et Al.) (174). Il est donc préférable de recueillir les échantillons toujours à la même heure et un échantillon du matin est recommandé.
- la contamination bactérienne qui peut susciter des pertes importantes de mercure par volatilisation. Il faut donc procéder à l'analyse dans les plus brefs délais d'autant que le vieillissement des urines amène une diminution du mercure inorganique.
- la nature du récipient de collecte.
- la contamination par le mercure provenant des vêtements du travailleurs lors de la collecte des urines pendant le travail.

Les concentrations urinaires en mercure obtenues pourront être corrigées en fonction de la créatinine urinaire (métabolite éliminé de façon relativement stable pour un individu normal et qui est fonction de son poids, de sa taille, de sa surface corporelle).

Procédure

- mesurer exactement un volume d'urine de 2 à 10 ml au maximum dans un flacon à bouchon rodé et compléter à 20 ml avec de l'eau bidistillée. Si l'urine présente un dépôt, bien homogénéiser et prélever immédiatement.
- ajouter avec précaution 5 ml d'acide nitrique et chauffer au bain-marie à 50-60°C pendant 10 minutes.
- ajouter 5 ml d'acide sulfurique et agiter. Chauffer 20 minutes à 60°C au bain-marie.
- ajouter 20 ml de solution de permanganate de potassium à 5 % jusqu'à persistance de la coloration rose. Agiter et chauffer 10 minutes à 60°C.
- retirer du bain-marie et laisser refroidir.
- compléter à 100 ml par addition d'eau bidistillée.
- décolorer la solution par addition de 5 ml de chlorhydrate d'hydroxylamine.
- ajouter alors 5 ml de chlorure stanneux et effectuer la mesure dans le flacon aérateur.
- les résultats sont lus directement sur l'appareil ou sur la courbe d'étalonnage —→ ug de Hg.

$$\frac{\text{ug Hg} \times 1000}{(\text{ml}) \text{ volume d'urine}} = \text{ug Hg/l}$$

N.B : les flacons que nous utilisons pour la préparation de l'échantillon sont les mêmes que ceux utilisés pour la mesure, ce qui évite les transvasements. Il suffit, après l'addition de chlorure stanneux, d'adapter simplement le bouchon aérateur, ce qui évite des pertes par volatilisation au moment de la mesure.

4 - DOSAGE DU MERCURE DANS LE SANG TOTAL (170)

=====

La détermination du mercure dans le sang total prélevé sur anticoagulant doit éviter la formation de caillots. Il faut bien homogénéiser l'échantillon avant de l'analyser. La nature de l'anticoagulant n'affecte pas le dosage. Le prélèvement ainsi effectué peut permettre également le dosage dans le plasma, en ayant soin d'éviter l'hémolyse si l'on désire connaître la distribution entre le plasma et les hématies. Les "vacutainers" sont commodes pour le prélèvement de sang et permettent le stockage des échantillons en tube pyrex dans des conditions d'asepsie pour éviter la contamination par des microorganismes qui peuvent conduire à des résultats trompeurs. Les échantillons congelés peuvent être conservés pour le dosage du mercure total.

Procédure

- introduire 2 ml de sang total dans un flacon à bouchon rodé.
- compléter à 20 ml avec de l'eau bidistillée.
- ajouter avec précaution 15 ml d'acide sulfurique et chauffer 30 minutes à 50°C dans un bain-marie.
- ajouter ensuite du permanganate de potassium sous forme de cristaux jusqu'à persistance de la coloration rose et continuer de chauffer à 60°C au bain-marie pendant 20 minutes.
- Maintenir l'addition de permanganate de potassium pour que la coloration rose persiste.
- refroidir et compléter à 100 ml par addition d'eau bidistillée.
- décolorer la solution par addition de 5 ml de chlorhydrate d'hydroxylamine.
- avant la mesure, ajouter dans le flacon aérateur 5 ml de chlorure stanneux et effectuer immédiatement la lecture.
- résultats :

$$\frac{\text{ug Hg} \times 1000}{(2\text{ml}) \text{ volume de sang}} = \text{ug Hg/litre}$$

5 - DOSAGE DU MERCURE DANS LE POISSON (170)

=====

Comme nous l'avons souligné précédemment, la spectrométrie d'absorption atomique permet de déterminer la concentration en mercure total dans le poisson, sans indication de la forme chimique sous laquelle il se trouve.

Il faut avoir soin d'éviter une prolifération bactérienne dans l'échantillon qui conduirait à une dégradation des composés mercuriels organiques et à une volatilisation du mercure.

Procédure

- un échantillon représentatif de poisson homogénéisé, en général 1 g, est pesé directement dans une fiole conique à bouchon rodé.
- ajouter soigneusement 30 ml d'acide sulfurique concentré dans le flacon puis couvrir avec le bouchon rodé et laisser à la température ambiante 15 minutes environ.
- agiter le flacon pour bien disperser l'échantillon et chauffer au bain-marie à 60°C un minimum de temps de 2 heures.
- retirer le flacon et vérifier si la digestion est totale. S'il subsiste des particules non solubilisées, ajouter 5 ml d'acide sulfurique et remettre au bain-marie à 60°C une heure environ.
- refroidir à la température du laboratoire et transvaser dans un flacon de mesure contenant 50 ml d'eau bidistillée.
- rincer la fiole conique avec 20 ml d'eau que l'on ajoute dans le flacon de mesure.
- ajouter avec précaution, le permanganate de potassium sous forme de cristaux, jusqu'à une coloration rose persistante et homogénéiser le tout; remettre au bain-marie à 60°C pendant une heure environ.
- si l'échantillon n'est pas complètement minéralisé, reprendre de nouveau toutes les opérations avec une nouvelle prise d'essai.

MÉTHODE DE MERCURE DANS LES NÉCESSAIRES ALIMENTAIRES (170)

- décolorer la solution avec 5 ml de chlorhydrate d'hydroxylamine

Si cela était nécessaire, utiliser du chlorure d'hydroxylamine en cristaux.

- réduire avec 5 ml de chlorure stanneux juste avant d'effectuer la mesure.

- la concentration en mercure est lue directement sur l'échelle "microgrammes mercury" ou sur une courbe d'étalonnage.

Tenir compte de la prise d'essai.

$$\frac{\text{ug H}}{\text{P.E (g)}} = \text{ppm Hg}$$

6 - DOSAGE DU MERCURE DANS LES DENREES ALIMENTAIRES (170)

=====

La collecte des denrées alimentaires doit se faire selon des procédés qui permettent d'obtenir un échantillonnage représentatif. Il faut éviter en prélevant et en stockant les échantillons d'amener une contamination bactérienne.

Procédure

- peser 1 à 5 grammes d'un échantillon homogène dans une fiole conique à bouchon rodé. Si le résultat doit être donné en poids sec, tenir compte du degré d'humidité.
- introduire 10 ml d'acide nitrique concentré.
- ajouter avec précaution 10 ml d'acide sulfurique concentré et laisser au bain-marie à 60°C toute une nuit.
- ajouter 50 ml d'eau bidistillée et en agitant introduire des cristaux de permanganate de potassium. Continuer l'addition de permanganate jusqu'à persistance de la coloration rose, tout en homogénéisant.
- refroidir et transférer dans une fiole jaugée de 100 ml (ou de 1000 ml si on soupçonne de fortes concentrations en mercure).
- rincer la fiole qui a servi à la minéralisation avec 30 ml d'eau et les transvaser dans le flacon jaugé de 100 ml (ou de 1000 ml) et compléter au trait avec de l'eau bidistillée.
- prélever une prise aliquote de 10 ml dans un flacon de mesure.
- ajouter 2 ml de solution de persulfate de potassium à 7 % dans l'acide sulfurique à 10 % (v/v) et chauffer au bain-marie à 60°C pendant au moins une heure.
- refroidir et compléter à 100 ml avec de l'eau bidistillée.
- réduire l'excès d'oxydant en ajoutant jusqu'à décoloration la solution de chlorhydrate d'hydroxylamine.

AUTRES DETERMINATIONS BIOLOGIQUES

- effectuer la mesure, au moment de l'addition de 5 ml de chlorure stanneux.
- la concentration de mercure lue sur l'appareil ou calculée sur la droite d'étalonnage est divisée par la prise d'essai (1 à 5 g) et par la prise aliquote (10 ml) et multipliée par le volume à partir duquel a été faite la prise aliquote.

$$\frac{\text{ug Hg} \times (100 \text{ ml}) \text{ volume d'échantillon}}{\text{P.E (g)} \times (10 \text{ ml}) \text{ volume aliquote}} = \text{ug/g Hg}$$

Les constantes sont :

- urée à la diacétylamine.
- créatinine au picrate alcalin jaillé.
- glycémie à la glucose-oxydase.
- protéines totales au biuret.
- calcium au bleu de méthylthymol.
- phosphore au molybdate et chlorure stanneux.
- potassium et sodium à la photométrie de flamme.
- cholestérol, méthode enzymatique.
- bilirubine totale, réaction de Jendrassik.
- acide urique au chloro-tungstate.
- chlore et CO_2 , de Skaggs et Hochstrasser.

Un bilan hématologique, à l'aide du coulter modèle S (Coultronics) comprenant la numération des rouges et des blancs, l'hémoglobine, l'hématocrite le V.M.C, le T.G.M Hb et le G.G Hb a été pratiqué.

Dans les urines, l'urée, la créatinine ont été dosées. La recherche d'une protéinurie et son dosage éventuel a été effectué.

7 - AUTRES DETERMINATIONS BIOLOGIQUES

=====

Au cours des trois enquêtes que nous avons menées successivement pendant 3 ans au niveau de l'usine d'extraction de mercure d'ISMAIL à Azzaba dans l'Est algérien, nous avons pratiqué chez les ouvriers exposés, outre la détermination du mercure dans le sang et les urines, la mesure de certains paramètres biologiques, permettant la surveillance de l'état général de ces sujets, en particulier le contrôle de leur fonction rénale.

Les constantes sanguines suivantes ont été mesurées à l'aide de l'auto-analyseur II (Technicon) :

- urée à la diacetylmonoxime.
- créatinine au picrate alcalin jaffé.
- glycémie à la glucose-oxydase.
- protéines totales au biuret.
- calcium au bleu de méthylthymol.
- phosphore au molybdate et chlorure stanneux.
- potassium et sodium à la photométrie de flamme.
- cholestérol, méthode enzymatique.
- bilirubine totale, diazoreaction de jendrassik.
- acide urique au chloro-Tungstate.
- chlore et CO₂, de Skeggs et Hochstrasser.

Un bilan hématologique, à l'aide du coulter modèle S (Coultronics) comprenant la numération des rouges et des blancs, l'hémoglobine, l'hématocrite le V.M.C, le T.G.M Hb et la G.G Hb a été pratiqué.

Dans les urines, l'urée, la créatinine ont été dosées. La recherche d'une protéinurie et son dosage éventuel a été effectué.

Ce bilan qui a concerné tous les travailleurs de l'usine, a été complété pour un certain nombre d'entre eux par :

- la détermination de l'activité transaminase glutamique oxaloacétique (SGOT) et transaminase glutamique pyruvique (SGPT) par la méthode colorimétrique de Reitman et Frankel (176).
- la détermination de l'activité phosphatase-alcaline par la méthode de King et Kind simplifiée par Fonty (65).
- la mesure de la gamma glutamyl transferase (γ GT) sérique et urinaire (Monotest Boehringer).
- la mesure de l'activité cholinestérasique plasmatique (test-combination Boehringer).

I - EXPOSITION MERCURIELLE CHEZ LES OUVRIERS

L'évaluation de l'exposition des ouvriers de mercure expose la santé des ouvriers dans l'industrie minière a toujours constitué une préoccupation majeure pour les hygiénistes.

CHAPITRE IX
 RESULTATS DES ENQUETES EFFECTUEES DANS L'USINE
 D'EXTRACTION DU MERCURE D'ISMAIL (AZZABA)

- Exposition mercurielle chez les ouvriers
- Evaluation des concentrations en mercure dans l'environnement
- Fonctionnement de l'usine

Le schéma de production du mercure dans cette usine est le suivant (Figure 8) :

Le minerai ou cinabre arrive par camions depuis la carrière située à environ deux kilomètres en amont. Ce minerai est concassé et les concentrations passent dans un four à haute température (800°C) où le mercure est libéré sous forme de vapeurs. Ces vapeurs vont ensuite se condenser dans des colonnes de liquéfaction où le mercure coule à l'état liquide dans des bacs remplis d'eau. Après purification, le mercure obtenu est conditionné dans des petites boîtes prêtes à l'emploi.

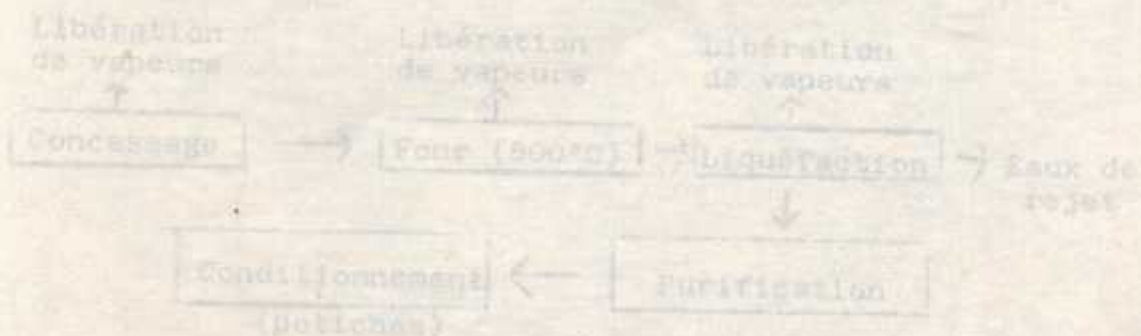


Fig. 8 : Schéma de production du mercure

1 - EXPOSITION MERCURIELLE CHEZ LES OUVRIERS

=====

L'évaluation des risques auxquels la vapeur de mercure expose la santé des ouvriers dans l'industrie minière a toujours constitué une préoccupation majeure pour les hygiénistes.

L'Algérie, pays producteur de mercure, possède des gisements à Ismaïl, à 20 km de Azzaba, dans l'Est du pays. Cette région est un bassin minier à forte teneur de sulfure de mercure (cinabre) et l'usine d'extraction implantée à cet endroit emploie une centaine de travailleurs pour lesquels l'exposition aux vapeurs de mercure constitue un risque non négligeable.

C'est dans le cadre d'un travail avec le comité national pour l'environnement il y a quatre ans, que nous avons commencé une enquête sur l'évaluation du degré de l'imprégnation mercurielle chez ces ouvriers.

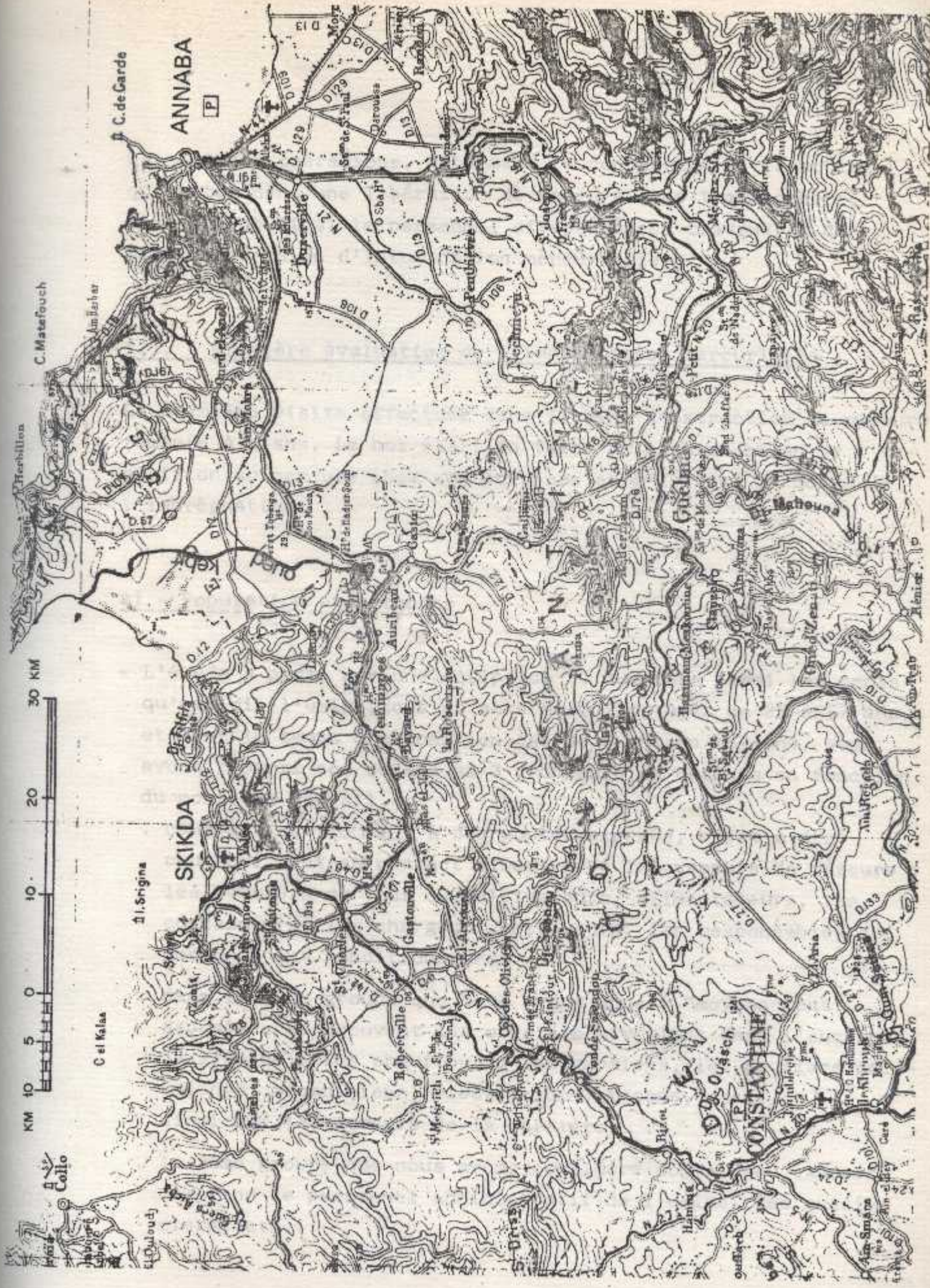
- Fonctionnement de l'usine

Le schéma de production du mercure dans cette usine est le suivant (figure 8) :

Le minerai ou cinabre arrive par camions depuis la carrière située à environ deux kilomètres en amont. Ce minerai est concassé et les concrétions passent dans un four à haute température (800°C) où le mercure est libéré sous forme de vapeurs. Ces vapeurs vont ensuite se condenser dans des colonnes de liquéfaction où le mercure coule à l'état liquide dans des bacs remplis d'eau. Après purification, le mercure obtenu est conditionné dans des potiches prêtes à l'emploi.



Fig. 8 : Schéma de production du mercure



ANNABA
P

C. de Garde

C. Matefouch



SKIKDA

El. Srigina

C. el Kalaa

ANNABA

CONSTANTINE

Guelma

Mehouna

Collo

El Ouloudj

St. Oriss

St. Charles

Gasterville

St. Maurice

Bougrind

St. Jean

St. Pierre

St. Etienne

St. Louis

St. Martin

St. Michel

St. Raphael

St. Vincent

St. Yves

St. Zénaide

St. Charles

St. Etienne

St. Jean

St. Louis

St. Martin

St. Michel

St. Raphael

St. Vincent

St. Yves

St. Zénaide

St. Anne

St. Catherine

St. Denis

St. Germain

St. Hubert

St. Julien

St. Landry

St. Maurice

St. Pierre

St. Etienne

St. Louis

St. Martin

St. Michel

St. Raphael

St. Vincent

St. Yves

St. Zénaide

St. Anne

St. Catherine

St. Denis

St. Germain

St. Hubert

St. Julien

St. Landry

St. Maurice

St. Pierre

St. Etienne

St. Louis

St. Martin

St. Michel

St. Raphael

St. Vincent

St. Yves

St. Zénaide

St. Anne

St. Catherine

St. Denis

St. Germain

St. Hubert

St. Julien

St. Landry

St. Maurice

St. Pierre

St. Etienne

St. Louis

St. Martin

St. Michel

St. Raphael

St. Vincent

St. Yves

St. Zénaide

St. Anne

St. Catherine

St. Denis

St. Germain

St. Hubert

St. Julien

St. Landry

Ce sont ces opérations, notamment le concassage et le brûlage qui entraînent une libération de vapeurs dans l'atmosphère, et exposent ainsi le personnel affecté à ces travaux, à des risques certains d'intoxication mercurielle.

1.1. - Première évaluation de l'imprégnation mercurielle

La première visite effectuée dans l'usine d'extraction de mercure remonte à 4 ans. Le but était de faire un premier bilan de l'exposition au mercure chez ces ouvriers et d'estimer le degré de l'imprégnation.

a) - Population et méthodes

- L'étude a porté sur une équipe de 50 ouvriers parmi les trois qu'emploie l'usine, tous de sexe masculin, âgés de 25 à 57 ans, et dont le temps d'exposition est de 6 ans en moyenne. Nous avons réparti ces sujets en 3 groupes bien définis en fonction du poste de travail.
 - . ceux qui se trouvent à des postes exposés, c'est à dire ceux qui sont en contact direct avec les vapeurs de mercure : les ouvriers du four ou calcinateurs, alimentateurs, les concasseurs, les chargeurs-nettoyeurs, les responsables de poste et les conditionneurs.
 - . dans le 2ème groupe que nous avons appelé "moyennement exposés", se trouvent les ouvriers circulant dans l'enceinte de l'usine : les chauffeurs, les gardiens, les ouvriers polyvalents, mécaniciens, électriciens, maçons, etc... ainsi que les foreurs de la carrière.
 - . le 3ème groupe que nous avons considéré comme "peu exposé" comprend le personnel administratif de l'usine, les cuisiniers, etc...

- nous avons constitué un quatrième groupe comprenant d'une part 8 personnes habitant à proximité de l'usine, et d'autre part, un groupe témoin constitué de 20 personnes de la région d'Alger.
- Pour ce premier travail, seul le dosage du mercure dans les urines a été effectué en raison de la facilité du recueil d'une part, et du fait que la concentration urinaire du mercure est théoriquement proportionnelle à la concentration atmosphérique pondérée en fonction du temps d'autre part. Le recueil des urines s'est fait à la suite d'une exposition récente de 3 heures, en fin de matinée, moment où la concentration de mercure dans les urines est maximale.
- La méthode de dosage utilisée est la spectrophotométrie d'absorption atomique après minéralisation par voie humide telle qu'elle a été décrite.

b) - Résultats

Les valeurs moyennes de mercure urinaire pour l'ensemble des ouvriers sont les suivantes : Tableau VII.

	Ouvriers de l'usine n = 50	Gens du bourg n = 8	Témoins n = 20
Moyenne de Hg ug/l	320,42	42,5	13,91
Erreur-standard	±354,2	±12,5	±4,35

Figure 2 : Répartition des concentrations urinaires de Hg dans le groupe témoin. Le groupe témoin est les gens du bourg.

- La comparaison des moyennes entre le groupe d'ouvriers et le groupe témoin montre une différence très significative $p > 0,001$.

- Cette différence est également significative entre le groupe de sujets vivant à proximité de l'usine et le groupe témoin ($p < 0,05$).

La distribution des concentrations urinaires de mercure dans le groupe de sujets de l'usine, des gens du bourg voisin et des témoins, est représentée à la figure 9.

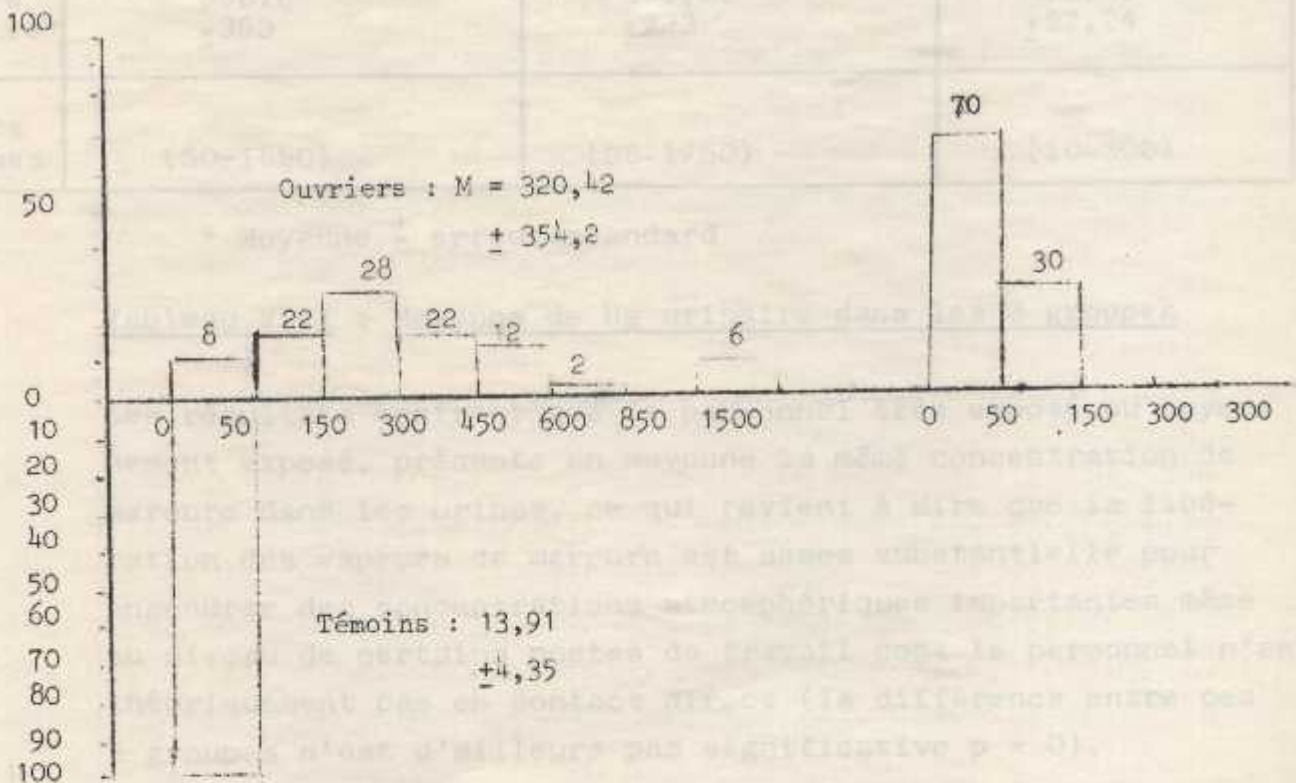


Figure 9 : Distribution des concentrations urinaires de Hg dans le groupe exposé, le groupe témoin et les gens du bourg

- La répartition des sujets en 3 groupes a donné les résultats suivants : (tableau VIII)

	Groupe très exposé	Groupe moyennement exposé	Groupe peu exposé
	n = 25	n = 18	n = 7
Postes de travail	- Calcinateurs } =11 - Alimentateurs } - Conditionneurs=1 - Responsables de poste= 3 - Echantillonneurs=4	- Techniciens=5 - Mécaniciens=5 - Chauffeurs=4 - Electriciens=2 - Soudeurs=2	- Administratifs = 4 - Autres=3
Mercure urinaire*	356,6 ±353	350,06 ±233	111,43 ±97,24
Valeurs extrêmes	(50-1650)	(36-1750)	(10-300)

* Moyenne ± erreur-standard

Tableau VIII : Moyenne de Hg urinaire dans les 3 groupes

Les résultats montrent que le personnel très exposé ou moyennement exposé, présente en moyenne la même concentration de mercure dans les urines, ce qui revient à dire que la libération des vapeurs de mercure est assez substantielle pour engendrer des concentrations atmosphériques importantes même au niveau de certains postes de travail dont le personnel n'est théoriquement pas en contact direct (la différence entre ces 2 groupes n'est d'ailleurs pas significative $p = 0$).

- Les sujets ont été répartis en 3 groupes comme précédemment :
- La comparaison des moyennes de Hg de ces différents groupes avec le groupe témoin montre une différence très significative pour le groupe très exposé ($p > 0,001$), et pour le groupe moyennement exposé ($p = 0,001$); et une différence également significative pour le groupe peu exposé ($p > 0,01$).
 - Les valeurs extrêmes qui ont été notées dans ces 3 groupes de sujets montrent une dispersion importante. Ainsi de telles valeurs interprétées isolément ne permettent pas de penser que la concentration urinaire du mercure soit un bon indicateur de l'exposition individuelle.

Cependant, ces mesures effectuées sur un groupe permettent de mesurer l'imprégnation mercurielle et peuvent refléter la concentration atmosphérique au poste de travail, puisque les moyennes retrouvées pour le personnel très exposé et moyennement exposé sont sensiblement plus élevées que dans le groupe peu exposé.

L'imprégnation mercurielle importante présentée par plus de 80 % du personnel de l'usine, nous ont amenés à effectuer une deuxième enquête de contrôle quelques mois plus tard.

1.2. - Deuxième enquête de contrôle

La deuxième enquête effectuée quelques mois plus tard a concerné un plus grand nombre de sujets : 61, chez lesquels nous avons effectué la détermination du mercure urinaire, ainsi qu'un bilan biologique comprenant le dosage dans le sang, de l'urée, de la créatinine, acide urique, glycémie, Ca, phosphore, bilirubine, sodium, potassium, chlore et CO_2 , et dans les urines, l'urée et la créatinine.

Les sujets ont été répartis en 3 groupes comme précédemment :

- ouvriers très exposés
- ouvriers moyennement exposés
- ouvriers peu exposés

- Dans le premier groupe (G.I) très exposé, nous avons recensé 32 sujets, soit 52% du nombre total d'ouvriers.
- Le deuxième groupe (G.II) moyennement exposé est composé de 24 sujets soit 39 %.
- Dans le troisième groupe, se trouvent 5 Personnes soit 9 % de l'ensemble des ouvriers.

- Résultats

- La mesure des paramètres biologiques dans le sang et les urines n'a pas révélé de valeurs anormales pour l'ensemble des sujets.
- La concentration du mercure dans les urines a été exprimée en microgrammes par litre d'une part, et en microgrammes par gramme de créatinine d'autre part.

En effet, la grande dispersion des valeurs trouvées lors de notre première enquête nous avait permis de constater une importante fluctuation dans les quantités de mercure excrétées à l'échelle individuelle.

Nous avons essayé de réduire quelque peu ces variations en corrigeant les valeurs trouvées en microgrammes par litre pour la créatinine, métabolite éliminé de façon constante et représentatif de la surface corporelle du sujet.

Le calcul des fréquences cumulées du mercure urinaire exprimé en ug/l et en ug/gramme de créatinine (tableau IX), nous a permis de représenter, par des courbes, les deux expressions utilisées.(Figure 10).

Tableau IX : Fréquence cumulée du Hg urinaire en ug/l et en ug/g de créatinine

HG-UG/L	EFFECTIF SIMPLE	MOYEN-NE	FREQUENCE CUMULEE	HG-UG/G CREATI-NINE	EFFECTIF SIMPLE	MOYEN-NE	FREQUENCE CUMULEE
<100	2	79	3 %	<100	8	77,8	13 %
<200	14	150	26 %	<200	13	144,5	34 %
<300	8	238,5	39 %	<300	7	233,5	46 %
<400	10	356,2	57 %	<400	7	348	57 %
<500	6	454,3	67 %	<500	6	443	67 %
<600	5	538,4	75 %	<600	4	541,2	74 %
<700	3	640	80 %	<700	5	656,2	82 %
<800	4	753	86 %	<800	3	766,5	87 %
<900	3	825	91 %	<900	-	-	87 %
<1000	1	920	93 %	<1000	2	995	90 %
<1500	3	1391	98 %	<1500	3	1287	95 %
<3000	1	2750	100 %	<3000	3	2310	100 %

Figure 10: Fréquence Cumulée du Hg Urinaire en ug/l et en ug/g de créatinine.

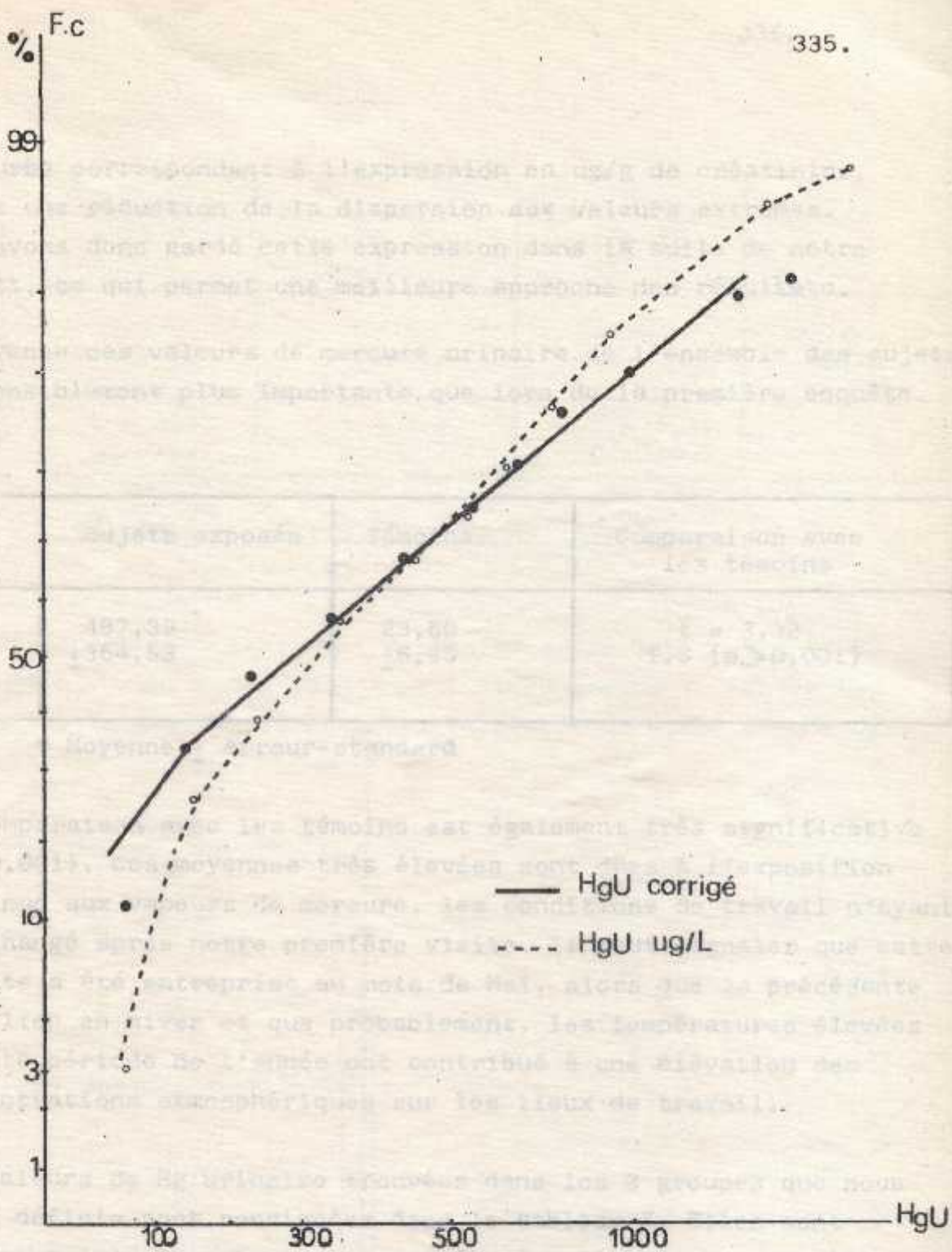


Figure 10: Fréquence Cumulée du Hg Urinaire en ug/L et en ug/g de créatinine.

La courbe correspondant à l'expression en ug/g de créatinine, montre une réduction de la dispersion aux valeurs extrêmes. Nous avons donc gardé cette expression dans la suite de notre travail, ce qui permet une meilleure approche des résultats.

La moyenne des valeurs de mercure urinaire de l'ensemble des sujets est sensiblement plus importante que lors de la première enquête.

	Sujets exposés	Témoins	Comparaison avec les témoins
Hg ug/g de créatinine*	487,39 ±364,53	23,60 ±6,25	t = 3,32 T.S (p > 0,001)

* Moyenne ± erreur-standard

La comparaison avec les témoins est également très significative ($p > 0,001$). Ces moyennes très élevées sont dues à l'exposition continue aux vapeurs de mercure, les conditions de travail n'ayant pas changé après notre première visite. Il faut signaler que cette enquête a été entreprise au mois de Mai, alors que la précédente a eu lieu en hiver et que probablement, les températures élevées à cette période de l'année ont contribué à une élévation des concentrations atmosphériques sur les lieux de travail.

Les valeurs de Hg urinaire trouvées dans les 3 groupes que nous avons définis sont consignées dans le tableau X. Elles sont également très importantes, comparées à celles de la première enquête.



Fig. 11 : Comparaison avec les témoins

	Très exposés (G.I) (n=32)	Moyennement exposés (G.II) (n=24)	Peu (G.III) exposés (n= 5)	Témoins (n=10)
Hg ug/g de créatinine	702 ±543,2	275 ±193,2	167,6 ±98,2	23,6 ±6,25
Comparaison avec témoins	t = 3,32 p > 0,001	t = 3,30 p > 0,001	t = 4,71 p > 0,001	

Tableau X : Comparaison avec les témoins

Les différences sont également sensibles entre les 3 groupes de sujets, à $p > 0,001$ entre le groupe I et le groupe II, entre le groupe I et le groupe III et entre le groupe II et le groupe III. (Fig. 11)

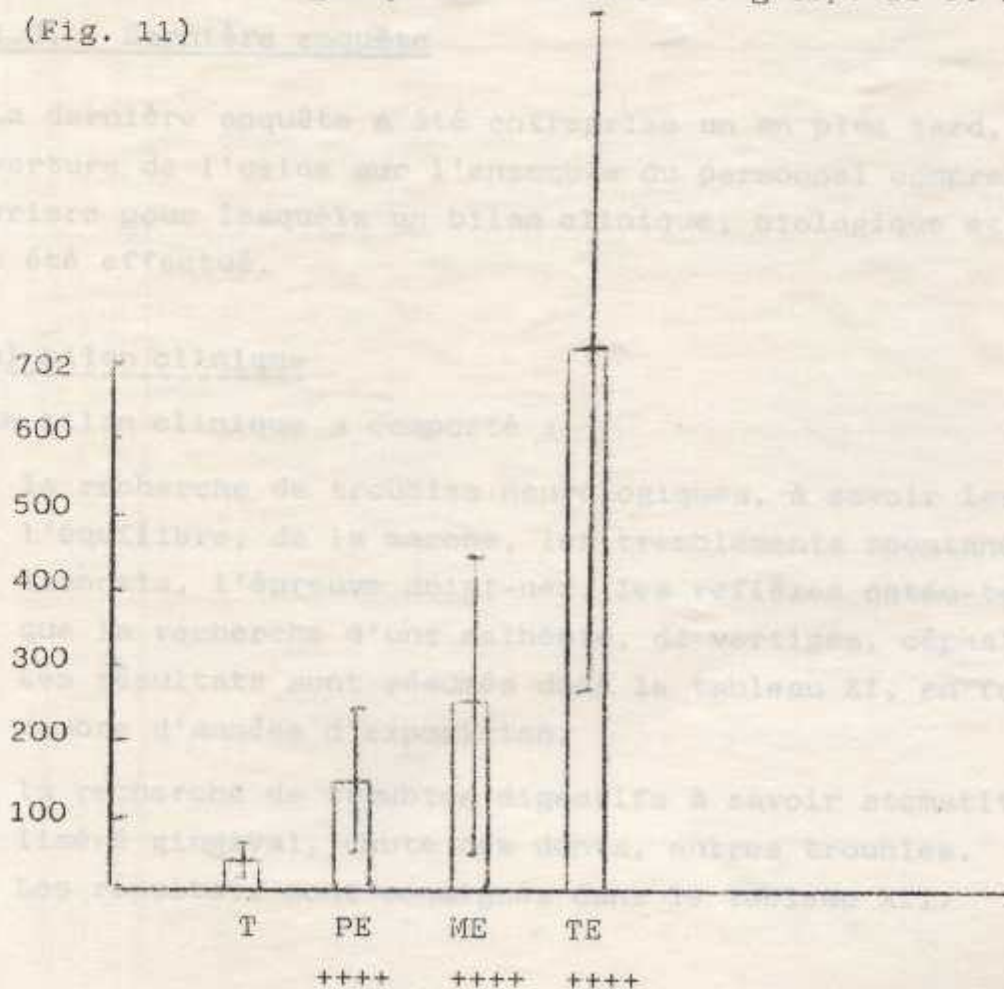


Fig. 11 : Comparaison avec les témoins

Les valeurs très élevées retrouvées pour l'ensemble des sujets, a nécessité l'hospitalisation d'un grand nombre d'entre-eux, ce qui a conduit à la fermeture de l'usine.

Les concentrations atmosphériques dans l'enceinte de l'usine sont certainement très élevées et sont largement supérieures à la concentration maximale admissible de 50 ug/m³. On sait, en effet, qu'une concentration de 50 ug/m³ conduit après un temps d'exposition d'au moins 1 an, temps au bout duquel la charge organique en mercure d'un sujet exposé atteint sa valeur d'équilibre, à des concentrations urinaires d'environ 150 ug/litre de mercure.

Ceci a donc permis d'attirer l'attention des responsables concernés quant à la mise en place de structures permettant des conditions rigoureuses de travail.

1.3. - Dernière enquête

La dernière enquête a été entreprise un an plus tard, après la réouverture de l'usine sur l'ensemble du personnel comprenant 126 ouvriers pour lesquels un bilan clinique, biologique et toxicologique a été effectué.

a) bilan clinique

Le bilan clinique a comporté :

- la recherche de troubles neurologiques, à savoir les troubles de l'équilibre, de la marche, les tremblements spontanés et intentionnels, l'épreuve doigt-nez, les réflexes ostéo-tendineux, ainsi que la recherche d'une asthénie, de vertiges, céphalées

Les résultats sont résumés dans le tableau XI, en fonction du nombre d'années d'exposition.

- la recherche de troubles digestifs à savoir stomatite, gengivite, liséré gingival, chute des dents, autres troubles.

Les résultats sont consignés dans le tableau XII.

Tableau XI : Troubles neurologiques.

Années d'exposition	Nombre d'ouvriers (n = 126)	Asthénie	Vertiges Céphalées	Troubles de l'équilibre	Troubles de la marche.	Tremblements spontanés	Tremb. intentionnels	R.O.T.	D.N.
14	1		1		1				
12	1				1				
11	20		2	2	6	3			
10	25		1	3	5	1			
9	14	1	1	5	1	3	3	3	1
8	14	1	1	5		5	3	3	4
7	16		2	3	1	2		6	1
6	24			2	2	3	2	7	
5	4			1	1	1	1	1	
4	3								
3	2	1							
2	1								
1	1								

Exposition (années)	Nombre de sujets (n=126)	Stomatite + Gingivite	Liséé gingival	Chute des dents	Autres
14	1	-	-	-	-
12	1	1	-	-	1
11	20	11	-	1	2
10	25	17	-	2	2
9	14	6	1	4	3
8	14	6	-	2	4
7	16	7	1	2	6
6	24	6	1	1	3
5	4	2	-	-	-
4	3	-	-	1	1
3	3	1	-	1	-
2	1	1	-	-	-
1	1	-	-	-	-

Tableau XII : Troubles digestifs

Il n'est pas possible de conclure avec certitude que les troubles digestifs, stomatite et gingivite sont à relier à l'exposition au mercure du fait de la difficulté de distinguer ces signes de ceux de la pyorrhée. Les signes neurologiques, par contre, sont constants au stade d'une exposition supérieure à 4 années.

Le mercure dans l'urine (µg/g de créatinine) n = 126	Le mercure dans les cheveux (µg/g) n = 126
Moyenne ± écart-standard	Moyenne ± écart-standard
107,54 ±187,5	82,45 ±75,2
Valeurs extrêmes	Valeurs extrêmes
(12,50-627,71)	(3,10-423,0)

b) bilan biologique

- Le bilan biologique sanguin comprenant le dosage de l'urée, créatinine, acide urique, calcium, phosphore, chlore, CO_2 total, glycémie, protides totaux, bilirubine, cholestérol, sodium et potassium n'a pas révélé dans l'ensemble des valeurs anormales. Cependant, une baisse modérée de la phosphorémie a été constatée chez 20% des sujets dont les valeurs oscillent entre 15 et 24 mg/litre (normale de 25 à 45 mg/l) associée dans 10 % des cas à une baisse du CO_2 total. Le phosphore urinaire n'a malheureusement pas été fait pour découvrir une éventuelle fuite urinaire en faveur d'une tubulopathie.
- la recherche de la protéinurie a été réalisée chez tous les sujets. Elle a été positive dans 48% des cas. Le dosage de la protéinurie a révélé des taux moyens de 0,95 g/l (\pm 0,25).
- le dosage du mercure dans les urines et dans le sang a complété ce bilan biologique.

c) résultats des dosages de mercure

La moyenne des valeurs de mercure urinaire a été trouvée sensiblement plus basse que lors de nos précédentes enquêtes. Ceci s'explique certainement par des conditions plus rigoureuses de travail et un respect des règles d'hygiène collectives et individuelles prises après la fermeture de l'usine (tableau XIII).

Hg urinaire ug/g de créatinine n = 124		Hg sanguin ug/litre n = 89
Moyenne \pm erreur-standard	97,94 \pm 187,9	52,45 \pm 75,2
Valeurs extrêmes	12,39-667,71	3,12-143,75

- les sujets divisés en 3 groupes comprenant les ouvriers très exposés, moyennement exposés et peu exposés, montrent également des valeurs plus basses que lors des deux premières enquêtes (tableau XIV).

Hg ^U *	16,10	63,91	43,48	40,95
Comparaison avec témoins	Témoins n=15	Très exposés n=47	Moyennement exposés n=55	Peu exposés n=22
Hg U*	23,95 ±9,9	149,87 ±126,2	73,19 ±55,3	48,89 ±20,2
Comparaison avec témoins		t = 2,65 (+++) p > 0,01	t=2,34 (++) p > 0,002	t = 1,64 p = 0

* Moyenne ± erreur-standard

Tableau XIV : Concentrations en Hg urinaire (ug/g de créatinine) dans les 3 groupes

Nous pouvons remarquer la diminution sensible des taux de mercure urinaire en fonction de l'exposition au poste de travail qui se traduit par des concentrations en mercure urinaire relativement importantes dans le groupe très exposé (différence avec les témoins à $p > 0,01$), et beaucoup plus basses dans le groupe moyennement exposé ($p > 0,002$) et dans le groupe peu exposé (pas de différence avec les témoins $p = 0$).

Entre les groupes, les différences sont d'ailleurs très significatives :

- groupe très exposé - groupe moyennement exposé $p > 0,001$ (++++)
- groupe très exposé - groupe peu exposé $p > 0,001$ (++++)
- groupe moyennement exposé - groupe peu exposé $p > 0,01$ (+++)

Cependant, malgré cette diminution sensible des taux de mercure urinaire, les valeurs moyennes demeurent supérieures à la limite d'exposition biologique de 50 ug/l tolérée chez les populations exposées professionnellement.

Dans le sang, la concentration de mercure est également supérieure dans les 3 groupes de sujets, à la limite de 30 ug/l recommandée pour une population exposée professionnellement (tableau XV).

	Témoins n = 10	Très expo- sés n = 33	Moyennement exposés n = 43	Peu exposés n = 12
HgS*	16,10 ± 4,3	63,91 ± 57,8	43,46 ± 39,2	40,95 ± 32,8
Comparaison avec témoins		t = 2,68 p > 0,01 (+++)	t = 2,49 p > 0,01 (+++)	t = 1,82 p < 0,05 (++)

* Moyenne ± erreur-standard

Tableau XV : Concentrations en Hg sanguin (ug/l) dans les 3 groupes

d) étude des corrélations

Nous avons voulu savoir s'il existait une relation entre les taux urinaires de mercure chez ces sujets et les autres paramètres étudiés, c'est à dire :

- les concentrations en mercure dans le sang
 - l'exposition définie par le poste de travail
 - la durée de cette exposition
 - les signes cliniques qui ont été retrouvés
 - les signes biologiques
- Corrélation mercure urinaire - mercure dans le sang :
- L'étude de la corrélation entre l'augmentation des concentrations urinaires de mercure et l'élévation des concentrations sanguines de mercure, effectuée sur 88 couples de valeurs logarithmiques, a révélé un coefficient $r = 0,32$ qui montre une dépendance significative à $p = 0,001$.
- L'équation de regression obtenue ($\ln \text{Hg U} = 0,28 \ln \text{HgS} + 2,32$) est représentée à la figure 12. Elle est peu fiable pour les valeurs élevées de mercure urinaire ou de mercure sanguin.

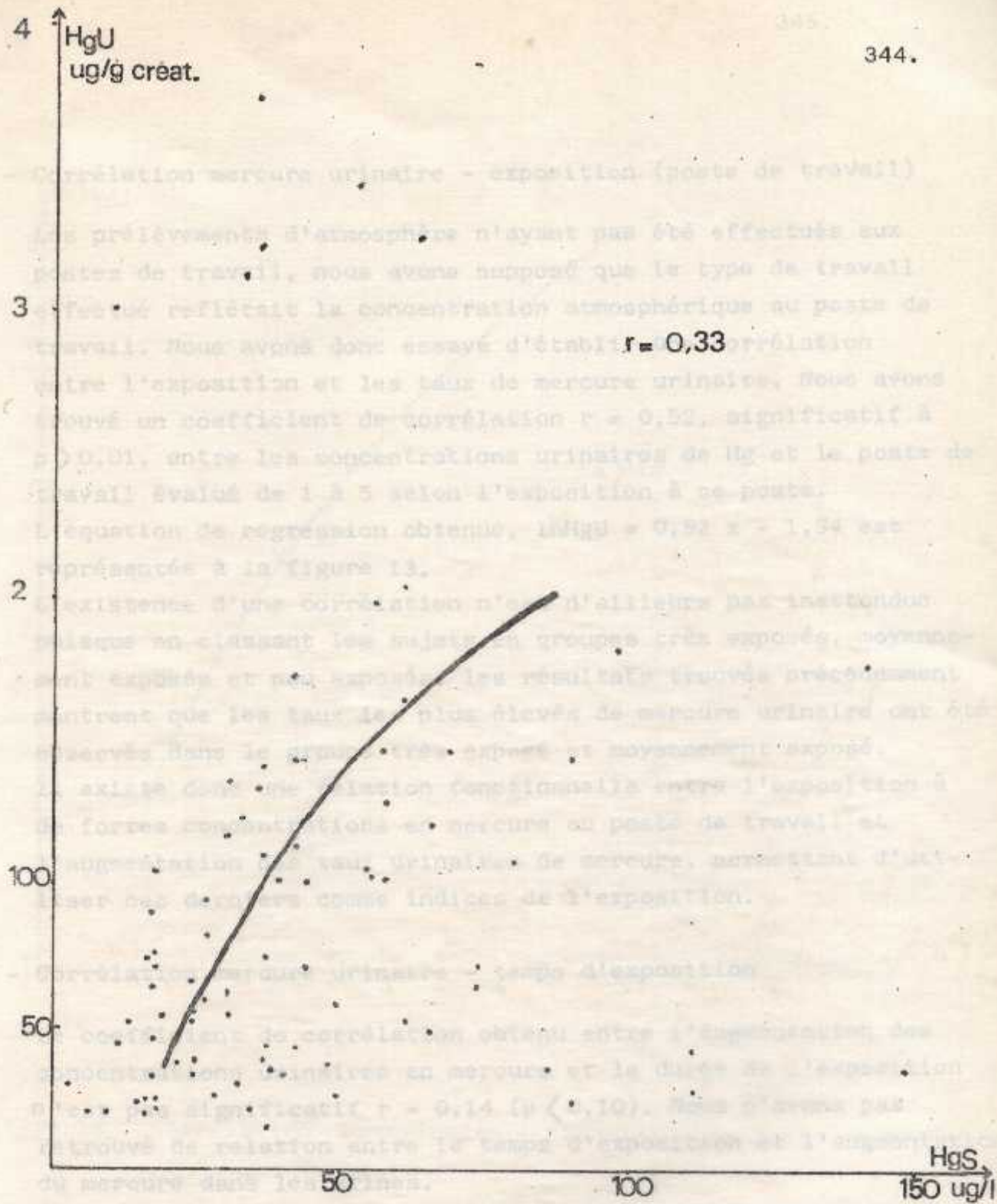


Figure 12 : Corrélation Hg Urinaire -Hg Sanguin.

dans les urines est en équilibre avec la charge corporelle en mercure, mais cette élimination n'augmente pas sensiblement avec le temps d'exposition.

- Corrélation mercure urinaire - exposition (poste de travail)

Les prélèvements d'atmosphère n'ayant pas été effectués aux postes de travail, nous avons supposé que le type de travail effectué reflétait la concentration atmosphérique au poste de travail. Nous avons donc essayé d'établir une corrélation entre l'exposition et les taux de mercure urinaire. Nous avons trouvé un coefficient de corrélation $r = 0,52$, significatif à $p > 0,01$, entre les concentrations urinaires de Hg et le poste de travail évalué de 1 à 5 selon l'exposition à ce poste.

L'équation de regression obtenue, $\ln \text{HgU} = 0,92 x - 1,34$ est représentée à la figure 13.

L'existence d'une corrélation n'est d'ailleurs pas inattendue puisque en classant les sujets en groupes très exposés, moyennement exposés et peu exposés, les résultats trouvés précédemment montrent que les taux les plus élevés de mercure urinaire ont été observés dans le groupe très exposé et moyennement exposé.

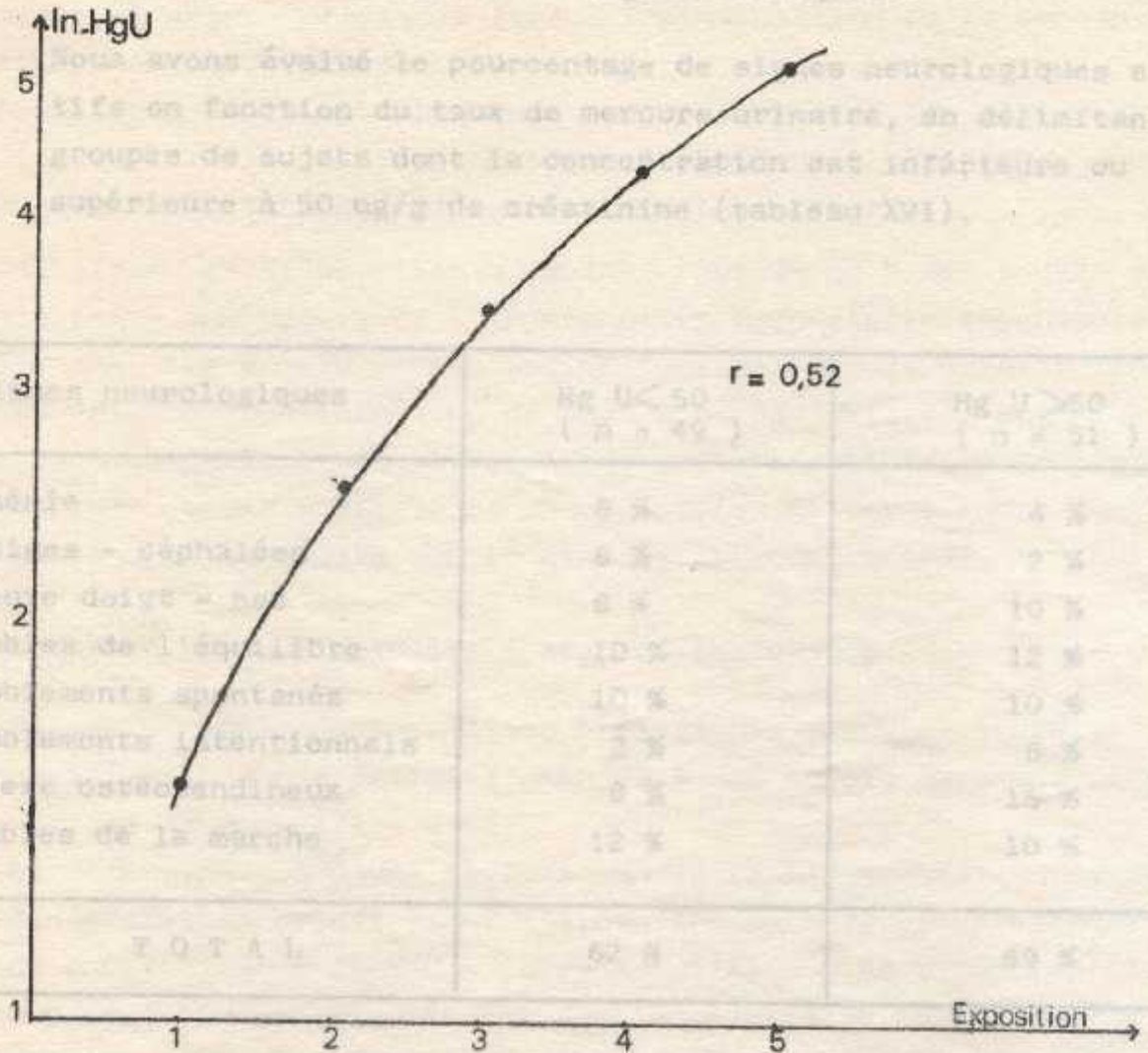
Il existe donc une relation fonctionnelle entre l'exposition à de fortes concentrations en mercure au poste de travail et l'augmentation des taux urinaires de mercure, permettant d'utiliser ces derniers comme indices de l'exposition.

- Corrélation mercure urinaire - temps d'exposition

Le coefficient de corrélation obtenu entre l'augmentation des concentrations urinaires en mercure et la durée de l'exposition n'est pas significatif $r = 0,14$ ($p < 0,10$). Nous n'avons pas retrouvé de relation entre le temps d'exposition et l'augmentation du mercure dans les urines.

Il faut signaler que tous les sujets sont exposés depuis plus d'un an au minimum et qu'au bout de ce temps, l'élimination dans les urines est en équilibre avec la charge corporelle en mercure, mais cette élimination n'augmente pas sensiblement avec le temps d'exposition.

- Relation mercure urinaire - signes cliniques



Signes digestifs

Figure 13 : Correlation Hg urinaire - Exposition au poste de travail.

	Hg U < 50 (n = 49)	Hg U > 50 (n = 51)
- Stomatite	22 %	20 %
- Gingivite	26 %	23 %
- Lésés gingival	2 %	6 %
- Autres	4 %	5 %
TOTAL	54 %	54 %

Tableau XVI - Relation mercure urinaire - signes cliniques

- Relation mercure urinaire - signes cliniques

Nous avons évalué le pourcentage de signes neurologiques et digestifs en fonction du taux de mercure urinaire, en délimitant 2 groupes de sujets dont la concentration est inférieure ou supérieure à 50 ug/g de créatinine (tableau XVI).

Signes neurologiques	Hg U < 50 (n = 49)	Hg U > 50 (n = 51)
- Asthénie	6 %	4 %
- Vertiges - céphalées	6 %	2 %
- Epreuve doigt - nez	8 %	10 %
- Troubles de l'équilibre	10 %	12 %
- Tremblements spontanés	10 %	10 %
- Tremblements intentionnels	2 %	6 %
- Reflexe ostéotendineux	8 %	15 %
- Troubles de la marche	12 %	10 %
T O T A L	62 %	69 %

Signes digestifs	Hg U < 50 (n = 49)	Hg U > 50 (n = 51)
- Stomatite	22 %	20 %
- Gengivite	26 %	23 %
- Liséré gengival	2 %	6 %
- Autres	4 %	6 %
T O T A L	54 %	55 %

Tableau XVI : Relation mercure urinaire - signes cliniques

On ne remarque aucune différence entre les 2 groupes dans l'apparition de signes cliniques liés à l'augmentation de la concentration urinaire en mercure.

L'existence de signes cliniques particulièrement les signes neurologiques reflètent les concentrations élevées de mercure dans les organes cibles tel le système nerveux central.

L'existence de signes cliniques chez plus de 50 % des sujets apparaît comme une preuve de l'imprégnation mercurielle importante même chez les sujets présentant un taux de mercure urinaire inférieur à 50 ug/g de créatinine. On ne peut donc pas relier l'augmentation des concentrations urinaires en mercure à l'apparition de signes cliniques, c'est à dire à la concentration de cet élément dans les organes critiques tels que le système nerveux central.

- Relation mercure urinaire - signes biologiques

Parmi les quelques paramètres biologiques mesurés, seule la protéinurie a été positive chez 48 % des sujets avec une valeur moyenne de $0,95 \text{ g/l} \pm 0,25$.

La détermination d'une corrélation entre l'augmentation du taux des protéines urinaires et l'élévation du mercure urinaire a montré un coefficient $r (\text{LnHgU} - \text{LnProtéinurie}) = 0,28$, significatif à $p > 0,1$. La protéinurie est donc un paramètre intéressant à mesurer dans la surveillance de sujets exposés à l'inhalation de vapeurs de mercure, à condition qu'il soit complété par la détermination des diverses fractions que nous n'avons pu malheureusement étudier.

c) conclusion

L'étude clinique et biologique réalisée chez ces ouvriers exposés aux vapeurs de mercure, montre une imprégnation importante chez un grand nombre de sujets.

L'existence d'une corrélation entre les taux sanguins et les taux urinaires de mercure permet de continuer à utiliser ces derniers dans la surveillance des travailleurs exposés.

L'augmentation significative des concentrations urinaires de mercure en fonction de l'exposition au poste de travail permet également la surveillance des concentrations atmosphériques au poste de travail. Par contre, il n'a pas été montré de corrélation entre la durée de l'exposition et les taux urinaires de mercure, de même qu'entre l'apparition des signes cliniques et l'augmentation des taux urinaires de mercure, ces derniers ne reflétant pas la concentration en mercure dans les organes critiques.

Un bilan clinique doit donc être systématiquement fait pour compléter les dosages urinaires de mercure qui ne peuvent renseigner que sur l'exposition au poste de travail.

L'existence d'une protéinurie chez environ 50 % des sujets doit faire surveiller attentivement la fonction rénale.

Il ne faut cependant pas perdre de vue que toutes les relations que nous avons observées peuvent ne pas apparaître chez les individus pris séparément, et ne sont valables que lorsqu'on prend la moyenne sur un nombre substantiel d'ouvriers tel que nous l'avons effectué.

Le taux de mercure dans les urines ne peut donc être utilisé comme indice de l'exposition que sur la base d'études de groupe et non à l'échelle individuelle.

	Hg 18	Hg 2
	N = 19	N = 19
Concentration moyenne	270,4	27,43
Concentration maximale	42	275,2
Concentration minimale	p < 0,001	p < 0,01
Les signes		

1.4. - Résultats de l'exploration biologique des sujets hospitalisés.

Un certain nombre de sujets ont été retirés de leur poste de travail en raison de troubles neurologiques ou des antécédents d'asthénie et d'amaigrissement qu'ils présentaient.

Ils ont tous un temps d'exposition supérieur à 5 ans, mais sont à des postes de travail différents, tels que calcinateur, mécanicien ou conducteur d'engins.

Nous avons effectué pour 19 de ces sujets, outre le dosage du mercure dans le sang et les urines, la mesure de l'activité de certains enzymes pouvant faire suspecter un trouble de la fonction hépatique, tels que : phosphatases alcalines, transaminases SGOT, SGPT, Gamma Glutamyl Transferase et Cholinestérases plasmatiques.

Dans les urines, nous avons effectué le dosage de la Gamma Glutamyl transferase qui serait expérimentalement, selon certains auteurs (190) un indicateur de néphrotoxicité induite par le mercure.

La mesure de l'activité de la Beta-galactosidase dans le plasma et dans l'urine dont l'augmentation serait un indice plus précoce des lésions rénales que la protéinurie (26) a été effectuée, mais nous n'avons pu exploiter les résultats pour ce travail.

a) Résultats

Les dosages de mercure dans le sang et les urines ont montré les valeurs suivantes (Tableau XVIII) :

	Hg U n = 19	Hg S n = 19
Moyenne	170,4	67,43
± erreur-standard	± 103,2	± 25,2
Comparaison avec les témoins	p 0,001 ++++	p 0,01 +++

Ces valeurs moyennes sont significativement élevées par rapport à celles du groupe témoin.

Nous avons suivi l'évolution des taux urinaires de mercure chez ces sujets après arrêt de l'exposition pendant un mois environ. Les valeurs moyennes retrouvées au moment de l'exposition, et à des intervalles de 7 jours après l'exposition sont représentées sur la figure 14. Il y a une diminution sensible des taux de mercure urinaire à l'arrêt de l'exposition, puis les concentrations en mercure se stabilisent progressivement pendant la durée de mise en observation de ces sujets.

- Résultats du bilan biologique

Les dosages dans le sang, de l'urée, créatinine, acide urique, phosphore, calcium, CO_2 total, bilirubine, protides totaux, sodium et potassium n'ont pas montré de variations pathologiques. La recherche d'une protéinurie chez ces sujets s'est révélée négative.

Les résultats du bilan enzymatique sont consignés dans le tableau XVIII.

	SGOT U/ml	SGPT U/ml	Phosphatases alcalines UI/l	Cholinesterases plasmatiques U/l	γ GT.S U/L
Effectif	n=19	n=19	n=19	n=19	n=19
Moyenne	34,22 ±6,3	19,37 ±2,36	59,01 ±5,2	3161,8 ±60,5	21,69 ±3,25
Comparai- son avec témoins	p=0 N.S	p=0 N.S	p=0 N.S	p=0 N.S	p=0 N.S

- Les activités enzymatiques mesurées ne montrent pas de différence avec les témoins.

Cependant, nous avons noté une légère augmentation de l'activité GOT chez 2 sujets et l'effectif réduit dont nous avons disposé ne nous a pas permis de noter ces différences. Il serait donc utile d'étudier la variation de ces paramètres sur un plus grand nombre de sujets.

- L'activité de la gamma glutamyl transférase mesurée dans les urines a montré une valeur moyenne de 22,74 U/l qui n'est pas significativement différente de la valeur moyenne du groupe témoin : 19,8 U/l.

- Evolution après traitement

Les sujets hospitalisés à l'arrêt de l'exposition ont été traités par InHgU . Nous avons particulièrement suivi sept d'entre eux dont les observations sont consignées dans le tableau XI, les deux de premier ordre ont montré une augmentation considérable d'abord, puis recroissent d'une façon importante quelques jours après le traitement.

Les concentrations en mercure dans le sang diminuent progressivement au cours du traitement jusqu'à une valeur moyenne inférieure à la limite considérée comme admissible de 30 $\mu\text{g/l}$ (figure 14).

Une amélioration des symptômes cliniques n'a pas été observée pendant cette période, mais elle devrait se produire si les sujets sont tenus éloignés suffisamment longtemps du risque professionnel.

La recherche d'une altération de la fonction rénale devrait être poursuivie par l'exploration biologique appropriée, mais certainement effectuée chez les sujets exposés à la vapeur de mercure.

Nous n'avons pas remarqué l'augmentation de l'activité de la gamma glutamyl transférase dans les urines, mais nos recherches devraient être poursuivies chez les sujets exposés à la vapeur de mercure.

La mesure de l'activité de la beta galactosidase pour essayer de trouver un indicateur biologique éventuel de l'atteinte rénale.

En suivant l'évolution des taux de mercure urinaires, nous avons

Figure 14 : Evolution des taux urinaires de mercure après arrêt de l'exposition.

réduire ces concentrations à un niveau admissible, mais pas suffisamment pour que nous puissions les traiter.

Depuis, les troubles cliniques ne progressent pas de façon spectaculaire même sous traitement, seule une diminution progressive de l'exposition professionnelle par le maintien de concentrations atmosphériques très faibles, peut permettre la reprise de travail par ces sujets.

- L'activité de la gamma glutamyl transferase mesurée dans les urines a montré une valeur moyenne de 22,74 U/l qui n'est pas significativement différente de la valeur moyenne du groupe témoin : 19,8 U/l.

- Evolution après traitement

Les sujets hospitalisés à l'arrêt de l'exposition ont été traités par le B.A.L. Nous avons particulièrement suivi sept d'entre eux dont les observations sont consignées dans le tableau XIX. Les taux de mercures urinaires montrent une augmentation sensible dans un premier temps, puis regressent d'une façon importante quelques jours après le traitement.

Les concentrations en mercure dans le sang diminuent progressivement sous traitement jusqu'à une valeur moyenne inférieure à la limite considérée comme tolérable de 30 $\mu\text{g/l}$ (figure 15).

Une amélioration des atteintes cliniques n'a pas été observée pendant cette période, mais elle devrait se produire si les sujets sont tenus éloignés suffisamment longtemps du risque professionnel.

b) Discussion

La recherche d'une altération de la fonction hépatique devrait compléter l'exploration biologique essentiellement rénale couramment effectuée chez les sujets exposés à la vapeur de mercure.

Nous n'avons pas remarqué d'augmentation de l'activité de la gamma glutamyl transferase dans les urines, mais ces recherches devraient être poursuivies chez un plus grand nombre de sujets, ainsi que la mesure de l'activité de la Beta galactosidase pour essayer de trouver un indicateur biologique éventuel témoin de l'atteinte rénale.

En suivant l'évolution des taux de mercures urinaires, nous avons pu constater que le simple arrêt de l'exposition permettait de réduire ces concentrations de façon sensible, mais pas aussi efficacement que sous traitement chelateur.

Cependant, les troubles cliniques ne regressant pas de façon spectaculaire même sous traitement; seule une diminution permanente de l'exposition professionnelle par le maintien de concentrations atmosphériques très faibles, peut permettre la reprise du travail par ces sujets.

TABLEAU XIX : EVOLUTION SOUS TRAITEMENT DES SUJETS HOSPITALISES

Obs N°	Age (Ans)	Date d'entrée à l'usine	Poste de Travail	Antécédents	Signes Cliniques et Biologiques	Evolution après Traitement .
1	53	1 9 7 0	Calcinateur	R.A.S	-Signes digest. -Stomatite. -Signes neurol. tremblements intentionnels. -Biologie:Nle. -Mercure sang.: 27ug/L -Mercure Urines: 300 ug/L.	- Bonne évolution sous traitement par le B.A.L. Mercure Sang: 27ug/l-30ug/l-20ug/l - Mercure urines: 300ug/l-376ug/l - 131 ug/l
2	36	1 9 6 9	Aide topographe calcinateur depuis 10 ans .	Amalgamement Asthénie.	-Digestifs . -Stomatite gingiv. -Signes Neurol. ; Tremblements intentionnels. -Biologie:Normale . -Mercure sang: 56,2 ug/l -Mercure urines: 150 ug/l.	- Bonne évolution sous traitement par le B.A.L. Mercure sang:100ug/l-72ug/l-56,2 ug/l. - Mercure urines: 150ug/l 185 ug/l-56ug/l .
3	40	1 9 7 0	Chauffeur.	R.A.S.	-Digestifs:Vomissements. -Stomat.avec gingivorragie . -Signes neurol. -Biologie :Normale. -Mercure sang:150ug/l -Mercure urines 225ug/l	- Bonne évolution sous traitement par le B.A.L. Mercure sang:95 ug/l - 50ug/l -15ug/l. - Mercure urines :225ug/l 260ug/ -50 ug/l

4	47	1 9 7 0	Alimentateur 3ans Gardien 1 an Alimentateur 4ans	R.A.S.	-Digest.:Vomissements -Stomatites, chûte spontanée des dents -Urologie:Pollakiurie +tr.Mict.	-Evolution favorable sous traitement par le B.A.L.Mercure Sang: 110ug/l-40ug/l- 18,75ug/l. Mercure urines: 45ug/l-50ug/l,12,5ug/l
5	36	1 9 7 1	Alimentation du Four .	Troubles de la marche depuis 1976.	-Digestifs:Stomatite avec gingiv.liseré gingival modéré. -Urol.Pollakiurie Brûlures miction. Neurologiques: Troubles neurol. avec signes de ROMBERG(+) troubles marche-tremblements intentionnels. Biologie:Normale. Mer.Sang:45ug/l Mer.Urin.200ug/l	-Bonne évolution sous traitement par le B.AL mercure sang:40ug/l 45ug/l-25ug/l. Mercure urines:200ug/l 275ug/l-87,5ug/l.
6	37	1 9 7 1	Alimentateur pendant 6ans. Gardien pen- dant 2 ans.	1975: Vertiges Hospital. neurolo- gie .	-Digestifs:Stomatite + gingivorragie. -Urol.:pollakiurie Neurol.Vertiges + troubles de l'équili- bre+Tremblements intent. Biologie:Normale Mercure sang:140ug/l Mercure urin. 55ug/l	-Bonne évolution sous traitement par le B.A.L Mercure sang:100ug/l- 40 ug/l-15,6ug/l. Mercure urines :55ug/l 85ug/l 40 ug/l

7	46	1 9 6 9	Calcinateur	1974:As- thénie Ama- grissement vomissements	-Digestifs:Gingivo- rragie, constipation vomissements. -Neurol.Pas d'attein- te. Biologie: Nle . Mercure sang: 32ug/l Urines 110ug/l.	Evolution favorable mercure sang: 32ug/l 12ug/l-28ug/l. Mercure urines : 110ug/l 350ug/l-25 ug/l
---	----	---------	-------------	---	---	--

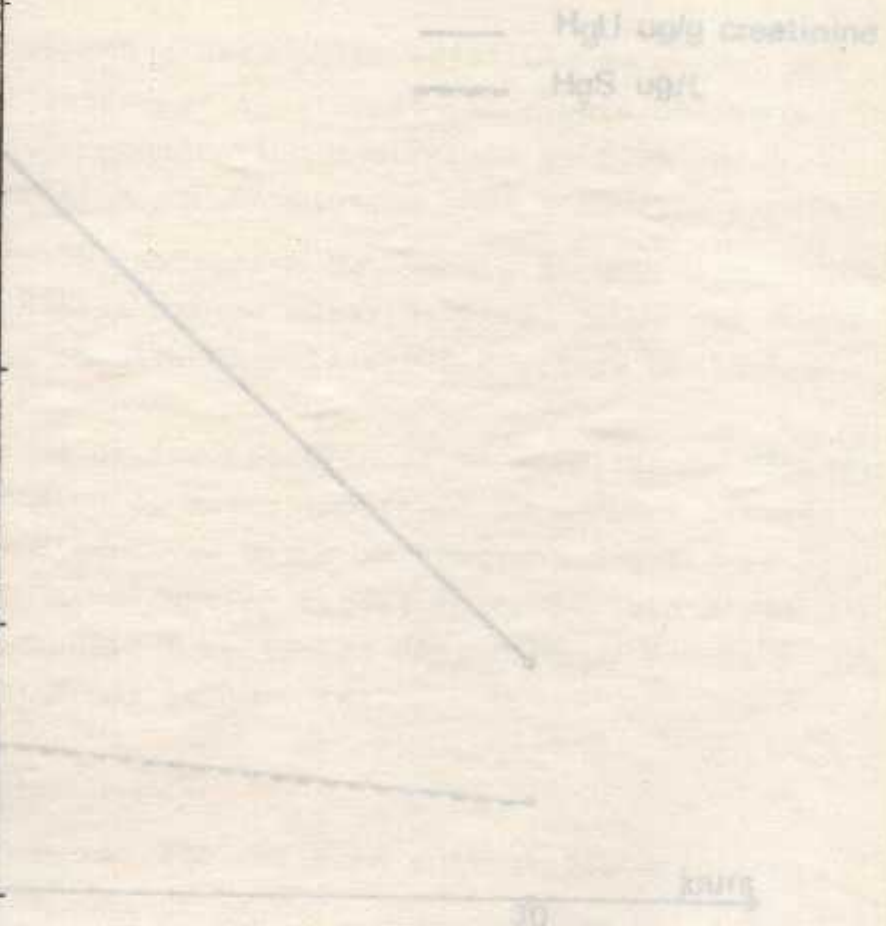


Figure 16 : Evolution sous traitement des taux urinaires et sanguins de mercure.

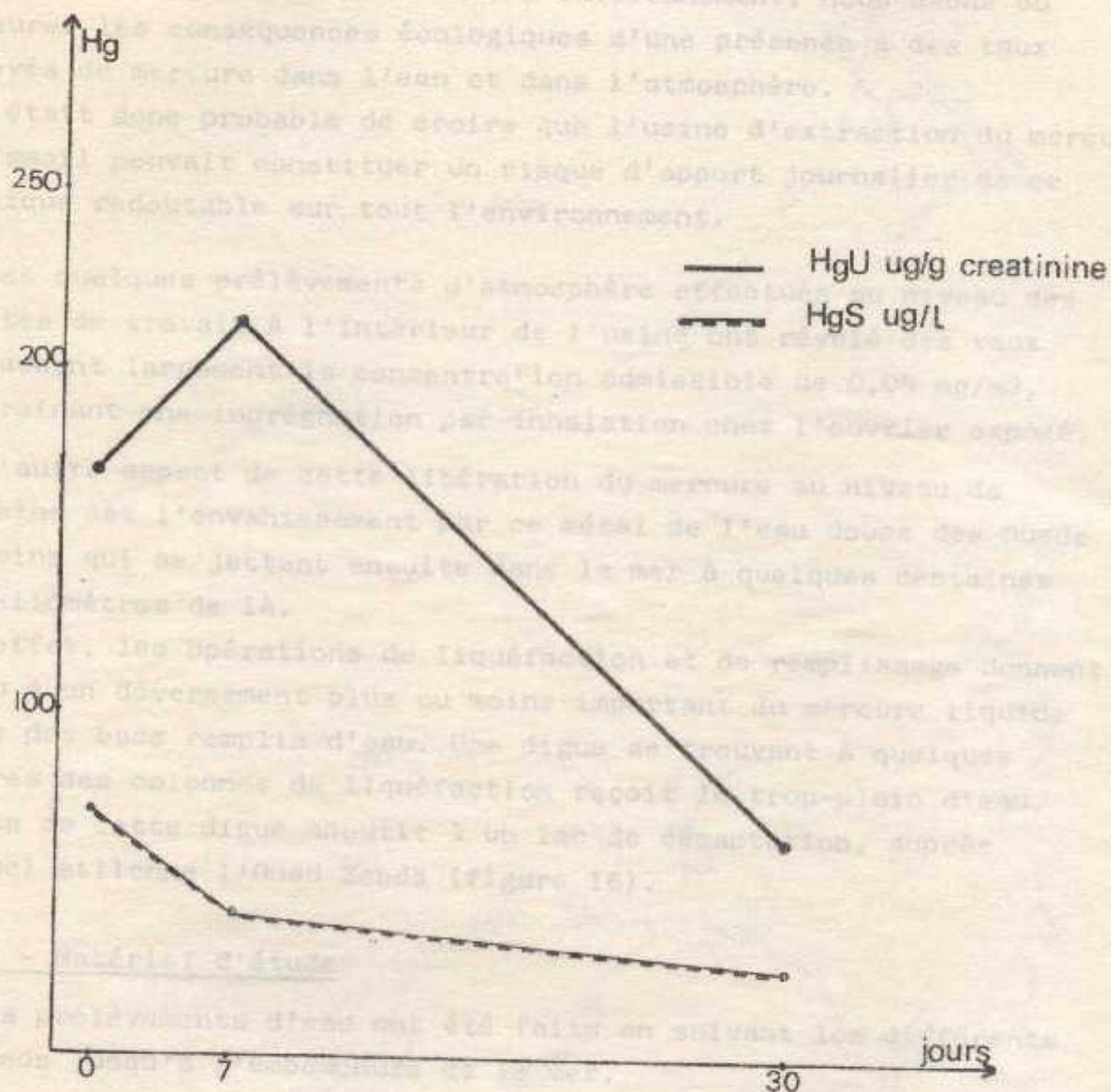


Figure 15 : Evolution sous traitement des taux urinaux et sanguins de mercure.

2 - EVALUATION DES CONCENTRATIONS EN MERCURE DANS L'ENVIRONNEMENT

Dans la partie théorique de ce travail consacrée aux différentes transformations du mercure dans l'environnement, nous avons pu mesurer les conséquences écologiques d'une présence à des taux élevés de mercure dans l'eau et dans l'atmosphère.

Il était donc probable de croire que l'usine d'extraction du mercure d'Ismail pouvait constituer un risque d'apport journalier de ce toxique redoutable sur tout l'environnement.

- Les quelques prélèvements d'atmosphère effectués au niveau des postes de travail à l'intérieur de l'usine ont révélé des taux dépassant largement la concentration admissible de 0,05 mg/m³, entraînant une imprégnation par inhalation chez l'ouvrier exposé.

- L'autre aspect de cette libération du mercure au niveau de l'usine est l'envahissement par ce métal de l'eau douce des Oueds voisins qui se jettent ensuite dans la mer à quelques centaines de kilomètres de là.

En effet, les opérations de liquéfaction et de remplissage donnent lieu à un déversement plus ou moins important du mercure liquide dans des bacs remplis d'eau. Une digue se trouvant à quelques mètres des colonnes de liquéfaction reçoit le trop-plein d'eau. L'eau de cette digue aboutit à un lac de décantation, auprès duquel sillonne l'Oued Zebda (figure 16).

2.1. - Matériel d'étude

- Des prélèvements d'eau ont été faits en suivant les différents Oueds jusqu'à l'embouchure de la mer.
- Des prélèvements d'algues et de poissons au niveau de la mer ainsi que des prélèvements d'herbes le long des Oueds aux points de prélèvements d'eau ont été effectués pour évaluer la teneur en mercure fixée.
- Les aliments constituant la principale source en mercure pour les familles aux alentours de l'usine, nous avons dosé le mercure dans quelques légumes et fruits, dans l'eau d'un puits voisin, dans l'huile provenant de la région, dans les oeufs de ferme et dans le lait des vaches paissant aux alentours.

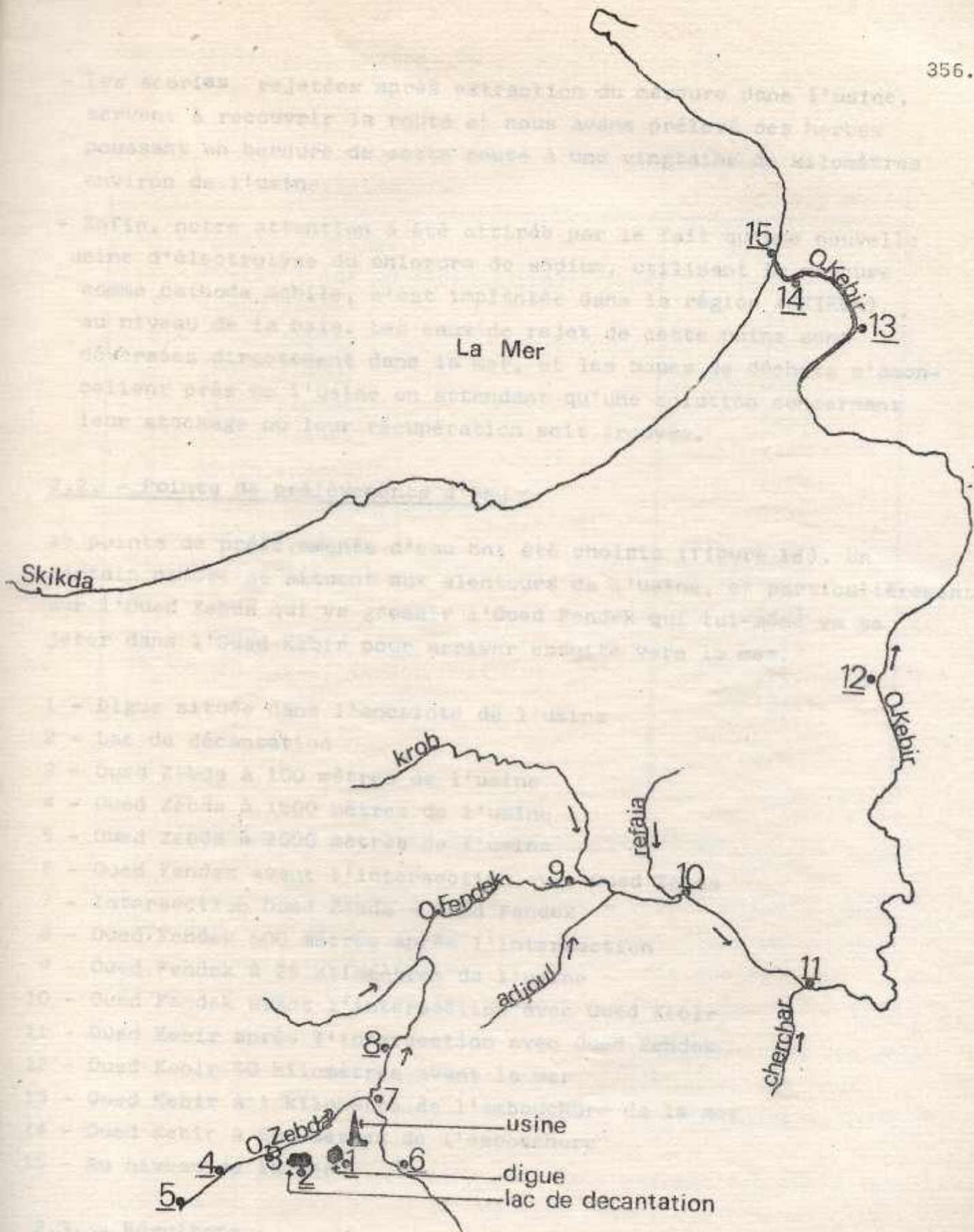


Figure 16: Emplacement de l'usine et des oueds environnants .

Concentrations en mercure de l'eau (tableau 14).

- Les scories rejetées après extraction du mercure dans l'usine, servent à recouvrir la route et nous avons prélevé des herbes poussant en bordure de cette route à une vingtaine de kilomètres environ de l'usine.
- Enfin, notre attention a été attirée par le fait qu'une nouvelle usine d'électrolyse du chlorure de sodium, utilisant le mercure comme cathode mobile, s'est implantée dans la région (SKIKDA) au niveau de la baie. Les eaux de rejet de cette usine sont déversées directement dans la mer, et les boues de déchets s'amoncellent près de l'usine en attendant qu'une solution concernant leur stockage ou leur récupération soit trouvée.

2.2. - Points de prélèvements d'eau

15 points de prélèvements d'eau ont été choisis (figure 16). Un certain nombre se situent aux alentours de l'usine, et particulièrement sur l'Oued Zebda qui va grossir l'Oued Fendek qui lui-même va se jeter dans l'Oued Kebir pour arriver ensuite vers la mer.

- 1 - Digue située dans l'enceinte de l'usine
- 2 - Lac de décantation
- 3 - Oued Zebda à 100 mètres de l'usine
- 4 - Oued Zebda à 1500 mètres de l'usine
- 5 - Oued Zebda à 2000 mètres de l'usine
- 6 - Oued Fendek avant l'intersection avec Oued Zebda
- 7 - Intersection Oued Zebda - Oued Fendek
- 8 - Oued Fendek 500 mètres après l'intersection
- 9 - Oued Fendek à 25 kilomètres de l'usine
- 10 - Oued Fendek avant l'intersection avec Oued Kebir
- 11 - Oued Kebir après l'intersection avec Oued Fendek
- 12 - Oued Kebir 50 kilomètres avant la mer
- 13 - Oued Kebir à 1 kilomètre de l'embouchure de la mer
- 14 - Oued Kebir à 500 mètres de l'embouchure
- 15 - Au niveau de la mer

2.3. - Résultats

Les concentrations de mercure dans l'eau sont données en p.p.b et en p.p.m pour les autres produits.

Concentrations en mercure de l'eau (tableau XX).

Points de prélèvement	Hg (p.p.b)
1 - (usine - digue)	2310
2 - (usine - lac de décantation)	224
3 - (Oued Zebda)	4,7
4 - (Oued Zebda)	1
5 - (Oued Zebda)	0,5
6 - (Oued Fendek)	2,12
7 - (Oued Fendek)	2,25
8 - (Oued Fendek)	1,25
9 - (Oued Fendek)	0,75
10 - (Oued Fendek)	0,5
11 - (Oued Kébir)	0,31
12 - (Oued Kébir)	0,37
13 - (Oued Kébir)	0,16
14 - (Oued Kébir) (embouchure)	Inférieure à la limite de détection
15 - La Marsa	0,01

Tableau XX : Concentrations en mercure dans l'eau

Les points de prélèvement 1 à 8, c'est à dire à moins de deux kilomètres de l'usine, montrent des concentrations en mercure dans l'eau supérieures à 1 p.p.b, supérieures aux taux que l'on peut rencontrer dans les zones industrialisées (235) (Fig.17).

Les points 9 et 10 au niveau de l'Oued Fendek, montrent des concentrations moins élevées, mais encore supérieures aux taux rencontrés dans les masses d'eaux douces non contaminées, inférieurs à 0,3 p.p.b (54).

Le reste des points de prélèvements montrent des concentrations parfaitement admissibles, au fur et à mesure que l'on s'éloigne du point d'émission, jusqu'à devenir négligeables au niveau de la mer.

Concentrations en mercure des algues et des herbiers (tableau 13)

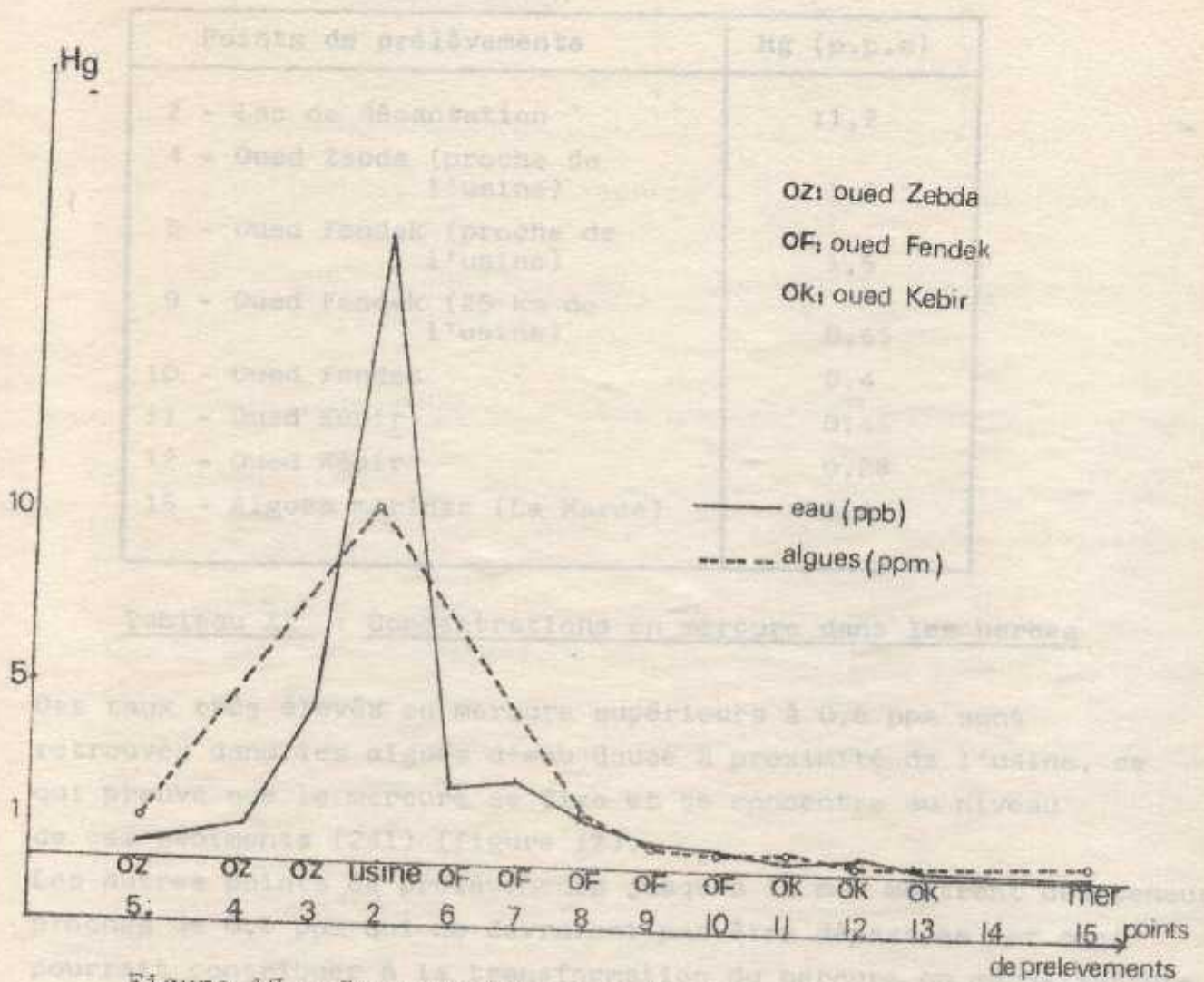


Figure 17 : Concentrations en Hg dans l'eau et les algues des Oueds.

Concentrations en mercure dans les poissons

Nous avons mesuré les concentrations en mercure dans les poissons pêchés au niveau de la mer (maquereau, crabe, sardines, etc.). Le dernier constituant le aliment de choix dans la consommation locale.

- Concentrations en mercure des algues et des herbes (tableau XXI)

Points de prélèvements	Hg (p.p.m)
2 - Lac de décantation	11,2
4 - Oued Zebda (proche de l'usine)	1,2
8 - Oued Fendek (proche de l'usine)	1,5
9 - Oued Fendek (25 km de l'usine)	0,65
10 - Oued Fendek	0,4
11 - Oued Kébir	0,45
12 - Oued Kébir	0,28
15 - Algues marines (La Marsa)	0,4

Tableau XX : Concentrations en mercure dans les herbes

Des taux très élevés en mercure supérieurs à 0,5 ppm sont retrouvés dans les algues d'eau douce à proximité de l'usine, ce qui prouve que le mercure se fixe et se concentre au niveau de ces sédiments (241) (figure 17).

Les autres points de prélèvements jusqu'à la mer montrent des teneurs proches de 0,5 ppm qui ne devraient pas être dépassées car ceci pourrait contribuer à la transformation du mercure en méthylmercure, et constituer un danger du fait de la très longue demi-vie biologique de ce métabolite.

- Concentrations en mercure dans les poissons

Nous avons mesuré les concentrations en mercure dans les poissons pêchés au niveau de la mer : seiche, crabe, bouillabaisse et rouget, ce dernier constituant un aliment de choix dans la consommation locale.

Poissons	Hg (ppm)
- Seiches	0,42
- Bouillabaisse	0,46
- Rougets	0,21
- Crabes	0,35

Les concentrations sont inférieures à 0,5 ppm, limite fixée par la F.D.A (60).

Les taux retrouvés chez le rouget dans la baie d'Alger sont inférieurs à 0,2 ppm (5).

- Concentrations en mercure dans les denrées alimentaires

Les légumes et fruits, huile, lait, oeufs proviennent tous des vergers à proximité de l'usine ou des habitations au voisinage de l'usine.

Les résultats des teneurs en mercure sont consignés dans le tableau XXII et montrent tous des concentrations plus élevées que celles des mêmes produits provenant de la région d'Alger. Ces différences sont plus sensibles en ce qui concerne les légumes et les fruits du fait même de l'exposition aux concentrations atmosphériques en mercure provenant de l'usine.

Denrées alimentaires	A proximité de l'usine Hg (ppm)	Région d'Alger Hg (ppm)
Oranges : -peau	0,15	0,04
-jus	0,08	0,03
Piments	0,3	0,09
Tomates	0,65	0,12
Baies	0,57	-
Huile	0,08	0,02
Oeufs	0,13	0,06
Lait de vache	0,018	0,015
Eau de puits	0,3 ppb	-
Eau d'Alger	-	0,016 ppb

Tableau XXII : Concentrations en Hg des denrées alimentaires

- Concentrations en mercure dans les scories et les boues

- * Les scories rejetées après extraction du mercure, montrent des concentrations encore importantes à 4,8 ppm.
Les herbes poussant en bordure de la route sur laquelle les scories sont déposées, au niveau de Hadjar El Soul à 20 kms de l'usine, montrent des taux moyens de 3,8 ppm.
- * Au niveau de l'usine d'électrolyse du chlorure de sodium de SKIKDA, les concentrations retrouvées sont :
 - . Baie de SKIKDA (niveau usine) = 0,87 ppb
 - . Eaux de rejet de l'usine avant le passage sur lit bactérien = 162 ppb dans les organes
 - . Boues à la sortie de l'électrolyse = 349 ppm
 - . Boues après traitement = 287 ppm

- Indicateurs biologiques de contamination.

Ces teneurs élevées en mercure représentent un danger potentiel pour l'environnement et l'inquiétude concernant le rejet de mercure dans cette région de l'Est Algérien est réellement fondée puisqu'elle concerne et l'usine d'extraction de mercure d'Ismail et l'usine d'électrolyse du chlorure de sodium de SKIKDA.

CHAPITRE X

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

- 1 - Concentration du mercure dans les liquides biologiques en tant qu'indicateur de l'exposition

- 2 - Concentration du mercure dans les liquides biologiques en tant qu'indicateur de la concentration dans les organes critiques.

- 3 - Indicateurs biologiques de l'exposition.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'exposition prolongée à la vapeur de mercure élémentaire chez les ouvriers de l'usine d'extraction du mercure d'Ismail s'est traduite par une imprégnation importante pour l'ensemble de ces sujets aussi bien pour ceux qui sont en contact direct avec les vapeurs de mercure lors des opérations de fusion et de liquéfaction que pour le personnel circulant dans l'enceinte de l'usine.

Les bilans cliniques, biologiques et toxicologiques effectués chez ces sujets nous permettent de faire les remarques suivantes :

1 - Concentration du mercure dans les liquides biologiques en tant qu'indicateur de l'exposition

Nous avons utilisé les concentrations de mercure dans les urines car l'élimination urinaire est plus importante que l'élimination fécale en cas d'exposition prolongée à la vapeur de mercure.

Nous avons cependant constaté que même lorsque les conditions d'exposition sont identiques, il y a une importante fluctuation individuelle dans la quantité de mercure excrétée.

Pour interpréter les résultats que nous avons obtenus, nous avons calculé les valeurs moyennes sur la base d'une étude de groupes, définis en fonction du poste de travail.

Le recueil des urines en fin de matinée, à la même heure pour l'ensemble des sujets et l'expression en microgrammes par gramme de créatinine, nous ont permis d'éliminer des facteurs extérieurs de variation de ces résultats.

La charge organique en mercure d'un sujet exposé de façon permanente n'atteignant sa valeur d'équilibre qu'après un an environ, nous avons vérifié que le temps d'exposition était au moins égal à une année pour que les concentrations sanguines et urinaires puissent elle-mêmes atteindre leur valeur d'équilibre après le même délai.

Nous avons constaté lors de nos 3 enquêtes, qu'en exprimant le taux de mercure en fonction du poste de travail, donc de la concentration atmosphérique à ce poste de travail, il existe des différences significatives entre les moyennes de mercure urinaire des 3 groupes considérés comme très exposés, moyennement exposés et peu exposés, elles-mêmes significativement différentes des valeurs moyennes observées chez un groupe témoin.

L'étude de la corrélation a montré une relation sensiblement linéaire entre l'exposition au poste de travail et la concentration en mercure dans l'urine. Nous avons trouvé une relation analogue entre la concentration urinaire et la concentration en mercure dans le sang, ce qui a pour conséquence pratique de se limiter au recueil des urines lors de la surveillance des sujets exposés. Ainsi, au niveau d'un groupe, les concentrations urinaires de mercure évoluent parallèlement à l'intensité de l'exposition.

En revanche, si cette concentration ne constitue pas un indicateur satisfaisant pour évaluer l'exposition individuelle, une élévation du taux urinaire de mercure doit cependant constituer un signe avertisseur dans les cas individuels.

2 - Concentration du mercure dans les liquides biologiques en tant qu'indicateur de la concentration dans les organes critiques

A la suite d'une exposition prolongée à la vapeur de mercure élémentaire, l'organe critique se trouve être le système nerveux central, ainsi que le rein pour lequel les effets infracliniques sont plus fréquents qu'on ne l'avait reconnu jusqu'ici. L'observation de signes neurologiques s'est révélée positive chez plus de 50% des sujets examinés, aussi bien chez ceux dont la concentration urinaire en mercure était supérieure à 50 ug/g de créatinine que les sujets dont le taux de mercure urinaire était inférieur à 50 ug.

En revanche, des signes neurologiques ont été retrouvés chez presque tous les sujets dont le temps d'exposition était supérieur à 4 ans.

Nous n'avons donc pas observé de relation particulière entre l'élévation des taux urinaires de mercure et l'apparition de signes cliniques.

Ceci s'explique peut-être par le fait que, quelque soit l'intensité de l'exposition qui, elle, se traduira par des concentrations urinaires plus ou moins élevées en mercure, seule une infime partie du mercure absorbé, n'est pas oxydé par les catalases des hématies, et franchit donc la barrière cérébrale. Dans le cerveau, le mercure élémentaire est oxydé en ions Hg^{2+} incapables de retraverser la barrière cérébrale. Ainsi l'oxydation dans ces tissus y piège le mercure et conduit à une accumulation dans les tissus cérébraux d'autant plus élevée que l'exposition est prolongée, et qui est à l'origine des troubles neurologiques observés.

C'est donc bien plus la durée de l'exposition que son intensité qui détermine l'apparition de signes neurologiques.

3 - Indicateurs biologiques de l'exposition

Comme nous venons de le voir, le dosage du mercure urinaire ne reflète que les concentrations atmosphériques au poste de travail et ne peut mettre en évidence les effets infracliniques pouvant exister.

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'indicateur biologique idéal pour évaluer le risque d'hydrargyrisme après inhalation de vapeurs de mercure.

Pourtant les effets infracliniques au niveau du rein et du foie pourraient être mis en évidence grâce à la mesure d'un certain nombre de paramètres.

- La recherche d'une protéinurie qui s'est révélée positive dans 48% des cas de notre série, peut permettre avec la mesure des fractions électrophorétiques de surveiller la fonction rénale.
- La mesure de l'activité de la Beta galactosidase pourrait permettre, selon certains auteurs, de déceler plus précocement l'atteinte rénale.
- La mesure de l'activité de la gamma glutamyl transferase effectuée sur un effectif très réduit dans notre série ne nous a pas permis de trouver une différence significative avec les témoins.
- Le bilan biologique a montré dans quelques cas, une phosphorémie abaissée quelquefois associée à une légère acidose (CO_2 total abaissé). Il serait souhaitable dans ces cas d'effectuer le dosage du phosphore urinaire afin de déceler une éventuelle fuite urinaire pouvant orienter vers une atteinte rénale.
- Le bilan enzymologique, SGOT, SGPT, phosphatases alcalines, cholinesterases plasmatiques et gamma glutamyl transferase, fait sur un nombre réduit de sujets, n'a pas montré d'altération de la fonction hépatique. L'élévation dans 2 cas de la SGOT, nous permet tout de même de penser que l'exploration hépatique chez ces sujets devrait être poursuivie.

Ainsi, il n'existe pas d'indicateur biologique fiable en vue d'apprécier de façon précise l'accumulation du mercure dans les différents organes.

La seule protection pour les sujets exposés à l'inhalation de la vapeur de mercure est le maintien de concentrations atmosphériques inférieures à 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

L'Organisation Mondiale de la Santé recommande même des limites moins élevées fixées à 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ correspondant approximativement à une élimination urinaire de 50 $\mu\text{g}/\text{l}$. Il semblerait prudent que cette limite de 50 $\mu\text{g}/\text{l}$ dans les urines ne soit pas dépassée même dans les cas individuels et pas seulement comme moyenne au niveau d'un groupe, compte tenu de la possibilité d'une exposition supplémentaire découlant du manque d'hygiène personnelle.

Au niveau de la surveillance clinique, il faut prêter une attention accrue à la fréquence élevée des plaintes faisant état de perte d'appétit, insomnie, asthénie au niveau d'un groupe de travailleurs exposés.

Un bilan neurologique systématique ainsi que l'étude de la survenue de signes infracliniques de dysfonctionnement rénal devrait compléter les mesures visant à éviter l'apparition d'effets nocifs.

- Concentrations de mercure dans l'environnement

Les concentrations importantes de mercure retrouvées dans les eaux des Oueds et dans les algues à proximité des lieux de rejet de l'usine d'extraction du mercure nécessitent une surveillance attentive des taux de mercure dans la région et devraient faire prendre des mesures visant à limiter ces rejets aussi bien pour l'usine d'extraction du mercure que pour l'unité d'électrolyse du chlorure de sodium.

En ce qui concerne cette dernière, la réduction des rejets doit y être encore plus stricte, la région étant naturellement un bassin minier riche en mercure, d'autant qu'à l'échelle mondiale, des solutions existent qui permettent un traitement des boues provenant de l'épuration des saumures et des boues provenant du traitement des eaux contenant du mercure.

- 1 - ...
 2 - ...
 3 - ...
 4 - ...
 5 - ...

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

=====

- 6 - ...
 7 - ...
 8 - ...
 9 - ...

- 1 - AASETH J :
Mobilization of methylmercury in vivo and in vitro using N-acetyl-D L penicillamine and other complexing agents. Acta Pharmacol. Toxicol., 1976, 39, 289-301.
- 2 - ABERG B et Al :
Metabolism of methylmercury (203 Hg) compounds in man excretion and distribution. Arch. Environm. Health., 1969, 19, 478-484.
- 3 - A. F. N. O. R. :
Dosage du mercure par spectrométrie d'absorption atomique. Eaux, Methodes d'essai., 1979, p. 206-210.
- 4 - AGUER E, HENNING J :
Mercury poisoning and nephrotic syndrom in young siblings. Lancet., 1978, 2, 951-953.
- 5 - AISSI A :
Concentrations des métaux lourds dans certains organismes. Vè Journées Etudes Pollution. Cagliari, C.I.E.S.M., 1980, p. 145-168.
- 6 - AL SHARISTANI H, AL HADDAD IK :
Mercury content of hair from normal and poisoned persons. J. Radio Anal. Chem., 1973, 15, 59-70.
- 7 - AL TIKRITI K et Al :
An outbreak of organo mercury poisoning among Iraqi farmers. Bull. Wld Health Organ. Suppl., 1976, 53, 15-21.
- 8 - AMIN-ZAKI L, ELHASSANI S, CLARKSON TW :
Intra uterine methylmercury poisoning in Iraq. Pediatrics., 1974, 54, 587-595.
- 9 - ANDERSON DH, EVANS JH, MURPHY JJ, WHITE WW :
Determination of mercury by a combustion technique using gold as a collector. Analytical Chemistry., 1971, 11, 1511-1512.

- 10 - ANGOTZI N, BATTISTINI N, CARBONCINI F et Al :
 Impairment of nervous system in workers exposed to inorganic mercury.
 Toxicol. Eur. Res., 1981, 6, 275-278.
- 11 - ASSOCIATION FRANCAISE POUR L'ETUDE DES EAUX (A.F.E.E.) :
 Les micropolluants minéraux dans les eaux superficielles continentales.
 N° 1 : le mercure., 1978, B.N I.S.I.
- 12 - AUBERT M :
 Le problème du mercure en Méditerranée.
 Rev. Int. Ocean. Med., 1975, 37-38, 215-231.
- 13 - AUBERT M, BITTEL R, LAUMOND F, BARELLI M, GAUTHIER M :
 Utilisation d'une chaîne trophodynamique de type benthique pour l'étude des transferts des polluants métalliques.
 Rev. Int. Ocean. Med., 1975, 29-30, 117-151.
- 14 - BAKIR F et Al :
 Methylmercury poisoning in Iraq.
 Science., 1973, 181, 230-241.
- 15 - BARR RD et Al. :
 Nephrotic syndrom in adult africans in Nairobi
 Brit. Med. J., 1972, 2, 121
- 16 - BEIJE B, ARRHENIUS E :
 Influence of cystein deficiency on the inhibition of hepatic microsomal detoxication by methylmercury in two rat strains.
 Chem. Biol. Interact., 1978, 21, 167-178.
- 17 - BERGLUND F, BERLIN M :
 Risk of methylmercury cumulation in man and mammals and the relation between body lurdan of methylmercury and toxic effects.
 "Chemical Fallout". Milier and Berg Ed., Spingfields CC Thomas., 1969, III, 258-273.

- 18 - BERLIN M et Al :
Uptake and retention of mercury in the mouse brain.
Arch. Environm. Health., 1966, 12, 33-42.
- 19 - BERLIN M, GRANTA CA, HELLBERG J, HELLSTROM J, SCHUTZ A :
Neurotoxicity of methylmercury in squirrel monkeys.
Arch. Environm. Health., 1975, 30, 340-348.
- 20 - BERLIN M et Al :
Tritiated methylmercury in the brain cellular and subcellular
distribution.
Arch. Environm. Health., 1975, 30, 591-597.
- 21 - BERODE M, NEUMEIER WU, MIRIMANOFF A :
Microdosage du mercure total et du mercure inorganique dans
l'urine par absorption atomique sans flamme et étude chroma-
tographique sur couche mince.
Mitt.Gebiete Lebensm. Hyg., 1974, 65, 427-439.
- 22 - BISOGNI JJ :
Kinetics of methylmercury formation and decomposition in
aquatic environment.
The biogeochemistry of mercury in the environment.
J.O.NRIAGU, Ed. Elsevier., 1979, 211-217.
- 23 - BITTEL R, MAGNAVAL R :
Aspects analytiques à propos d'études sur le mouvement des
polluants métalliques dans le milieu physique et les
chaines biologiques.
I.A.E.A.Vienne.Symposium., 1976, p. 449-463.
- 24 - BOUQUIAUX J :
Problems of contamination of man and his environment by mercury
and cadmium.
Proceedings of the International Symposium, LUXEMBOURG.,
1973, 3-5 July, p. 23.

- 25 - BRAUDENBERGER H, BADER H :
Détermination du mercure par absorption atomique.
Helv. Chem. Acta., 1967, 50, 1409-1415.
- 26 - BUCHET JP, ROELS H, BERNARD A, LAUWERYS R :
Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapors.
J. Occup. Med., 1980, 11, 741-750.
- 27 - BURROWS WD :
Heavy metals in the aquatic environment.
Ed. Oxford, Pergamon Press., 1975.
- 28 - BUTLER WH :
Pathological effects of mercury.
Biochem. J., 1972, 130, 61.
- 29 - CAPES CE et Coll. :
Rejection of trace metals from coal during beneficiation by agglomeration.
Environm. Sci. Technol., 1974, 8, 1.
- 30 - CAVALLI P, ROSSI G :
Determination of submicrogramm amounts of mercury in various matrices by flameless atomic fluorescence spectrometry.
Analyst., 1976, 4, 272-277.
- 31 - CAVANAGH JB, CHEN FCK :
Amino acid incorporation in protein during "the silent phase" before organo-mercury neuropathy in the rat.
Acta Neuropathol. Berlin., 1971, 19, 216-224.
- 32 - C.E.C WORKING GROUP OF EXPERTS :
Non organic micropolluants of the environment. Methods of analysis.
Commission of the European Communities, LUXEMBOURG., 1974.

- 33 - CHAFFIN DS, MILLER JM :
Behavioral and neurological evaluation of workers exposed to inorganic mercury.
"Behavioral toxicology; early detection of occupational hazards".
NIOSH., 1974, 214-279.
- 34 - CHAN YK, SAITOH H :
Determination of mercury in lake water.
Environm. Anal. Chem., 1973, 2, 133-139.
- 35 - CHANG LW, HARTMAN HA :
Electron microscopic histochemical study on the localisation and distribution of mercury in the nervous system after mercury intoxication.
Exp. Neurol., 1972, 35, 122-137.
- 36 - CHANG LW et Al :
A histochemical study on some enzymatic changes in the kidney, liver and brain after chronic mercury intoxication.
Food Cosmet. Toxicol., 1973, 11, 283-386.
- 37 - CHANG LW :
Neurotoxic effects of mercury. A review.
Environm. Res., 1977, 14, 329-373.
- 38 - CHANG LW :
Pathological effects of mercury poisoning.
The biogeochemistry of mercury in the environm. Ed. NRIAGU.
Biochem. Press., 1979, p. 519-580.
- 39 - CHARBONNEAU SM, MUNRO IC, NERA EA, AMSTRONG FAJ :
Chronic toxicity of methylmercury in the adult rat.
Trace Subst. Environm. Health., 1976, 10, 435-439.

- 40 - CHEESEMAN RV, WILSON AL :
Water analysis by atomic absorption spectrometry.
Water Res. Ass. Technical paper n° 97., 1973, 97, 54 pages.
Ann. Hyg. Lg. Fr. Med. et Nut., 1975, 11, 37-38.
- 41 - CHRISTIAN D, MILES JP :
Determination of trace elements in water, utilising atomic
spectroscopy measurement.
Lex. Un. Kent., 1972, 58, 30-44.
- 42 - CLARKSON TW :
Epidemiological and experimental aspects of lead and mercury
contamination of food.
Fd. Cosmet. Toxicol., 1971, 2, 229-243.
- 43 - CLARKSON TW :
Pharmacology of mercury compounds.
Ann. Rev. Pharmacol., 1972, 12, 375-406.
- 44 - CLARKSON TW :
The transport of elemental mercury in fetal tissues.
Biol. Neonat. (Basel)., 1972, 21, 239-244.
Ann. Hyg. Lg. Fr. Med. et Nut., 1975, 11, 37-38.
- 45 - CLARKSON TW, SMALL H, NORSETH T :
Excretion and absorption of methylmercury after polythiol resin
treatment.
Arch. Environm. Health., 1973, 26, 173-176.
Archives d'Hygiène et de Médecine Préventive de l'Hôpital Necker, 1979, 3, 243-254.
- 46 - COLLOMBEL CH :
Intérêt actuel et avenir des électrodes spécifiques.
APDILA., 1975, 95, 113-126.
Ann. Hyg. Lg. Fr. Med. et Nut., 1975, 11, 37-38.
- 47 - CUMONT G, CHEVALIER M :
Automatisation du dosage du mercure; technique de minérali-
sation appropriée.
Ann. Fals. Exp. Chim., 1975, 68, 85-89.
Post Grad. Med., 1975, 51, 428-430.

- 48 - CUMONT G, GILLES G, BERNARD F, BRIAUD MB :
 Bilan de la contamination des poissons de mer par le mercure à l'occasion d'un contrôle portant sur trois années.
 Ann. Hyg. Lg. Fr. Med. et Nut., 1975, 11, 17-25.
- 49 - DALES LG :
 The neurotoxicity of alkylmercury compounds.
 Amer. J. Med., 1972, 53, 2, 219-232.
- 50 - DIERICKX PJ :
 Urinary gamma-glutamyl transferase as an indicator of acute nephrotoxicity in rats.
 Arch. Toxicol., 1981, 47, 209-215.
- 51 - D'ITRI FM :
 The environmental mercury problems.
 Cleveland, Chemical Rubber Co ED., 1972, p. 69.
- 52 - DRUET P, DRUET E, POTDEVIN F, SAPIN C :
 Immune type glomerulonephritis induced by HgCl₂ in the brown Norway rat.
 Ann. Immunol., 1978, 129 C, 777-792.
- 53 - DRUET P et Coll :
 Glomerulonéphrites immunes expérimentales induites par le bichlorure de mercure.
 Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker., 1978, p.245-264.
- 54 - DURUM WH et Al :
 Reconnaissance of minor elements in surface waters of the United states.
 Geological Survey Circ. U.S Depart. of Interior., 1971, Circ.643.
- 55 - EASTMOND CJ, HOLT S :
 A case of acute mercury vapor poisoning.
 Post Grad. Med., 1975, 51, 428-430.

- 56 - EHMANN WD, LOVRING JF :
The abundance of mercury in meteorites and rocks by neutron activation analysis.
Geochem. Cosmochem. Acta., 1967, 31, 357.
- 57 - ELLY CT :
Dithizone procedure for mercury analysis.
J.W.P.C.F., 1973, 6, 940-945.
- 58 - ESHELMAN A, SIEGEL SM, SIEGEL BZ :
Is mercury from Hawaiian volcanus a natural source of pollution.
Nature., 1971, 233, 471-472.
- 59 - ESTABLIER R :
Concentration de mercurio en los caballos de la poblacion de Cadiz y pescadores de altura.
Invest. Pesquera., 1975, 39, 509-516.
- 60 - F.A.O/ O.M.S :
Evaluation de certains additifs alimentaires et de contaminants.
Série de rapports techniques., 1978, n° 631.
- 61 - FAWER R, RIBAUPIERRE Y, LOB M :
Evaluation du tremblement chez les ouvriers exposés au mercure métallique.
Arch. Mal. Prof., 1979, 11, 1016-1019.
- 62 - FELTON JS, KAHN E et Al :
Heavy metal poisoning : mercury and lead.
Ann. Inter. Med., 1972, 76, 779-792.
- 63 - FISKESJO G :
The effect of inorganic mercury compounds on human leukocytes in vitro.
Hereditas., 1970, 64, 142-146.

- 64 - FLORKOWSKI T, KOLYNSKA B et Al :
Feasibility of radioisotope X-ray fluorescence analysis
for measuring water pollution by metals.
Proceedings of symposium, Salzburg., 1970, Octobre, p.335-345.
- 65 - FONTY P :
Simplification de la technique de King et Kind pour la mesure
de l'activité phosphatase alcaline.
Ann. Biol. Clin., 1969, 27, 81.
- 66 - FOUASSIN A, FONDU M :
Evaluation de la teneur moyenne en mercure de la ration
alimentaire en Belgique.
Arch. Bel. Med. Soc., 1978, 8, 481-490.
- 67 - FOURNIER E :
Intoxication par les composés organiques du mercure.
Encycl. Med. Chir., Paris-Intoxications., 1978, 1, 16058,5-50.
- 68 - FOURNIER E :
Mercure (composés organiques non compris).
Encycl. Med. Chir. Paris-Intoxications., 7-1979, 16003 A 50.
- 69 - FOWLER BA :
Ultrastructural evidence for nephropathy induced by long term
exposure to small amounts of methylmercury.
Science., 1972, 175, 780-781.
- 70 - FOWLER BA, WOODS JS :
The transplacental toxicity of methylmercury to fetal rat
liver mitochondria.
Lab. Invest., 1977, 36, 122-130.
- 71 - FRIBERG L, NORDBERG GF :
Inorganic mercury. Relation between exposure and effets.
Mercury in the environment - Cleveland., 1972, p. 7

- 72 - FRIBERG L, NORDBERG GF :
Inorganic mercury : a toxicological and epidemiological appraisal.
Ed. Springfield CC thomas., 1973.
- 73 - FRIBERG L, VOSTAL J :
Mercury in the environment. A toxicological and epidemiological appraisal.
The chemical Rubber Co. Cleveland. OHIO., 1972.
- 74 - FURUKAWA K et Al :
Decomposition of organic mercurials by mercury resistant bacterie.
Agric. Biol. CHem., 1969, 33, 128-130.
- 75 - GABARD B :
Treatment of methylmercury poisoning in the rat with sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate : influence of dose and mode of administration.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1976, 38, 415-428.
- 76 - GAFAPER WM :
Occupational diseases : a guide to their recognition.
US. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service., 1966, 175-176.
- 77 - GAGE JC :
The distribution and excretion of inhaled mercury vapor.
Br J. Ind. Med., 1961, 18, 287-294.
- 78 - GANEVAL D, DANIEL F, JUNGERS P et Coll. :
Intoxications mercurielles iatrogènes avec insuffisance rénale grave.
Rein et toxique, Collec. Med. Leg. et TOx. Med., 1975, 85, 113-118.
Holt, Rinehart and Winston, NEW YORK., 1962.

- 79 - GANTHER HE, SUNDE ML :
Effect of tuna fish and selenium on the toxicity of methylmercury :
a progress report.
J. Food Sci., 1974, 39, 1-5.
- 80 - GARNIER R et Coll. :
Intoxication aigüe par inhalation de vapeurs de mercure.
Toxi. Europ. Res., 1981, 2, 77-86.
- 81 - GASTON NG, LEE AK :
Determination of mercury. Effect of pH, $KMNO_4$, samplers.
J. Am. Wat. Worker Assoc., 1974, 81, 495-496.
- 82 - GEORGES JG :
"Mercury".
Canadian Minerals Yearbook, Publishing Center, Dpt of Supply
and Services, Ottawa, ONTARIO., 1977.
- 83 - GERSTNER HB, HUFF JE :
Clinical toxicology of mercury.
J. Tox. Environm. Health., 1977, 2, 491-526.
- 84 - GOLDWATER LJ et Al :
Aryl and alkoxyalcoyl mercurials.
Mercury, Mercurials and Mercaptans; Springfield CC Thomas. ED.,
1973, p. 56.
- 85 - GOLDWATER LJ, STOPFORD W :
Mercury in the chemical environment.
Ed. Blackie, Londres., 1977, 38-63.
- 86 - GOULD ES :
Inorganic reactions and structures.
Hobb, Rinehart and Winston, NEW YORK., 1962.

- 87 - GRAS G, MONDAIN J :
Problème posé par l'utilisation des cosmétiques mercuriels
au Sénégal.
Toxicological European Research., 1981, 4, 175-178.
- 88 - GRAS G, MONDAIN J :
Pollution des produits de la pêche par le mercure et le
methylmercure : incidences toxicologiques sur la santé humaine.
Tox. Europ. Res., 1981, 5, 243-259.
- 89 - GUINN VP :
Determination of mercury by instrumental neutron activation
analysis.
Mercury contamination in man and his environment, A.I.E.A.,
Vienne., 1972, p. 87-97.
- 90 - GYRD - HANSEN N :
Toxicokinetics of methylmercury in pigs.
Arch. Toxicol., 1981, 48, 173-181.
- 91 - HAGUENOER JM, FRIMAT P, CANTINEAU A :
Les intoxications par le mercure.
Feuillets de médecine du travail., 1980, 10, 1-11.
- 92 - HALLEE TJ :
Diffuse lung disease caused by inhalation of mercury vapor.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1959, 99, 430-436.
- 93 - HANNERZ U :
Experimental investigations on the accumulation of mercury
compounds in water organisms.
Rep. Inst. Freshwater Res., 1968, 48, 120-175.
- 94 - HARADA Y, MORIYAMA H, NONAKA S :
Investigations on babies of Minamata disease at the later period.
Jap. J. Clin. Explt., 1971, 48, 1431-1440.

- 95 - HARTUNG PD, DINMAN BD :
Environmental mercury contamination.
Ann. Arb. Sc. Pub; Ed. Ann Arbor; Michigan., 1972, 345 P.
- 96 - HATCH WR, OTT WL :
Determination of sub microgram quantities of mercury by atomic
absorption spectrophotometry.
Analy. Chem., 1968, 14, 2085.
- 97 - HEINDRYCKX R et Al :
Proceedings of the international symposium problems of conta-
mination of man and his environment by mercury and cadmium.
C.E.C, Luxembourg., 1974, p. 135.
- 98 - HOLDEN AB :
Present levels of mercury in man and his environment in
mercury contamination.
I.A.E.A., Vienne., 1973, p. 143.
- 99 - HOSOHARA K et Al :
Total mercury content in sea water.
J. Chem, Soc. Jpn., 1961, 82, 1479-1480.
- 100 - HUNTER D, RUSSEL DS :
Focal cerebral and cerebellar atrophy in a human subject
due to organic mercury compounds.
J. Neuro. Neuros Urg. Psych., 1954,17, 235-241.
- 101 - IMURA N et Coll. :
Chemical methylation of inorganic mercury with methylcobalamine,
a vitamin B12 analog.
Science., 1971, 172, 1248-1249.

- 109 - JENSON S, JERNELOV A :
Biosynthesis of methylmercury.
Swedish Nordforsk Bioc. inf., 1976, 10, 4.
- 110 - JERNELOV A :
A new biochemical pathway for the methylation of mercury.
Mercury, Mercurials and Mercaptans, Springfields. CC Thomas.ED.,
1973.
- 111 - JONASSON IR et BOYLE RW :
Proceedings of the symposium on mercury in man's environment.
Royal society of Canada, Ottawa., 15-16 Février 1971.
- 112 - KARK RA et Al. :
Mercury poisoning and its treatment with N-acetyl-DL penicil-
lamine.
New Engl. J. Med., 1971, 285, 10-16.
- 113 - KATO R et Coll. :
Chromosome breakage associated with organic mercury in human
erythrocytes in vitro and in vivo.
Jap. Hum. Genet., 1976, 20, 256.
- 114 - KAZANTZIS G, SCHILLER FR, ASSCHER AW, DREW RG :
Albuminuria and the nephrotic syndrom following exposure to
mercury and its compounds.
Q.J. Med., 1962, 31, 403-418.
- 115 - KHERA KS :
Teratogenic and genetic effects of mercury toxicity.
The biogeochemistry of mercury in the environment, Ed.NRIAGU.
Biochem. Press., 1979, 503-518.
in blood.
Act. Pharmacol. Toxicol., 1969, 27, 151-172.

- 116 - KLEIN DH, GOLDBERG ED :
Mercury in the marine environment.
Environm. Sci. Technol.; 1970, 4, 765-768.
- 117 - KLEMMER HW, UNNIAYER GS, OKUBO WI :
Mercury contact of biota in coastal waters in Hawaii.
Bull. Environm. Contam. Toxicol., 1976, 15, 454-457.
- 118 - KOPP JF, LONGBOTTOM MC, LOBRING LE :
"Cold vapor", method for determining mercury.
J.Am. Water Works Assoc., 1972, 40, 20-25.
- 119 - KORRINGA P, HAGEL P :
Proceedings of the international symposium problems of
contamination of man and his environment by mercury and
cadmium.
C.E.C. Luxembourg 3-5 July., 1973, p. 279.
- 120 - KOSTYNIK PJ et Al. :
Treatment of methylmercury poisoning.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1975, 192, 260.
- 121 - KUDSK FN :
Colorimetric determination of mercury.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1964, 16, 575.
- 122 - KUDSK FN :
Absorption of mercury vapor from the respiratory tract in man.
Acta Pharmacol. Toxicol., 1965, 23, 250-262
- 123 - KUDSK FN :
Factors influencing the "in vitro" uptake of mercury vapor
in blood.
Act. Pharmacol. Toxicol., 1969, 27, 161-172.
- The pharmacological basis of therapeutics.
Goldman L.S and Gilman A. 7th Ed., London, Mac Millan.
1970, p. 244.

- 124 - KURLAND LT :
An appraisal of the epidemiology and toxicology of alkyl-mercuric compounds.
Mercury, Mercurials and Mercaptans; Springfield CC Thomas. ED.
1973, p. 23.
- 125 - KUTSUNA S :
Minamata disease.
Kumamoto University, Japan, Study group of Minamata disease.
1968.
- 126 - LADD AC :
Absorption and excretion of mercury in man.
V. Toxicity of phenyl mercurials. Arch. Environm. Health.
1964, 9, 43-52.
- 127 - LANDNER L :
Biochemical models of the biological methylation of mercury
suggested from methylation studies in vivo in neurospora crassa.
Nature., 1971, 230, 452-453.
- 128 - LAUWERYS R, BUCHET JP :
Occupational exposure to mercury vapor and biological action.
Arch. Environm. Health., 1973, 27, 65-68.
- 129 - LEATHERLAND TM et Al. :
Mercury in North-Eastern Atlantic Ocean Water.
Nature., 1971, 232, 112-120.
- 130 - LEFEVRE JP, GIL R :
Encephalopathie par organomercuriels.
Sem. Hop. Paris., 1977, 3, 165-171.
- 131 - LEVINE WG :
The pharmacological basis of therapeutics.
Goodman L.S and Gilman A. 4th Ed., Londres, Mac Millan.
1970, p. 944.

132 - LINDQVIST KJ et Al. :

Immunofluorescence and electron microscopic studies of kidney biopsies from patients with nephrotic syndrome induced by skin-lightening creams containing mercury.
E. Afr. Med. J., 1974, 51, 168.

133 - LOVEJOY HB et Al. :

Mercury exposure evaluation and their correlation with urine mercury excretion. The elimination of mercury by sweating.
J. Occup. Med., 1973, 15, 590-591.

134 - MAC AULIFFE CA :

The chemistry of mercury.
The Mac Millan Press Ltd, London., 1977, 288 pages, 1562 ref.

135 - MC CARTHY JH :

Mercury in the atmosphere. Mercury in the environment.
US Geological Survey, Professional Paper., 1970, n°713, p.37.

136 - MAC DOWELL et Al. :

Studies in the pathophysiology of acute renal failure : correlation of ultrastructure and function in the proximal tubule.
Wircnows, Archi. B., 1976, 22, 173-196.

137 - MC FARLAND RB, REIGEL H :

Chronic mercury poisoning from a single brief exposure.
J. Occup. Med., 1978, 20, 532-534.

138 - MAGOS L :

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

- 139 - MAGOS L :
Effect of 2-3 dimercaptopropanol (BAL) on urinary excretion and brain content of mercury.
Br. J. Indus. Med., 1968, 25, 152-153.
- 140 - MAGOS L, CLARKSON TW :
Atomic absorption determination of total, inorganic and organic mercury in blood.
J.Ass. Off. Anal. Chem., 1972, 53, 966-971.
- 141 - MAGOS L, MAC GREGOR JT, CLARKSON TW :
The effect of phenobarbital sodium and sodium deshydrochlorate on the biliary excretion of methylmercury in the rat.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1974, 30, 1-6.
- 142 - MAGOS L :
The effects of demercaptosuccinic acid in the excretion and distribution of mercury in rats and mice treated with mercury chloride and methylmercuric chloride.
Br. J. Pharmacol., 1976, 56, 49-84.
- 143 - MAGOS L, HALBACH S, CLARKSON TW :
Role of catalase in the oxydation of mercury vapor.
Biochem. Pharmacol., 1978, 27, 1373-1377.
- 144 - MAGOS L, PERISTINANIS GC, SNOWDEN RT :
Post exposure preventive treatment of methylmercury in rats with dimercaptosuccinic acid.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1978, in Press.
- 145 - MAGOS L :
Factors affecting the neurotoxicity of mercuric and mercurials.
International Congress of Neurotoxicology, Varese, Italy.
1979, 27-30 September.
- 146 - MILNE J, CHRISTOPHERS A, DE SILVA V :
Acute mercurial pneumonia.
Brit. J. Indus. Med., 1970, 27, 334-338.

- 146 - MATSUMARA F, GOTOH DOHERTY Y, FURUKAWA K, BOUSH GM :
Incorporation of ^{203}Hg into methylmercury in fish liver :
studies on biochemical mechanisms in vitro.
Environm. Res., 1975, 10, 224-235.
- 147 - MENASVETA P, SIRIYOUNG R :
Mercury content of several predacious species in the Adaman Sea.
J. Sc. Soc., 1976, 2, 185-194.
- 148 - MERAD R, BENALI S, ALAMIR B, REGGABI M, AZZOUZ M :
Mercure et environnement.
2ème séminaire sur la Chimie de l'Environnement, Amman.
Mai 1979.
- 149 - MERAD R, BENALI S, ALAMIR B, REGGABI M, AZZOUZ M :
Evaluation du taux de mercure chez les ouvriers de l'usine
d'extraction de mercure d'Ismail (Azzaba).
IVème Journées Médico-Chirurgicales d'Enseignement Post-
Universitaire. Alger., 20-21 Avril 1980.
- 150 - MIETTINEN JK, RAHOLA T, HATTULA J, RISSANEN K :
Elimination of ^{203}Hg methylmercury in man.
Ann. Clin. Res., 1971, 3, 116.
- 151 - MIETTINEN JK :
Absorption and elimination of dietary mercury (Hg^{++}) and
methylmercury in man.
Ed. Springfield. CC Thomas., 1973, p. 233.
- 152 - MIETTINEN JK :
The accumulation and excretion of heavy metals in organism.
Environm. Sci. Serv., 1975, 7, 215-229.
- 153 - MILNE J, CHRISTOPHERS A, DE SILVA P :
Acute mercurial pneumonitis.
Brit. J. Indus. Med., 1970, 27, 334-338.

- 154 - MONDAIN J :
Pollution du milieu marin par le mercure et le methylmercure au Sénégal; Incidences toxicologiques sur la santé humaine. Thèse de Doctorat Pharmacie, n°16, Dakar., 1980, 338 pages, 1091 ref.
- 155 - MONTIEL A :
Dosage du mercure dans les eaux par absorption atomique sans flamme.
Analysis., 1972, Avril - Mai, 20-25.
- 156 - NAGUINAMA ., KOYAMA Y, IMURA N :
Behavior of methylmercury in Mammalian erythrocytes.
Toxico. Applic. Pharmacol., 1980, 54, 405-410.
- 157 - NIOSH :
Criteria for a recommended standard occupational exposures to inorganic mercury.
Public Health Service, U.S Department of Health, Education and Welfare., 1973.
- 158 - NORSETH T, CLARKSON TW :
Biotransformation of methylmercury salts in the rat studied by specific determination of inorganic mercury.
Bioch. Pharmacol., 1970, 19, 2775-2783.
- 159 - NORSETH T :
Biliary excretion and intestinal reabsorption of mercury in the rat after injection of $\text{CH}_3\text{Hg Cl}$.
Acta Pharmacol. Toxicol., 1973, 33, 280-288.
- 160 - NUIJT MK, VANDER VELDEN H :
The influence of weight and place of capture on the mercury content of some dutch eels.
Z. Leben. Unt. U. Forsch., 1973, 151, 89-94.

- 161 - O. C. D. E. :
Mercury and the environment. Studies of mercury use, emission biological, impact and control.
Paris., 1974, p. 137-193.
- 162 - OFFICE OF TOXIC SUBSTANCES :
Material balance and technology assessment of mercury and its compounds on national and regional bases.
D.C, Washington, E.P.A., 1975.
- 163 - OKAJIMA T et Al. :
Minamata disease with a long term follow up.
Int. J. Neurol., 1976, 11, 62-72.
- 164 - OLSON BH, COOPER RC :
Comparison of aerobic and anaerobic methylation of mercuric chloride by San Francisco Bay sediments.
Water Res., 1976, 10, 113-116.
- 165 - PARAMESHVARA V :
Mercury poisoning and its treatment with N-acetyl-DL penicillamine.
Brit. J. Ind. Med., 1967, 24, 73-76.
- 166 - PARIZEK J, OSTADALOVA I :
The protective effect of small amount of selenite in sublimate intoxication.
Experientia., 1967, 23, 142-143.
- 167 - PARIZEK J et Al. :
Interaction of selenium with mercury, cadmium and other toxic metals. Trace elements metabolism in animals; II.
University Park Press, Baltimore, Ed. Hoekstra., 1974, 119-131.
- 168 - PATERSON RA, USHER DR :
Acute toxicity of methylmercury on glycolytic intermediates and adenine nucleotides of rat brain.
Life Scien., 1971, 10, 121-128.

169 - PENACCHIONI A, MARCHETTI R, GAGGINO GF :

Inhability of fish to methylate mercuric chlorid in vivo.
J. Environm. Qual., 1976, 5, 451-454.

170 - PERKIN-ELMER CORPORATION/COLEMAN INSTRUMENTS DIVISION :

Application data sheet.
Mas-50-1., 1970, 10 December.

171 - PESCE AJ, HANENSON I, SETHI K :

B2 microglobulinuria in a patient with nephrotoxicity secondary
to mercuric chlorid ingestion.
Clinical. Toxicol., 1977, 3, 309-315.

172 - PEZEROVIC D et Al. :

Effects of mercury bichloride on mouse kidney polyribosome
structures and function.
Archi. TOxicol., 1981, 48, 167-172.

173 - PIOTROWSKI JK et Al. :

Further investigations on binding and release of mercury
in the rat.
Mercury, Mercurials and Mercaptans. Ed. Springfiels CC Thomas.
1973, p. 247-263.

174 - PIOTROWSKI JK et Al. :

Excretion kinetics and variability of urinary mercury in
workers exposed to mercury vapor.
Int. Arch. Occup. Environm. Health., 1975, 35, 245-256.

175 - RAMADE F :

Ecotoxicologie.
Ed. Masson., 1979, 103-113

Arch. Environ. Health., 1975, 30, 190-195.

176 - SAMA JO :

Significance of mercury in the environment.
Env. Rev., 1972, 42, 103-163.

- 176 - REITMAN'S, FRANKEL S :
A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases.
Ann. J. Clin. Path., 1957, 28, 56.
- 177 - REYNOLDS A, PITKIN R :
Mercury in human maternal and cord blood, placenta and milk.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1976, 151, 565-567.
- 178 - RIDLEY WP, DIZIKES LJ, WOOD JM :
Biomethylation of toxic elements in the environment.
Science., 1977, 197, 329-332.
- 179 - RISSANEN K, MIETTINEN JK :
Use of mercury compounds in agriculture and its implications.
Mercury contamination in man and his environment. I.A.E.A
Vienne.
Tech. Report Series., 1972, n°137, 5-34.
- 180 - ROCHOW EL et Al. :
The chemistry of organometallic compounds.
John Willy and Sons, NEW YORK., 1957.
- 181 - ROTHSTEIN A :
Mercaptans, the biological targets for mercurials.
Mercury, Mercurials and Mercaptans., Ed. Springfield CC.Thomas.
1973, p. 68.
- 182 - RUSTAM H, VONBURG R, AMIN-ZAKI L, HASSANI SE :
Evidence for a neuromuscular disorder in methylmercury poisoning.
Clinical and electrophysiological findings of moderate to severe cases.
Arch. Environ. Health., 1975, 30, 190-195.
- 183 - SAHA JG :
Significance of mercury in the environment.
Res. Rev., 1972, 42, 103-163.

- 184 - SAITO N :
Use of mercury and its compounds in industry and medicine.
I.A.E.A., Tech. Report Series, Vienne., 1972, n°137, 35-42.
- 185 - SALVATERRA P et Al. :
Alterations in neurochemical and behavioral parameters in the mouse induced by low doses of methylmercury.
Acta Pharmacol. Toxicol., 1973, 33, 177-190.
- 186 - SASSER LB, JARBOE GE, WALTER BK, KELMAN BJ :
absorption of mercury from ligated segments of the rat gastro-intestinal tract.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1978, 157, 57-60.
- 187 - SEATON A, BISHOP MC :
Acute mercury pneumonitis.
Brit. J. Indus. Med., 1978, 35, 258-265.
- 188 - SEGGALL HJ, WOOD JM :
Reaction of methylmercury with plasmalogens suggest a mechanism for neurotoxicity of methylalkyls.
Nature., 1974, 248, 456-458.
- 189 - SELWYN MJ :
Permeability effects of organo-mercurials.
Biochem. J., 1972, 130, 65-67.
- 190 - SENER S, BRAUN JP, RICO AG, BERNARD P, BURGAT-LACAZE V :
Note sur l'élimination urinaire de la gamma glutanyl transferase lors de l'injection répétée de Hg Cl₂ chez le rat.
Toxicol. Europ. Res., 1978, 4, 263-265.
- 191 - SHAFER ML, RHEA U et Al. :
A method for the estimation of methylmercuric compounds in fish.
J. Agric. Food Chem., 1975, 6, 1079-1083.

- 192 - SHAH KR, FILBY RH, MALLER WA :
 Determination of trace elements in petroleum by neutron activation analyse.
 J. Radioanal. Chem., 1970, 6, 412.
- 193 - SHAIKH ZA et Al :
 Sequestration of mercury by cadmium induced metallothioneine. Traces substances in environmental health. Columbia., 1973, Vol. 7, 12.
- 194 - SITTIG M :
 Toxic metals : pollution control and worker protection. Noyes Data Corporation, Park Ridge, NEW JERSEY. 1976, 349 pages, 143 ref.
- 195 - SKERFVING S, HANSSON K, LINDSTEN J :
 Chromosome breakage in human subjects exposed to methylmercury through fish consumption.
 Arch. Environm. Health., 1970, 21, 133-139.
- 196 - SKERFVING S :
 Conference on environmental effects of mercury. Brussels., 1973, November.
- 197 - SKERFVING S et Al. :
 Methylmercury induced chromosome damage in man.
 Environm. Res., 1974, 7, 83-98.
- 198 - SMITH RG et Al. :
 Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine.
 Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 1970, 31, 687-700.
- 199 - SNYDER NF, SNYDER H, LINAR JL :
 Heavy metals and the biology of North America Accipiters.
 Bioscience., 1973, Vol. 23, 5, 300-305.

200 - SOMERS E :

Proceedings of the symposium on mercury in man's environment.
Royal Society of Canada, Ottawa., 1971, 15-16 Feb., p.99.

201 - SOMJEN et Al :

Electrophysiology of methylmercury poisoning.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1973, 186, 579-592.

202 - SOUTHARD JH, NITISEWOJO P :

Loss of oxidative phosphorylation mitochondria isolated
from kidneys of mercury poisoned rats.
Bioch. Biophys. Res. Comm., 1973, 52, 921-927.

203 - STILLINGS BR, LAGALLY HR :

Biological availability of mercury in swordfish (*xiphias gladius*).
Nut. Rep. Intern., 1974, 10, 261-267.

204 - STOEWESAND GS et Al. :

Dietary selenium protection of methylmercury intoxication of
japanese quail.
Bull. Environm. Contam. Toxicol., 1974, 11, 152-156.

205 - STORM DR, GUNSALUS RP :

Methylmercury is a potent inhibition of membrane adenylcyclase.
Nature., 1974, 250, 778-779.

206 - SUZUKI T, HONDA K :

Urinary mercury excretion and body weight on workers exposed
to mercury vapor.
Int. Arch. Occup. Environm. Health., 1975, 2, 145-154.

207 - SUZUKI T, TAKEMOTO T :

Man, fish and mercury on small islands in Japan.
Tohoku J. Exp. Med., 1976, 118, 181-198.

- 208 - SUZUKI T :
Dose - effect and dose - response relationships of mercury and its derivatives.
The biogeochemistry of mercury in the environment. Ed. NRIAGU. 1979, p. 399-431.
- 209 - SWEDISH EXPERT GROUP :
Methylmercury in fish : a toxicological and epidemiological evaluation of risk.
Nord. Hyg. Suppl., 1971, 4, 266-285.
- 210 - TAKAHASHI H, HIRAMAYA K :
Accelerated elimination of methylmercury from animals.
Nature., 1971, 232, 201-202.
- 211 - TAKAHASHI H, HIRAYAMA K :
Use of pyridoxine - S Thiol in methylmercury poisoning.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1971, 18, 988-990.
- 212 - TAKEUCHI T et Al :
Minamata disease ten years later and its pathological changes.
Jap. Med. J., 1973, 2402, 22-27.
- 213 - TATTON JO :
Identification of mercurials compounds.
Mercury contamination in man and his environment A.I.E.A., Vienne.
1972, 137, 131-135.
- 214 - TAYLOR TJ et Al :
Toxicological interaction of mercury and selenium.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1978.
- 215 - TENG CT, BRENNAN JC :
Acute mercury vapor poisoning.
Radiology., 1959, 73, 354-361.

- 216 - TOUABET A :
Comportement analytique des composés organo-mercuriels par chromatographie en phase gazeuse et par couplage avec la spectrométrie de masse.
Thèse Chimie, Université d'Alger., 1979.
- 217 - TRAJANOWSKA B et Al. :
The influence of thiocacetamide on the excretion of mercury in rats.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1971, 18, 374-386.
- 218 - TSUBAKI T :
Organic mercury poisoning in district along the Agano River.
Clin. Neurol. Tok. Rin. Shin., 1968, 8, 511-520.
- 219 - TSUBAKI T :
Epidemiology of methylmercury poisoning in Nigata.
Minamata Disease. Kodansha, TOKYO., 1977, p. 57-58.
- 220 - TSUBAKI T, IRUKAYAMA K :
Minamata disease.
Elsevier North Holland Biomedical, Pr NEW YORK.
1977, 317 pages, 326 ref.
- 221 - U.S. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES :
An assessment of mercury in the environment.
Environmental studies board, Nat. Acad. Sci., Washington; D.C
1977.
- 222 - VALLE BL, ULMER DD :
Biochemical effects of mercury, cadmium and lead.
Ann. Rev. Biochem., 1972, 41, 91-128.
- 223 - VERSCHAEVE L et Al :
Genetic damage induced by occupationally low mercury exposure.
Environm. Res. 1976, 12, 306-316.

224 - VINCENT H, VINCENT F, FAURE J :

Bilan de la teneur en éléments métalliques d'une population représentative du département de l'Isère (850 personnes). Concentrations sanguines en Pb, Cu, Zn et Mercure. Etude de facteurs pouvant influencer cette distribution.

Bull. Med. Leg. Toxicol., 1978, 6, 753-758.

225 - WALLACE RA, FULKERSON W :

Mercury in the environment.

Oak Ridge National Laboratory; Nat. Technical Information Service Springfield; Virginia., 1971, Publication n° 1.

226 - WEAST RC :

Handbook of chemistry and physics.

49 Th Ed. Cleveland - OHIO, Chemical Rubber Co., 1968.

227 - WEBB JL :

Enzyme and metabolic inhibitors, Vol. 2.

Academic Press, NEW YORK., 1966.

228 - WEIL E :

Eléments de toxicologie industrielle.

Ed. Masson., 1975, p.9.

229 - WEISS HV et Al. :

Mercury in the Groenland ice sheet : evidence of recent input by man.

Science., 1971, 174, 692-694.

230 - WERSHAW RL :

Sources and behavior of mercury in surface waters.

Mercury in Environment; U.S Government Printing Office; Professional Paper; Washington., 1970, D.C, n° 713.

- 231 - WESTERMARK T et Al. :
The determination of mercury and its compounds by destructive neutron activation analysis.
Mercury contamination in man and his environment, A.E.I.E.A, Vienne.
1972, p. 99-100.
- 232 - WESTÖÖ G :
Determination of methyl mercury compounds in foodstuffs.
Acta Chem. Scand., 1966, 20, 2131-2137.
- 233 - WESTÖÖ G :
DEtermination of methylmercury salts in various kinds of biological material.
Acta Chem. Scand., 1968, 21, 2277-2280.
- 234 - WESTÖÖ G :
Methylmercury compounds in animal foods.
Ed. Miller and Berg, Springfield., 1969, III, p. 75.
- 235 - W. H. O. :
Critères d'hygiène de l'environnement, I : mercure
OMS, GENEVE., 1977, 150 p., 273 Ref.
- 236 - WOLLAST R, BILLEN G, MACKENZIE FT :
Behavior of mercury in natural systems and its global cycle.
Ecological Toxicology REsearch., 1975, 145-166.
- 237 - WOOD JM, KENNEDY FS, ROSEN CG :
Synthesis of methylmercury compounds by extract of a methanogenic bacterium.
Nature., 1968, 220, 173-174.

- 238 - WOOD JM et Al. :
Mechanisms for methylation of mercury in the environment.
Mercury contamination in man and his environment, I.A.E.A
Vienne.
Tech. Report series., 1972, n° 137.
- 239 - WOOD JM :
Metabolic cycles for toxic elements in the environment.
Heavy metals in the aquatic environment, Pergamon Press.
Ed. Krenkel. Oxford.
1975, p. 105-112.
- 240 - YAMAGUCHI S, FUJIKI M, SHIMOJO N, KARU S, HIROTO Y, MORI Y,
SANO K :

A blackground of geographical pathology on mercury in the
East Pacific Area.
J. Occup. Med., 1977, 19, 502-504.
- 241 - YOUNG DR, JOHNSON JN, SOUTAR A, ISAACS JD :
Mercury concentration in dated marin sediments collected
of Southern California.
Nature., 1973, 244, 273-275.
- 242 - ZALME RC, MAC DOWELL EM :
Studies on the pathophysiology of acute renal failure : a histo-
chemical study of the proximal tubes of the rat following
administration of mercuric chloride.
Wirchows Arch. B., 1976, 22, 197_216.
- 243 - ZARNEGAR P, MUSHAK P :
Quantitative measurements of inorganic mercury and organomercurials
in water and biological media by gaz-liquid chromatography.
Anal. Chem. Acta, 1974, 69, 389-407.