

N° d'ordre :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique

Université Djilali Liabes De Sid Bel Abbes



Faculté des sciences de la nature et de la vie Département de biologie

Mémoire de master

Domaine : Science de la nature et de la vie (S.N.V)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie de la nutrition

Intitulé du thème :

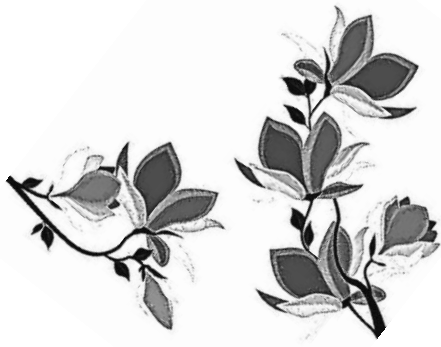
**Etude du bilan biochimique, hématologique et histologique
chez les rats wistar intoxiqué par le mercure**

Présenté par : M^{lle} ACED Sara et M^{lle} KHATTABI Hind

Mémoire soutenue le 28 juin 2021 devant le jury

Président : MAHIDA.H	MCA	UDL Sidi Bel Abbes
Examineur : MAI Hichem	MCB	UDL Sidi Bel Abbes
Encadreur : DEMMOUCHE Abbassia	Professeur	UDL Sidi Bel Abbes
Co-encadreur : BENSaid Ilias	Doctorant	UDL Sidi Bel Abbes

Année universitaire : 2020/2021



REMERCIEMENTS



« La connaissance s'acquiert par l'expérience, tout le reste n'est que de l'information »

Avant toute chose, Nous Tenons tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux, qui nous aide et qui nous a donné la force, le courage et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nos vifs remerciements s'adressent aussi aux notre Encadreur Pr. DEMMOUCHE Abbassia, pour son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail. Nous le remercions pour sa disponibilité et pour toute sa confiance, son soutien et aussi pour avoir supporté et encouragé durant toutes la période. Merci bien madame.

Nous voulons remercier également Dr. DJEBAR Abdelhammid pour sa présence, pour son aide pratique et son soutien moral et ses encouragements.

Nous souhaitons également remercier très chaleureusement le Dr. MASMOUDI Ali pour sa grande aide et on remercions Dr. BENSALIM Ilias notre Co-encadreur.

Nous exprimons ensuite notre estime et notre sincères remerciements aux membres de jury de soutenance : Dr. BENINE et Dr. MAI

Nous remercions nos très chers parents qui ont toujours été là pour nous.

En, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci à tous et à toutes.

SIDI BEL ABBÉS, 07 JANVIER 2021



Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce mémoire à

L'être le plus cher de ma vie, **ma mère**

Celui qui m'a fait d'une femme, **mon père**

Qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

Mes chers frères Hayet et son mari Saïd / Amina / Mouhamed

Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

Le plus cher de ce que j'ai, **Mes neveux** Abed El Rahman, Abed El Nour et Mouhamed.

Tous les membres de **ma famille** et toute personne qui porte le nom ACED et MAZAR

Pour l'amour et le respect qui ils m'ont toujours accordé

Mon encouragement et mon bonheur Anouar S/A

Mon binôme, amie d'enfance et ma chère sœur qui j'aime trop KHATTABI Hind et sa famille

Pour sa entrent et sa sympathie.

Mes collègues de promotion de 2ème année master biochimie de la nutrition.

Mes professeurs de faculté de science de la nature et de la vie, sidi bel abbés.

Ma chère Chaimaa HADJ MRABET et sa famille

Qui m'a aidé et supporté dans le moment difficiles

Mes amis (es) : Nabil / Halima.B / Khansaa / Halima.BN

Pour une sincérité si merveilleuse... jamais oublié, en leur souhaitant tout le succès... tout le bonheur

À toute personne

Qui m'a aidé franchir un horizon dans ma vie et surtout **mon professeur**, de ma première année d'école primaire de Tayeb Keribich, Mme AOUALI.





Je rends grâce au seigneur pour toutes les merveilles et les miracles qu'il a accomplis dans ma vie. Que ton nom soit béni à jamais.

Du profond de mon cœur, je dédie ce mémoire à

Ma mère « Karima » qui sans cesse me soutient dans ma vie, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien être.

Mon père « Mohamed » ce travail est dédié à mon père, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études.

A ma sœur « Fatima Zohra » & mes frères « Abbes Abdel Rahman » et « Ilyes Abdel feteh » vous m'avez soutenu durant les périodes difficiles en prière avec vos moyens matériels et moraux afin que je puisse avancer dans la vie.

À mon soutien moral et ma source de joie et de bonheur, « Mus.Kh ».

A mon amie d'enfance et ma chère sœur et ma jolie copine, *Mon binôme « ACED Sara »* qui est toujours à mes côtés que j'aime trop sans oublier sa famille qui je respecte toujours.

A mes chers amis (es) : « Chaimaa Hm », « Wafaa Bn », qui me soutient toujours

A mes professeurs de faculté de la science de la nature et de la vie et au « *Dr.Masmoudi Ali* »

Enfin, je dédie ce travail à mes collègues de ma promotion :

Master 2 Biochimie de la nutrition.



TABLE DES MATIÈRE

Remerciement.....	I
Dédicace.....	II
TABLE DES MATIÈRES.....	III
RÉSUMÉ.....	V
ملخص.....	VI
ABSTRACT.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XIII
INTRODUCTION GÉNÉRALE	01

Synthèse bibliographique

CHAPITRE N°01 : GÉNÉRALITÉ SUR LE MERCURE

1.1. Définition	06
1.2. Les propriétés de mercure	08
1.2.1. Structure électronique, configuration de l'état fondamental.....	08
1.2.2. Place dans la classification périodique.....	08
1.2.3. Abondance dans la nature.....	08
1.2.4. Principaux composés.....	08
1.2.5. Propriétés chimiques.....	08
1.2.6. Principaux degrés d'oxydation.....	08
1.2.7. Propriétés atomiques et isotopes.....	08
1.2.8. Principales propriétés physicochimiques.....	08
1.2.9. Propriétés physiques.....	09
1.3. Mobilité et biodisponibilité du mercure.....	10
1.3.1. Les milieux terrestres.....	11

A. Les sols.....	11
B. Les végétaux.....	11
C. Les animaux.....	11
D. Alimentations.....	11
1.3.2. Les milieux aquatiques.....	12
1.4. Principale utilisation du mercure.....	12
1.4.1. En milieu professionnel.....	12
A. Le mercure inorganique.....	12
B. Le mercure organique.....	13
1.4.2. En population générale.....	13
1.5. Cycle biogéochimique du mercure.....	13

CHAPITRE N° 02: L'INTOXICATION AU MERCURE

2.1. Sources d'intoxication.....	16
2.1.1. Sources naturelles.....	16
2.1.2. Sources industrielles.....	16
2.2. Types d'intoxication.....	16
2.2.1. Intoxication chronique.....	16
2.2.2. Intoxication aiguë.....	16
2.3. Voies d'intoxication.....	17
2.3.1. Inhalation.....	17
2.3.2. Ingestion.....	17
2.3.3. Absorption percutanée.....	17
2.4. Le métabolisme et la Toxicocinétique du mercure.....	17
2.4.1. Le métabolisme du mercure.....	17
2.4.2. La toxicocinétique.....	18
2.4.2.1. Le mercure organique.....	18

A. L'absorption du mercure organique	18
B. Le Transport et La distribution du mercure organique.....	19
C. L'excrétion du mercure organique.....	19
2.4.2.2. Le Mercure inorganique	19
A. L'Absorption du mercure inorganique..... ;	19
B. Le Transport et la distribution du mercure inorganique.....	19
C. L'excrétion du mercure inorganique.....	20
2.5. Le mécanisme d'action du mercure.....	20
2.6. Symptomatologie de l'intoxication au mercure.....	21
2.6.1. L'intoxication au mercure métallique et à ses dérivés inorganiques.....	21
2.6.1.1. Intoxication aiguë.....	21
2.6.1.2. Intoxication chronique.....	22
2.6.2. Intoxication au mercure organique.....	25

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE N° 01 : MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Matériels.....	31
1.1. Matériel biologique et condition d'élevage.....	31
1.1.1. Animaux.....	31
1.1.2 Classification systématique des rats wistar.....	31
1.1.3. Condition d'élevage	31
1.2. Matériel chimique.....	32
1.2.1. Chlorure de mercure.....	32
1.2.2. Informations toxicologiques.....	32
1.2.3. Préparation de la dissolution.....	33
2. Méthodes.....	34
2.1. Répartition des lots des rats.....	35
2.2. Prise de poids des rats.....	35

2.3. Technique d'injection intra péritonéal.....	35
2.4. Sacrifice des rats.....	36
2.4.1. Prélèvement du sang.....	36
2.4.2. Prélèvement des organes et prise de poids.....	38
2.5. L'étude histologique et observation microscopique.....	39
2.6. Analyses statistiques.....	40

CHAPITRE N° 02 : RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. influence du traitement sur les variations du poids corporel.....	42
2. influence du traitement sur les variations du poids pondérales des organes (foie /poumon /reins/cerveau).....	43
3. influence du traitement sur les variations des paramètres biochimiques.....	44
4. influence du traitement sur les variations d'activité de quelque marqueur enzymatique....	47
5. influence du traitement sur les variations des paramètres lipidiques.....	48
6. influence du traitement sur les variations des paramètres hématologiques.....	48
7. influence du traitement sur les variations des paramètres histologiques.....	51
-au niveau du foie.....	51
-au niveau des reins.....	54
-au niveau des poumons.....	55
-au niveau de cerveau.....	56
CONCLUSION.....	60
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	61
ANNEXES.....	70

Résumé

Le mercure est un métal lourd important trouvé abondamment dans l'environnement, Le chlorure de mercure (HgCl_2), un sel mercuriel inorganique est hautement toxique, non seulement de manière aiguë, mais en tant que poison cumulatif.

L'objectif de ce travail s'intéresse essentiellement à étudier la toxicité chronique du mercure Hg chez les rats mâles de souche rats Wistars.

Les rats ont été répartis en deux groupes ; groupe témoin, groupe exposé au mercure (0,25 mg HgCl_2 /kg de poids corporel) pendant une durée de 35 jours.

Les paramètres suivants ont été mesuré ; poids relatifs des rats, poids absolu des organes, l'histologie des organes (reins - foie - poumons - cerveau) ,les Paramètres hématologiques(GR,CCMH,GB,TCMH, HbG, HCT ,VGM ,PLQ) et paramètres biochimique (ALT, AST ,Créa ,GLU, ,Urée, GGT, PAL , phosphore, protide ,TG Bio, Chol Bio).

Une augmentation non significative du poids corporelle chez le groupe intoxiqué au mercure ($225,18 \pm 17,85\text{g}$) par apport au groupe témoin.

Concernent le poids des organes, il a été noté une diminution du poids relatifs du cerveau, du foie et des poumons chez les rats exposés au mercure par rapport au groupe Témoin. Par contre le poids relatifs des reins a été augmenté chez le groupe intoxiqué.

En ce qui concerne les paramètres biochimiques, les résultats ont montré que le mercure a entraîné une augmentation du taux de glucose, d'urée, de gamma glutamyl transférase, Protéine total et l'albumine, de phosphatase alcaline, de triglycérides et de cholestérol, et une diminution de la concentration sérique en créatinine ,phosphore, l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase,et cholestérol totale chez les rats exposés au mercure par rapport aux témoins.

En ce qui concerne les coupes histologique, les résultats ont montré clairement des altérations au niveau de l'architecture des tissus étudiés en comparaison avec le témoin. Cette altération se caractérise par une nécrose Centro-lobulaire du parenchyme hépatique avec un infiltrat inflammatoire péri portal et une nécrose focale cortical de parenchyme rénal, avec une atrophie de quelques glomérules, Sur les poumons l'Hg décrit de pathognomonique d'une pneumonie interstitielle aiguë.

Et dans le cerveau montre une lésion parcourue d'un léger infiltrat inflammatoire. Donc cette lésion est la conséquence d'une Encéphalopathie hépatique surtout chronique.

On conclut que L'altération des paramètres (les globules blancs et les globules rouges) est un indicateur d'exposition précoce aux toxiques.

Une étude approfondie s'intéressant aux mécanismes de défense radicalaire par le dosage d'autres marqueurs du stress oxydatif est souhaitable avec l'étude de l'effet protecteur de quelques plantes médicinales.

Mots clé : Chlorure de mercure, intoxication, mâles, rats Wistar, rein, foie, poumon, cerveau

الملخص

الزئبق معدن ثقيل مهم يوجد بكثرة في البيئة، كلوريد الزئبق ($HgCl_2$)، ملح الزئبق غير العضوي شديد السمية، ليس فقط بشكل حاد، ولكن كسم تراكمي. الهدف من هذا العمل هو دراسة السمية المزمنة للزئبق في ذكور الجرذان من سلالة الفئران *Wistar*

تم تقسيم الفئران إلى مجموعتين. المجموعة الضابطة، المجموعة المعرضة للزئبق (0.25 مجم $HgCl_2$ / كجم من الجسم) لمدة 35 يومًا.

تم قياس المعلمات التالية؛ الأوزان النسبية للفئران وأوزان الأعضاء المطلقة وأنسجة الأعضاء (الكلية - الكبد - الرئتين - المخ) ومعايير الدم ($PLQ, HBG, VGM, HCT, TCMH, GB, CCMH, GR$)، والمعلومات البيوكيميائية ($ALT, AST, Créa, GLU, urée, GGT, PAL, phosphore, protide, TG Bio, Chol Bio$).

زيادة غير معنوية في وزن الجسم في المجموعة المصابة بالزئبق (225.18 ± 17.85 جم) مقارنة بالمجموعة الضابطة.

فيما يتعلق بأوزان الأعضاء، لوحظ انخفاض في الأوزان النسبية للدماغ، الكبد والرئتين في الفئران المعرضة للزئبق مقارنة بمجموعة التحكم. من ناحية أخرى، تم زيادة الأوزان النسبية للكلية في المجموعة السكرية.

فيما يتعلق بالمعايير البيوكيميائية، أظهرت النتائج أن الزئبق تسبب في حدوث زيادة مستويات الجلوكوز واليوريا وغاما غلوتاميل ترانسفيراز والبروتين الكلي والألبومين، الفوسفاتيز القلوي، والدهون الثلاثية، وانخفاض في تركيز المصل الكرياتينين، وحمض اليوليك، والفوسفور، والألانين أمينوترانسفيراز، وأسبارتات أمينوترانسفيراز، والكوليسترول الكلي في الفئران المعرضة للزئبق مقارنة بالضوابط.

فيما يتعلق بالأقسام النسيجية، أظهرت النتائج بوضوح تغيرات في بنية الأنسجة المدروسة بالمقارنة مع مجموعة التحكم. يتميز هذا التغيير بالنخر المئوي للحمية الكبدية مع ارتشاح التهابي محيطي ونخر قشري بؤري للحمية الكلوية، مع ضمور بعض الحبيبات اما بالنسبة للرئتين، يوصف الزئبق بأنه مسبب للالتهاب الرئوي الخلالي الحاد كما تظهر في الدماغ آفة مع ارتشاح التهابي طفيف. لذلك فإن هذه الآفة هي نتيجة اعتلال دماغي كبدي مزمن على وجه الخصوص.

استنتج أن المتغيرات المتغيرة (خلايا الدم البيضاء وخلايا الدم الحمراء) هي مؤشر على التعرض المبكر للمواد السامة.

من المستحسن إجراء دراسة متعمقة تركز على آليات الدفاع الجذرية عن طريق فحص علامات أخرى للإجهاد التأكسدي مع دراسة التأثير الوقائي لبعض النباتات الطبية.

الكلمات المفتاحية: كلوريد الزئبق، تسمم، ذكور، جرذان ويستار، كلية، كبد، رئة، دماغ.

Abstract

Mercury is an important heavy metal found abundantly in the environment, Mercury chloride (HgCl_2), an inorganic mercury salt is highly toxic, not only acutely, but as a cumulative poison. The objective of this work is mainly to study the chronic toxicity of mercury Hg in male rats of the Wistars rat strain.

The rats were divided into two groups; control group, group exposed to Mercury ($0.25 \text{ mg HgCl}_2 / \text{kg body}$) for a period of 35 days.

The following parameters were measured; relative weights of rats, absolute organ weights, organ histology (kidneys - liver - lungs - brain) and hematological parameters (GR, CCMH, GB, TCMH, HbG, HCT, VGM, PLQ). And biochemical parameters (ALT, AST, CRE, GLU, UREA UV, GGT, PAL, phosphore, protide, TG Bio, Chol Bio).

A non-significant increase in body weight in the mercury-poisoned group ($225.18 \pm 17.85\text{g}$) compared to the control group.

Regarding organ weights, a decrease in the relative weights of the brain, liver and lungs was noted in rats exposed to mercury compared to the Control group. On the other hand, the relative weights of the kidneys were increased in the intoxicated group.

Regarding the biochemical parameters, the results showed that the mercury caused an increased levels of glucose, urea, gamma glutamyl transferase, total protein and albumin, alkaline phosphatase, triglycerides and cholesterol, and a decrease in serum concentration of creatinine, uric acid, phosphorus, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total cholesterol and LDL cholesterol in rats exposed to mercury compared to controls.

Regarding the histological sections, the results clearly showed alterations in the architecture of the tissues studied in comparison with the control. This alteration is characterized by centilobular necrosis of the hepatic parenchyma with an inflammatory periportal infiltrate and focal cortical necrosis of the renal parenchyma, with atrophy of some glomeruli. In the lungs, Hg is described as pathognomonic of acute interstitial pneumonia. And in the brain shows a lesion with a slight inflammatory infiltrate. So this lesion is the consequence of a hepatic encephalopathy especially chronic.

It is concluded that altered parameters (white blood cells and red blood cells) is an indicator of early exposure to toxicants.

An in-depth study focusing on radical defense mechanisms by assaying other markers of oxidative stress is desirable with the study of the protective effect of some medicinal plants.

Keywords: Mercury chloride, poisoning, males, Wistar rats, kidney, liver, lung, brain

LISTE DES FIGURES

N°	Nom	Page
Figure 01	formule brute de mercure	6
Figure 02	tableau périodique des éléments	10
Figure 03	cycle biogéochimique conceptuel du mercure	14
Figure 04	Schéma résume le métabolisme du mercure dans l'organisme	18
Figure 05	les principales cibles touchées par le mercure chez L'homme	28
Figure 06	les étapes de préparation de solution-mère de chlorure de mercure	33
Figure 07	Schéma récapitulatif du protocole expérimental	34
Figure 08	technique d'injection (injection intra péritonéal)	35
Figure 09	Les points de repère pour une injection intra-péritonéale chez les rats	36
Figure 10	Anesthésie sous cloche par inhalation du chloroforme	36
Figure 11	prélèvement du sang par ponction cardiaque	37
Figure 12	le sang prélevé dans des tubes héparines	37
Figure 13	sérums récupéré dans des tubes Eppendorf	37
Figure 14	le sang prélevé dans des tubes EDTA	38
Figure 15	prélèvement des organes	38
Figure 16	pris de poids de chaque organe	39
Figure 17	observations microscopique des lames (microscope marque leica)	39
Figure 18	l'étude histologique des organes	40
Figure 19	L'évolution du poids corporel (g) chez lot témoin et le lot traité par Hg après 35jours de traitement	42
Figure20	Variation de poids relatif (g) du foie, du cerveau, des reins et des poumons chez le lot témoin et le lot traité Hg après 35jours de traitement	43
Figure21	Variation de la concentration de glucose chez le lot témoin et le lot traité par Hg après 35jours de traitement	44
Figure22	Variation de la concentration d'urée et créatinine chez le lot témoin et le lot traité par Hg après 35jours de traitement	44
Figure23	Variation de la concentration de gamma glutamyl transférase chez le lot témoin et le lot traité par Hg après 35jours de traitement	45
Figure24	Variation de la concentration d'albumine, protéines, et phosphore chez le lot témoin et le lot traité par Hg après 35jours de traitement	45
Figure25	Variation de l'activité enzymatique d'AST, ALT, PAL chez le lot témoin et le lot traité par Hg après 35jours de traitement	47
Figure26	Variation de la concentration de triglycérides et cholestérol chez le lot témoin et le lot traité par Hg après 35jours de traitement	48
Figure27	Variation de la concentration de nombre des globules blanc, des globules rouges, du taux moyens d'hémoglobine, du pourcentage d'hématocrite, de taux moyens du volume globulaire, la concentration corpusculaire moyen en hémoglobine la teneur globulaire en hémoglobine et les plaquettes chez le lot témoin et le lot traité par Hg après 35jours de traitement	50
Figure 28	structure histologique de parenchyme hépatique normal de rat témoin	51
Figure 29	structures histologiques du foie de rats intoxiqués à 0.25 kg/mg montrant différents types des lésions	53
Figure 30	Coupe histologique Parenchyme rénal normal de rat témoin	54
Figure 31	structure histologique de rat traité par Hg montrant d'Hémorragie Focal interstitielle minime avec des tubes rénaux plus moins délattées. Parcours d'un léger infiltrat inflammatoire	54

<i>Figure32</i>	Nécrose focale cortical de parenchyme rénal, avec une atrophie de quelque glomérule	55
<i>Figure 33</i>	structures histologiques de parenchyme pulmonaire normal de rat témoin	55
<i>Figure34</i>	structure histologique de parenchyme pulmonaire de rat traité par Hg	56
<i>Figure 35</i>	Structure histologique de rat traité par Hg montrant d'hyperplasie de cellules pulmonaire parcourus d'un infiltrat inflammatoire	56
<i>Figure 36</i>	Structure histologique de parenchyme cérébrale normal de rat témoin	57
<i>Figure 37</i>	structure histologique de parenchyme cérébrale et cérébelleux normal de rat témoin	57
<i>Figure 38</i>	structures histologiques de rat traité par Hg montrant parenchyme cérébrale : Astrocytes de type II : noyaux pâles et élargis avec un bord de chromatine et parfois des nucléoles proéminents	57
<i>Figure 39</i>	Aspect histopathologique d'une encéphalopathie hépatique	58
<i>Figure40</i>	Étiquette d'aliment complet (granulés)	71
<i>Figure41</i>	Rat mâle, vue ventrale, externe.	71
<i>Figure42</i>	Vue ventrale des organes de la cavité du rat	71
<i>Figure43</i>	Système urinaire et système reproducteur du rat (L'appareil uro génital du rat mâle)	72
<i>Figure44</i>	Vue ventrale des organes de la cavité thoracique du rat	72
<i>Figure45</i>	Système nerveux du rat	72

LISTE DES TABLEAUX

<i>N°</i>	<i>Nom</i>	<i>Page</i>
<i>Tableau 01</i>	Le mercure et les principaux composés mercuriels	<i>7</i>
<i>Tableau 02</i>	Les Propriétés physico-chimiques du mercure	<i>9</i>
<i>Tableau 03</i>	Teneurs en mercure dans quelques aliments	<i>12</i>
<i>Tableau 04</i>	Technique de déshydratation (inclusion)	<i>73</i>
<i>Tableau 05</i>	Coloration « Hématoxyline Eosine »	<i>74</i>

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SYMBOLES ET SIGNES

ATP: Adénosine triphosphate

ATPase: enzyme adenosine triphosphatase

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CH₃Hg : methylmercure

CIRC : Centre internationale de recherche sur le cancer

COOH : groupement carboxyl

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

C°: degré celsius

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CH₃Hg⁺ : methylmercure

DiMeHg: dimethylmercure

ETHg : Ethylmercure

EDTA: Ethylenediaminetetracetic acid

GSH : glutathion

G.mol⁻¹ : gramme par mole

g/cm³ : gramme par centimètre cube

GTP: Guanosine triphosphate

H₂O₂ : peroxydes d'hydrogène

Hg : mercure

Hg⁺² : ion mercurique

Hg⁺⁺ : ion mercurique

Hg[°] : mercure métallique

HgCl : chlorure de mercure

HgCl₂ : dichlorure de mercure

HgOCl₂ : dichlorure de mercure

Hgs : sulfure de mercure cinabre

H&e : l'hématoxyline et l'éosine

Kg.mol⁻¹ : kilogramme par mole

MeHg : méthylmercure

MT : métallothionéine

mg.m⁻³ : milligramme par cubic mètre

mg.L⁻¹ : milligramme par litre

NAG : N-acétyl-β-D-glucosaminidase

Nacl : Le chlorure de sodium

N.m⁻¹ : Neutron mètre

nm : nanomètre

OMS : l'Organisation mondiale de santé

pH : Potentiel d'hydrogène

Ppm : partie par million

Pa : pression de vapeur

SNV : Système nerveux central

SNC: Société en nom collectif

T : Témoin

TCMH : La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

UNEP : United Nation Environment Programme

UGM : Université Gadjah Mada

Ug / j : microgramme par joule

Introduction Générale

Introduction générale

Les problèmes posés par la dispersion de polluants dans l'environnement ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique depuis maintenant de nombreuses décennies. La prise de conscience de la nécessité de préserver l'écosystème terrestres et aquatiques a ainsi fait émerger certaines questions notamment celles du devenir de ces polluants dans l'environnement ainsi que de leurs effets sur les communautés animales et végétales.

Parmi les contaminants majeurs de l'environnement, **les métaux lourds** posent de sérieux problèmes écologiques, tant par le caractère ubiquiste de leur présence au sein de la biosphère que par leur forte rémanence et leur toxicité élevée [01] [02]

Aujourd'hui la pollution par les métaux lourds, dans les pays développés et en voie de développement, est un problème majeur pour le XXIème siècle.

Le mercure est un métal lourd largement utilisé dans les activités métallurgiques dès l'antiquité et redécouvert au moment de la révolution industrielle. Les sources d'exposition au mercure sont nombreuses : les sources d'exposition non professionnelle (l'air, les aliments, l'eau potable) et professionnelle, c'est d'abord l'existence d'intoxications massives chez les travailleurs professionnellement exposés au mercure qui a attiré l'attention sur les effets délétères de ce toxique sur l'organisme humain et sur les conséquences organiques graves [03]. Le mercure pénètre essentiellement dans l'organisme par voie digestive et pulmonaire. Le mercure est d'abord transporté par le sang ou l'on peut le doser facilement. Il s'accumule principalement dans le foie, les reins, les poumons et le cerveau [04].

La toxicité des vapeurs de mercure est connue depuis l'Antiquité et l'hydrargyrisme fait l'objet depuis 1919 d'un tableau de maladie professionnelle. La diminution de moitié depuis 1980 de la consommation mondiale de mercure et les efforts portés sur la prévention, notamment en milieu professionnel, font que l'intoxication mercurielle grave revêt un caractère exceptionnel. Cependant, les niveaux de mercure rejetés dans l'environnement ont considérablement augmenté depuis le début de l'avènement de l'industrie, avec notamment une intoxication au méthylmercure (MeHg) possible par voie alimentaire. Il persiste une exposition humaine sous-estimée, pas seulement professionnelle, mais aussi extraprofessionnelle, notamment alimentaire lors de la consommation de poissons, et dans une moindre mesure par les amalgames dentaires et certains vaccins contenant du mercure. Les niveaux d'exposition sont certes plus faibles, mais l'impact sur la santé est discuté et pousse à prendre sur un plan national et mondial des mesures pour réduire les rejets et limiter les utilisations du mercure dans les produits ou procédés [05].

Selon le Règlement sur les matières dangereuses, une matière est considérée comme dangereuse si la concentration de mercure dans le lixiviat d'une matière solide ou dans la matière liquide est supérieure à 0,1 mg/l Hg. Selon le Règlement sur les déchets solides et le Règlement sur les

fabriques de pâtes et papiers, la concentration de mercure dans les eaux de lixiviation ne doit pas excéder 0,001 mg/l et 0,05 mg/l respectivement [06].

L'étude a été réalisée pour vise à évaluer l'effet causée par une seule dose de mercure Hg chez des rats mâles de souche WISTAR sur la variation des paramètres biochimiques et histologiques.

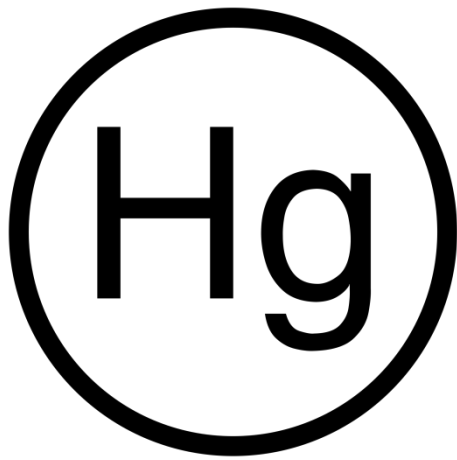
La première partie du travail a été consacrée à l'étude bibliographique composée de deux chapitres : en premier lieu nous présentons la généralité sur le mercure (*chapitre 1*) Tandis que le *chapitre 2* concerne l'intoxication au mercure.

La deuxième partie présente l'étude expérimentale qui comporte *Chapitre 1* qui présente le matériel et méthodes, il permet en particulier de détailler les méthodes utilisées dans notre mémoire.

Et Finalement, le *Chapitre 2* concerne les résultats et discussion. En dernier lieu, une conclusion générale pour ce travail.



***Synthèse
Bibliographique***



Chapitre 01

Généralité sur le mercure

1.1. Définition

Le mercure est un métal blanc argenté, brillant, très dense et très mobile, classé dans les métaux lourds, ne possédant aucun rôle physiologique. C'est le seul métal liquide à température ambiante, ce qui lui a valu son symbole (Hg) du mot grec latinisé hydrargyrum (argent liquide) [07].

Le mercure n'est pas un métal indispensable pour la vie de l'espèce humaine. Il fait partie de la catégorie des métaux lourds. Il est classé comme élément très dangereux pour l'homme et les écosystèmes [08].

Il existe sous une large variété de formes physiques et chimiques (le mercure élémentaire métallique, les sels mercuriels inorganiques avec les degrés d'oxydation 0, I ou II et le mercure organométallique avec les degrés d'oxydation I ou II.), chacune avec ses organes cibles et ses caractéristiques uniques cytotoxiques [09] (Figure 1, Tableau 1).

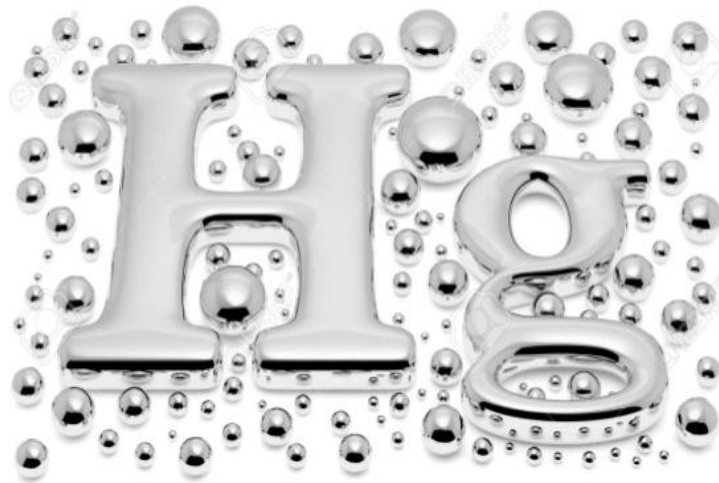


Figure 01 : formule brute de mercure

Tableau 01 : Le mercure et les principaux composés mercuriels [08]

Termes	Autres termes	Définition	Symbole - formule	Exemples
Mercure élémentaire	État fondamental du mercure	Mercure de valence 0	Hg ⁰ ou Hg(0)	
Mercure divalent	Ions mercurique libres	Mercure de valence 2	Hg ⁺² ou Hg (II)	
Composé mercureux	Sel, éléments, produit mercureux	Composé mercuriel de valence 1	Hg (I)	HgCl ou HgCl ₂ Calomel
Composé mercurique	Sel, élément produit mercurique	Composés mercuriels de valence 2	Hg (II)	Hg (OH) ₂ , HgCl ⁺ , HgCl ₂ (CH ₃) ₂ Hg
Composé organique du mercure	Mercure organique ou organo-métallique ou organo-mercuriel	Le composé possède, au moins, du mercure et un élément organique	Hg (II)	CH ₃ Hg ⁺ , (CH ₃) ₂ Hg, CH ₃ HgCl, complexes humiques
-Dérivé Mercuriel méthylé	Mercure méthylé	Le composé possède, au moins, du mercure et un groupe méthyle (CH ₃)	Hg (II)	CH ₃ Hg ⁺ , (MMHg), CH ₃ HgCl, CH ₃ HgOH
-Dérivé mercuriel diméthylé	Mercure diméthylé Dérivés alkylés	Le composé possède, au moins, du mercure et un groupe diméthyle (CH ₃) ₂	Hg (II)	(CH ₃) ₂ Hg ,(MDHg)
- Méthylmercure MeHg	Monométhylmercure MMHg	CH ₃ Hg	Hg (II)	CH ₃ Hg
	N.B : le terme aux	méthylmercure Dérivés	peut mercuriels	être généralisé méthylés
Composé inorganique du mercure	Complexe, sel, mercure inorganique	Le composé possède, au moins, du mercure et un élément inorganique	Hg (II)	HgS, HgCl ⁺ , HgCl ₂ , HgOH ⁺ , HgOH ₂

1.2. Les propriétés de mercure

1.2.1. Structure électronique, configuration de l'état fondamental

La configuration électronique de l'état fondamental : $(1s)^2(2s)^2(2p)^6(3s)^2(3p)^6(3d)^{10}(4s)^2(4p)^6(4d)^{10}(4f)^{14}(5s)^2(5p)^6(5d)^{10}(6s)^2$.

1.2.2. Place dans la classification périodique

Le mercure appartient au bloc des éléments d, colonne 10 (nd^{10}) et à la 6^{ème} période.

1.2.3. Abondance dans la nature

Sur Terre, l'abondance du mercure est de 0,05 ppm dans la croûte terrestre.

1.2.4. Principaux composés

Le cinabre HgS pigment vermillon, l'oxyde de mercure Hg^O , composés organométalliques : (méthylmercure ...). Il existe aussi à l'état natif (petites gouttes de mercure dans les roches).

1.2.5. Propriétés chimiques

La structure électronique des derniers niveaux d'énergie de l'atome de mercure $(5d)^{10}(6s)^2$ indique des niveaux complets, ce qui explique la grande stabilité observée. Beaucoup de métaux forment des amalgames avec le mercure. D'où son utilisation comme cathode en électrochimie (polarographie notamment).

1.2.6. Principaux degrés d'oxydation

Le mercure comporte deux degrés d'oxydation (I) et (II) correspondant au départ des électrons du niveau 6s. Le degré d'oxydation (I) correspond à une dimérisation du composé mercurieux, qui contient deux atomes de mercure liés. Ainsi pour le chlorure mercurieux Hg_2Cl_2 : Cl-Hg-Hg-Cl.

1.2.7. Propriétés atomiques et isotopes

Le mercure possède 7 isotopes stables ^{196}Hg (0,2% des atomes), ^{198}Hg (10,1%), ^{199}Hg (17,0%), ^{200}Hg (23,1%), ^{201}Hg (13,2%), ^{202}Hg (29,6%), ^{204}Hg (6,8%)

1.2.8. Principales propriétés physicochimiques

Les données sur les énergies d'ionisation, l'électronégativité, la nature des liaisons figurent dans les adresses données dans la sitographie. C'est le seul métal liquide dans les conditions normales. Grande densité : utilisation dans les baromètres d'hier. Grand coefficient de dilatation : utilisation dans les thermomètres ... [10]

Tableau 02 : les Propriétés physico-chimiques du mercure [11].

Paramètre	Type de composé	Valeur
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	Elémentaire	1 ppm = 8,34 mg.m-3 1 mg.m-3 = 0,120 ppm
	inorganique : HgCl ₂ Hg ₂ Cl ₂	non concerné non concerné
	Organique : CH ₃ HgCl	1 ppm = 10,44 mg.m-3 1 mg.m-3 = 0,096 ppm
Masse molaire g. mol ⁻¹)	Elémentaire	200,59
	inorganique : HgCl ₂ Hg ₂ Cl ₂	271,52 472,09
	Organique : CH ₃ HgCl	251,1
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	Elémentaire	356,7 °C
	inorganique : HgCl ₂ Hg ₂ Cl ₂	302 °C 384 °C
	Organique : CH ₃ HgCl	non disponible
Pression de vapeur (Pa)	Elémentaire	0,17 à 20 °C
	inorganique : HgCl ₂ Hg ₂ Cl ₂	0,009 à 20 °C non disponible
	organique : CH ₃ HgCl	1,8 à 25 °C
Densité -vapeur (par rapport à l'air) -liquide	Elémentaire	13,546 à 20 °C
	inorganique : HgCl ₂ Hg ₂ Cl ₂	5,4 à 20 °C 7,07 à 20 °C
	Organique : CH ₃ HgCl	4,06 à 25 °C
Solubilité (mg. L ⁻¹) dans l'eau	Elémentaire	56,7.10 ⁻³ à 20 °C
	inorganique : HgCl ₂ organique : CH ₃ HgCl	69 000 à 20 °C 6 000 à 25 °C
	Elémentaire	485.10 ⁻³ à 25 °C
Tension superficielle (N. m ⁻¹)	Inorganique HgCl ₂	non concerné
	organique : CH ₃ HgCl	non concerné

1.2.9. Principales Propriétés physiques

Numéro atomique : **80**

Masse atomique : **200,59 g.mol⁻¹**

Electronégativité de Pauling : **1,9**

Masse volumique : **13,59 g/cm³ à 25°C**

Température de Fusion : - 38,9 °C

Température d'ébullition : 356,6 °C

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

Rayon ionique : 0,11 nm (+2)

Isotopes : 38

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

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

Énergie de deuxième ionisation : 1796 kJ.mol⁻¹

Énergie de troisième ionisation : 3294 kJ.mol⁻¹

Potentiel standard : + 0,854 V (Hg** / Hg)... [12]

MERCURY
Hg
80

Periodic Table of the Elements

1 1A H Hydrogen 1.008	2 2A He Helium 4.003																	18 VIIIA He Helium 4.003																
3 Li Lithium 6.941	4 Be Beryllium 9.012																	10 Ne Neon 20.180																
11 Na Sodium 22.990	12 Mg Magnesium 24.305	13 Al Aluminium 26.982	14 Si Silicon 28.086	15 P Phosphorus 30.974	16 S Sulfur 32.06	17 Cl Chlorine 35.453	18 Ar Argon 39.948																	10 Ne Neon 20.180										
19 K Potassium 39.098	20 Ca Calcium 40.078	21 Sc Scandium 44.956	22 Ti Titanium 47.887	23 V Vanadium 50.942	24 Cr Chromium 51.996	25 Mn Manganese 54.938	26 Fe Iron 55.845	27 Co Cobalt 58.933	28 Ni Nickel 58.693	29 Cu Copper 63.546	30 Zn Zinc 65.38	31 Ga Gallium 69.723	32 Ge Germanium 72.631	33 As Arsenic 74.922	34 Se Selenium 78.971	35 Br Bromine 79.904	36 Kr Krypton 83.798																	36 Kr Krypton 83.798
37 Rb Rubidium 85.468	38 Sr Strontium 87.62	39 Y Yttrium 88.906	40 Zr Zirconium 91.224	41 Nb Niobium 92.906	42 Mo Molybdenum 95.95	43 Tc Technetium 98.907	44 Ru Ruthenium 101.07	45 Rh Rhodium 101.07	46 Pd Palladium 106.42	47 Ag Silver 107.868	48 Cd Cadmium 112.414	49 In Indium 114.818	50 Sn Tin 118.711	51 Sb Antimony 121.760	52 Te Tellurium 127.6	53 I Iodine 126.905	54 Xe Xenon 131.294																	54 Xe Xenon 131.294
55 Cs Cesium 132.905	56 Ba Barium 137.328	57-71 Lanthanide Series La Lanthanum 138.905	72 Hf Hafnium 178.49	73 Ta Tantalum 180.948	74 W Tungsten 183.84	75 Re Rhenium 186.207	76 Os Osmium 190.23	77 Ir Iridium 192.222	78 Pt Platinum 195.085	79 Au Gold 196.967	80 Hg Mercury 200.59	81 Tl Thallium 204.383	82 Pb Lead 207.2	83 Bi Bismuth 208.980	84 Po Polonium (209)	85 At Astatine (210)	86 Rn Radon 222.018																	86 Rn Radon 222.018
87 Fr Francium 223.021	88 Ra Radium 226.025	89-103 Actinide Series 89 Ac Actinium 227.028	104 Rf Rutherfordium 261	105 Db Dubnium 262	106 Sg Seaborgium 263	107 Bh Bohrium 264	108 Hs Hassium 265	109 Mt Meitnerium 266	110 Ds Darmstadtium 267	111 Rg Roentgenium 268	112 Cn Copernicium 269	113 Nh Nihonium 270	114 Fl Flerovium 271	115 Mc Moscovium 272	116 Lv Livermorium 273	117 Ts Tennessine 274	118 Og Oganesson 276																	118 Og Oganesson 276
																		67 Ho Holmium 164.930	68 Er Erbium 167.259	69 Tm Thulium 168.934	70 Yb Ytterbium 173.055	71 Lu Lutetium 174.967												
																		96 Cm Curium 247.070	97 Bk Berkelium 247.070	98 Cf Californium 251.080	99 Es Einsteinium 252.083	100 Fm Fermium 257.095	101 Md Mendelevium 258.1	102 No Nobelium 259.101	103 Lr Lawrencium 262									

Figure 02 : tableau périodique des éléments [12]

1.3. Mobilité et biodisponibilité du mercure

Le mercure sous forme de vapeur est très mobile dans l'air, et reste pour partie mobile dans le sol et les sédiments. Il l'est plus ou moins selon la température et le type de sol (il l'est moins en présence de complexes argilo-humiques et plus dans les sols acides et lessivables). Il n'est ni dégradé ni biodégradable. [12]

1.3.1. Les milieux terrestres

A. Les sols

L'enrichissement en mercure des sols peut être d'origine naturelle, du fait de la pédogenèse. Il est fortement lié de la roche mère et aux conditions de milieu, la présence de Hg dans les sols peut également être liée dans les zones boisées à la chute des feuilles pour plus de 50 L'Hg est faiblement mobile dans les sols, il y est rapidement immobilisé par réaction avec les oxydes métalliques. Une partie de l'Hg présent dans les sols est éliminée par volatilisation notamment après réduction microbienne d'Hg²⁺ en Hg⁰, qui serait le processus biologique dominant de la chimie de l'Hg dans les sols [13].

B. Les végétaux

L'accumulation du mercure dans les plantes via les racines augmentant avec la concentration du sol sous-jacent, se caractérise par une cinétique rapide. Chez les plantes supérieures la translocation du Hg est faible) bien qu'elle semble favorisée par des concentrations élevées. Ainsi, la contamination du feuillage des arbres provient du mercure atmosphérique. Chez les plantes supérieures l'exposition au Hg peut affecter la photosynthèse les échanges d'eau et les membranes cellulaires, pour des concentrations atmosphériques [14].

C. Les animaux

Un transfert significatif de mercure a été opéré pour les volailles et autres animaux d'élevage nourris avec des farines de poisson. Dans la région de l'Amazonie, du bétail abreuvé par de l'eau contaminée présentait des concentrations doubles de celles des témoins. Concernant la faune sauvage, une forte dépendance saisonnière peut apparaître dans les concentrations en mercure, en fonction de la variation du régime alimentaire et notamment de la consommation de champignons [15].

D. Alimentation

L'absorption du mercure véhiculé par l'air ou par l'eau est relativement faible par rapport à son absorption par la nourriture. Sans prendre leur source en considération, les pollutions locales par le mercure sont importantes, car il s'accumule dans la chaîne alimentaire aussi bien dans les sols que dans les milieux aquatiques. Dans les sols, les facteurs de bioaccumulation se situent aux environs de 2...3. Dans l'eau ces facteurs sont bien supérieurs, et donc les risques d'intoxication également : les poissons, les crustacés et les mollusques comme les moules ou les crabes constituent la source principale de nourriture pour de nombreuses personnes. Les concentrations de mercure les plus élevées dans les aliments sont trouvées dans les poissons d'eau douce et de mer [16] (tableau 3).

Tableau 03 : Teneurs en mercure dans quelques aliments [17].

Aliments, Groupe d'aliments	Teneur moyenne en Hg (en mg /kg ou en mg/L)
Œufs de poule	0,011
Viande de bœuf / veau	0,003
Foie de veau / bœuf	0,015
Poisson d'eau douce	0,257
Poisson de mer	0,128
Légumes verts	0,004
Fruits à pépin	0,002
Fruits à noyau	0,001
Céréales	0,004
Pomme de terre	0,006
Eau potable	0,0003
Lait	0,009
Rognons de bœuf	0,077
Rognons de veau	0,014

1.3.2. Les milieux aquatiques

Dans les biotopes aquatique le mercure se trouve majoritairement sous forme inorganique (Hg (OH) 2, HgCl₂, HgOCI) ; le mercure organique ne représente que quelques pourcents du Hg total [18].

1.4. Principale utilisation du mercure

1.4.1. En milieu professionnel

A. Le mercure inorganique

Le mercure métal a trois grands domaines d'application :

- **Dans l'industrie électrique** comme constituant des piles, fabrication des lampes à vapeurs de mercure, de redresseurs de courant ou de minuterie, instruments de contrôle industriel.
- **Dans l'industrie chimique**, il sert de cathode lors de la production par électrolyse de chlore (eau de javel) et de soude caustique.
- **Dans la fabrication d'appareils scientifiques de précisions** (baromètres, manomètres, densimètres, aéromètres, pompes à mercure, thermomètres).

Il sert également à la préparation de nombreux amalgames, notamment dentaires, à la réalisation de miroir ou de dorure, et à la récupération de métaux précieux (Or).

Les dérivés minéraux du mercure trouvent de nombreux usages , notamment comme composants de piles sèches interdites dans l'UE ou électrolytes pour accumulateurs , dans l'industrie chimique comme catalyseur en synthèse organique (Hgcl₂ est utilisé comme

catalyseur pour la fabrication de certaines matières plastiques) ou agent d'électrolyse , la fabrication de différents composés du mercure et la préparation de dérivés organomercuriels . Ils sont aussi employés comme pigments, dans les poudres détonantes des feux d'artifice, comme antiseptiques ou dans les crèmes et savons antiacnéiques ou éclaircissants cutanés [19] .

B. Le mercure organique

Les dérivés organiques ont été surtout employés comme antifongique dans le papier et les peintures latex, comme algicide et insecticide, ou comme antiseptique et dans les vaccins (thiomersal). Leur emploi dans les algicides et les produits phytosanitaires est interdit dans l'UE.

L'utilisation des composés organomercuriels pour les enrobages de semence et leur emploi dans la fabrication des peintures où ils jouaient un rôle fongicide sont interdits en Europe depuis le début des années 1990.

1.4.2. En population générale

L'apport de mercure est principalement alimentaire par consommation de poissons, en moyenne 2 à 20mg / j avec des variations inter - individuelles.

Les vapeurs de mercure et le relargage de mercure métal et de mercure inorganique par les amalgames dentaires représentent une source d'exposition jugée comme relativement faible, généralement inférieure à 5 ug / j pour le mercure inorganique [20]. Cet apport peut être augmenté par la mastication de chewing-gum et le bruxisme chez les porteurs d'amalgames [21]. Dans l'air ambiant, le mercure se trouve principalement sous forme élémentaire et résulte de l'émission du métal à partir des sources anthropiques, mais aussi industrielles. Le MeHg présent dans l'environnement résulte de la méthylation du mercure inorganique. Le mercure provenant principalement de sources de combustion, telles que des centrales électriques au charbon et des incinérateurs d'ordures, se dépose dans des lacs et cours d'eau où il est transformé en MeHg par des bactéries sédimentaires. Ce dernier possède la capacité de s'accumuler dans les organismes (bioaccumulation) et de se concentrer tout au long des chaînes alimentaires (bioamplification), en particulier dans la chaîne alimentaire aquatique les poissons (surtout les truites, brochets et perches d'eau douce), et mammifères marins prédateurs (requins, grands thons et espadons d'eau de mer) [22]. Plus un poisson se situe à un niveau élevé de la chaîne alimentaire, plus il a tendance à avoir un taux élevé de mercure [05].

1.5. Cycle biogéochimique du mercure

Les cheminements dans l'environnement et les transformations naturelles du mercure sont très complexes et dépendent fortement des conditions locales. Pour évaluer l'évolution du mercure dans l'environnement et les répercussions des émissions anthropiques, les chercheurs doivent examiner une série d'interactions biogéochimiques qui ont une incidence sur les différents états physiques du mercure et sur ses formes chimiques.

L'évaporation, à température modérée, du mercure élémentaire (métal) provenant de sources naturelles ou anthropiques, entraîne sa circulation dans l'atmosphère dans tous les points du globe, avec une durée de résidence estimée à une année en moyenne. Il est reprecipité sur la surface terrestre par les pluies sous une forme oxydée et soluble dans l'eau. C'est là qu'intervient le processus de méthylation par les micro-organismes aquatiques, et la production du méthylmercure (MeHg) est particulièrement favorisée par des conditions de température élevées et de dégradation de la matière organique, comme on les rencontre dans les régions tropicales. En raison du phénomène de bioamplification, la concentration de MeHg augmente le long de la chaîne alimentaire et est particulièrement élevée dans la chair des poissons carnivores (thon, requin), en moyenne 10 fois plus élevée que chez les poissons herbivores et de 10 000 à 100 000 fois plus que la concentration dans l'eau. Il n'y a pas de mode de 9 préparations ou de cuisson qui permette de diminuer la concentration de mercure dans le poisson [23] (Figure 03).

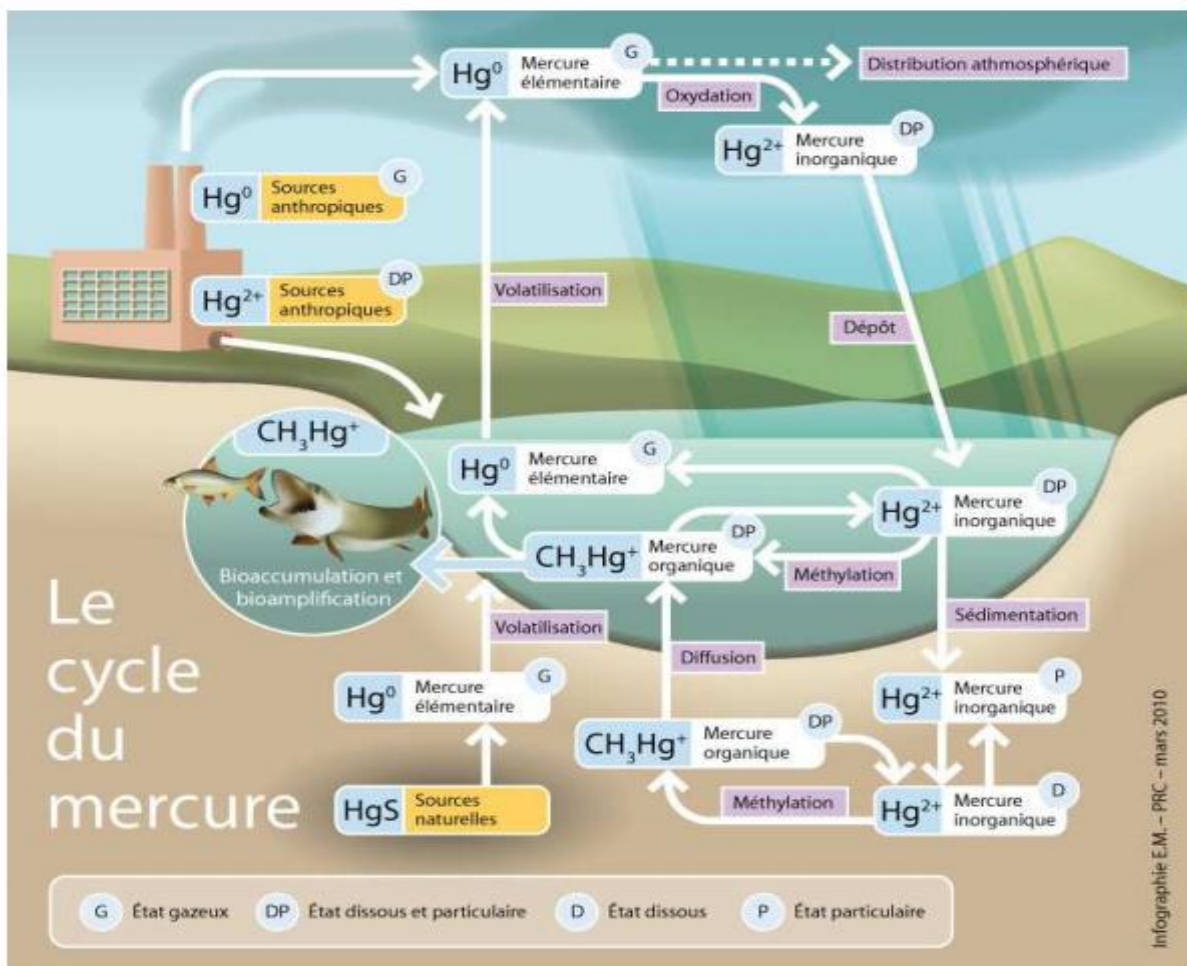


Figure 03 : cycle biogéochimique conceptuel du mercure [24].



Chapitre 02

L'intoxication au mercure

2.1. Sources d'intoxication

2.1.1. Sources naturelles

Quel que soit la forme chimique du mercure qui se trouve dans la nature, il est émis à partir d'un éventail de sources naturelles comme les volcans, les sols, les conduits volcaniques sous-marins, les zones géologiques riches en mercure ainsi que les eaux douces et les océans, les plantes, les feux de forêt, les cristaux de sel marin et la poussière météorique [25].

2.1.2. Sources industrielles

Le mercure est largement utilisé dans l'industrie, les produits chimiques, les peintures, divers objets, des pesticides et des fongicides, etc. Indépendamment du fait que de nombreux biens de consommation renferment des quantités dangereuses de mercure, les usines de production de sonde caustique et de chlore utilisant une cellule de mercure constituent une source importante d'exposition professionnelle et parfois de pollution des cours d'eau par le mercure [26].

2.2. Types d'intoxication

Il existe trois types d'intoxication, selon la durée de l'exposition et la dose administrée.

2.2.1. Intoxication chronique : L'intoxication chronique par le mercure débute généralement de façon insidieuse, ce qui rend difficile sa détection précoce. Il peut en résulter une altération irréversible des fonctions vitales après administration périodique et répétée de la substance sur une période de plusieurs mois et peut durer la vie entière [27].

2.2.2. Intoxication aigüe : elle est exceptionnelle dans l'industrie elle peut cependant survenir par inhalation de vapeur de mercure, est le plus souvent la conséquence d'une ingestion accidentelle ou volontaire de mercure dans un délai de quelques minutes à quatorze jours (par exemple : ingestion accidentelle ou dans un but de suicide de HgCl_2). Il peut en résulter une altération irréversible des fonctions vitales après l'administration de la substance, une grave inflammation du tractus gastro-intestinal, suivie rapidement par une insuffisance rénale due à la nécrose du tube contourné proximal [27].

2.2.3. Intoxication subaigüe : elle peut survenir dans l'industrie chez les travailleurs qui nettoient les cheminées et les fours des usines de traitement du minerai de mercure. Comme l'air est saturé par les vapeurs de mercure, il existe un risque élevé d'intoxication subaigüe lorsque les mesures de protection ne sont pas observées. Elle se caractérise surtout par des symptômes respiratoires (toux, irritation bronchique), gastro-intestinaux (vomissements, diarrhées), des douleurs gingivales, des ulcères dans la bouche et parfois de la protéinurie. Un exanthème a aussi été rapporté [28].

2.3. Voies d'intoxication

Selon la source d'exposition et la forme chimique du mercure, on distingue trois voies d'intoxication

2.3.1. Inhalation

Les vapeurs provenant du mercure (mercure métal) ou du diméthylmercure, grâce à leur liposolubilité, diffusent facilement à travers la membrane des alvéoles pulmonaires et passent dans le sang : l'absorption est d'environ 80% [29].

Il semble qu'une partie des vapeurs peut traverser la cavité nasale et remonter jusqu'aux bulbes olfactifs, puis gagner le système nerveux central (cerveau, hypothalamus, et surtout hypophyse) par migration axonale [30].

2.3.2. Ingestion

L'absorption après ingestion du cation méthylmercure est de 90% à 100% au niveau du tractus intestinal [31].

Une partie des vapeurs est avalée et absorbée par le tractus gastro-intestinal, mais cette absorption digestive est très faible : moins de 0,01 [32].

L'absorption digestive des ions mercuriques est d'environ 5 à 10% [33].

2.3.3. Absorption percutanée

Certains composés organomercuriques ainsi que le mercure métallique peuvent traverser la peau mais les accidents sont plus rares. Ainsi une chimiste américaine est morte en 1996 après absorption à travers un gant en latex et la peau de quelques gouttes de diméthylmercure. [34].

2.4. Le métabolisme et la Toxicocinétique du mercure

2.4.1. Le métabolisme du mercure

Le mercure se trouve en sous trois cas : vapeurs de mercure Hg^0 , ions mercuriques Hg^{+2} qui sont libre ou liés au moyen de bactéries du tube digestif, ils se transforment en CH_3Hg^+ . Ce qui concerne Hg^0 il entre dans l'organisme, quel que soit par l'inhalation ou bien par l'ingestion en sachant que le pourcentage du Hg^0 qui est entré déjà dans l'organisme est 100% ce pourcentage est partagé en sous deux causalités : le premier taux est 20% qui subit une exhalation, la partie qui reste lui-même sera partagé en deux situations la première entre dans la cellule et se transforme en Hg^{+2} grâce à l'enzyme qui s'appelle la catalase. A propre de Hg^{+2} à partir de 5% à 10% il pénètre vers l'organisme par l'ingestion et puis une partie entre dans la cellule, partie fait l'excrétion dans les selles (bile) et l'autre partie fait l'excrétion urinaire, cette opération dure demi-vie de 50 à 100 jours [35].

CH_3Hg^+ : pénètre l'organisme par l'ingestion, il contient 90% du Hg^{+2} , le reste pénètre la cellule directement, une partie fait l'excrétion des déchets durs, partie

excréte dans l'appareil urinaire par le cycle entéro-hépatique et va revenir à la cellule. Dans la cellule CH_3Hg^+ et Hg^{+2} se fixe aux fonctions de thiolates des protéines et subi une rétention puis l'excrétion (**figure 04**).

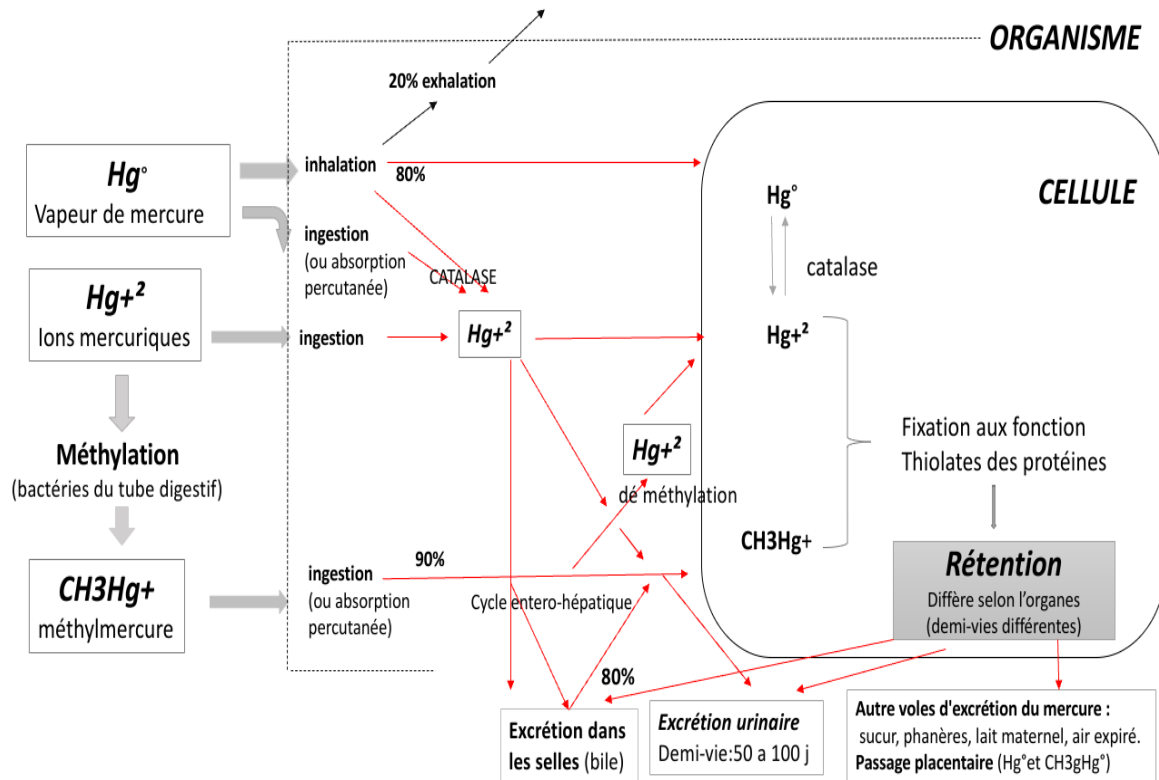


Figure 04 : Schéma récapitulatif de métabolisme du mercure dans l'organisme [35].

2.4.2. La toxicocinétique :

L'absorption, la distribution et le stockage du mercure dans l'organisme sont liés à l'espèce chimique en cause et aux propriétés physicochimiques des composés, en particulier de leur solubilité. On différencie pour cette raison le devenir du mercure chez l'homme pour les différents composés : le mercure , inorganique et le mercure organique [07].

2.4.2.1. Le mercure organique

A. L'absorption du mercure organique

Trois voies d'absorption du mercure organique sont possibles (pulmonaire, cutanée et digestive), En milieu professionnel, l'absorption pulmonaire est de l'ordre de 60% et est la plus fréquente surtout vis-à-vis des dérivés alkylés les plus volatils, il passe facilement

la barrière cutanée. En population générale, l'exposition au mercure organique est principalement digestive par exemple d'aliments contaminés (poissons) [18] [36].

B. Le transport et La distribution du mercure organique

Dans la circulation sanguine, le mercure organique se fixe principalement sur les groupements thiol des globules rouges ou forme un complexe hydrosoluble en se fixant sur les groupements thiol d'un ligand [19].

le méthyle de mercure passe facilement la barrière hémato encéphalique par le biais d'un transport actif [37] et une fois dans le cerveau devient moins échangeable que dans les autres organes [12]. Dans le système nerveux central (SNC), le mercure se localise dans la substance grise [17].

C. L'excrétion du mercure organique

L'élimination du mercure organique est principalement biliaire. Il subit dans l'intestin un cycle entéro-hépatique avec réabsorption portale. Cette excrétion peut être stimulée par l'administration de résines thiolées fixant le mercure [19].

2.4.2.2. Le mercure inorganique

A. L'Absorption du mercure inorganique

Sous forme de vapeur, le mercure élémentaire est rapidement et essentiellement absorbé par voie pulmonaire. Le taux d'absorption alvéolaire étant classiquement évalué à 80% [18].

Par voie cutanée, le taux d'absorption du mercure métallique sous forme vapeur est faible, évalué à moins de 3% La pénétration sous-cutanée du mercure métallique est une voie accidentelle régulièrement décrite chez des infirmières par blessures suite au bris de thermomètres à mercure [36]. En revanche, plusieurs observations ont montré des intoxications avec syndrome néphrotique par passage transdermique lors de l'application cutanée de crème ou savon éclaircissant contenant des sels de mercure inorganique. Le taux d'absorption digestive des dérivés inorganiques, tels que le chlorure mercurique, suite à l'ingestion volontaire ou accidentelle peut aller jusqu'à 15%, et peut être à l'origine d'une intoxication aiguë [18].

B. Le transport et la distribution du mercure inorganique

Le mercure élémentaire après absorption, distribué rapidement dans tous les organes. Le mercure inorganique se distribue de façon identique dans tous les organes. L'accumulation des dérivés inorganiques dans le rein et le fœtus est plus faible que le mercure métallique, ce dernier étant plus lipophile. Les ions mercuriques formés se fixent sur les protéines plasmatiques et sont rapidement distribués dans le foie et le rein. Dans les cellules, il s'accumule dans les lysosomes, les mitochondries et les membranes cellulaires. Une partie importante du mercure inorganique se fixe sur une protéine aux propriétés similaires à la métallothionéine (MT), cette dernière joue un rôle protecteur en inhibant l'action toxique du mercure[18].

C. L'excrétion du mercure inorganique

L'élimination de l'Hg⁰ ou mercure inorganique est principalement rénale lors d'exposition prolongée, dans une moindre mesure, elle peut être biliaire (jusqu'à 40%), et plus faible par voie cutanée et salivaire ou dans les phanères [18], Le mercure inorganique est excrété sous forme ionisée ou fixée à des protéines [38].

2.5. Le mécanisme d'action toxique du mercure

Il est bien connu que l'ion mercurique se combine préférentiellement aux groupes SH et peut, par conséquent, interférer avec l'activité de nombreuses enzymes et coenzymes contenant ces groupements.

L'activité cytotoxique du mercure est liée d'une part à sa grande affinité pour le soufre, entraînant le blocage des fonctions thiol (-S-H) des protéines (modifiant ainsi leur structure tertiaire et quaternaire), des peptides (glutathion) ou des acides aminés soufrés (cystéine). Les protéines ainsi inactivées peuvent être des enzymes, des protéines des membranes cellulaires (notamment des récepteurs d'hormones et de neuromédiateurs), des protéines membranaires des organites cellulaires (mitochondries, lysosomes), des protéines membranaires impliquées dans les transports ioniques (ATPase Na-K, canaux calciques) ou encore la tubuline et la myéline, ce qui provoque de graves perturbations dans la conduction de l'influx nerveux [39].

2.6. Symptomatologie de l'intoxication au mercure

2.6.1. L'intoxication au mercure métallique et à ses dérivés inorganiques

2.6.1.1. Intoxication aiguë

➤ **Manifestations digestives**

L'ingestion accidentelle ou volontaire de mercure métallique n'entraîne pas d'intoxication, car il est très peu absorbé, mais peut se compliquer d'une fausse route et entraîner une inhalation avec une atteinte pulmonaire. Les intoxications aiguës par ingestion publiées sont essentiellement liées à l'ingestion volontaire ou accidentelle de chlorure mercurique. Le tableau initial est lié au pouvoir caustique des sels inorganiques dans le tractus digestif. Des douleurs abdominales, des vomissements sanglants, voire même des perforations digestives ont été observés. Une stomatite, une gastroentérite et une colite ulcéro-hémorragique peuvent compliquer le tableau. Le décès peut survenir sur un état de choc hémodynamique, une défaillance cardiovasculaire ou une insuffisance rénale aiguë anurique par nécrose tubulaire [40].

➤ **Manifestations pulmonaires**

Devenue exceptionnelle en milieu de travail, l'intoxication aiguë par le mercure métallique peut être observée suite à l'inhalation de fortes concentrations de vapeurs de mercure produites de fac, on accidentelle dans une zone confinée [41]. Les premiers symptômes apparaissent quelques heures après l'exposition associant une asthénie, une fièvre, des céphalées et une myalgie suivie de signes d'irritation des voies respiratoires, avec une toux et une dyspnée. En cas d'exposition plus sévère, le plus souvent suite au chauffage et à la l'inhalation du métal (quelques heures à des concentrations atmosphériques autour de 2-3mg/m³). Une atteinte systémique peut compliquer le tableau avec, dans certaines observations, une atteinte tubulaire rénale et une cytolysse modérées par toxicité directe; une encéphalopathie avec céphalée, tremblement, ataxie et confusion mentale; des atteintes cutané muqueuses retardées avec une stomatite, un érythème mercuriel avec des maculopapules prurigineuse siégeant aux plis, aux faces latérales du cou et de l'abdomen, évoluant vers une fine desquamation, un érythème polymorphe ou une éruption bulleuse. Les signes systémiques, lorsqu'ils sont présents, sont toujours discrets [42].

➤ **Manifestations cutanées**

Le mercure métallique n'est pas une substance irritante, à l'inverse des dérivés inorganiques dont les propriétés irritantes et corrosives sont bien établies. En revanche, le mercure métal et ses dérivés inorganiques sont des allergènes à l'origine de dermites de contact allergique.

Plusieurs auteurs rapportent des sensibilisations cutanées au mercure chez des porteurs d'amalgames dentaires, chez des dentistes [41-42] ou après des bris de thermomètres à mercure [43]. La pénétration sous-cutanée entraîne le plus souvent une réaction inflammatoire locale durable évoluant vers un foyer fibreux pouvant devenir compressif, et une faible intoxication systémique. Des embolies pulmonaires à l'origine de décès ont été décrites lors de la migration d'embolies mercuriques (radio-opaques) après injection volontaire de mercure métallique.

2.6.1.2. Intoxication chronique

L'intoxication chronique mercurielle ou hydrargyrisme est classiquement liée à une exposition chronique aux vapeurs de mercure. La plupart des données liées à l'intoxication chronique au mercure métal proviennent d'études épidémiologiques réalisées auprès de salariés d'usines de fabrication du chlore. L'organe cible chez l'Homme lors de l'inhalation de vapeurs de mercure est le SNC. Lors d'expositions chroniques aux dérivés inorganiques du mercure, le rein est l'organe critique. La sévérité et la réversibilité des lésions dépendent de l'intensité et de la durée de l'exposition [44].

➤ Atteintes du système nerveux central et périphérique

Les premières manifestations cliniques lors de l'exposition chronique aux vapeurs de mercure sont peu spécifiques : céphalées, asthénie, troubles de la personnalité et du caractère, troubles de la mémoire et de la concentration, des tremblements intentionnels [45]. Dès ce stade, les tests psychométriques et les potentiels évoqués permettent d'objectiver une atteinte neurologique centrale. A un stade plus avancé, les signes d'encéphalopathie sont plus spécifiques et associent un syndrome cérébelleux complet et une franche altération intellectuelle [46]. Dans les cas sévères, le tableau diagnostique peut se compléter d'hallucinations et de delirium, plus rarement d'une atteinte des voies optiques ou d'un syndrome extrapyramidal. L'atteinte périphérique avec une polyneuropathie sensitivomotrice distale est fréquente pour des taux de mercure urinaire de plusieurs centaines de microgrammes par litre. À plus faibles doses, il peut s'observer une forme infraclinique objectivée par une diminution des conductions sensitives et motrices [47].

➤ Atteinte rénale

Le mercure ionisé Hg^{2+} (inorganique) va s'accumuler au niveau des tubules proximaux du rein et la zone superficielle de la médullaire externe. Lors de forte exposition au mercure élémentaire ou inorganique, des tubulopathies dose-dépendantes et des glomérulonéphrites à dépôts extra-membraneux de mécanisme immunotoxique sont observées [48]. Les atteintes tubulaires

semblent survenir au-delà d'un certain seuil d'exposition, classiquement lorsque l'excrétion urinaire du Hg dépasse 50 µg/g de créatinine. Une augmentation de l'excrétion de la N-acétyl-β-D-glucosaminidase (NAG) à partir de 25 µg/g de créatinine d'Hg urinaire suggère une atteinte tubulaire débutante [49]. Par contre, il n'a pas été établi de seuil de survenue des atteintes glomérulaires. Généralement les manifestations rénales de l'exposition chronique au mercure métallique sont discrètes, associant une atteinte glomérulaire et tubulaire modérée, survenant à des niveaux d'exposition supérieure à ceux nécessaires pour entraîner une atteinte neurologique.

➤ **Atteintes cutanées**

Les dermatites allergiques de contact sont fréquemment décrites dans la littérature et sont de plusieurs ordres : eczéma de contact, urticaire, érythrodermie ou purpura.

L'acrodyne ou *pink disease* est un syndrome devenu exceptionnel. Il a surtout été décrit chez des bébés et de jeunes enfants exposés à des sels mercuriels ou à des vapeurs de mercure, sans que la relation soit dose-dépendante. Des cas ont été récemment décrits après bris de thermomètres à mercure. Le tableau se caractérise par la coloration rouge violacée et cyanotique des mains, des pieds et du visage qui sont oedématisés et douloureux, suivie d'une desquamation en lambeaux des paumes et des plantes, d'un rash papulaire et d'une alopecie. Elle s'accompagne d'une hypersalivation et d'une perte des dents, et parfois de troubles neurologiques (paresthésies et troubles du comportement). La présence de crise sudorale, d'une hypertension artérielle et d'une tachycardie sinusale peut faire évoquer à tort une maladie de Kawasaki. Le mécanisme reste mal précisé mais la piste immunitaire est évoquée [50].

➤ **Atteinte oculaire**

Le mercurialentis est un des signes d'intoxication au mercure classiquement décrit et se traduit par des reflets brunâtres de la capsule antérieure du cristallin, des opacités punctiformes disséminées dans le cristallin. Plusieurs études ont aussi montré une augmentation de la fréquence des dyschromatopsies dans l'axe bleu-jaune chez les salariés exposés, à un stade semble-t-il infraclinique [51].

➤ **Signes généraux**

Lors d'intoxications sévères, on observe une altération de l'état général, une anorexie, une cachexie associée à des diarrhées.

➤ **Effets tératogènes et reprotoxiques**

Le mercure métallique et ses dérivés passent la barrière placentaire. Leur rôle tératogène et foeto-toxique chez l'animal est bien établi. Selon l'Organisation mondiale de santé (OMS), le risque d'avortement spontané chez les femmes professionnellement exposées au mercure n'a pas été établi. Aucune étude pertinente n'a permis de retrouver un risque sur les autres aspects de la reproduction. Les Pays-Bas ont classé le mercure métallique comme pouvant entraîner une toxicité sur le développement. Enfin, L'Union Européenne n'a pas classé le mercure métallique et ses dérivés comme toxique pour la reproduction [52].

➤ **Rôle cancérogène**

Les différentes études menées pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérogène du mercure métal et de ses dérivés inorganiques n'ont pas permis de conclure à un lien évident. En effet, le mercure métal et ses dérivés inorganiques sont classés dans le groupe 3 par du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), comme substance ne pouvant être classée du point de vue de sa cancérogénicité pour l'Homme [52].

➤ **Risques liés au port d'amalgame dentaire**

Une attention particulière s'est portée ces dernières années sur le risque d'intoxication mercurielle dans la population générale liée au port d'amalgames dentaires comportant du mercure, mais également de l'argent, du cuivre, de l'étain et du zinc. En effet, plusieurs études ont montré un relargage de mercure à partir des amalgames dentaires dans la cavité buccale, qui est ensuite inhalé, puis absorbé. La quantité absorbée par jour évaluée est faible, en moyenne de moins de 5ug / j et est corrélée avec le nombre d'amalgames [53]. Le risque d'intoxication au mercure et d'atteinte neurologique chez les dentistes est bien connu. En revanche, en population générale, il s'agit d'une exposition chronique au mercure de très faible niveau et les seuls effets démontrés du port d'amalgame dentaire sont locaux avec des réactions inflammatoires (pulpite, lichen plan), disparaissant en quelques mois après le retrait de l'obturation [54]. Plusieurs auteurs ont invoqué un effet neurotoxique, néphrotoxique, immunotoxique ou toxique pour la reproduction lié au port d'amalgame dentaire sans que ces suppositions ne soient démontrées. Dans des travaux récents, aucun effet sur la fonction rénale ou neuropsychologique n'a pu être démontré chez des enfants porteurs d'amalgames dentaires [55]. L'AFSSAPS a mis en place en 2003 un groupe de travail avec une analyse bibliographique exhaustive portant sur l'état des connaissances sur les amalgames dentaires.

Dans un rapport publié en [53], aucune preuve d'une relation de causalité entre la présence d'amalgames en bouche et des symptômes ou des pathologies systémiques n'a pu être apportée. Néanmoins, l'AFSSAPS recommande uniquement sur la base du principe de précaution d'éviter la pose ou la dépose d'amalgames pendant la grossesse ou l'allaitement. Plusieurs études épidémiologiques ont soulevé l'hypothèse d'un lien entre le port d'amalgames dentaires et la survenue de maladies neurodégénératives, telles que la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer sans apporter de preuve épidémiologique ou expérimentale suffisante pour mettre en évidence un lien causal [56].

2.6.2. Intoxication au mercure organique

De rares cas de décès ont été rapportés suite à l'inhalation accidentelle de vapeurs d'alkylmercure sur le lieu de travail et après le développement de troubles neurotoxiques profonds. De telles situations d'exposition ne sont plus rencontrées en milieu professionnel. En fait, l'exposition aiguë au MeHg entraîne des signes d'intoxication retardés.

L'intoxication par voie orale aux dérivés organomercuriels concerne typiquement les dérivés alkylés à chaînes courtes qui sont les mieux absorbés. Les effets peuvent résulter d'une absorption d'une forte dose unique (plusieurs mg/kg) ou d'une contamination répétée à des doses plus faibles. Ils semblent survenir avec une période de latence inversement proportionnelle à l'importance de l'exposition [57]. Lors de la contamination par le MeHg du poisson de la baie de Minamata ou des graines de céréales en Irak, les premiers symptômes apparaissent après quelques semaines, voire plusieurs années comme au Japon.

➤ Atteintes du système nerveux

Dans un premier temps, des paresthésies des extrémités, une asthénie, un malaise général et une atteinte du champ visuel réversible (les paresthésies sont elles réversibles ? si oui réversibles au pluriel) sont observés lors d'intoxications peu sévères, puis suit une encéphalopathie sévère avec détérioration intellectuelle, des troubles du comportement (euphorie, dépression), une ataxie cérébelleuse, une dysarthrie, une cécité d'origine corticale, une surdité d'origine centrale et cochléaire.[58]

➤ **Atteinte systémique**

Certains auteurs rapportent une atteinte rénale liée à la formation secondaire de mercure inorganique, ainsi que des lésions du muscle cardiaque et des nerfs périphériques. Des dermites de contact ont été décrites.

➤ **Effets tératogènes et reprotoxiques**

Le diméthylmercure traverse aisément la barrière placentaire et hématoencéphalique du fœtus, il passe dans le lait maternel de la femme contaminée la plupart du temps par son alimentation. Chez le fœtus, la concentration cérébrale en MeHg peut être 5 à 7 fois plus importante que la concentration sanguine maternelle [59]. On a observé chez les enfants nés de mères intoxiquées par le MeHg au Japon et en Irak une augmentation de la prévalence des convulsions et des hypertopies spastiques, des cécités, des surdités et des retards mentaux [60]. Harada rapporte une augmentation de l'incidence du retard mental, de l'atteinte sensorielle et des dysarthries chez les enfants vivant à Minamata par rapport ceux vivant dans d'autres villes japonaises. Pour de fortes expositions, une relation dose-effet a été établie à partir des données irakiennes entre la concentration de mercure capillaire maternelle au cours de la grossesse et la prévalence de retards psychomoteurs graves chez l'enfant. Les signes neurologiques liés à une exposition anténatale au MeHg semblent survenir au-delà d'un seuil estimé à 10 ppm et sont confirmés par des études expérimentales chez le singe [61]. L'OMS recommande néanmoins la plus grande prudence vis-à-vis des extrapolations concernant le risque évalué suite aux intoxications en Irak [62]. L'existence d'un risque sur la santé pour les faibles doses d'exposition est controversée. Plusieurs études épidémiologiques ont été menées afin d'évaluer le risque sur le développement neurologique lors d'expositions au MeHg à faibles doses, comme celles liées à la consommation maternelle de poissons contaminés. Parmi une cohorte d'enfants nés de mères exposées au MeHg dans plusieurs régions du Québec, en dehors d'une augmentation de la prévalence de l'abolition des réflexes tendineux chez les garçons, il n'est pas retrouvé d'augmentation significative d'atteinte neuropsychologique.[63]

L'étude de l'imprégnation de mères exposées au MeHg via une consommation régulière de poissons entre 1981 et 1984, dans un village de pêcheurs au Pérou, n'a pas montré un excès de risque significatif d'atteintes du développement neurocomportemental de leurs enfants.[64] Une étude de cohorte menée aux Seychelles n'a pas retrouvé d'association entre l'exposition maternelle au MeHg provenant de la consommation très élevée de poisson (12 repas hebdomadaires) et le développement neurologique des enfants suivis pendant neuf années [65]. Une étude de cohorte menée aux Îles Féroé conclut aussi à l'absence de lien entre l'exposition

au MeHg par consommation maternelle de 23 viandes de baleine, l'exposition par le lait maternel et la survenue d'effets sur le développement neuropsychologique et comportemental chez les enfants [66]. En revanche, en Guyane, où il existe une forte pollution organomercurielle liée aux activités d'orpillage, la consommation répétée de poissons induit des troubles neurocomportementaux chez les enfants [67]. En dehors des régions du globe où il existe une forte pollution environnementale, il n'y a pas lieu de limiter la consommation de poisson qui possède un effet bénéfique démontré sur la prévention de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires.

➤ **Risques sur la santé liés au thiomersal**

L'EtHg est un des composés du thiomersal couramment utilisé comme conservateur de certains vaccins administrés aux enfants. Des réactions locales d'hypersensibilité ont été observées au niveau du site d'injection [68]. Le rôle de l'EtHg lors de fortes expositions sur le développement neuropsychologique de l'enfant a été incriminé. Il semble que l'EtHg à fortes doses ait des effets comparables à ceux du MeHg [69]. Cependant, les effets de l'EtHg à faibles doses sont plus controversés. La revue de la littérature rapporte une plus faible neurotoxicité de l'EtHg par rapport au MeHg. Cependant, des études expérimentales *in vitro* sur des neurones humains en culture montrent qu'à de faibles concentrations de thiomersal surviennent des changements de la perméabilité membranaire, des cassures d'ADN et de l'apoptose [70].

➤ **Risque cancérigène**

Les études de mortalité, menées à partir des populations de Minamata au Japon, fortement exposées au MeHg, montrent une augmentation de la mortalité par cancer du foie et de l'œsophage, ainsi qu'un risque accru d'hépatopathie chronique et de cirrhose. Cependant, il est à noter qu'il existe une surconsommation d'alcool dans cette population. Une étude de cohorte réalisée en Suède auprès de salariés exposés à des composés mercuriels ne montre pas d'augmentation de l'incidence de cancers du cerveau. Par ailleurs, trois études cas-témoins portant des sujets exposés à des produits mercuriels utilisés pour l'enrobage de semences ont montré une augmentation du risque de survenue de sarcomes des tissus mous pour l'une d'entre elles et de lymphomes malins sans que la relation ne soit significative ; cependant, il existe de nombreuses co-expositions représentant ainsi un facteur de confusion. Enfin, le risque de survenue de tumeurs rénales lors de l'exposition de souris au chlorure de MeHg est bien établi. Les dérivés organiques du mercure sont classés cancérigène en catégorie 2B par l'IARC [71], comme substance cancérigène possible pour l'Homme.

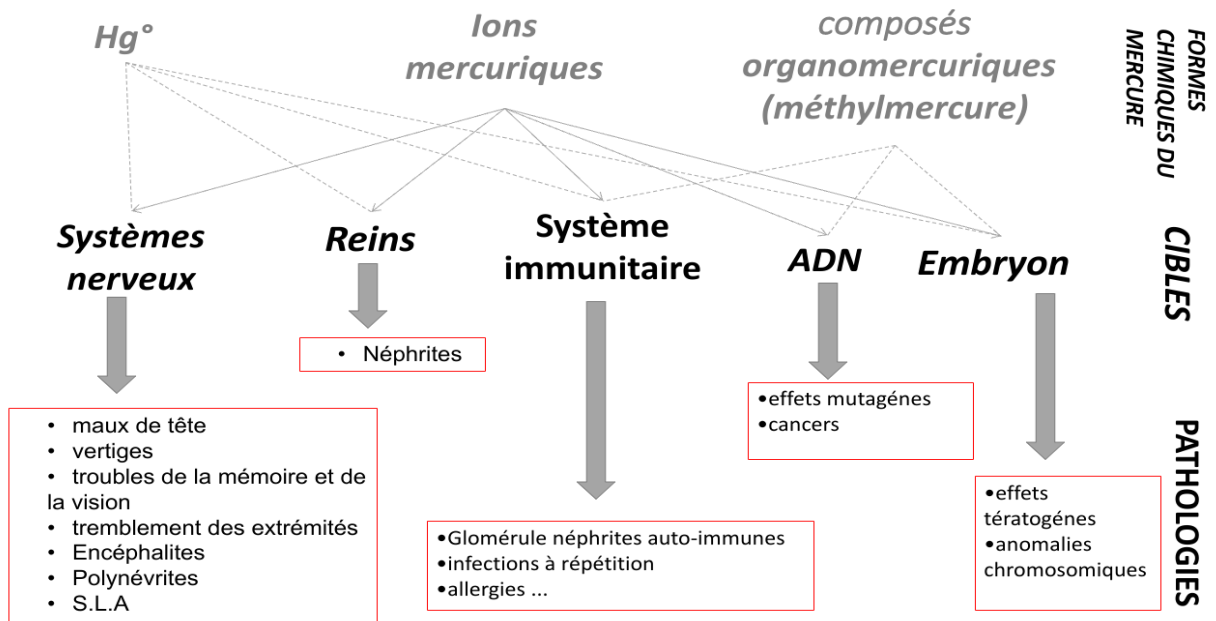
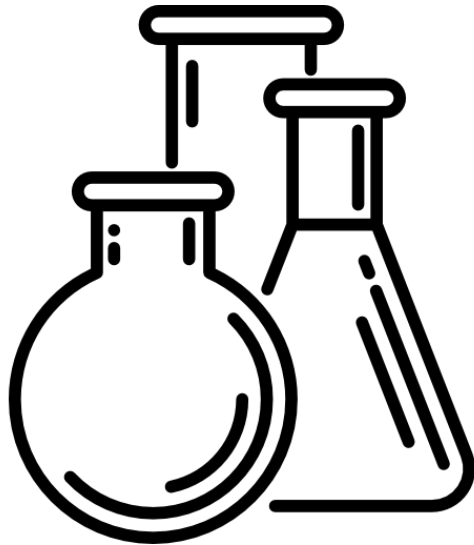


Figure 05 : les principales cibles touchées par le mercure chez L'homme [71]

Partie Expérimentale



Chapitre 01
Matériels et méthodes

• Objectif du travail

L'objectif de cette étude est de montrer les effets toxiques du mercure sur le poids corporel et le poids relatif de certains organes, sur quelques paramètres biochimiques, hématologiques et sur L'histologie des organes du rat mâle wistar adulte intoxiqués à chlorure de mercure par injection intra-péritonéal à une dose de 0,25mg/Kg corporel pendant 35 jours.

1. Matériels

1.1. Matériel biologique et condition d'élevage

1.1.1. Animaux

Dans notre protocole expérimental, le modèle animal choisi est le rat blanc de laboratoire, espèce Albinos (*Rattus norvegicus*), variété Wistar provenant de l'Institut pasteur d'Alger, largement utilisés dans divers domaines de recherche, de sexe mâle, l'ordre rongeurs, âgé de 03 mois ayant un poids vif moyen de 250 à 300 g.

1.1.2 Classification systématique des rats wistar [72]

- **Règne** : Animalia
- **Embranchement** : Chordata
- **Classe** : Mammalia
- **Sous-classe** : Theria
- **Ordre** : Rodentia
- **Sous-ordre** : Myomomorpha
- **Famille** : Muridae
- **Sous-famille** : Murinae
- **Genre** : Rattus
- **Espèce** : *rattus norvegicus*



1.1.3. Condition d'élevage

Les rats sont séjournés dans l'animalerie de la faculté des sciences exacte université Djillali Liabes sidi Bel Abbés.

Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation d'un mois environ aux conditions contrôlées, une température constante et une photo période naturelle.

Ils sont élevés dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée deux fois par semaine jusqu'à la fin de l'expérimentation.

Ils sont nourris avec un aliment complet standard sous forme de granulés. Il est composé de Céréales - Issues de Céréales - Tourteau de soja - Caroube - Luzern - Melasse - Huile de Soja - Carbonate de Calcium - Bicarbonate de Sodium - Sel - CMV Et avec libre accès à l'eau de robinet.

1.2. Matériel chimique

1.2.1. Chlorure de mercure

- **Formule** : Hgcl₂.
- **État physique** : solide
- **Solubilité** : à 20 c° : 69 g/L / à 100 c° : 480 g/L
- **Masse molaire** : 271,52
- **Point de fusion** : 276_277 c°
- **Point d'ébullition** : 302 c°
- **Densité** : 5,4_5,6
- **Densité gaz / vapeur** : 9,8
- **Pression de vapeur** : 0,17 la à 20 c° / _133,32 par à 136,2 c°. [73]

1.2.2. Information toxicologique

Toxicité aiguë

- **DL50 oral rat** : 1 mg/kg
- **DL50 oral souris** : 6 mg/kg
- **DL50 dermal rat** : 41 mg/kg
- **DL50 intrapéritonéal souris** : 6 mg/kg
- **DLLo oral homme** : 29 mg/kg . [74]

1.2.3. Préparation de la dissolution

Préparation de la dose du chlorure de mercure :

Il s'agit d'une solution mère de métal HgCl_2 à une concentration $C=0,25 \text{ mg/Kg}$.



Étape N° 01 : dans un coupelle peser $m=0.11 \text{ g}$ de chlorure de mercure sur une balance tarée .

Étape N°02 : introduire le soluté pesé avec un peu d'eau physiologie (2/3) dans une fiole jauge à l'aide d'un entonnoir et agiter .

Étape N° 03 : Remplir jusqu'au trait de 150 ml avec l'eau Physiologie puis agiter nouveau pour homogénéiser.

**La solution est prête.
On a donc obtenu une solution aqueuse de
concentration molaire $C = 0.25 \text{ mg/Kg}$ en soluté .**



Figure 06 : Les étapes de préparation de solution-mère de chlorure de mercure

(Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2020).

2. Méthodes

Notre étude est réalisée selon un ordre des techniques

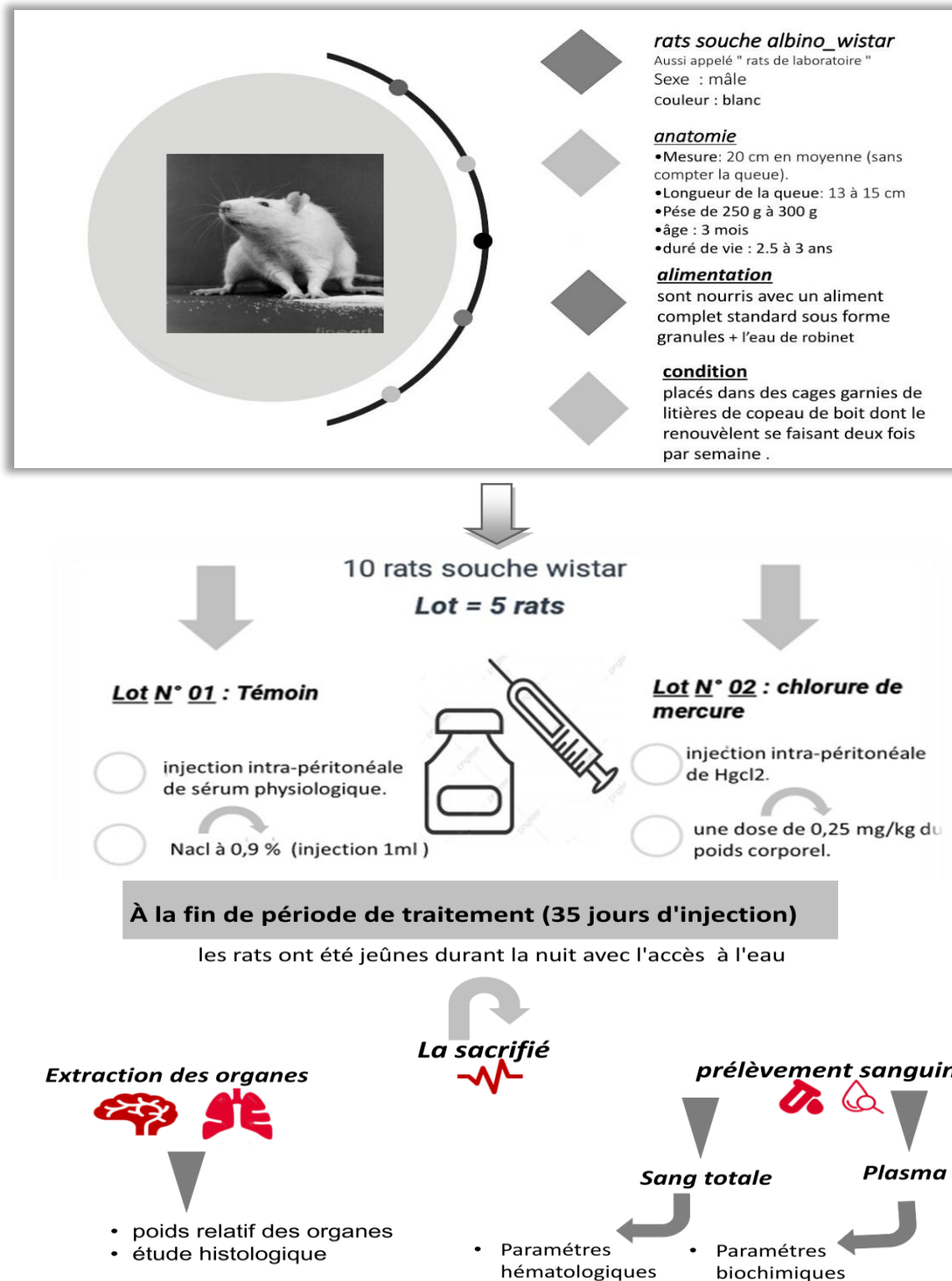


Figure 07 : schéma récapitulatif du protocole expérimental

2.1. Répartition des lots des rats

Nous avons répartis 10 rats (5rats\groupes) en 2 groupes :

Groupes N°01 : constitue de lot de témoin (T) reçoit le sérum physiologique par injection intra-péritonéale

Groupes N°02 : constitue le lot des rats exposés au mercure reçoit chaque jour par injection intra-péritonéale de chlorure de mercure (Hgcl₂) à une dose (0,25 mg /kg corporel) de durant les 5 semaines.

2.2. Prise de poids des rats

La détermination du poids corporel des animaux a été réalisée à l'aide d'une balance électronique digitale de marque SCALTEC, d'une portée maximale de 3000g et d'une précision de 1g.

Remarque : L'évaluation du poids corporel est suivie périodiquement tout au long de l'expérimentation (chaque semaine pris les poids).

2.3. Technique d'injection

Injection intra-péritonéal :

Elles sont réalisées au niveau de l'animalerie de la faculté des sciences exacte université Djillali Liabes sidi Bel Abbés.



Figure 08 : technique d'injection intra péritonéal (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2020).

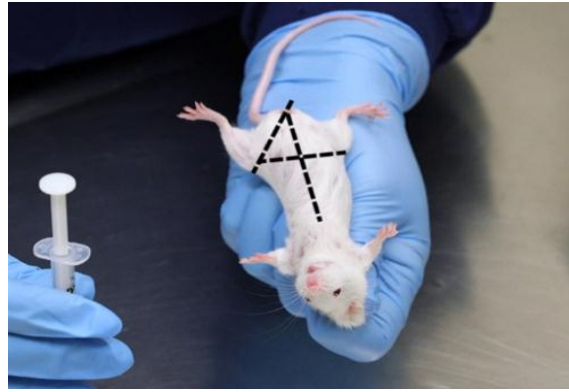


Figure 09 : Les points de repère pour une injection intra-péritonéale chez les rats

2.4. Sacrifice des rats

Au terme des 4 semaines d'expérimentation, les sacrifices des rats sont réalisés le matin après un jeûne de 12 heures au niveau du laboratoire de biologie de développement, faculté des sciences de la vie et de la nature UDL, Sidi Bel Abbès. Les rats sont anesthésiés par inhalation du chloroforme afin de permettre la prise du sang pour effectuer les analyses biochimiques et le prélèvement des organes pour l'étude histologique.



Figure 10 : Anesthésie sous cloche par inhalation du chloroforme (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2020).

2.4.1. Prélèvement du sang

Le prélèvement du sang est effectué à l'aide d'une seringue à travers par ponction cardiaque, Le sang de chaque rat a été recueilli immédiatement dans deux sortes de tube de prélèvement :

- ✓ Le tube héparine a servi à recueillir le sang afin d'obtenir le sérum après centrifugation à 3000 tours /10 min.
Le sérum est récupéré dans des tubes Eppendorf, conservé et stocké à 4 c°, il servira pour les dosages biochimiques.
- ✓ Le tube EDTA a permis de recueillir le sang total, à déterminer l'hémogramme.

Ces tubes remplis de sang, ont été transportés dans une glacière au laboratoire pour la numération de la formule sanguine.



Figure 11 : prélèvement du sang par ponction cardiaque (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2020).

❖ Examens biochimiques

Le dosage des paramètres biochimiques ont été accompli au sein d'un laboratoire d'analyses médicales à l'aide d'un automate analyseur sanguin automatisé.

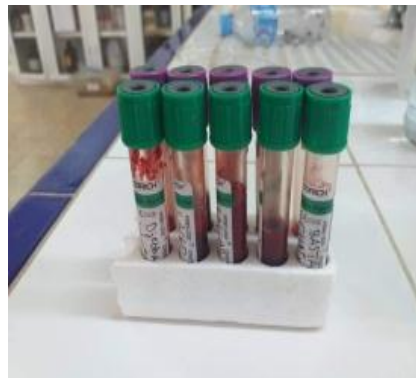


Figure 12 : le sang prélevé dans des tubes héparines (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2020).



Figure 13 : sérums récupéré dans des tubes Eppendorf (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2020).

❖ Examens hématologiques

Les analyses des paramètres hématologiques sont effectuées dans laboratoire d'analyses de service hématologie CHU sidi bel abbés à partir d'une prise de sang prélevé sur un tube contenant un anticoagulant, se fait de nos jours par un automate d'analyses médicales (Beckman coulter Médonic). Cette machine mesure directement le nombre d'érythrocytes, le volume globulaire moyen (VGM) de chacun d'entre eux et dose le taux d'hémoglobine. Il calcule ensuite l'hématocrite (rapport représenté par l'ensemble des globules rouges dans le sang), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), paramètre ayant moins d'importance.

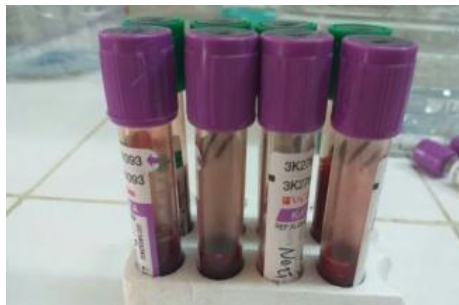


Figure 14 : le sang prélevé dans des tubes EDTA (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2020).

2.4.2. Prélèvement des organes et pris de poids

Après la dissection des rats, les différents organes sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 0,9 % froid dans boîte pétri , puis pensés et plongés dans un liquide fixateur (formol) , les rats sont décapité et les cerveaux sont rapidement extraits de la boîte crânienne rincés avec NaCl 0,9% froid puis pesés pour l'étude histologique. La pesée des organes des rats a été mesurée par une balance d'analyse de catégorie KERN ABS-N/ABJ-NM, d'une portée maximale de 320g, d'une portée minimale de 0,01g, d'une précision de 0,1mg et d'erreur de 0,001g (laboratoire de bio toxicologie).

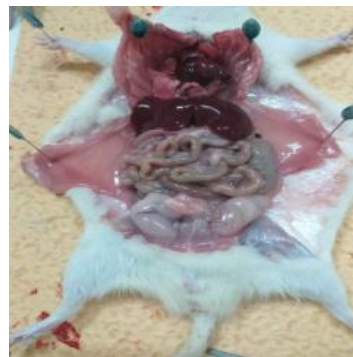


Figure 15 : prélèvement des organes (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021).



Figure 16 : pris de poids de chaque organe (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021).

2.5. L'étude histologique et observation microscopique

Elles sont réalisées au niveau du laboratoire d'anatomie-pathologie CHU sidi bel abbés, elle pour objectif d'analyser principalement au microscope le prélèvement tissulaire et tumoral.

Elle comporte les étapes suivantes :

Les organes des rats traités et témoin sont prélevés. Ils sont pesés et examinés pour les grandes lésions. Des échantillons semblables ont été fixés dans 10 % de formaldéhyde, déshydratés en alcool, dégagés en xylène, et placés et enfoncés dans la paraffine. Pour établir l'histologie des tissus, des sections de 5 à 6 μm sont préparées à l'aide du microtome. Ces sections déparaffinées en xylène, ont traversé 70% vers l'alcool 90%, et ont souillé avec l'hématoxyline et l'éosine (H&e). On a observé les lames préparées par ce processus sous le microscope.



Figure 17 : observations microscopiques des lames (microscope marque leica) (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021).

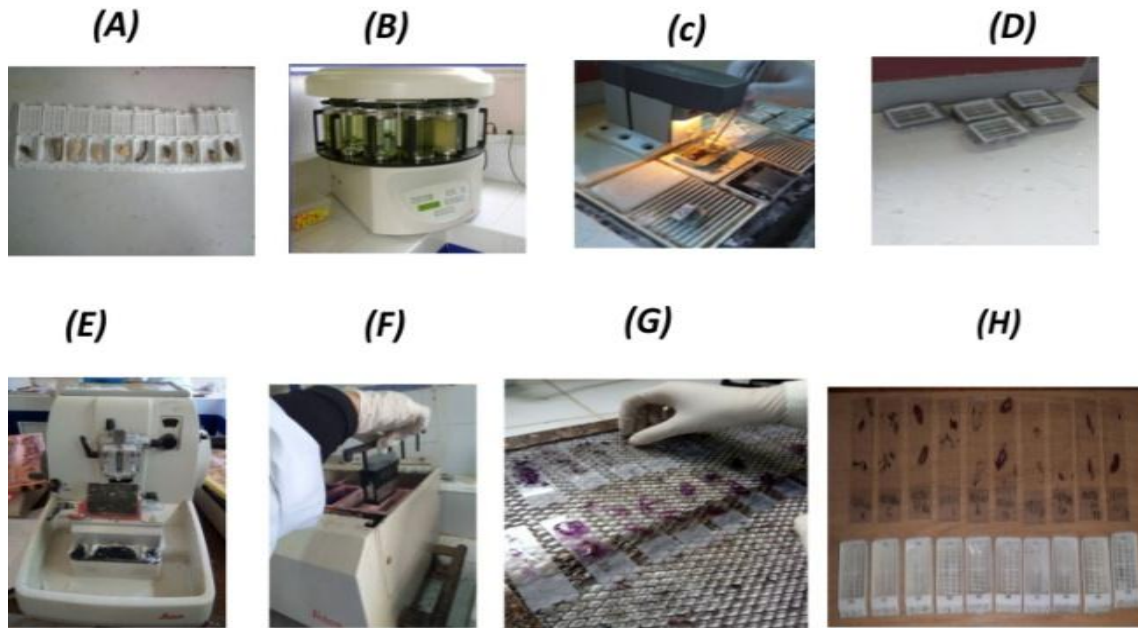


Figure 18 : l'étude histologique des organes (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

- **A**: mise les morceaux cible dans des cassettes.
- **B**: déshydratation des échantillons.
- **C**: inclusion des échantillons dans la paraffine.
- **D**: refroidissement dans la plaque réfrigérant.
- **E**: réalisation des coupes.
- **F**: coloration.
- **G**: dépose la lamelle sur la lame collé au baune.
- **H**: des lame préparé , séché pour l'observation microscopique.

2.6. Les analyses statistiques

Les résultats sont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type ($X \pm SEM$).

Les statistiques différentielles sont exécutées en utilisant le logiciel "Statistical Package for the Social Sciences" (IBM SPSS v22),

Les tests utilisés sont choisi après vérification des conditions de validité. La comparaison entre les différents groupes est effectuée par le test t de student pour deux échantillons appariés.

. Le seuil de signification (P) et de 0,05.



Chapitre 02

Résultats et Discussions

1-Influence du traitement sur les variations du poids corporel

Résultat :

Figure 19 montre l'évolution des poids des rats chez les deux groupes (étude et témoin). Nos résultats montrent l'existence d'une augmentation du poids corporel de façon significative ($P=0,001$) chez le groupe témoin.

On note aussi une diminution non significative du poids corporel chez le lot exposé au mercure.

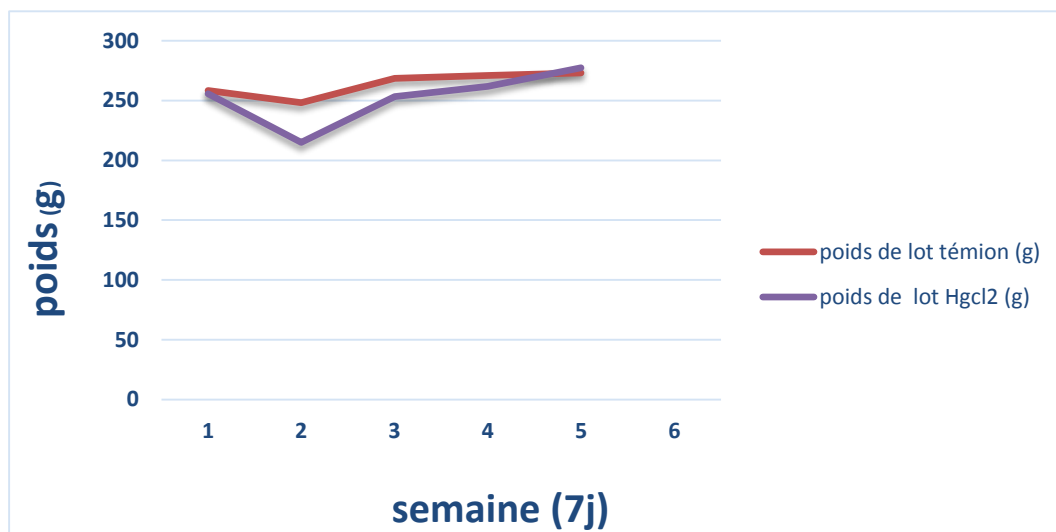


Figure 19 : L'évolution du poids corporel (g) chez le lot témoin et le lot traité par Hg après 35 jours de traitement.

Discussion :

Nos résultats révèlent une augmentation significative du poids des rats traités au mercure comparativement aux témoins. Ceci est en accord avec les constatations de Necib et al (2013) [75], l'étude de Boujbiha et al (2009) [76]. Cette augmentation pourrait être expliquée par l'accumulation du mercure dans les tissus [77] [78].

2-Influence du traitement sur les variations du poids pondérales des organes (foie/poumons/reins/cerveau)

Résultat :

L'étude statistique de la variation des poids relatifs du cerveau, du foie, des reins et des poumons montre une diminution chez les rats exposés au mercure par rapport au groupe Témoin. Par contre le poids relatifs des reins a été augmenté chez le groupe intoxiqué (figure 20).

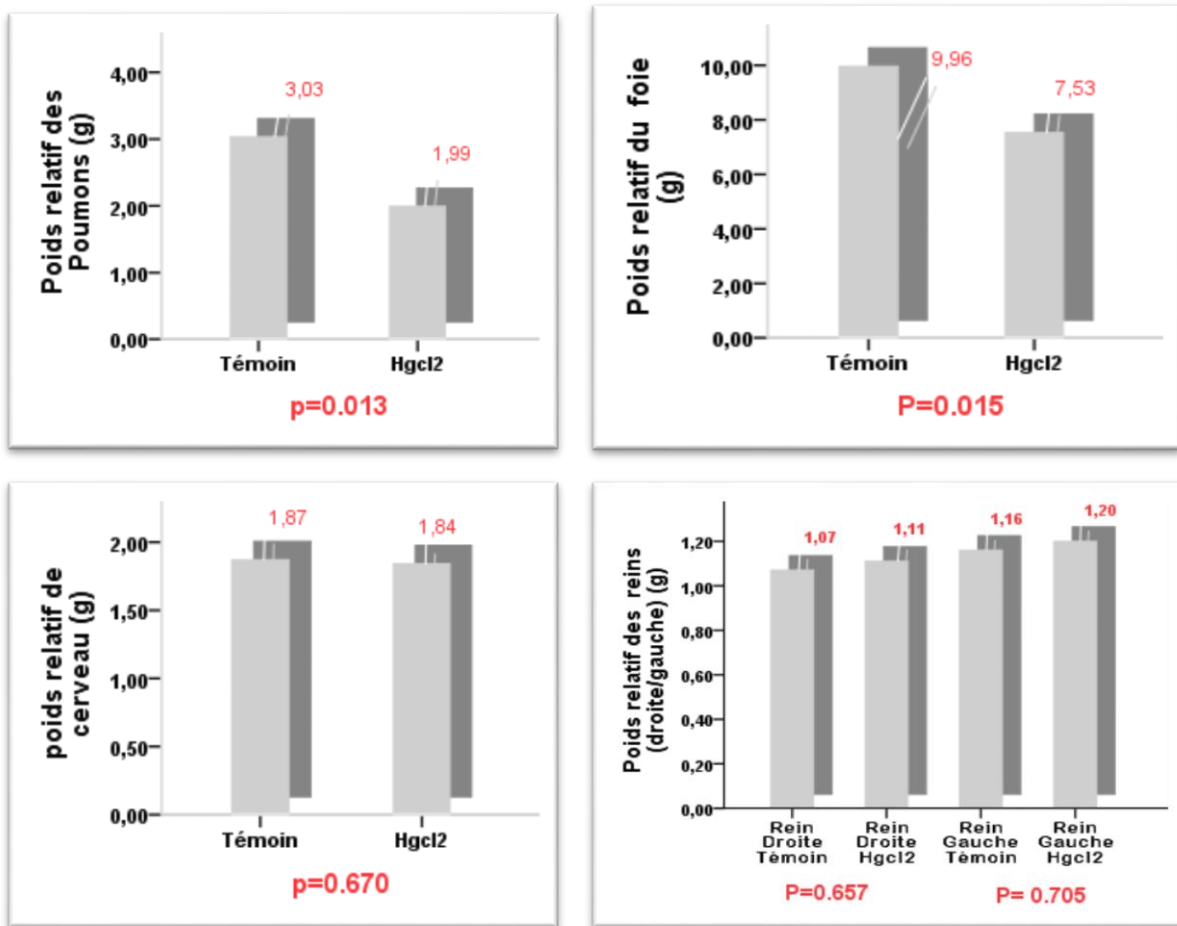


Figure20 : Variation de poids relatif (g) du foie, du cerveau, des reins (Droite / Gauche) et des poumons chez le lot témoin et Le lot traité Hg après 35 jours de traitement.

Discussion :

L'augmentation du poids relatif des organes explique l'effet cumulatif du mercure sur les cellules et les tissus de certains organes, d'une part, et l'effet dégénératif de celui-ci sur d'autres organes. D'après notre étude, une augmentation significative du poids absolu des reins gauches de groupe intoxiqué par le mercure [79].

Nous avons enregistré une augmentation significative Dans le poids relatif des reins de lot (Hg) par rapport à lot témoin, et cette augmentation peut être attribuée à un défaut de la

Fonction rénale entraînant des lésions tissulaires, ce qui reflète l'effet toxique du Hg [80]. Il a également été montré [81] que l'accumulation de mercure dans le foie et les reins entraîne une augmentation de leur poids.

3-Influence du traitement sur les variations des paramètres biochimiques :

Résultat :

- Pour le bilan glucidique, le taux de glucose a été augmenté significativement chez le groupe intoxiqué par rapport au témoin.

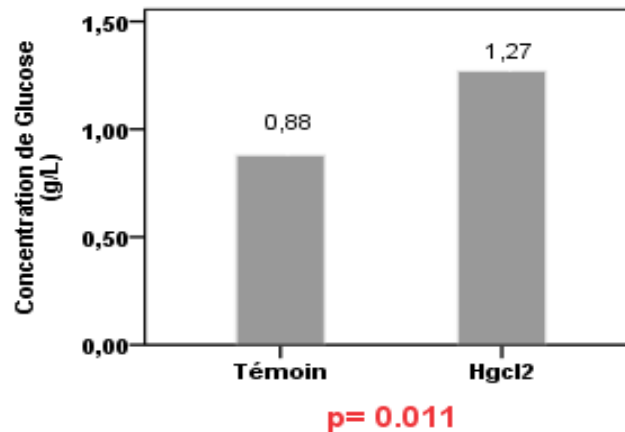


Figure 21 : Variation de la concentration de glucose chez le lot témoin et le lot traité par le Hg après 35 jours de traitement.

- Pour le bilan rénal le taux d'urée a été augmenté non significative chez le lot traité par rapport au témoin, par contre créatinine et l'acide urique a été diminué significativement.

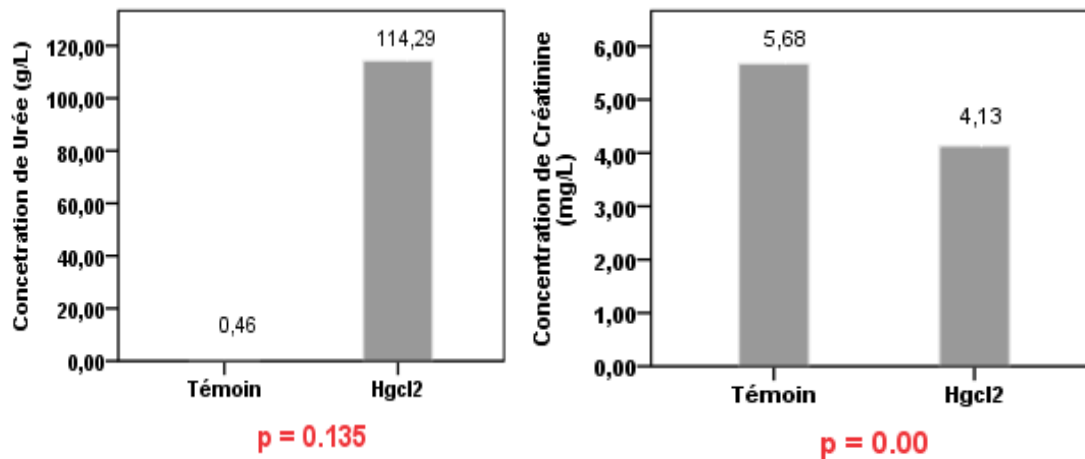


Figure 22 : Variation de la concentration d'urée, créatinine chez le lot témoin et le lot traité par le Hg après 35 jours de traitement.

- Pour le bilan hépatique la concentration de gamma glutamyl transférase a été augmentée significativement chez le groupe traité par mercure par rapport au témoin.

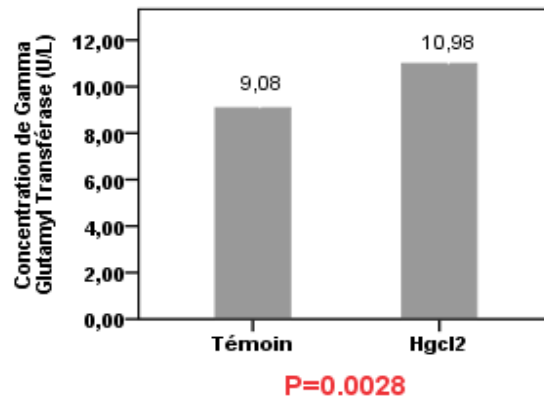
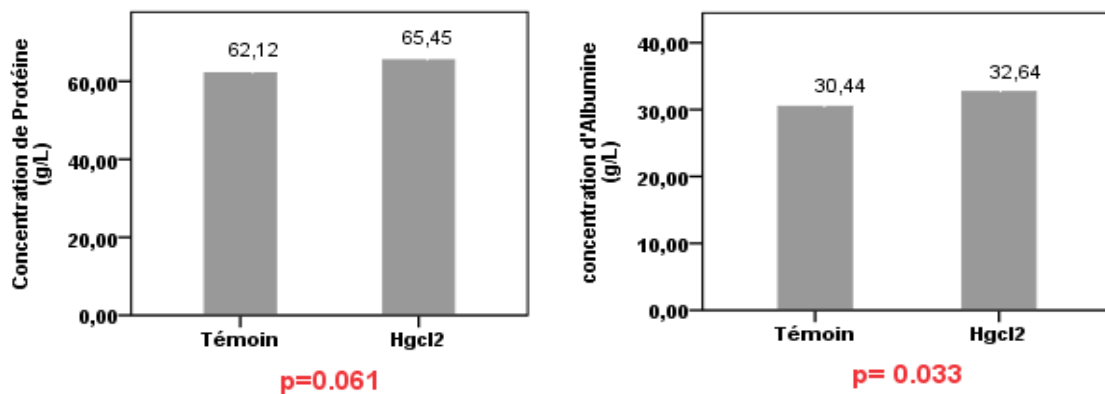


Figure 23 : Variation de la concentration de gamma glutamyl transférase chez le lot témoin et le lot traité par le Hg après 35 jours de traitement.

- Pour le bilan protéique, le taux de l'albumine et les protéines ont été augmenté significativement chez le groupe intoxiqué par rapport au témoin.



- Pour le bilan phospho_calcique la concentration du phosphore est diminuée significativement chez le groupe d'étude.

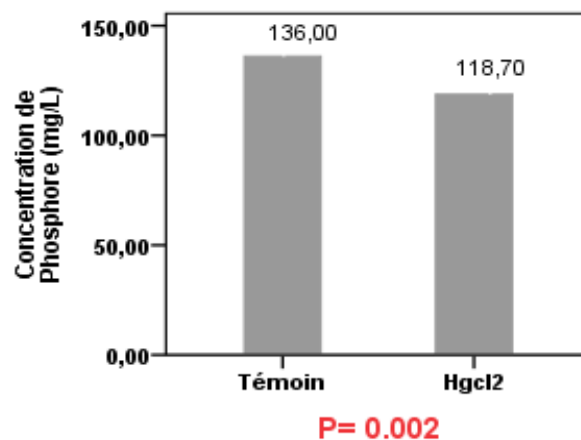


Figure 24 : Variation de la concentration d'albumine, protéines et phosphore, chez le lot témoin et le lot traité par le Hg après 35 jours de traitement.

Discussion

Dans nos conditions expérimentales, l'administration intrapéritonéale de 0.25mg/kg de poids corporel, du chlorure de mercure pendant 35 jours chez les rats Wistar, a perturbé les paramètres biochimiques, en effet, nous avons enregistré l'augmentation de la concentration du glucose chez le lot traité au mercure par rapport aux témoins. Cette hyperglycémie est causée par la toxicité du mercure [82] .qui agit par l'inhibition de la production de l'insuline par les îlots de Langerhans ou il bloque l'utilisation du glucose par les cellules et mène à la présence d'une concentration élevée d'insuline.

Nous avons remarqué l'augmentation de la concentration d'urée et diminution de la créatinine, chez les rats traitées au mercure par rapport aux témoins [83]. L'augmentation des taux de l'urée chez les rats contaminés au mercure est considérée comme un biomarqueur de la dysfonction rénale et les dommages rénaux provoqué par ce métal [84] [85].

Urée et la créatinine ce sont des paramètres essentiels pour évaluer la fonction rénale et la filtration glomérulaire [86].

Nous avons constaté aussi une augmentation de la concentration des protéines dans le sérum et d'albumine chez les rats traités par le mercure comparativement au témoin [82]. Ceci est expliqué d'une part par la augmentation de la synthèse des protéines, on peut l'expliqué par le fait que la plupart des protéines possèdent des groupements (SH, OH), ces dernières réagissent très facilement avec le mercure et lesradicaux libres générés par ce métalloïde et par conséquence ces protéines peuvent se dénaturer et se fragmenter, ou perdre leurs structure primaires et secondaires [87].

4-Influence du traitement sur les variations de l'activité de quelque marqueur Enzymatique :

Résultat :

Le taux de la phosphatase alcaline est supérieur par rapport au témoin. Par contre le taux de l'aspartate Aminotransférase ainsi que l'alanine aminotransferase est significativement supérieur chez le groupe témoin par rapport au groupe intoxiquée respectivement ($p=0.017$; $p=0.027$).

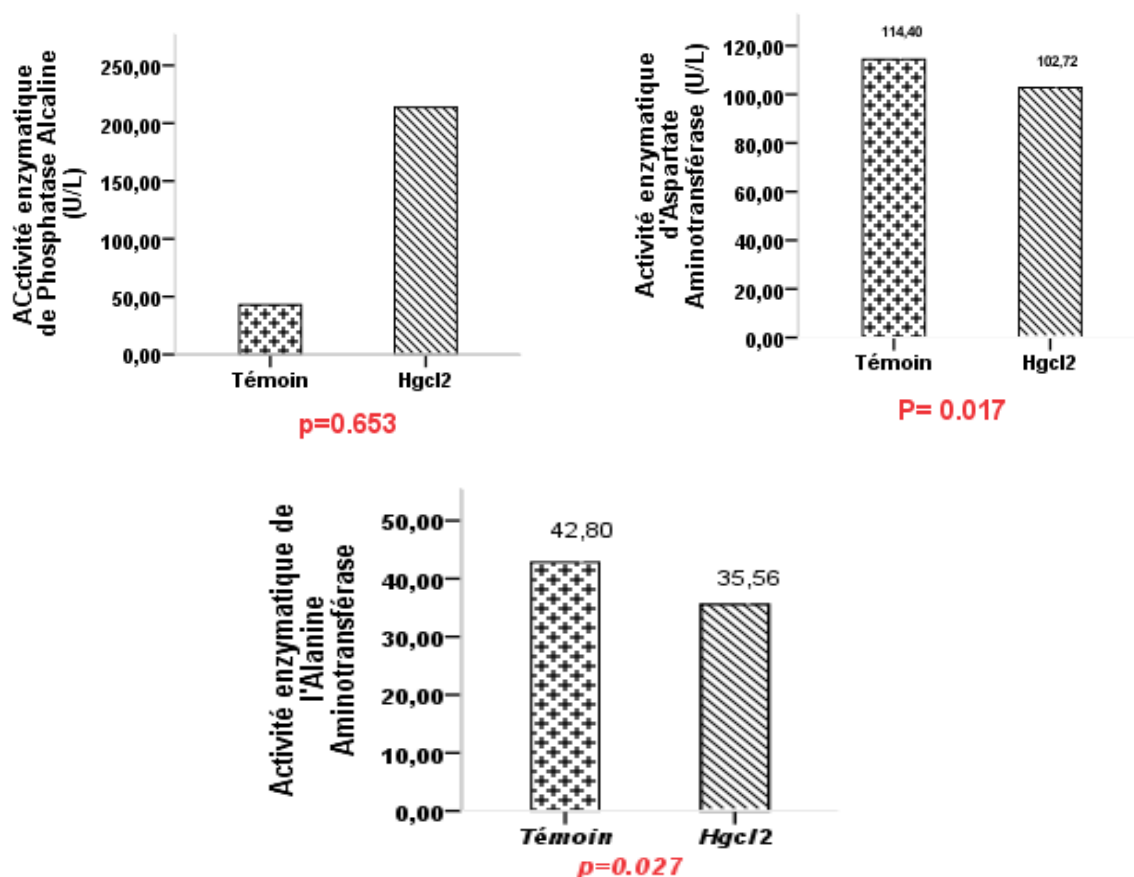


Figure 25 : Variation de l'activité enzymatique d'AST, ALT et PAL chez le lot témoin et le lot traités par Hg après 35 jours de traitement.

Discussion :

Nos résultats ont montré une augmentation de l'activité des transaminases (ALT) et diminutions de (AST et PAL) dans le sérum des rats traités au mercure. L'augmentation d'enzymes indique une lésion hépatique et s'explique par la fuite des enzymes du tissu vers le plasma dû à l'altération de la perméabilité membranaire causé par le mercure, ces résultats sont en accord avec les travaux de Deepmala et al (2013) [88].

5-Influence du traitement sur les variations des paramètres lipidiques :

Résultat :

Les résultats obtenus montrent qu'il existe une augmentation de la concentration des triglycérides et diminution significative de la concentration de cholestérol totale chez le lot traité par le mercure par rapport le lot témoin.

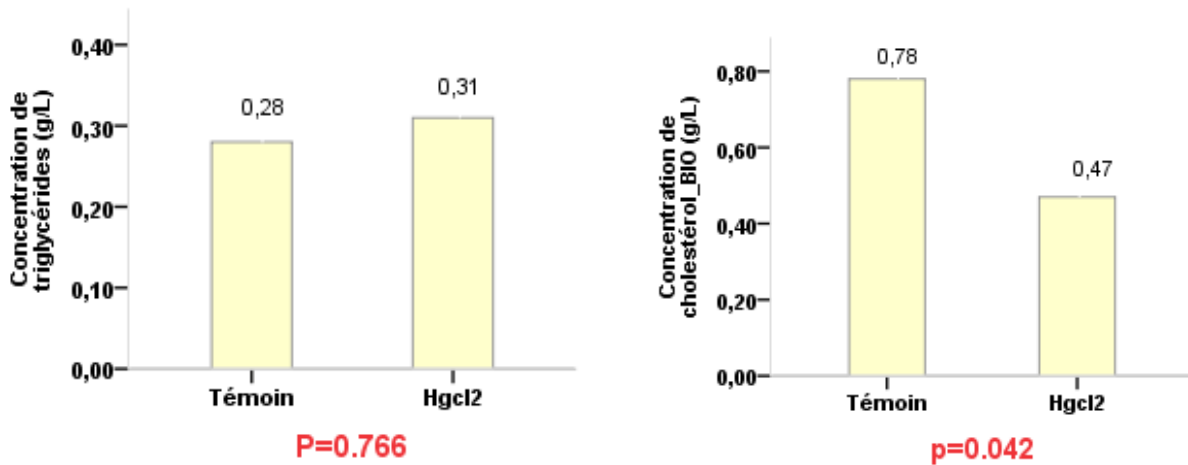


Figure 26 : Variation de la concentration de Triglycérides et cholestérol chez le lot témoin et le lot et le lot traité par Hg après 35 jours de traitement.

Discussion

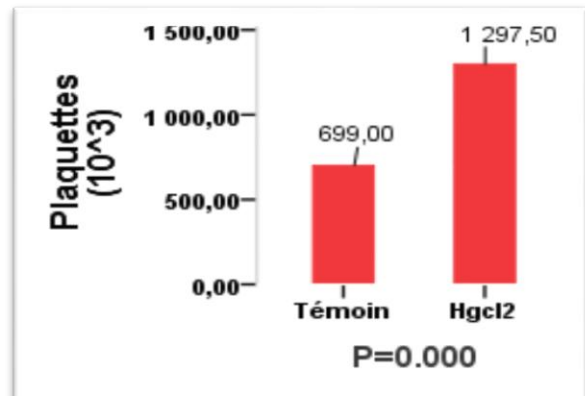
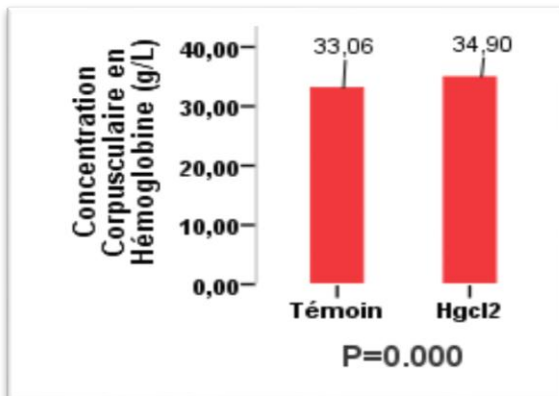
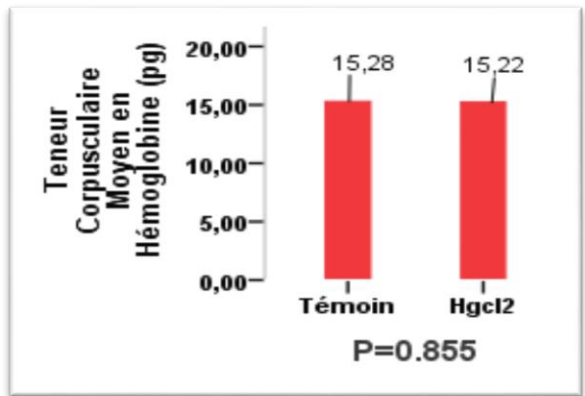
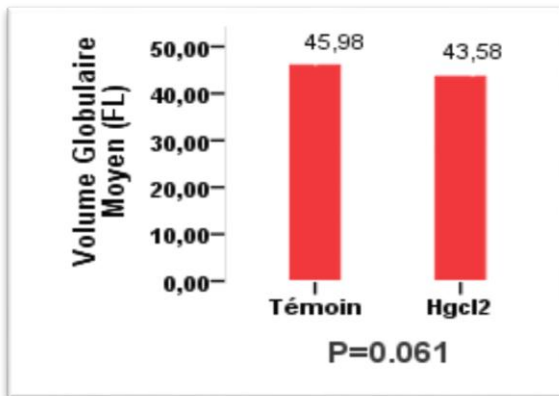
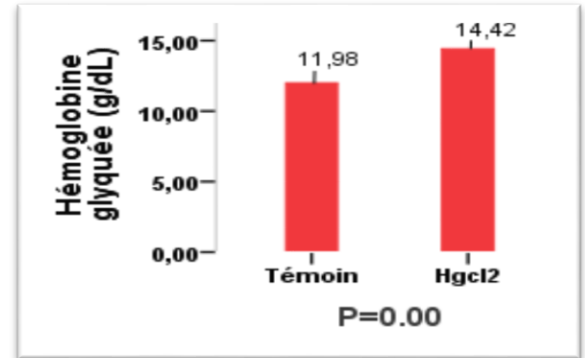
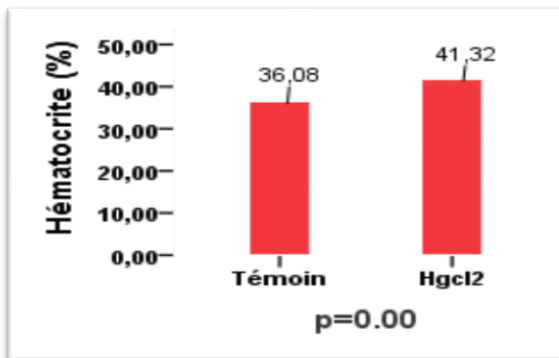
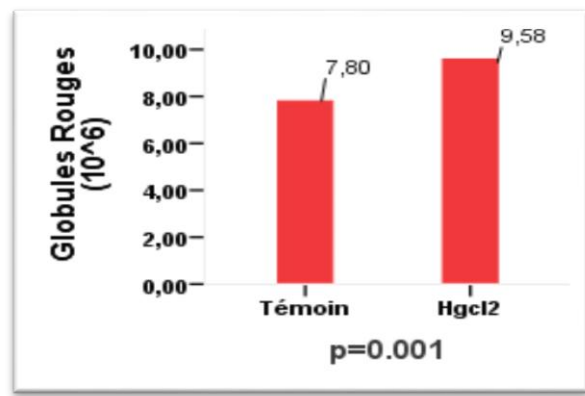
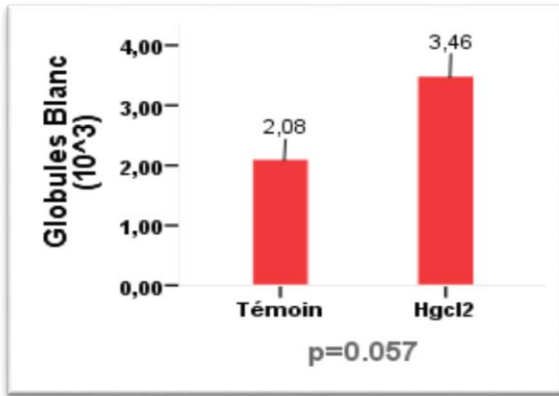
Nous avons remarqué l'augmentation des concentrations en triglycérides chez les lots traités au mercure par rapport aux témoins [83].

Cette augmentation est due à la dégradation des tissus adipeux qui mène à la réduction du poids corporel à cause de la toxicité du mercure [86].

6-Influence du traitement sur les variations des paramètres hématologiques :

Résultat :

En ce qui concerne les paramètres hématologiques, nos résultats révèlent que tous les paramètres (GR, globules blancs, hémocrite, hémoglobine, les plaquettes, CCMH,) sont augmentés chez le groupe intoxiqué par rapport au groupe d'étude ; alors que le reste de paramètres (VGM, TCMH, VS) sont diminués.



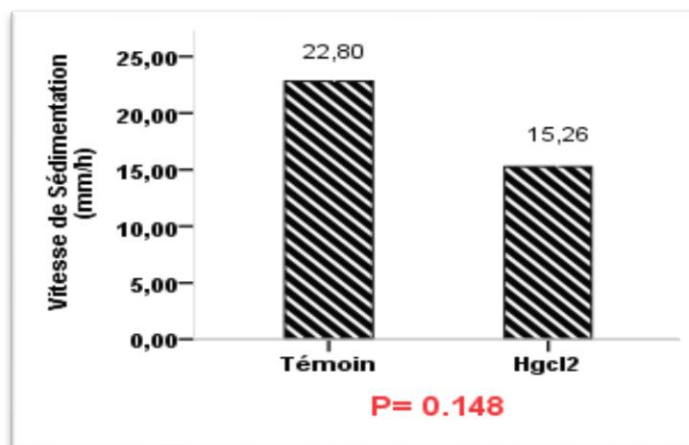


Figure 27: Variation de nombre des globules blancs (GB), des globules rouges (GR), du taux moyens d'hémoglobine (HBG), du pourcentage d'hématocrite (HCT), de taux moyens du volume globulaire (VGM), la concentration corpusculaire moyen en hémoglobine (CCMH), la teneur globulaire moyen en hémoglobine (TGMH), Les plaquettes (PLQ) et le vitesse de sédimentation (vs) chez le lot témoin et le lot traité par Hg après 35 jours de traitement.

Discussion :

Le mercure ingéré atteint les tissus via le sang [89]. Ainsi, la détermination des paramètres hématologique des animaux est importante pour établir le diagnostic de nombreuses maladies. L'altération de ces paramètres hématologiques (les globules blancs et les globules rouges) est un indicateur d'exposition précoce aux toxiques qui affectent les tissus [90].

Les changements physico-morphologiques du sang dus aux effets toxiques du mercure sont un indicateur de l'altération de la qualité de l'environnement et peuvent servir comme bio-indicateur d'exposition aux toxiques dans le cadre d'une étude d'évaluation environnementale [91].

L'analyse de nos résultats a montré que la contamination des rats par le mercure a provoqué une augmentation des globules rouges, d'hémoglobine et d'hématocrite. De plus, on note une diminution significative de VGM et TCMH et aucune différence significative de CCMH et une baisse de vitesse de sédimentation VS, la cause de cette baisse de vs ces notamment une polyglobulie (nombre trop élevé de globules rouges). D'après ces résultats on peut dire que le mercure a provoqué une anémie hypochrome microcytaire donc le mercure peut engendrer des situations d'anémies plus ou moins importantes [92].

En revanche, On a enregistré une augmentation bien claire des globules blancs chez les rats traités au mercure par rapport aux témoins. Cette augmentation explique que l'animale mobilise toutes ces capacité de défense (notamment les leucocytes) pour lutter contre les infectieux causés par la présence des xénobiotiques dans son organisme [93]. Ce qui confirme l'importance des globules blancs dans la défense immunitaire contre les toxiques.

7- Influence du traitement sur les variations histologiques :

➤ Au niveau du foie

L'observation microscopique présente l'histologie du foie d'un rat du lot témoin qui montre la structure classique Avec des cellules hépatiques normales, un cytoplasme granuleux et préservé avec veine centrale clairement visible, des travées de hépatocytes et des capillaires sanguins sinusoides (**figure 28**) .

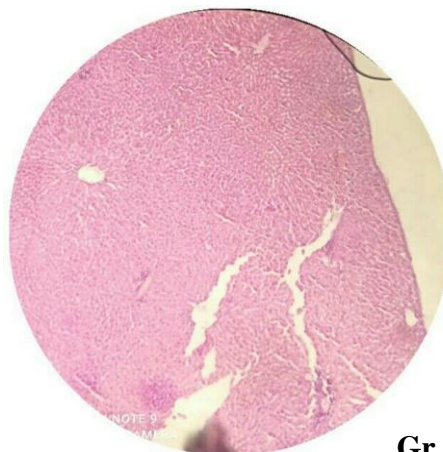
L'observation microscopique des coupes histologiques du parenchyme hépatique de rats intoxiqués montre différents types des lésions.

Les photos de la figure **29 (A.B.C.D.E.F.G.H.)** montrent d'architecture bouleversée avec des espaces portes et des veines Centro lobulaires irrégulièrement réparties.

Les espaces portes sont étoilés élargies et siège d'un infiltrat inflammatoire discrète a modéré à prédominance mononuclée, fait de lympho plasmocytes.

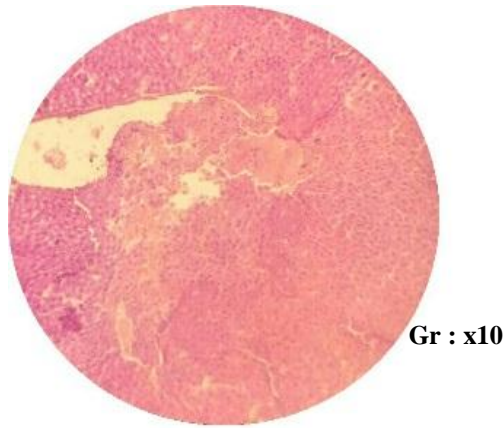
La lame bordante de quelques espaces portes est altéré par des lésions necrotico hémorragique, Les lobules hépatiques sont constitués de travées hepatocytaires mon à bicellulaires à disposition radiaire, séparés par des sinusoides plus au moins délattées a paroi propre, cette lobules sont le siège d'une nécrose hepatocytaire focale à prédominance Centro lobulaire.

Le volume des hépatocytes sont augmentés, à cytoplasme vitreux refoulant le noyau sableux en périphérie. Ailleurs on note l'extravasation de bille surtout Centro lobulaire, Ces lésions sont les signes d'une hépatite chronique a l'origine d'une intoxication a mercure.

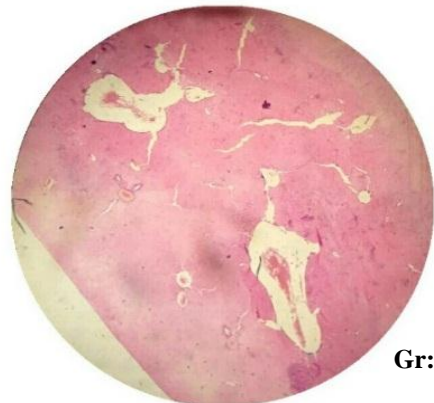
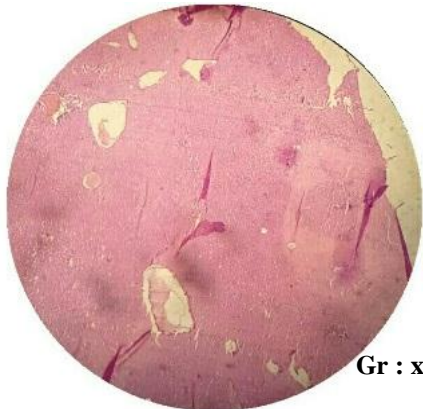


Gr : x10

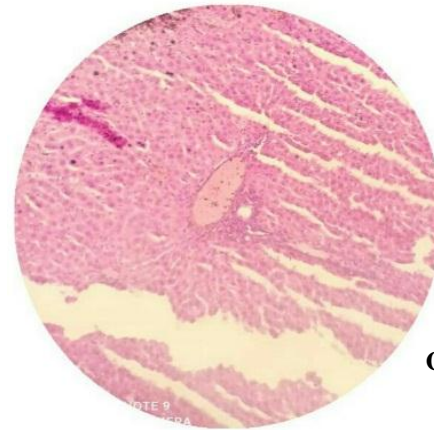
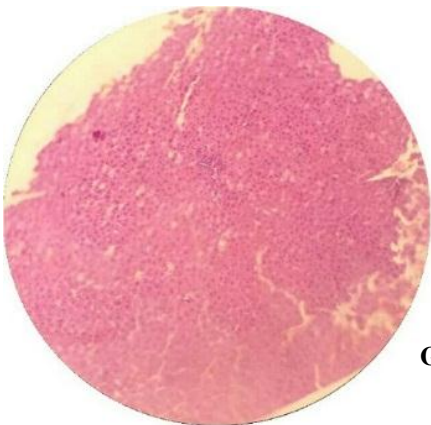
Figure28 : structure histologique de parenchyme hépatique normal de rat témoin (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021).



A : Nécrose Centro-lobulaire du parenchyme hépatique avec un infiltrat inflammatoire péri portal (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021).



B : Architecture hépatique bouleversé (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)



C : Infiltrat inflammatoire parcellaire et periportal (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

D : Nécrose péri portal de parenchyme hépatique (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

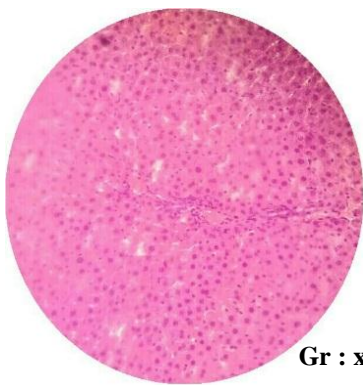


Gr : x 40

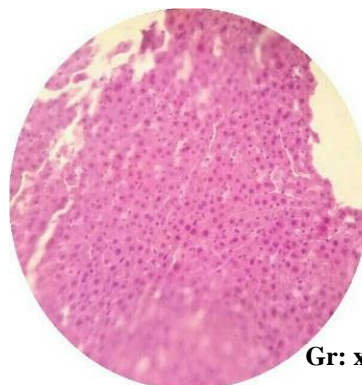


Gr: x 40

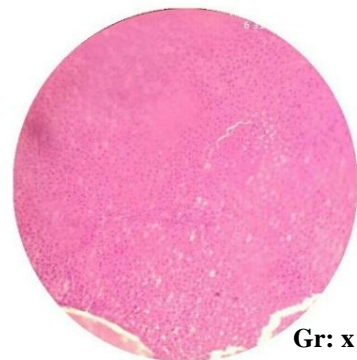
E : Bile extériorisé dans le parenchyme hépatique (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)



Gr : x 40



Gr: x 40



Gr: x 40

F : Des cellules hépatiques augmentées de volume et binucléé (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

G : Cellules hépatiques augmenté de volume doté parfois de noyaux d'aspect en verre dépoli (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

H : Lobules hépatique constitués de travées hépatocytaires mono et bicellulaires, parfois sans radiaire, séparé par des sinusoides non dilatés a parois propre. Les cellules hépatocytaires sont augmentées de volume à cytoplasme vitreux parfois dotés des noyaux sableux (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

Figure 29 : structures histologiques du foie de rats intoxiqués à 0.25 kg/mg montrant différents types des lésions (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

➤ **Au niveau des reins**

Résultats :

L'histologie du cortex rénal d'un rat du lot témoin (**figure 30**) a montré la présence de glomérules uniformes avec membrane bien définie.

L'observation microscopique des reins de groupe soumis au mercure (Hg) montre un parenchyme rénal légèrement perturbé, parcourus par une nécrose focale minime avec un léger infiltrat inflammatoire mononuclée. Quelques glomérules semblent atrophique avec un épaissement focale uniforme de la paroi capillaire sans hypercellularité, sans sclérose mésangiale et sans cellules inflammatoires (**Figure31, 32**)

Cet aspect est compatible avec une néphropathie interstitielle aiguë due à une intoxication aiguë de Mercure.

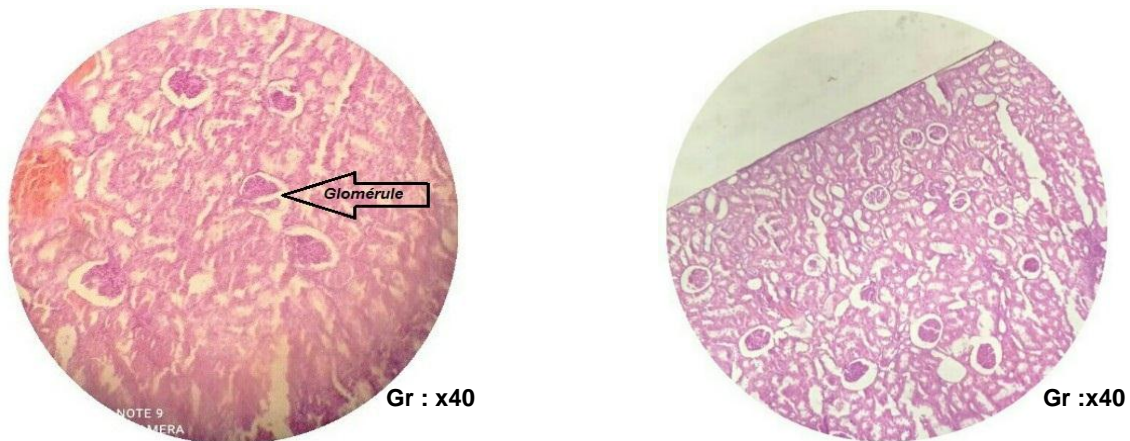


Figure 30 : coupe histologiques de parenchyme rénal normal de rat témoin (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

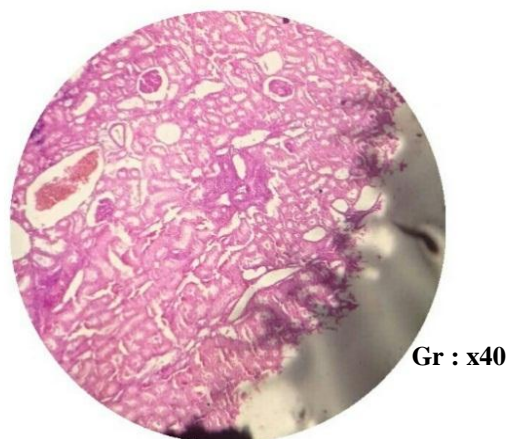
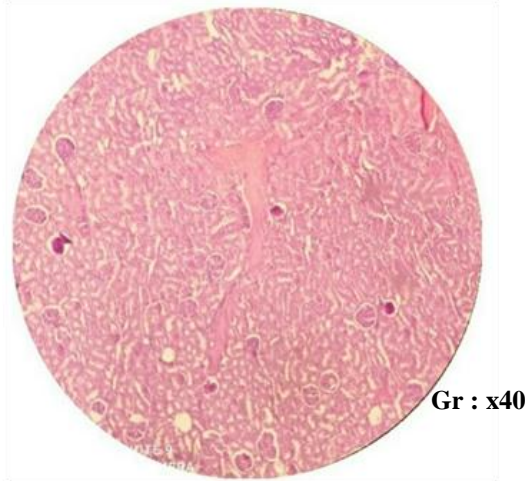


Figure 31 : coupe histologique de rat traité par Hg montrant d'Hémorragie Focal interstitielle minime avec des tubes rénaux plus moins dilatées. Parcours d'un léger infiltrat inflammatoire (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)



Gr : x40

Figure 32 : Nécrose focale cortical de parenchyme rénal, avec une atrophie de quelques glomérules (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

➤ Au niveau des poumons

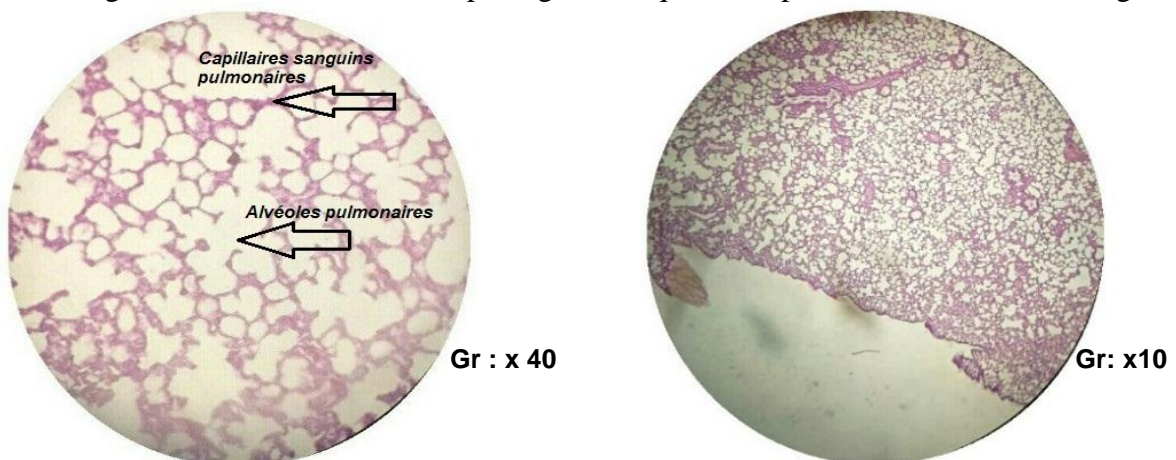
Résultats :

Structures histologiques de parenchyme pulmonaire de rat témoin qui montre un tissu pulmonaire sain, la barrière alvéolo-capillaire normale (**figure 33**).

La coupe histologique réalisée sur les poumons du groupe d'Hg montre une parenchyme pulmonaire qui comporte une hyperplasie des cellules pneumocytaires type 2 de façon diffuse sans atypies parcourus par un infiltrat inflammatoire important tantôt focale tantôt organisé faite de lympho plasmocytes associé a des macrophages spumeuses (**figures 34, 35**) .

Ailleurs, notons la présence des lésions endothéliales avec des signes de thromboembolique

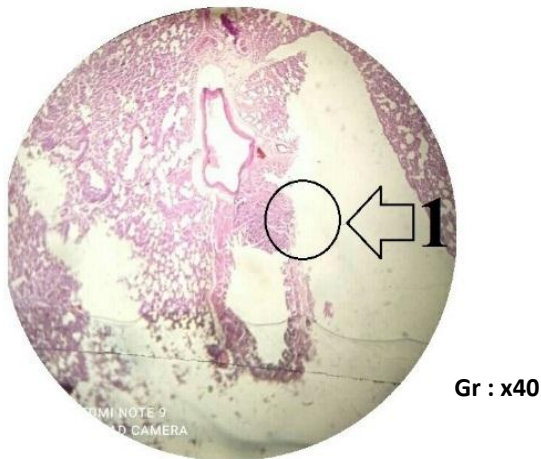
Tous ces signes décrits sus dessus sont pathognomonique d'une pneumonie interstitielle aiguë.



Gr : x 40

Gr: x10

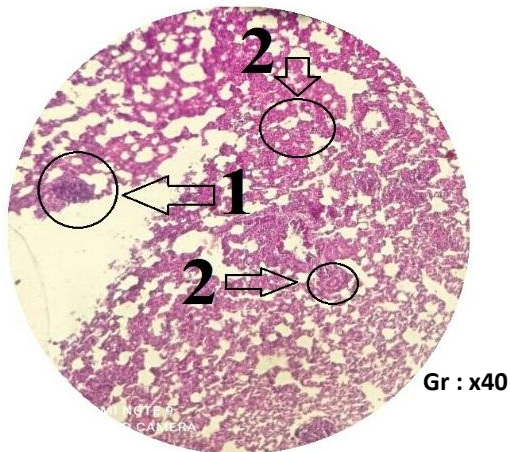
Figure 33 : structures histologiques de parenchyme pulmonaire normal de rat témoin (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)



Légende :

1 : siège d'un infiltrat inflammatoire disposé en follicule à centre germinatif claire.

Figure 34 : structure histologique de parenchyme pulmonaire de rat traité par Hg (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)



Légende :

1 : parenchyme pulmonaire siège d'un infiltrat inflammatoire richement lymphocytaire
2 : hyperplasie des cellules pulmonaire sans atypies.

Figure 35 : structure histologique de rat traité par Hg montrant d'hyperplasie de cellules pulmonaire parcourus d'un infiltrat inflammatoire (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

➤ **Au niveau de cerveau :**

Résultats :

L'histologie d'un parenchyme cérébral normal des rats Wistar du groupe N° 01 (témoin) a montré un tissu gliales sans particularités histo-pathologiques et sans anomalies, siège de neurones et des cellules gliales intactes, présentant des noyaux pourpres et un cytoplasme rose (**figure 36**).

Pour le cervelet, l'étude microscopique a noté une substance blanche d'aspect normal comportant ces différentes couches et une substance grise faite d'une couche moléculaire, une couche contenant les cellules de Purkinje et une couche de cellules des grains (**figure 37**).

La coupe histologiques de rat traité par Hg (**figure 38**) montre un parenchyme cérébrale siège d'une lésion neurocognitive faite de cellules à noyaux pâles et large avec une chromatine fine et doté des nucléoles proéminents ressemble aux cellules de Astrocytes type deux dite

Alzheimer, cette lésion est parcourue d'un léger infiltrat inflammatoire. Donc cette lésion est la conséquence d'une Encéphalopathie hépatique surtout chronique (**figure 39**)



Figure 36 : structures histologiques de Parenchyme cérébrale normal de rat témoin (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

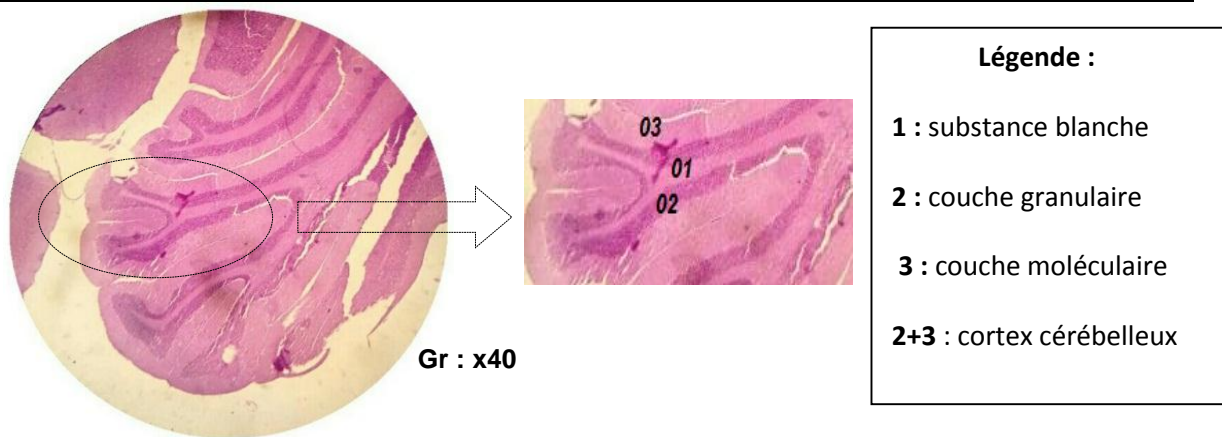


Figure 37 : structure histologique de parenchyme cérébrale et cérébelleux normal de rat témoin (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

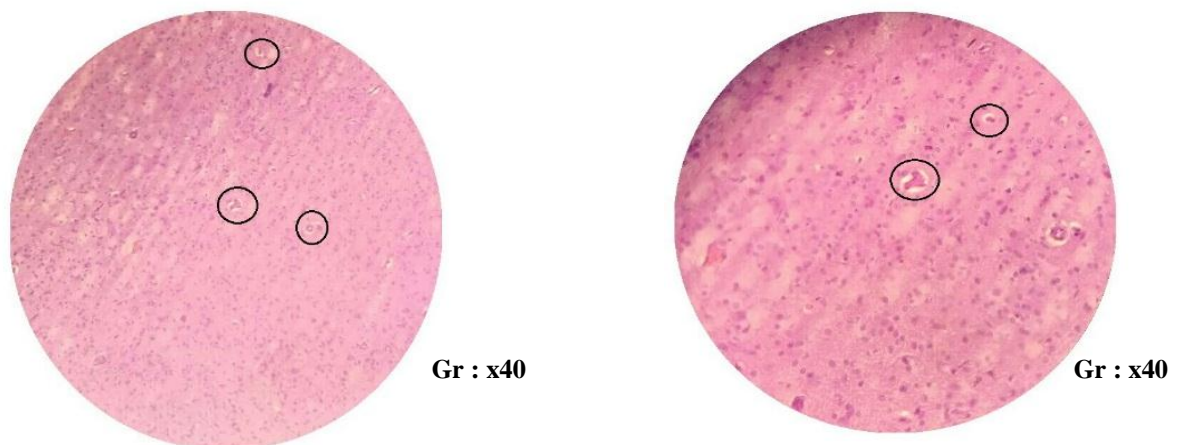


Figure 38 : structures histologiques de rat traité par Hg montrant parenchyme cérébrale : Astrocytes de type II : noyaux pâles et élargis avec un bord de chromatine et parfois des nucléoles proéminents (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

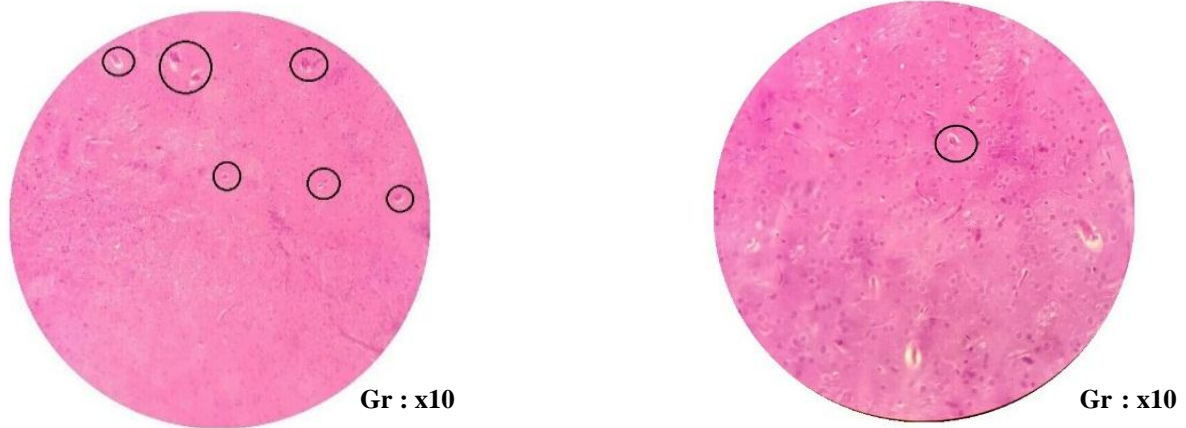


Figure 39 : Aspect histopathologique d'une encéphalopathie hépatique (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

Discussion :

Le foie et les reins sont les organes importants dans le métabolisme, dans la désintoxication, dans le stockage et dans l'excrétion des substances chimiques et de leurs métabolites [94].

Plusieurs études montrent que l'exposition subchronique par voie orale du mercure entraîne de multiples nécroses au niveau du foie associé à des changements de l'ultra-structure et des altérations hépatiques [75]. Aussi notre étude confirme que le mercure provoque des nécroses rénaux ce qui corrobore avec plusieurs études [95] [96]. Le mercure ionisé Hg^{2+} (inorganique) va s'accumuler au niveau des tubules proximaux du rein et la zone superficielle de la médullaire externe [20]. Lors de forte exposition au mercure élémentaire ou inorganique, des tubulopathies dose-dépendantes et des glomérulonéphrites à dépôts extra-membraneux de mécanisme immunotoxique sont observées [97] [98].

les poumons des rats traité par le mercure présente une parenchyme pulmonaire qui comporte une hyperplasie des cellules pneumocytaires type 2 de façon diffus sans atypies parcourus par un infiltrat inflammatoire important tantôt focale tantôt organisé faite de lympho plasmocytes associé à des macrophages spumeuses , ailleurs , notons la présence des lésions endothéliales avec des signes de thromboembolique Toute ces signes décrit pathognomonique d'une pneumonie interstitielle aiguë donc Le Hg est le seul métal qui demeure sous forme liquide à la température ambiante. Il peut facilement passer à l'état gazeux ou de vapeur ce qui lui permet de pénétrer dans l'organisme préférentiellement par les voies respiratoires (biodisponibilité pulmonaire de l'ordre de 80%) causant des dommages aux poumons : bronchites chroniques et bronchiolites avec pneumonies de type interstitiel [99].

La coupe histologique réalisée sur le cerveau du groupe d'Hg montre une montrant parenchyme cérébrale : Astrocytes de type II : noyaux pâles et élargis avec un bord de chromatine et parfois des nucléoles proéminents, le mercure peut affecter le cerveau et le

système nerveux en général [100], ce qui explique son passage facile de la barrière hémato encéphalique grâce à sa liposolubilité.

Une étude récente montre qu'après exposition à long terme aux vapeurs de mercure, on note deux fois plus de mercure dans le cervelet que dans le reste du cerveau [101]. Certains noyaux gris centraux captent aussi le mercure de façon privilégiée [102], et d'autres études effectuées sur des rats [103] ainsi que sur l'humain [104] ont aussi montré une grande accumulation de Hg dans les neurones suite à une exposition aux vapeurs de Hg.

Conclusion

Conclusion

Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'impact du mercure sur quelques organes des rats *Wistar* males après une injection intrapéritonéale.

➤ **L'étude du poids corporels montre :**

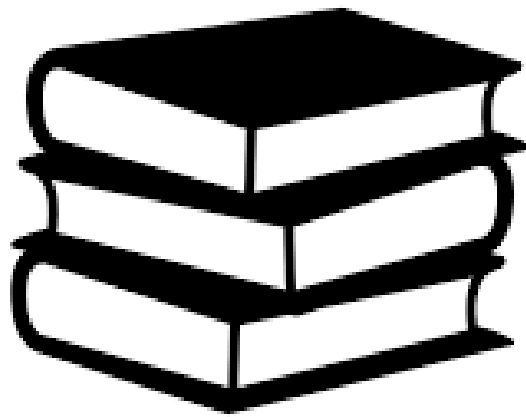
- Une diminution du poids corporel durant la période de traitement.
- Une augmentation des poids relatifs des organes (foie, reins et le cerveau) chez les rats exposés au mercure par rapport aux témoins.

➤ **L'étude des paramètres biochimiques montre :**

- Une augmentation de glucose, d'urée, de gamma glutamyl transférase, Protéine total et l'albumine, de phosphatase alcaline, et de triglycérides chez les rats exposés au mercure par rapport aux témoins.
- Une diminution de la concentration sérique en créatinine, phosphore, l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase, et cholestérol totale chez les rats exposés au mercure par rapport aux témoins.

En conclusion, nos résultats montrent que l'administration de chlorure de mercure à 0.25mg/kg de poids corporel par injection intrapéritonéale chez les rats males pendant 35 jours, a provoqué des perturbations des paramètres biochimiques et des atteintes tissulaires s'exprimés par une nécrose et une inflammation.

Le chlorure de mercure a entraîné une perturbation hématologique voire un désordre sanguin aboutissant à une toxicité des globules rouges. Cette étude réalisée peut servir d'outil pour déterminer le risque d'exposition aux métaux lourds par l'utilisation des rats comme bio détecteur d'exposition aux métaux lourds dans le cadre d'une étude d'évaluation environnementale



Références
Bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 01.** PONTHEU M., JUILOT F., MORIN G., BENEDETTI M.F. Mobilisation des interactions métaux –oxydes de fer dans des sols contaminés. Première rencontre nationale de la recherche sur les sites et les sols pollués, bilan et perspectives. 2002; Paris 7e.
- 02.** HINSINGER P, SCHNEIDER A, DUFEY JE. Le sol : ressource en nutriments et biodisponibilité. In « Sols et Environnement », Dunod (ed), 2005 ; Paris, 285-305.
- 03.** oqueira CW, Soares FA, Naximento PC, Muller DA, Rocha JBT. (2003a). 2,3-Dimercaptopropane -1-sulfonic acid and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid increase mercury and dehydratase. *Toxicol* .184, 85-95.
- 04.** Agrwal R, Behari JR. (2007). Effect of selenium pretreatment in chronic mercury intoxication in rats. 79,306-10.
- 05.** UNEP (United Nation Environment Programme) Chemicals . Global Mercury Assessment . Geneva , 2002. 266 pages .
- 06.** CENTRE D'EXPERTISE EN ANALYSE ENVIRONNEMENTALE DU QUÉBEC, Modes de prélèvement et de conservation des échantillons relatifs à l'application du Règlement sur les matières dangereuses, DR-09-01, Ministère de l'Environnement du Québec, Édition en cours.
- 07.** Bensefa-Colas, L., Andujar, P., & Descatha, A. (2011). Intoxication par le mercure. *La Revue de médecine interne*, 32(7), 416-424
- 08.** Thomassin, J. F., Touze, S., Baranger, P., & Freyssinet, P. (2003). Le mercure et ses composés. Comportement dans les sols, les eaux et les boues de sédiments. Rapport final BRGM (Vol. 119). RP-51890-FR.
- 09.** MERZOUG, S., BOUKHRIS, N., SAKRAOUI, F., TAHRAOUI, A., OUALI, K., & GUELLATI, M. EVALUATION DE L'INTOXICATION AU MERCURE CHEZ LE RAT WISTAR: APPROCHE BIOCHIMIQUE ET ENDOCRINIENNE.
- 10.** Flacy M, Jargot D ,La Rocca B ,Pillière F, Robert S, Serre P et Simonnard A (2006) .Mercure et composés minéraux .INRS – Institut national de recherche et de sécurité ,Fiche toxicologique
- 11.** Vincent, J. M., Houeix, N., Diderich, R., & Magaud, H. (2010). Mercure et ses dérivés. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques.
- 12.** ouafia, l. r. (2014, 06 23). la cytotoxicité induite par le mercure. constantine, biologie animale, algerie.
- 13.** Mitra , S., (1986). Mercury in the ecosystem, pp69-99 monitoring of fishermen with environmental mercury exposure.

14. Boening, D. W. (2000). Ecological effects, transport, and fate of mercury: a general review. *Chemosphere*, 40(12), 1335-1351.
15. Pokorny B, Ribaric-Lasnik C (2002). Seasonal variability of mercury and heavy metals in roe deer (&DSUHROXV_FDSUHROXV) kidney. (QYLURQ 3ROOXW 117, 35-46..
16. Bliefert, Claus, and Robert Perraud. *Chimie de l'environnement: air, eau, sols, déchets*. De Boeck Supérieur, 2007..p 380_381
17. Bliefert, C., & Perraud, R. (2007). *Chimie de l'environnement: air, eau, sols, déchets*. De Boeck Supérieur.p381
18. Cossa, D. (1994) Le mercure en milieu marin, le cas du littoral français dans le contexte d'une contamination à l'échelle planétaire. *Revue Equinoxe*, no 47-48, 1994.
19. PNUE (Programme des Nations Unies pour l'Environnement). (2002). L'évaluation mondiale du mercure.
20. Lauwerys RR, Haufroid V, Hoet P, Lison D. (2007) . Mercure. In: *Toxicologie industrielle et intoxication professionnelle*. Paris: Elsevier Masson. 309–63.
21. Clarkson TW . The three modern faces of mercury . *Environ Health Perspect* 2002 ; 110 (Suppl 1) : 11-23 .
22. Clarkson T , Cox C , Davidson PW , Myers GJ . Mercury in fish . *Science* 1998 ; 279 : 459-61 .
23. Decloitre, F. (1998). La part des différents aliments dans l'exposition au plomb, au cadmium et au mercure, en France. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 33(3), 167-175.
24. Manet, C. (2012). Le chat sentinelle du risque d'origine environnementale pour la santé de l'homme: Exemples de contaminants de l'environnement intérieur et de l'alimentation (Doctoral dissertation).
25. Wilhelm, S. M., & Bloom, N. (2000). Mercury in petroleum. *Fuel Processing Technology*, 63(1), 1-27.
26. Robert R lawnerys. Février 1992.mercure. *Toxicologie industrielle et intoxication professionnelle*. Paris.p 170.
27. OUZNA, Dali, MOUAD, Zouba, BAGHDED, Sebti, et al. Impact of environments factors in reproductive function: Protective effect of cinnamon against the mercury chloride induced toxicity in female Wistar rats (ovary and brain). *EEC*, 1986, no 86/609.
28. VERMEIDEN I., ORANJE A.P., VUZEVSKI D., STOLZ E. - Mercury exanthem as occupational dermatitis 6 , 88, 1980.

- 29.** Picot, et Proust, N., spéciation, toxicologie et environnement. lexemple du mercure toxicoroma 1995. p.39.47.
- 30.** Störtebecker, P., MERCURY POISONING FROM DENTAL AMALGAM THROUGH A DIRECT NOSE-BRAIN TRANSPORT, *The Lancet*, Issue 8648, ISSN 0140-6736). 1989. p.1207.
- 31.** Muller, et Ohnesorg, méthyl mercure indices altération of the energy level in isolated hepatocytes. *Toxicology* 31. 1987.
- 32.** Greenwood et VonBurg, in *Metalle in der Umwelt* (E. Merian, ed.), Verlag Chemie, Weinheim. 1984.
- 33.** Halbach, S., mercury compounds : libophylicity and toxie effects on isolated myocardial tissue. *Arch toxical* 64. 1990. pp.315-319.
- 34.** Picot, A. et Proust, *L'Actualité chimique*. 1998. pp.16-24.
- 35.** Jean Jacques Melet (2000). Toxicité du mercure. L'Espagne
- 36.** Haufroid V, Hoet P, Lauwerys R, Lison D. (2007). Mercure. In : Toxicologie industrielle et intoxication professionnelle. Paris : Elsevier Masson. p. 309-63
- 37.** Kerper LE, Mokrzan EM, Clarkson TW, Ballatori N. (1996). Methylmercury efflux from brain capillary endothelial cells is modulated by intracellular glutathione but not ATP. *Toxicol Appl Pharmacol.* 141, 526–31.
- 38.** Sundberg J, Ersson B, Lönnerdal B, Oskarsson A. (1991). Protein binding of mercury in milk and plasma from mice and man--a comparison between methylmercury and inorganic mercury. *Toxicol.* 137, 169-84.
- 39.** Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, Stahelin HB, Herrmann M, Renard P (2000). Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem.* 74 (1), 231-6.
- 40.** Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1992;34:235-8.
- 41.** Taueg C, Sanfilippo DJ, Rowens B, Szejda J, Hesse JL. Acute and chronic poisoning from residential exposures to elemental mercury--Michigan, 1989-1990. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:63-7.
- 42.** Garnier R. Mercure. In: Bismuth C, et al, editors. *Toxicologie clinique*. Paris: Flammarion Médecine Science; 2000. p. 614–23.

- 43.** Kanerva L, Rantanen T, Aalto-Korte K, Estlander T, Hannuksela M, Harvima RJ et al. A multicenter study of patch test reactions with dental screening series. *Am J Contact Dermat* 2001;12:83-7.
- 44.** WHO. Mercury, inorganic. Vol. 118. Geneva: World Health Organization, International Programme on chemical Safety, 1991.
- 45.** Chapman LJ, Sauter SL, Henning RA, Dodson VN, Reddan WG, Matthews CG. Differences in frequency of finger tremor in otherwise asymptomatic mercury workers. *Br J Ind Med* 1990;47:838-43.
- 46.** Piikivi L, Hänninen H. Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:69-74.
- 47.** Testud F. Mercure. In: Pathologie toxique professionnelle et [21] Testud F. Mercure. In: Pathologie toxique professionnelle et environnementale. Paris: Eska; 2005. p. 239–51.
- 48.** Hua J, Pelletier L, Berlin M, Druet P. Autoimmune glomerulonephritis induced by mercury vapour exposure in the Brown Norway rat. *Toxicology* 1993;79:119-29.
- 49.** Langworth S, Elinder CG, Sundquist KG, Vesterberg O. Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury. *Br J Ind Med* 1992;49:394-401.
- 50.** Fuortes LJ, Weismann DN, Graeff ML, Bale JF Jr, Tannous R, Peters C. Immune thrombocytopenia and elemental mercury poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:449-55.
- 51.** Urban P, Gobba F, Nerudová J, Lukás E, Cábellová Z, Cikrt M. Color discrimination impairment in workers exposed to mercury vapor. *Neurotoxicology* 2003;24:711-6.
- 52.** WHO, 2003: WHO, World Health Organization, CICAD 50. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. Geneva, Switzerland: IPCS, World Health organization; 2003.).
- 53.** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Le Mercure des amalgames dentaires : Actualisation des connaissances. Mise en place d'un réseau d'évaluation pluridisciplinaire. Recommandations. Paris, 2005.
- 54.** Camisa C, Taylor JS, Bernat Jr JR, Helm TN. Contact hypersensitivity to mercury in amalgam restorations may mimic oral lichen planus. *Cutis* 1999;63: 189–92.
- 55.** Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, Tavares M, Cernichiari E, Daniel D, et al. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 295:1775–83.
- 56.** Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD, Mao YX, Vance DE. Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 1988;9:1–7

- 57.** Weiss B, Clarkson TW, Simon W. Silent latency periods in methylmercury poisoning and in neurodegenerative disease. *Environ Health Perspect* 2002;110 Suppl 5:851-4.
- 58.** Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, al-Rawi NY et al. Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1973;181:230-41.
- 59.** Cernichiari E, Brewer R, Myers GJ, Marsh DO, Lapham LW, Cox C et al. Monitoring methylmercury during pregnancy: maternal hair predicts fetal brain exposure. *Neurotoxicology* 1995;16:705-10.
- 60.** Harada M. Intrauterine poisoning clinical and epidemiological studies and significance of the problem. *Bull Inst Constitutional Med (Kumamoto University)* 1976;25(Suppl.):1-59.
- 61.** Cox C, Clarkson TW, Marsh DO, Amin-Zaki L, Tikriti S, Myers GG. Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ Res* 1989;49:318-32.
- 62.** WHO. Methylmercury. Vol 101. Geneva: World Health Organization, International Programme on chemical Safety, 1990.
- 63.** McKeown-Eyssen GE, Ruedy J, Neims A. Methyl mercury exposure in northern Quebec. II. Neurologic findings in children. *Am J Epidemiol* 1983;118:470-9.
- 64.** Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye C, Cernichiari E, Clarkson TW. Twenty-seven years studying the human neurotoxicity of methylmercury exposure. *Environ Res* 2000;83:275-85.
- 65.** Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Palumbo D, Cernichiari E, et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003;361:1686-92.
- 66.** Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. Cognitive performance of children prenatally exposed to "safe" levels of methylmercury. *Environ Res* 1998;77:165-72.
- 67.** Cordier S, Garel M, Mandereau L, Morcel H, Doineau P, Gosme-Seguret S, et al. Neurodevelopmental investigations among methylmercury-exposed children in French Guiana. *Environ Res* 2002;89:1-11
- 68.** Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 2001;107:1147-54.
- 69.** Geier MR, Geier DA. The potential importance of steroids in the treatment of autistic spectrum disorders and other disorders involving mercury toxicity. *Med Hypotheses* 2005;64:946-54.

- 70.** Baskin DS, Ngo H, Didenko VV. Thimerosal induces DNA breaks, caspase-3 activation, membrane damage, and cell death in cultured human neurons and fibroblasts. *Toxicol Sci* 2003;74:361-8.
- 71.** IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 58. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon, France 1993.
- 72.** Laroche M-J, Rousselet F. 1990. Les Animaux du Laboratoire : Ethique et Bonnes Pratiques. Masson, Paris.
- 73.** Falcy, M., Jargot, D., La Rocca, B., Pillière, F., Robert, S., Serre, P., & Simonnard, A. (2014). Mercure et composés minéraux. Fiche toxicologique FT, 55.
- 74.** <http://www.laurylab.com> › m...PDF Résultats Web Mercure(II) Chlorure - Laurylab
- 75.** Necib Y, Bahi A, Zerizer S. (2013a). Argan oil (*Argania Spinosa* .L) provides protection against mercuric chloride induced oxidative stress in rat albinos wistar. *Int J of basic and App sci.* 2(1), 73-80.
- 76.** Boujbiha, M. A., Hamden, K., Guermazi, F., Bouzlama, A., Omezzine, A., Kammoun, A., & El Feki, A. (2009). Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats: association with oxidative stress. *Reproductive toxicology*, 28(1), 81-89.
- 77.** Webb, J., *Enzymes and metabolic inhibitors*. New York: Academic Press. 1996. p. 729.
- 78.** Woggon H, Klein S, Plass R&Nickel B (1984). Transformation reactions of special metals in organisms and in the environment . 3. In vivo reactions between mercury II chloride and monomethyltintrichloride in rats. *Nahrung*.28(9): 995-1002.
- 79.** Simons JE, Yang RSH and Berman E. (1995). Evaluation of the nephrotoxicity of complex mixtures containing organic metals: advantages and disadvantages of the use of real-world complex mixtures. *Environ Health prespect.* 103, 67-71.
- 80.** Jack Feinberg (2009). Réseau international pour la réduction des polluants organiques (POPs) .
- 81.** Oliveira VA, Oliveira CS, Ineu RP, Moraes-Silva L, de Siqueira LF&Pereira ME (2014).Lactating and non-lactating rats differ in sensitivity to HgCl(2): Protective effect of ZnCl(2). *J Trace Elem Med Biol.* 28(2):240-6.
- 82.** Rao MV, Purohit A, Patel T (2010). Melatonin protection on mercury-intoxicated brain toxicity in the rat. 33, 209-16
- 83.** Joshi D, Mittalb D K, Shuklab S, Srivastava A K, Srivastava S K. (2010). N-acetyl cysteine and selenium protects mercuric chloride-induced oxidative stress and

antioxidant defense system in liver and kidney of rats: A histopathological approach. *Jof Trace Elem in Med and Biol.* 28, 218–226.

84. Peixoto NC, Pereira ME. (2007). Effectiveness of ZnCl₂ in protecting against nephrotoxicity induced by HgCl₂ in newborn rats. 66, 441-6.

85. Ekor M, Adesanoye OA, Farombi EO. (2010). N-acetylcysteine pretreatment ameliorates mercuric chloride-induced oxidative renal damage in rats. 39, 153-60.

86. Cempel M, Janicka k. (2002). Distribution of nickel, zinc, and copper in rat organs after oral administration of nickel (II) chloride. *Boil trace Elem. Res.* 90, 215-226.

87. Joshi D, Mittal D, Shrivastav S, Shukla S, Srivastav AK. (2011). Combined effect of N acetyl cysteine, zinc, and selenium against chronic dimethylmercury-induced oxidative stress: a biochemical and histopathological approach. 61, 558-67.

88. Deepmala J, Deepak M, Srivastav S, Sangeeta S, Kumar SA, Kumar SS. (2013). Protective effect of combined therapy with dithiothreitol, zinc and selenium protects acute mercury induced oxidative injury in rats. *J Trace Elem Med Biol.* 27(3), 249-56.

89. Hounkpatin ASY, Edorh PA, Guédénon P, Alimba CG, Ogunkanmi A, Dougnon TV, Boni G, Aissi KA, Montcho S, Loko F, Ouazzani N, Mandi L, Boko M, Creppy EE. 2013. Haematological evaluation of Wistar rats exposed to chronic doses of cadmium, mercury and combined cadmium and mercury. *Afr. J. Biotechnol.*, 12(23): 3731-3737. DOI: 10.5897/AJB12.2669

90. Vinodini NA, Pratik KC, Poulomi C, Shrijeet C, Nayanatara AK, Ramesh MB, Rashmi KS, Suman VB, Sneha BS, Sheila RP. 2015. Protective Role of Aqueous Leaf Extract of *Moringa oleifera* on Blood Parameters in Cadmium Exposed Adult Wistar Albino Rats. *International Journal of Current Research and Academic Review*, 3(1): 192-199.

91. Padmanaban, A. M., & Mohan, K. (2013). Toxic effects of cadmium chloride on hematological changes in freshwater field crab *Paratelphusa hydrodromous* (Decapoda: Brachyura).

92. Horiguchi H, Sato M, Konno N, Fukushima M. (1996). Long term cadmium exposure induces anaemia in rats through hypoinduction of erythropoietin in the kidney. *Arch Toxicol.* 71, 11-19.

93. Karmakar R, Bhattacharya R, Chatterjee M. (2000) Biochemical, haematological and histopathological study in relation to time-related cadmium induced hepatotoxicity in mice. *Biomet.* 13, 231-239.

94. AL-Gehani Samar A. ., 2013. Toxicological Influence of ethanol and biochemical changes in rats exposed to cadmium. *Merit Research Journal of Environmental Science and Toxicology*; 1(2): 051-059.

- 95.** Augusti PR, Conterato GMM, Somacal R, Spohr Torres JV, Charao MF, Moro AM, Rocha MP, Garcia SC, Emanuelli T. (2008). Effect of astaxanthin on kidney function impairment and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats. *Food and Chem Toxicol.* 46, 212-219.
- 96.** Necib Y, Bahi A, Zerizer S. (2013b). Protective role of sodium selenite on mercuric chloride induced oxidative and renal stress in rats. *J of stress physiol and biochem.* 9(2), 160-172.
- 97.** Hua J, Pelletier L, Berlin M, Druet P. Autoimmune glomerulonephritis induced by mercury vapour exposure in the Brown Norway rat. *Toxicology* 1993;79:119-29. ;
- 98.** Makker SP, Aikawa M. Mesangial glomerulonephropathy with deposition of IgG, IgM, and C3 induced by mercuric chloride: a new model. *Lab Invest* 1979;41:45-50.
- 99.** W.H.O : World Health Organisation. 1976. Environnemental Health Criteria. 1. Mercury. Geneva. Switzerland.
- 100.** Gopalobushnans & Athilgan (2008). Comparison of their metal toxicity in life stage, Chmasphere. 03
- 101.** GUCCIONE, P., FRANK, C.W., SVARE, C.W., KARLSSON, U., CHAN, K.C. Distribution of Mercury in the Rat after Long-term Exposure to Vapors. *J. Dent. Res.*, 54: 6, 1235, 1975.
- 102.** BERLIN, M., FAZACKERLEY, J., NORDBERG, G. The Uptake of Mercury In the Brains of Mammals Exposed to Mercury Vapor and to Mercuric Salts. *Arch. Environ. Health*, 18_: 719-729, 1969.
- 103.** Schiønning J, Eide R, Møller-Madsen B, Ernst E. 1993. Detection of mercury in rat spinal cord and dorsal root ganglia after exposure to low-level mercury vapor. *Exp. Mol. Pathol.* 58 : 215-228
- 104.** Cercy SP, Wankmuller MM. 2008. Cognitive dysfunction associated with elemental mercury ingestion and inhalation: a case study. *Appl. Neuropsychol.* 15 : 79-91.
- 105.** Z.CHRAIBI , concepts physico-chimique et système biologique , anatomie des rats blancs, université cadi ayyad ; faculté des sciences semlalia, Marrakech, le 01 septembre 2018. http://cg.ucam.ac.ma/pagb/index_fichiers/Page14080.htm
- 106.** Bahi, A., & Necib, Y. (2015). L'effet protecteur des antioxydants naturels dans l'intoxication du mercure chez le rat Albinos Wistar (Doctoral dissertation, *جامعة الإخوة منتوري قسنطينة*)

Les annexes

Annexe 01 :

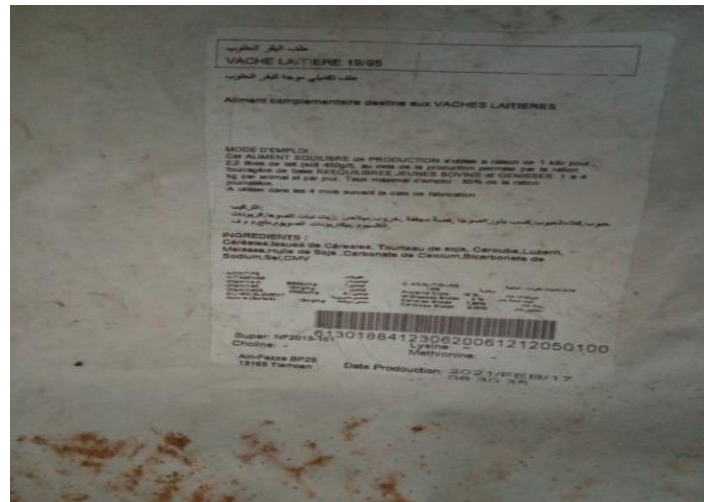


Figure 40 : Étiquette d'aliment complet (granulés) (Cliché ACED S.et KHATTABI H., 2021)

Annexe 02 :

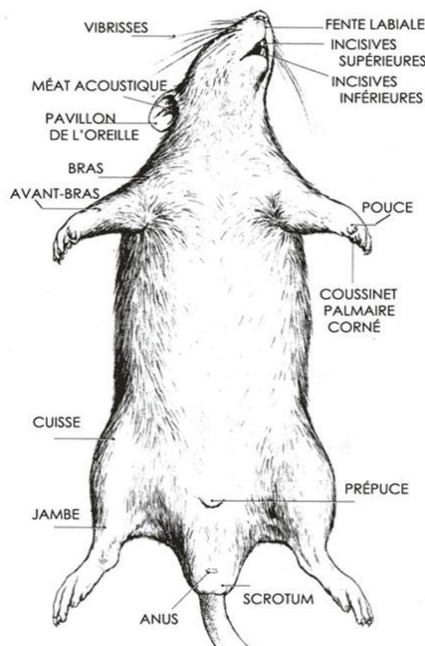


Figure 41 : Rat mâle, vue ventrale, externe du rat [105].

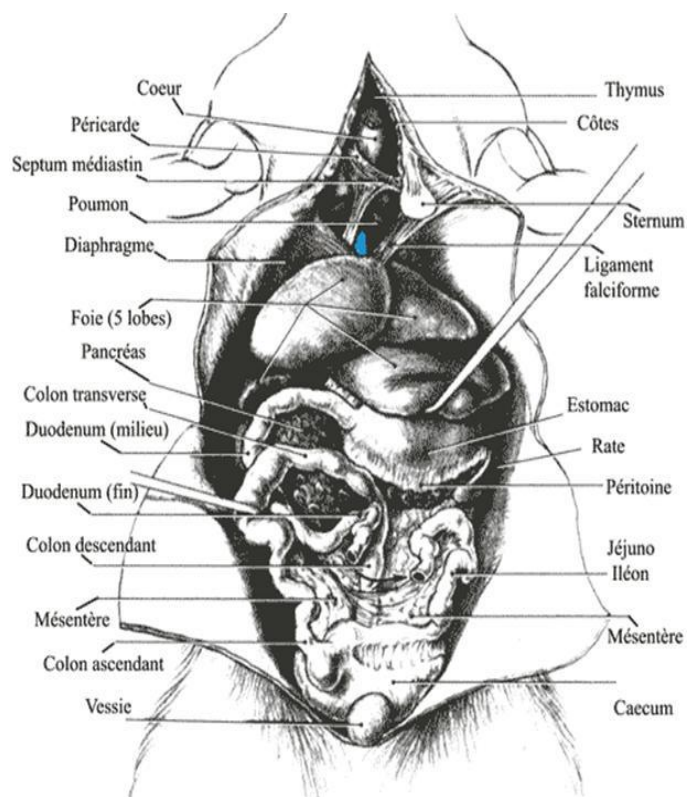


Figure 42 : Vue ventrale des organes de la cavité du rat [105]

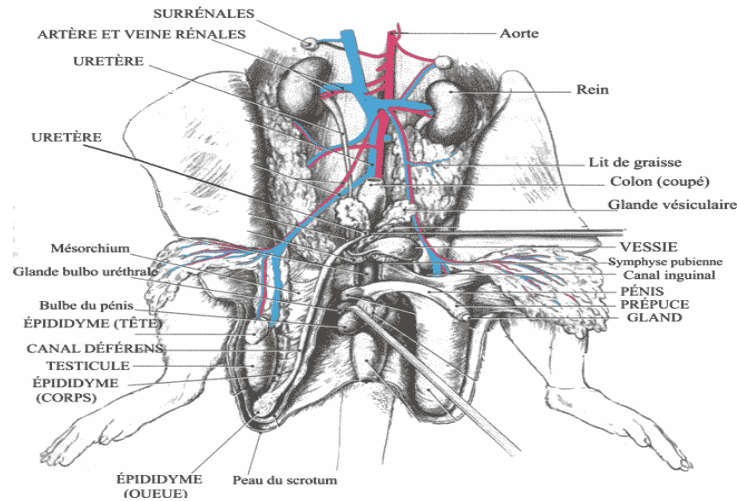


Figure 43 : Système urinaire et système reproducteur du rat
(L'appareil uro génital du rat mâle) [105] .

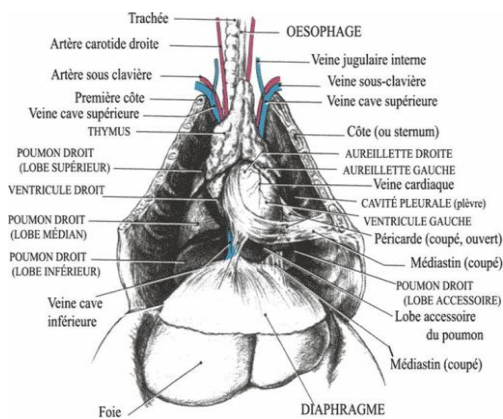


Figure 44: Vue ventrale des organes de la cavité thoracique du rat [105].

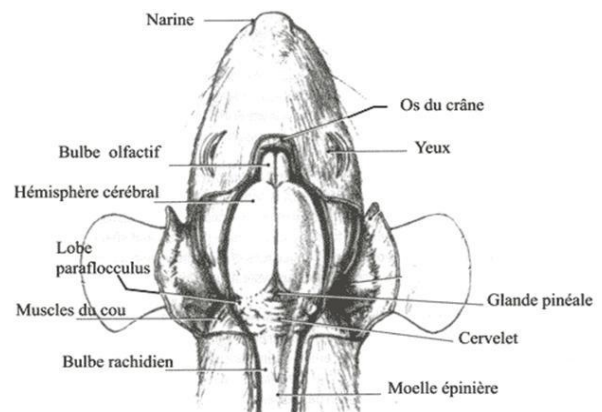


Figure 45: Système nerveux du rat [105].

Annexe 03 :

L'étude histologique :

Elle comporte les étapes suivantes :

- **Fixation**

La fixation des échantillons a été faite dans le formol.

Les organes sont retirés de formol et sont coupés à l'aide de couteaux tranchant à fin de réaliser des prélèvements pour l'étude histologique avec une surface de 1 à 2 cm² et une épaisseur proche

de 1.5 mm. Les prélèvements réalisés sont alors mis dans des cassettes spéciales à parois tournées afin de permettre le passage des liquides.

▪ Déshydratation des échantillons

Les échantillons sont ensuite déshydratés pendant 16 heures au minimum pour éliminer l'eau des tissus et cette opération nécessite le passage du tissu dans des bains d'éthanol de concentration croissante. La déshydratation peut être accélérée par l'agitation rapide grâce à des automates spéciaux

Tableau 04 : technique de déshydratation (inclusion).

N° Bain	Produit	Durée
<i>1^{ère} Bain</i>	<i>Formol</i>	<i>1h20min</i>
<i>2^{ème} Bain</i>	<i>Alcool 95%</i>	<i>1h30min</i>
<i>3^{ème} Bain</i>	<i>Alcool 95%</i>	<i>1h30min</i>
<i>4^{ème} Bain</i>	<i>Alcool 100%</i>	<i>2h</i>
<i>5^{ème} Bain</i>	<i>Acétone</i>	<i>1h30min</i>
<i>6^{ème} Bain</i>	<i>Acétone</i>	<i>1h30min</i>
<i>7^{ème} Bain</i>	<i>Xylène</i>	<i>1h</i>
<i>8^{ème} Bain</i>	<i>Xylène</i>	<i>1h</i>
<i>9^{ème} Bain</i>	<i>Xylène</i>	<i>1h</i>
<i>10^{ème} Bain</i>	<i>Paraffine</i>	<i>1h</i>
<i>11^{ème} Bain</i>	<i>Paraffine</i>	<i>1h30min</i>
<i>12^{ème} Bain</i>	<i>Paraffine</i>	<i>1h30min</i>

▪ L'inclusion et réalisation des blocs

Les tissus sont alors plongés dans des bains de paraffine liquide (sous l'effet de la chaleur). Les tissus étant maintenus et imbibés de paraffine, viennent alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en se solidifiant, va permettre sa coupe. Cette opération fait appel à des appareils « dits à inclusion » refermant un réservoir de paraffine maintenue à l'état liquide par un système de chauffage, un petit robinet et une plaque métallique réfrigérée pour obtenir la solidification rapide du bloc de paraffine contenant le tissu.

▪ Les Coupes et la coloration des échantillons

Les blocs d'inclusions sont collés sur un porte-échantillon, la surface à coller est ramollie au moyen d'une lame métallique chauffée modérément à la flamme, puis posée sur le porte-objet sur lequel le bloc adhère très bien après une légère pression. Les coupes sériées sont réalisées à l'aide d'un microtome (l'épaisseur est de 4 à 7 microns). Ces coupes sont étalées et fixées sur la lame

Pour la coloration, on a utilisé la technique à l'Hématoxyline-Eosine (ou Hématoéine- Eosine).

Tableau 05 : coloration « Hématoxyline Eosine »

Numéro du Bain	Produit	Temps
01	Toluène ou Xylène	2min
02	Alcool 100°	2min
03	Alcool 95°	2min
04	Alcool 75°	2min
05	Eau	10sec
06	Hématoxyline Harris	5min
07	Eau	10sec
08	Acide chlorhydrique	8sec
09	Carbonate de lithium	10sec
10	Eau	10sec
11	Alcool 95 °	1 min
12	Eosine	10sec
13	Alcool 100°	2 min
14	Alcool 100°	2 min
15	Xylène ou Toluène	2 min

- Enfin séchées les lames puis observées au microscope optique et photographiées à l'aide d'un appareil photo [106].

Résumé

Le mercure est un métal lourd important trouvé abondamment dans l'environnement, Le chlorure de mercure (HgCl_2), un sel mercuriel inorganique est hautement toxique, non seulement de manière aiguë, mais en tant que poison cumulatif.

L'objectif de ce travail s'intéresse essentiellement à étudier la toxicité chronique du mercure Hg chez les rats mâles de souche rats Wistars.

Les rats ont été répartis en deux groupes ; groupe témoin, groupe exposé au mercure (0,25 mg HgCl_2 /kg de poids corporel) pendant une durée de 35 jours.

Les paramètres suivants ont été mesurés ; poids relatifs des rats, poids absolu des organes, l'histologie des organes (reins - foie - poumons - cerveau), les Paramètres hématologiques (GR, CCMH, GB, TCMH, HbG, HCT, VGM) et paramètres biochimiques (ALT, AST, Créa, GLU, urée, GGT, PAL, phosphore, protéine, TG Bio, Chol Bio).

Une augmentation non significative du poids corporel chez le groupe intoxiqué au mercure ($225,18 \pm 17,85\text{g}$) par rapport au groupe témoin.

Concernant le poids des organes, il a été noté une diminution du poids relatifs du cerveau, du foie et des poumons chez les rats exposés au mercure par rapport au groupe Témoin. Par contre le poids relatifs des reins a été augmenté chez le groupe intoxiqué.

En ce qui concerne les paramètres biochimiques, les résultats ont montré que le mercure a entraîné une augmentation du taux de glucose, d'urée, de gamma glutamyl transférase, Protéine total et l'albumine, de phosphatase alcaline, de triglycérides et de cholestérol, et une diminution de la concentration sérique en créatinine, l'acide urique, phosphore, l'alanine aminotransférase, l'aspartate aminotransférase, et cholestérol totale chez les rats exposés au mercure par rapport aux témoins.

En ce qui concerne les coupes histologiques, les résultats ont montré clairement des altérations au niveau de l'architecture des tissus étudiés en comparaison avec le témoin. Cette altération se caractérise par une nécrose Centro-lobulaire du parenchyme hépatique avec un infiltrat inflammatoire péri portal et une nécrose focale corticale de parenchyme rénal, avec une atrophie de quelques glomérules, Sur les poumons l'Hg décrit de pathognomonique d'une pneumonie interstitielle aiguë. Et dans le cerveau montre une lésion parcourue d'un léger infiltrat inflammatoire. Donc cette lésion est la conséquence d'une Encéphalopathie hépatique surtout chronique.

On conclut que L'altération des paramètres (les globules blancs et les globules rouges) est un indicateur d'exposition précoce aux toxiques.

Une étude approfondie s'intéressant aux mécanismes de défense radicalaire par le dosage d'autres marqueurs du stress oxydatif est souhaitable avec l'étude de l'effet protecteur de quelques plantes médicinales.

Mots clé : Chlorure de mercure, intoxication, mâles, rats Wistar, rein, foie, poumon.