

Le mercure et ses composés

De la spéciation à la toxicité

André Picot* directeur de recherche CNRS, **Nicole Proust**** responsable cellule Technologies propres

Summary : *Mercury and its compounds : from speciation to toxicity*

Mercury is a heavy metal abundant on the earth. It was widely used in industry and it is an important toxic for human being and ecosystems. A metabolization scheme for Human is proposed, metabolites, biological targets, detoxification and intoxication processes are mentioned. Biological monitoring can be associated to environmental, nutritional or occupational exposition and mercury measurements can be done in blood and urine. Toxicity is depending on the chemical arrangement (organic or inorganic) and the properties (insoluble, hydro-soluble, liposoluble) of the various compounds. The most toxic species are the alkylated (methylated and ethylated) ones. Speciation in this particular case is very important.

Mots clés : *Mercurie, spéciation, toxicologie, indicateur biologique, législation.*

Key-words : *Mercury, speciation, toxicology, biological index, legislation.*

Le mercure, métal lourd à la toxicité redoutable, demeure un sujet d'actualité tant son utilisation reste omniprésente dans les laboratoires, mais aussi en milieu hospitalier et domestique. Or, une réglementation européenne de plus en plus sévère oblige de nombreux pays, dont la France, à progressivement restreindre les usages courants du mercure, dont les thermomètres. Le cas du mercure est assez exceptionnel tant la toxicité de ses composés est liée à la spéciation. Il faut remarquer que l'apport global du mercure dans l'organisme peut aussi provenir de divers aliments (poissons gras...), mais également, pour certaines personnes, des amalgames dentaires. Contrairement à beaucoup d'autres éléments minéraux, le mercure est toxique sous presque toutes ses formes, tant inorganiques qu'organiques, et la spéciation prend ici toute son importance.

Le mercure, un métal original, connu depuis l'Antiquité

Le mercure est connu depuis des siècles, il l'était déjà 700 ans avant J.C., et le minerai déjà exploité à cette époque. C'est un métal particulier, car liquide à la température ordinaire, il tire son symbole Hg du mot grec latinisé « hydrargyrum » qui signifie argent liquide. Les composés du mercure sont inorganiques ou organométalliques et ont de nombreuses applications dans divers domaines. Ils sont pratiquement tous toxiques, les plus dangereux étant les composés organiques alkylés les plus simples. Les principales voies de biotransformation du mercure chez l'Homme, selon les différentes espèces chimiques impliquées, seront décrites ultérieurement. Les différents organes cibles des composés du mercure seront précisés ainsi que les pathologies résultantes. Les

expositions peuvent être d'origine professionnelle, alimentaire ou environnementale. Un suivi biologique adapté comprenant des analyses de sang, d'urine et d'un certain nombre d'autres milieux biologiques, peut rendre compte de l'imprégnation consécutive à une exposition.

Le mercure dans la nature

À l'état naturel, le mercure se trouve surtout sous forme de cinabre ou sulfure de mercure HgS. C'est un élément peu abondant, car il représente 0,5 ppm (0,5 mg/kg) de la croûte terrestre.

Le mercure est liquide à température ordinaire, et c'est le seul métal qui soit dans cet état à 0 °C. Sa volatilité fait que la principale source de ce métal dans l'environnement reste le dégazage naturel de l'écorce terrestre qui rejette annuellement plusieurs milliers de tonnes (2 700 à 6 000) de mercure [1]. Les rejets anthropiques sont estimés à 4 000 tonnes par an. Il existe donc un cycle global du mercure à circulation atmosphérique.

* UPS 831, Prévention du Risque Chimique, ICSN, CNRS, 91118 Gif-sur-Yvette Cedex. Tél. : 01.69.82.30.15. Fax : 01.69.82.43.84. E-mail : picot@dedale.icsn.cnrs-gif.fr

** Cellule Nouvelles technologies propres, Laboratoire Central de Recherches Thomson CSF, 91404 Orsay Cedex. Tél. : 01.69.33.00.00. Fax : 01.69.33.08.78.

La principale réserve se situe dans les océans. Il est important de préciser que certains microorganismes sont capables de synthétiser, dans la nature, des dérivés organo-mercuriels très toxiques à partir de mercure inorganique. Ainsi, le mercure à l'état élémentaire peut être transformé, dans les milieux aquatiques anaérobies ou aérobies [2], en dérivés monométhylés (pour lesquels on utilise le nom générique de « méthylmercure » ; ce qui représente une étape essentielle permettant l'introduction d'un des composés les plus toxiques du mercure dans la chaîne alimentaire.

Sous le vocable méthylmercure MeHg se cache une famille de composés monométhylés du mercure. Dans beaucoup de cas, le méthylmercure correspond à un nom générique, seul le cation CH_3Hg^+ est réellement identifié et peut être associé à un anion simple du type chlorure ou à une grosse molécule, par exemple une protéine renfermant une fonction thiolate.

Les premiers accidents écologiques très sérieux qui ont permis de faire la lumière sur ce cycle du mercure se sont déroulés de 1953 à 1956 [3] dans la baie de Minamata au Japon. Une usine chimique, produisant du chlorure de vinyle et utilisant comme catalyseurs des composés inorganiques de mercure (sulfate et chlorure), rejetait des déchets liquides dans une rivière qui se déversait dans une baie fermée. Dans les sédiments, les composés minéraux du Hg, sous forme de cation divalent Hg^{2+} furent transformés en ion méthylmercure Me-Hg^+ , lequel fut absorbé par le plancton qui, lui-même, fut ingéré par les animaux marins. C'est ainsi que le MeHg s'est bio-accumulé dans les poissons et les coquillages, aliments de base de la population locale de pêcheurs. Les concentrations de MeHg dans les poissons de la baie de Minamata sont, selon les publications, variables [3-4]. Pour des concentrations comprises entre 10 et 25 ppm en poids humide (soit entre 10 et 25 mg/kg), une consommation journalière de 200 g de poisson représente une dose de 3,5 mg de MeHg en considérant une concentration moyenne en MeHg de 17,5 mg/kg. Cette dose est plus de 100 fois plus élevée que la dose journalière admissible (DJA) actuellement admise, qui est de 30 μg pour un adulte, ce qui explique probablement les graves intoxications observées. Il y eut un millier de morts et beaucoup restèrent paralysés à vie, 11 300 personnes ayant été contaminées. Des atteintes oculaires, auditives et des troubles du système nerveux central chez les adultes, des atteintes fœtales très graves et irréversibles, telles que l'absence de membres et ceci même sans symptômes observables chez la mère, contribuèrent à rendre intolérables de tels accidents écologiques.

Les algues, mais aussi d'autres plantes, absorbent et concentrent le mercure qui se trouve dans leur environnement. Les poissons font de même, par exemple, pour certaines espèces prédatrices ou à taux de croissance lente, l'accumulation peut aller jusqu'à 10^4 à 10^5 fois la concentration de mercure contenue dans leur milieu de vie (cas du thon). Les microorganismes sont relativement insensibles au mercure et à ses dérivés, car ils sont capables de développer des phénomènes de résistance à une pollution métallique de ce type. Les gènes de résistance concernés se situent près des gènes impliqués dans la résistance aux antibiotiques, ce qui n'est sans doute pas sans poser de problèmes. Par

ailleurs, les diatomées et le phytoplancton sont sensibles aux fongicides contenant du mercure.

Chez certains animaux marins, comme les globicéphales, le mercure en excès réagit au niveau hépatique avec le sélénium en formant du sélénure de mercure (tiemannite) insoluble et non toxique... une voie de détoxification efficace et originale.

La concentration en mercure dans l'eau de mer est variable, car elle dépend bien entendu de la pollution et, de ce fait, les mers fermées ont des taux plus importants que les océans. Les concentrations des eaux de mer et de rivière sans pollution sont beaucoup plus faibles et seraient très inférieures au $\mu\text{g/L}$ [5], avec des concentrations en MeHg faibles, de l'ordre de 1 % dans les rivières et de 10 % dans les océans.

Les taux de mercure sont plus élevés [5] dans les sédiments et dans les organismes aquatiques. Les quantités de MeHg dans les sédiments sont faibles, par contre, dans les poissons, les crustacés et certains coquillages, le MeHg est prédominant.

En France, la concentration admissible du Hg dans les eaux potables est de 1 $\mu\text{g/L}$.

Dans le monde végétal, le mercure absorbé se trouve principalement dans les racines des végétaux mais, en règle générale, les plantes concentrent très peu le mercure. Néanmoins, les champignons sont une exception à cette règle, étant d'excellents bio-concentrateurs des métaux présents dans l'environnement. Comme les composés organiques ou inorganiques du mercure sont toxiques pour la plupart des végétaux, un seuil de phytotoxicité, selon les espèces, a pu être déterminé.

Fait significatif, les oiseaux qui mangent des graines traitées par des composés organomercuriels accumulent le mercure dans leur organisme et sont très sensibles aux effets toxiques de cet élément.

En général, dans la plupart des denrées alimentaires, la contamination au mercure est faible et souvent inférieure à 10 $\mu\text{g/kg}$ soit 10 ppb. Certains aliments font exception à cette règle, et à titre d'exemple [6-7], quelques concentrations de mercure sont données :

- les noix et amandes salées (≈ 20 à 30 ppb),
- les rognons (reins) (≈ 25 ppb),
- les champignons (avec ponctuellement de 90 à 145 ppb),
- les poissons et les autres produits de la pêche (frais ou en conserve).

Pour les poissons, les teneurs de base sont comprises entre 100 et 200 $\mu\text{g/kg}$ (poids humide) et 85 à 100 % du mercure est sous forme méthylée MeHg, ce qui correspond bien à l'accumulation des composés organiques du mercure surtout dans les poissons gras (thons...).

Les petits poissons (sole, hareng, merlu...) ont des taux de Hg bien inférieurs (d'un facteur parfois >10) à ceux observés pour les gros poissons comme le congre, le bar, le requin, le marlin, l'espadon, la rousette, la lotte, etc.

Par ailleurs, d'autres produits marins, comme les coquilles Saint-Jacques ou les crevettes, contiennent généralement moins de Hg, de l'ordre de 10 à 40 ppb ou $\mu\text{g/kg}$ (poids humide) avec 40 à 90 % du mercure sous forme méthylée... notion souvent très éloignée de ce que véhiculent les médias !

Le mercure et ses applications industrielles

Le mercure est utilisé depuis longtemps dans le domaine industriel, sa production a atteint son maximum dans les années 70 et, depuis, celle-ci ne cesse de décroître (6 300 t/an en 1983 ; 4 536 t/an en 1991 et 1 984 t/an en 1994) [8]. La consommation de mercure diminue aussi beaucoup, certaines applications ayant disparu ou étant en voie de disparition, par exemple dans les domaines de l'agriculture, du médicament et de la pâte à papier. A titre d'exemple, la consommation de mercure des États-Unis, qui était de 1 446 t/an en 1987, est passée à 483 t/an en 1994 [9].

Le mercure et ses dérivés sont encore couramment utilisés dans plusieurs activités industrielles qui seront brièvement décrites.

Activités utilisant le mercure métallique

– La métallurgie du mercure et les usines de transformation correspondantes mettent en jeu divers procédés : concassage, séchage du minerai sous forme de sulfure et en final grillage. Par oxydation du sulfure, du dioxyde de soufre est formé et le mercure métallique, sous forme de vapeurs, se condense.

– L'industrie électrique est très consommatrice de mercure : fabrication de lampes à vapeurs de mercure, de redresseurs, d'interrupteurs électriques, de tubes fluorescents, d'instruments de contrôle divers, de piles, de manomètres, etc. Heureusement, certaines de ces applications pour l'instrumentation sont aujourd'hui en diminution.

– La grande industrie chimique productrice de soude caustique, de dichlore, mais aussi d'eau de Javel dont les procédés électrolytiques utilisent une cathode en mercure. Cette industrie peut générer une pollution des cours d'eau recevant les effluents et, en fait, plusieurs accidents de ce type ont défrayé la chronique.

– Pour la séparation de l'or et de l'argent de leurs minerais. L'utilisation du mercure par les orpailleurs au Brésil, en Guyane, mais aussi dans d'autres régions sud-américaines, est une source importante de pollution des écosystèmes aquatiques, entraînant des atteintes graves de la santé des populations locales qui, très souvent, sont décimées par ce polluant redoutable.

– En dentisterie : la préparation d'amalgames à base de mercure. Les amalgames dentaires sont constitués d'environ 50 % de mercure, 20 % à 37 % d'argent avec des quantités plus faibles de cuivre, d'étain et parfois de zinc, mais jamais de plomb ! Chaque obturation dentaire renferme en moyenne 1g de mercure, et les 2/3 de la population des pays occidentaux ont des plombages dentaires (environ 60 tonnes d'amalgame se retrouvent dans la bouche des Suédois et environ 240 tonnes dans celle des Français). Les amalgames dentaires sont remis en question dans de plus en plus de pays (Suède, Allemagne, Autriche, Canada, Japon, Australie...) qui ont restreint son emploi, en particulier chez les enfants et les femmes enceintes ou qui allaitent, et chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale. La Suède et l'Australie ont même programmé de bannir toute utilisation du mercure pour l'an 2000.

Activités utilisant les composés minéraux du mercure

– En chimie : divers composés inorganiques du mercure sont utilisés sous forme de catalyseurs dans les procédés de fabrication de matières plastiques.

– En pharmacie : le calomel, nom commun du chlorure mercurieux Hg_2Cl_2 utilisé autrefois, entre autres, dans les crèmes antisiphilitiques [3] ; les halogénures mercuriques comme $HgCl_2$ et HgI_2 ont été préconisés comme antiseptiques externes, mais qui ne sont plus utilisés par suite de leur grande toxicité.

– Dans la confection de chapeaux de feutre : le nitrate mercurique $Hg(NO_3)_2$, qui était autrefois utilisé pour agglomérer les poils (opération de feutrage)..., était responsable de la « folie » des chapeliers et source d'inspiration pour les romanciers !

– Dans la préparation de feux d'artifice : la mise à feu des explosifs étant faite avec du fulminate de mercure $Hg(CNO)_2$. Le chlorure mercurieux Hg_2Cl_2 rentre dans la composition des feux de Bengale afin de leur conférer une coloration vert foncée.

– Dans les peintures pour coques de bateau, on a utilisé l'oxyde mercurique rouge HgO .

– Dans le domaine des pigments, les deux variétés de sulfure mercurique HgS ont été préconisées mais leurs usages sont aujourd'hui abandonnés.

Activités utilisant des composés organométalliques du mercure

– Dans l'agriculture : des dérivés organométalliques entraient encore, il y a quelques dizaines d'années, dans la composition d'insecticides, de fongicides ou de bactéricides. Il faut se souvenir des graves incidents survenus en Irak en 1956, 60 et 72 au cours desquels des centaines de personnes sont mortes, en plus des milliers qui furent empoisonnées, et ceci à la suite de l'utilisation, pour faire du pain, de grains traités avec un composé phénylmercurique et destinés normalement à être ensemencés [2-3]. Des intoxications humaines similaires ont été enregistrées en 1961 au Pakistan, en 1963, 64 et 65 au Guatemala. A la suite de ces accidents, l'utilisation des composés organomercuriels pour traiter les semences a progressivement disparu.

– En chimie, certains dérivés organométalliques du mercure sont utilisés en synthèse.

– En biologie, le $DMeHg$ sert à séparer les acides nucléiques.

– Comme cela a été signalé, les médicaments à base de composés organomercuriels ont été peu à peu retirés du commerce à cause de leur toxicité non négligeable. C'est le cas du mercurochrome et de divers autres composés mercuriels qui sont progressivement délaissés au profit d'antiseptiques moins dangereux pour la santé. On trouve aussi des dérivés mercuriels dans les vaccins antitétaniques.

– Dans le domaine de la pâte à papier, les composés organométalliques entraient dans la composition de fongicides destinés à combattre les moisissures, mais ils ont été pros crits récemment en France. Ils sont interdits dans plusieurs pays industrialisés, mais sont encore autorisés en Europe du sud et dans l'ensemble des pays en voie de développement [10], ce qui contribue à empoisonner l'environnement.

Le mercure : spéciation et toxicité

Composés minéraux

Parmi les minéraux, on peut retenir les composés déjà cités : HgS , HgO , Hg_2Cl_2 , HgCl_2 , HgI_2 , $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$.

Composés organométalliques

Les dérivés organométalliques peuvent être classés en trois catégories : les composés alkylés qui sont les plus toxiques, les dérivés alkoxyalkylés et arylés en général moins dangereux.

Quelques exemples de dérivés organomercuriques :

– arylés : $\text{C}_6\text{H}_5\text{HgOH}$ (hydroxyde de phénylmercure) ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{HgOCOCH}_3$ (acétate de phénylmercure)...

– alkoxyalkylés : $\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{HgOCOCH}_3$ (acétate de méthoxyéthylmercure) ; $\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4\text{HgCl}$ (chlorure de méthoxyéthylmercure)...

– alkylés : $\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$ (diméthylmercure) ; $\text{Hg}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (diéthylmercure). On regroupe aussi, dans cette catégorie, les halogénures d'alkylmercure comme le chlorure de méthyl ou d'éthylmercure (ClHgCH_3 ou ClHgC_2H_5)...

Les composés organométalliques du mercure sont en général plus toxiques que les composés minéraux. Les dérivés alkylés sont les plus toxiques car ils sont plus volatils et

plus stables dans les milieux biologiques que les molécules arylées ou alkoxyalkylées.

Métabolisation, excrétion et intoxication chez l'Homme

[11-12-13] (figure 1)

Selon la classification périodique de Mendeleev, le mercure se situe dans le groupe II B, et Pearson le place dans la catégorie des acides mous [24].

Au contraire de la plupart des autres métaux, le mercure a une tendance à former des liaisons covalentes plutôt que des liaisons ioniques. Ainsi, le chlorure mercurique en solution aqueuse n'est pas dissocié et existe presque exclusivement (99 %) sous forme covalente $\text{Cl} - \text{Hg} - \text{Cl}$, ce qui entraîne sa liposolubilité. Cette capacité à former des liaisons covalentes, donc fortes, est une propriété très importante en toxicologie. De plus, le mercure peut former facilement des composés organométalliques (et la liaison $\text{Hg} - \text{C}$ est très solide) qui, pour certains, sont relativement stables en milieu aqueux ou en présence de dioxygène, deux constituants vitaux de nos écosystèmes. Ses composés arylés et alkylés sont très stables, ses dérivés dialkylés sont quant à eux très volatils.

En plus de l'élément lui-même $\text{Hg}(0)$, le mercure peut exister sous deux valences principales +1 et +2, ce qui correspond respectivement aux composés mercurieux $\text{Hg}(I)$ et mercuriques $\text{Hg}(II)$.

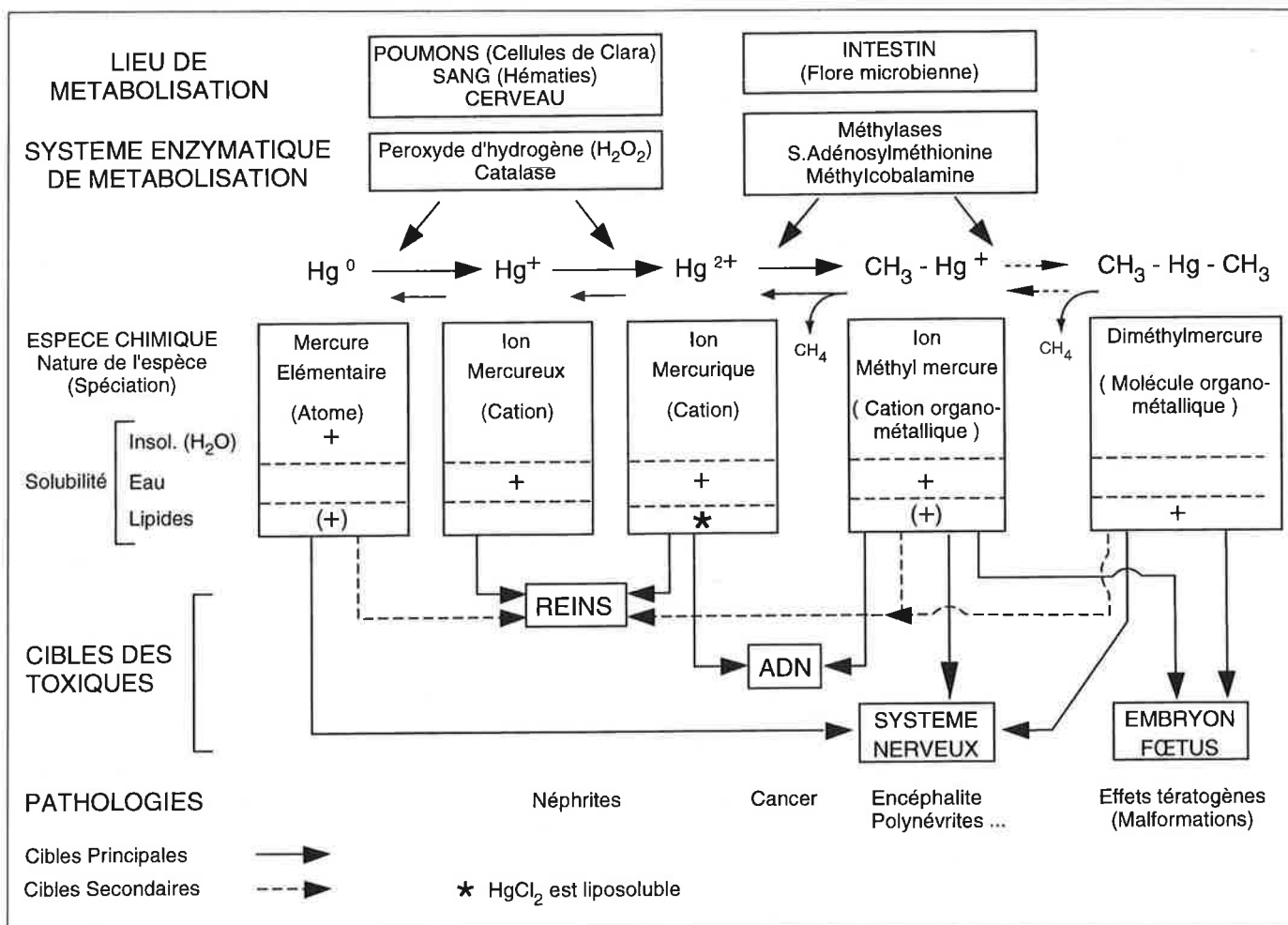


Figure 1 - Métabolisation du mercure chez l'Homme. Processus de détoxification et d'intoxication.

La toxicité des différents composés du mercure est fonction de leurs propriétés physico-chimiques et en particulier de leur solubilité (insoluble, hydrosoluble et/ou liposoluble). Certains sels mercuriels Hg(I) sont peu solubles dans l'eau. Parmi les sels mercuriels Hg(II), le sulfate et le nitrate sont solubles en milieu acide et s'hydrolysent par dilution en sels basiques. L'iodure HgI₂ et le sulfure HgS sont insolubles. Les ions Hg de valence +2 ont une tendance à la complexation, par exemple avec les ions ammonium ou cyanure.

Avec le MeHg, deux types de composés organiques sont possibles car le cation (CH₃-Hg⁺) peut former des liaisons avec des ligands minéraux et /ou organiques.

Le premier type est dit mixte et, selon la nature de l'anion (OH⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, S⁻), les dérivés organomercuriels sont plus ou moins hydrosolubles et liposolubles, le composé obtenu avec l'anion OH⁻ est beaucoup plus dissocié dans l'eau, donc plus soluble que celui obtenu avec le ligand thiolate. Le chlorure de méthylmercure CH₃-Hg-Cl est relativement soluble dans les solvants apolaires et présente donc un caractère plus liposoluble qu'hydrosoluble. Le MeHg présente une très grande affinité pour les groupements thiols et la liaison avec le soufre sera forte. Dans le milieu biologique, certains tissus sont riches en thiols, ces fonctions soufrées proviennent de grosses molécules comme les protéines, mais aussi de peptides (glutathion) ou d'un acide aminé, la cystéine (Cys). Le MeHg, en conséquence, sera toujours retrouvé *in vivo* sous forme d'un composé dont le caractère dominant sera celui de la molécule source de thiol ; il pourra donc être insoluble, liposoluble ou hydrosoluble (cas de la méthylmercure cystéine qui est hydrosoluble).

Le deuxième type concerne les dérivés purement organiques non ionisés, insolubles dans l'eau et volatils comme le diméthylmercure CH₃-Hg-CH₃ qui lui, par contre, est totalement liposoluble.

La volatilité du mercure élémentaire et de quelques uns de ses composés, ainsi que la liposolubilité de certains de ses dérivés organiques et, dans une moindre mesure, de l'élément mercure lui-même, sont à l'origine de risques d'intoxications graves.

Ainsi, en 1996, un accident léthal provoqué par l'absorption cutanée de quelques gouttes de diméthylmercure a endeuillé la chimie américaine et est décrit dans ce numéro de *L'Actualité Chimique*. Ce n'était malheureusement pas le premier accident mortel avec ce composé.

Deux voies principales de pénétration du mercure dans l'organisme sont classiques : l'inhalation et l'ingestion. L'absorption cutanée de certains composés et des vapeurs de Hg [14] est peu fréquente, mais reste possible. Comme les dérivés organomercuriels sont très liposolubles, ceci peut conduire à des accidents dramatiques comme celui cité précédemment.

Quelques gouttes de mercure métallique répandues sur le sol d'un local confiné, par évaporation progressive peuvent contaminer l'atmosphère dans des délais relativement courts. Par exemple, un thermomètre à mercure, lorsqu'il se brise, peut parfois être responsable d'une intoxication accidentelle souvent grave. Malheureusement, la plupart des personnes ne sont pas bien averties des réels dangers du mercure métallique qui, après s'être répandu sur le plancher

ou sur le plan de travail, va rapidement s'évaporer à la température ambiante. En effet, un m³ d'air saturé par des vapeurs de mercure renferme environ 15 mg de mercure à 20 °C [3], soit 300 fois la valeur moyenne d'exposition actuellement préconisée ! (la concentration permissible ou VME en France est de 0,05 mg/m³ d'air).

L'absorption, la répartition et le stockage du mercure dans l'organisme sont fonction de l'espèce chimique en cause (spéciation) et des propriétés physico-chimiques des composés.

L'absorption, par inhalation de Hg et du MeHg, est très importante et est de l'ordre de 80 %.

L'absorption digestive du mercure métallique Hg(0) est très inférieure à 1 % et celle des composés minéraux Hg(II) est inférieure à 5 %. Il faut insister sur le fait que la contribution des amalgames dentaires comme source de Hg(0) n'est pas à négliger et est actuellement un sujet d'étude et de préoccupation.

Selon plusieurs études internationales, une partie du mercure des amalgames est relarguée dans la bouche sous forme de vapeurs, la majorité (80 %) est ensuite absorbée par voie pulmonaire, le restant est dissous dans la salive et passe par le tractus digestif. Le relargage de ce métal sous forme de vapeurs est très variable selon les individus. Ainsi, selon une étude allemande (université de Tubingen, 1996), 70 % des porteurs d'amalgames (18 000 sujets testés) ont dans leur salive (production de 1 L par jour de salive) un taux de mercure 10 fois supérieur à celui proposé comme norme pour l'eau potable (1 µg/L). Pour l'OMS, à titre comparatif, la quantité de mercure absorbée chaque jour à partir des aliments est de 2,3 µg et l'apport par l'eau et l'air est de 0,3 µg.

La pose et la dépose des amalgames, la mastication des aliments, de chewing-gum, le brossage des dents, augmentent le relargage du mercure. Chez un certain nombre de porteurs d'amalgames, l'élimination urinaire du mercure est supérieure à 50 µg/L, ces taux ne sont pas toujours proportionnels au nombre d'amalgames et, par ailleurs, les signes cliniques ne sont pas obligatoirement parallèles aux taux de mercure éliminé, ce qui complique singulièrement le diagnostic.

Le méthylmercure, qui a une cible entéro-hépatique, est très fortement absorbé (95 % à 100 %) au niveau du tractus intestinal ; en conséquence, il faudra donc prêter une attention particulière aux aliments riches en MeHg.

Le mercure absorbé est véhiculé par voie sanguine et peut traverser, grâce à sa liposolubilité, la barrière hémato-encéphalique. Il va s'accumuler dans le cerveau qui est un des organes cibles privilégié de ce toxique. Le MeHg et les composés minéraux divalents ont une très grande affinité pour les fonctions thiolates. Ces derniers sont transportés dans le sang de façon à peu près identique par les hématies après liaison avec l'hémoglobine et le glutathion et par le plasma après avoir formé un complexe principalement avec l'albumine [8]. Par contre, le MeHg, lui, est transporté à 90 % dans les hématies.

C'est grâce à sa liposolubilité, peu importante mais suffisante, que le mercure élémentaire, sous forme de vapeurs, diffuse à travers la membrane des alvéoles pulmonaires et passe ainsi rapidement dans le sang. La partie dif-

fusible du mercure transportée dans le sang l'est sous forme élémentaire Hg(0), son oxydation généralement par le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ en présence d'une peroxydase (catalase) peut s'effectuer dans les globules rouges, les poumons, mais aussi dans le cerveau.

Dans les hématies, le mercure s'oxyde en ions mercuriques hydrosolubles Hg(II) par l'intermédiaire des ions mercurieux Hg(I) eux-mêmes facilement autooxydables [15]. Les ions mercuriques Hg(II), du fait de leur caractère « mou » peuvent se lier de manière préférentielle aux fonctions thiolates (R-S⁻) et seront, de ce fait, fort peu diffusibles en milieu biologique, riche en structures soufrées de ce type. L'oxydation dans les globules rouges ou dans les cellules de Clara des poumons s'effectue, comme cela a été décrit précédemment, grâce au peroxyde d'hydrogène en présence de catalase, une métalloenzyme ferrique très abondante dans ces cellules [15].

Le mercure élémentaire traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et c'est au niveau du tissu cérébral lui-même que l'oxydation en ions mercuriques aura lieu.

Les réactions d'oxydation sont réversibles et les composés mercuriques peuvent être réduits, dans certains cas, pour conduire à la formation de Hg élémentaire, ce qui a été observé chez divers mammifères.

Dans les intestins, en présence de la flore intestinale, les ions mercuriques peuvent subir des méthylation avec formation initiale d'ions méthylmercure CH₃-Hg⁺, composés solubles aussi bien en milieu aqueux que dans les compartiments lipidiques. Dans une deuxième étape, cet ion méthylmercure peut, théoriquement, être de nouveau méthylé en diméthylmercure CH₃-Hg-CH₃ qui, de par sa structure organique, est totalement liposoluble, mais cette seconde méthylation semble en réalité peu importante. Diverses méthylases bactériennes peuvent catalyser ces alkylations, en particulier celles utilisant comme donneur de méthyle la S-adénosylméthionine (SAM), mais ce métabolisme est dans le règne animal très minoritaire.

Le transport des ions méthylmercure CH₃-Hg⁺ dans le sang et leur passage à travers la barrière hémato-méningée peut se faire après liaison avec le glutathion réduit [G]-S-H, et ceci par l'intermédiaire de sa fonction thiolate [G]-S⁻. C'est aussi sous cette forme de complexe méthylmercure glutathion CH₃-Hg-S-[G] que le méthylmercure est éliminé dans la bile et passe ainsi dans l'intestin.

En présence de la gamma glutamyltransférase (gGT) puis d'une dipeptidase, le complexe du méthylmercure avec le glutathion, est transformé en méthylmercurecystéine, qui passe la barrière hémato-encéphalique grâce à un transport actif, mimant celui de la méthionine [16].

En expérimentation animale et chez l'Homme, après une exposition au MeHg, une déméthylation partielle, conduisant à la formation de composés mercuriques, a été observée [1].

D'une manière générale, l'élimination du mercure se fait principalement par les urines et les matières fécales, mais aussi par les poumons, la peau et les phanères (cheveux, poils). La principale forme d'élimination du méthylmercure est la méthylmercurecystéine.

Pathologies

Si toutes les formes du mercure sont dangereuses pour la santé, leur toxicité varie considérablement selon l'espèce en cause et la spéciation prend ici toute son importance dans un tel exemple.

Le mercure élémentaire a pour cible principale le cerveau et secondairement les glomérules rénaux. Les ions mercuriques attaquent surtout les reins (néphrites) mais aussi le système nerveux et la peau. Pour les composés organiques méthylmercuriques, la neurotoxicité est prédominante (paresthésie, encéphalite, polynévrite). La néphrotoxicité est, par contre, plus faible. Grâce à leur lipophilie, ils traversent facilement la barrière placentaire et seront, au niveau de l'embryon et secondairement du fœtus, des tératogènes redoutables, comme l'a bien révélé le drame de Minamata.

Le mercure à faibles doses sous ses différentes formes : vapeurs de mercure métallique [17], ions mercuriques HgCl₂ ou chlorure de méthylmercure CH₃-Hg-Cl, perturbe les systèmes de défense immunitaire. Ainsi, des glomérulonéphrites auto-immunes ont été décrites en milieu professionnel ou domestique (savons mercuriels) [18] et leur mécanisme étudié en détail par l'équipe de P. Druet [17].

Une activité mutagène faible a été mise en évidence pour les ions mercuriques et, plus récemment, avec le chlorure de méthylmercure (CH₃-Hg-Cl) qui est classé, depuis 1993, par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) comme un cancérigène possible pour l'Homme (2B). L'activité génotoxique (effets clastogènes) de ces composés semble liée d'une part à leur capacité à former des espèces activées du dioxygène (mise en évidence par formation de 8-hydroxydéoxyguanosine à partir de l'ADN) [19] et, d'autre part, à leur interaction avec les fonctions thiolates de la tubuline, protéine essentielle des microtubules, constituants du cytosquelette. Là encore, la spéciation sera des plus utiles pour rechercher les espèces réactives au niveau des différentes cibles [20, 24].

Il est important de signaler que l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) estime que, à partir de 40 µg/L de mercure dans l'urine, le risque d'intoxication est important et peut entraîner toute une série de symptômes de nature variée :

- Neurologiques : maux de tête, vertiges, troubles de la mémoire, de la vision, de la concentration, dépression, irritabilité, tremblement des extrémités. Chez les enfants nés de mères présentant un taux excessif de mercure, on peut observer un retard mental plus ou moins important.
- Gastro-intestinaux : coliques persistantes, rectocolites hémorragiques.
- Rénaux : glomérulonéphrites.
- Dermatologiques : dermatites, acné...
- Cardiovasculaires : hypotension, anémie...
- Immunitaires : infections à répétition (grippe), allergie (gingivites, stomatites, eczéma de contact...).

En 1986, des chercheurs suédois [21] ont rapporté que les dentistes et leurs assistantes meurent deux fois plus de tumeurs cérébrales (glioblastomes) que le reste de la population. Un travail plus récent indique que chez 81 % des porteurs d'amalgames dentaires une analyse par imagerie RMN montre une détérioration cérébrale qui pourrait correspondre à une atteinte du SNC par le mercure inhalé.

Le schéma de la *figure 1* résume les principales voies de biotransformation du mercure chez l'Homme selon les différentes espèces chimiques impliquées et précise les cibles de ces toxiques.

Mécanismes d'action

Comme cela a été dit précédemment, le mercure est classé par Pearson comme un acide mou [24]. Ainsi, les ions mercuriques forment des liaisons solides avec des bases molles telles que les composés du soufre (H-S⁻, R-S⁻, R-S-S⁻...) ou du sélénium (Se³⁻, -S-Se⁻...). L'affinité du mercure pour l'atome de soufre du sulfure de dihydrogène (SH₂) et de ses dérivés est si grande que les toxicologues l'avaient dénommé « thiolooprive » et certaines de ses propriétés toxiques sont directement liées à sa capacité à bloquer les fonctions thiol (S-H) de molécules biologiques vitales. Par ailleurs, il faut se souvenir que, autrefois, la fonction thiol était dénommée mercaptan qui vient de « mercurium captans » !

Les fonctions thiols sont très souvent essentielles dans les molécules biologiques comme les protéines (enzymes, hémoglobine, métallothionéine, tubuline, kératine...), les peptides (glutathion...) mais aussi dans une coenzyme comme l'acide lipoïque, ou un acide aminé essentiel comme la cystéine. Le mécanisme de formation d'un complexe covalent entre un ion mercurique et, par exemple, la fonction thiolate d'une protéine implique le transfert de doublet libre du soufre sur le cation mercurique.

Beaucoup d'enzymes possèdent, dans leur site actif, des fonctions thiol essentielles à leur action catalytique, et leur blocage par un sel mercurique (Hg²⁺, CH₃-Hg⁺) entraîne l'inactivation enzymatique avec, pour conséquence, des perturbations graves dans la machinerie cellulaire. Il en est de même pour les protéines membranaires impliquées dans les transports ioniques comme l'ATPase Na-K ou les canaux calciques, qui sont bloqués par les ions mercuriques. Ceci peut, pour une part, expliquer la forte neurotoxicité de molécules comme le chlorure de méthylmercure CH₃-Hg-Cl.

Les ions mercuriques ou les ions méthylmercuriques interagissent fortement avec les fonctions thiolates de la tubuline, principale protéine des microtubules, constituants majeurs du cytosquelette cellulaire. Les conséquences sont multiples et souvent très graves. Ainsi, au niveau neuronal, ceci va entraîner de fortes perturbations dans le transport axonal d'où la neurotoxicité observée avec ces composés.

Par ailleurs, au cours de la division cellulaire, ces ions vont conduire à l'apparition d'aberrations chromosomiques et d'aneuploïdie qui vont contribuer à l'activité génotoxique de ces dérivés du mercure. Il est, aussi, de plus en plus admis que l'activité cytotoxique du chlorure mercurique ou du chlorure de méthylmercure serait aussi liée à la formation d'entités oxydantes dérivées du dioxygène : anion-superoxyde, peroxyde d'hydrogène et radical hydroxyle responsable de la peroxydation membranaire, de l'oxydation des protéines et de l'ADN. De plus, au niveau cellulaire, il est constaté une diminution du taux de glutathion réduit et de la glutathion-peroxydase, éléments importants de la protection contre l'agression oxydante. L'inhibition de la glutathion-

peroxydase est certainement liée à la forte affinité du mercure pour le sélénium, constituant de cette enzyme de détoxication du peroxyde d'hydrogène et des hydroperoxydes. Toutes ces données montrent que le mercure, sous toutes ses formes, interfère au niveau cellulaire, principalement avec la synthèse des protéines, secondairement avec celle des acides nucléiques, mais aussi altère les fonctions des biomembranes (lysosomes), des mitochondries et du cytosquelette. Si beaucoup d'inconnues persistent, néanmoins, la forte affinité du mercure (sous forme ionique) pour les fonctions thiolates, ainsi que la formation d'entités oxydantes dérivées du dioxygène, constituent les mécanismes moléculaires les plus probables, impliqués dans la cytotoxicité de cet élément redoutable pour la santé et les écosystèmes.

Législations

Législation française du travail. Indicateurs biologiques d'exposition

En France, dans l'atmosphère des lieux de travail, les valeurs moyennes d'exposition (VME) à respecter ont été fixées :

- pour les vapeurs de Hg à 0,050 mg/m³,
- pour les composés alkylés du mercure à 0,010 mg/m³,
- pour les composés arylés et minéraux de mercure à 0,100 mg/m³.

Des indicateurs biologiques existent mais sont, en fait, des chiffres guides qui permettent de caractériser une exposition [22].

Cas du mercure métallique et de ses sels métalliques

Une personne non exposée au mercure inorganique présentera une concentration de mercure dans le sang < 10 µg/L et dans les urines < 5 µg/g de créatinine.

Dans le cas d'une exposition à une concentration correspondant à la VME (0,050 mg/m³ de mercure sous forme de vapeur), les valeurs attendues à ne pas dépasser sous peine de voir apparaître les troubles liés aux effets de l'exposition à long terme seront < 50 µg/g de créatinine dans les urines et < 20 µg/L dans le sang. Il faut néanmoins remarquer que ce sont, en général, des indicateurs biologiques peu fiables lors d'une intoxication mercurielle à long terme.

Dans le cas du mercure inorganique, d'après les données de la littérature, les mesures dans le sang sont les plus représentatives car la demi-vie biologique dans le sang est plus courte (2 à 4 jours pour la première phase d'élimination ou 3,1 jours selon le cas) que dans les urines (40 à 50 jours avec un pic d'excrétion décalé de 2 à 3 semaines par rapport à l'exposition) [22].

La demi-vie biologique dans les organes cibles est plus grande que dans les urines et le sang, ainsi elle serait de l'ordre de 60 jours dans le rein et plus longue encore dans le cerveau, deux des organes cibles essentiels.

Les voies d'excrétion sont principalement les matières fécales et les urines, puis viennent ensuite la sueur, la salive, les larmes, mais aussi l'expiration.

Cas du MeHg

Seule sa recherche dans le sang sera possible car le MeHg est éliminé par les matières fécales et ne se retrouvera pas dans les urines.

Après exposition alimentaire au MeHg, il est aussi possible de mesurer le mercure dans les cheveux.

Généralement un sujet non exposé aura une concentration de mercure dans le sang inférieure à 10 µg/L.

Dans le cas d'une exposition au MeHg, la concentration dans le sang ne devra pas dépasser 100 µg de Hg/L, les premiers signes d'intoxication grave apparaissant pour une valeur de l'ordre de 200 µg/L.

La demi-vie biologique du MeHg serait, dans le sang, de ≈ 70 jours et d'environ 270 jours ou plus dans le cerveau.

Un suivi biologique est possible après exposition environnementale, professionnelle ou nutritionnelle par dosage du mercure dans les urines et le sang. Les dosages du mercure inorganique, organique ou total se feront selon des techniques spécifiques actuellement bien codifiées et qui ne seront pas décrites ici [23].

Législation européenne et environnement

Dans l'environnement, comme cela a été dit précédemment, le mercure provient du dégazage naturel de l'écorce terrestre ou des activités humaines telles que la combustion des produits pétroliers et l'incinération des déchets hospitaliers, ménagers et industriels.

Deux sources dans l'environnement ne doivent pas être négligées. Ainsi, d'ici la fin de l'année 1998, les thermomètres utilisés en milieu hospitalier devront être éliminés et remplacés par des thermomètres électroniques. Il faut savoir que, en milieu hospitalier, au moins 10 tonnes/an de mercure seraient répandues dans la nature en raison de bris de thermomètres.

De même, en milieu domestique et dans les laboratoires de recherches, le bris de thermomètres peut être fréquent et, dans la majorité des cas, le mercure se retrouve dans la poubelle et terminera dans l'incinérateur qui se chargera de le vaporiser dans l'atmosphère. On retrouvera aussi le mercure dans les machefers.

Une directive européenne de l'OCDE (93/42/CE) prévoit la limitation puis l'interdiction à terme du mercure dans les amalgames dentaires et les appareils de mesure (thermomètres, baromètres...). La Scandinavie, en 1997, a mis en application en partie cette directive et, fin 1998, la France devrait suivre, ce qui serait un progrès considérable par rapport à la situation actuelle où le laxisme est cultivé à l'extrême.

En ce qui concerne les piles boutons, bâtons ou au lithium (qui peuvent contenir jusqu'à 3 % de mercure alors que la réglementation européenne impose 0,2 % de mercure résiduel), elles devront être recyclées à partir de 1998. La France compte sur son territoire quelques 600 millions de piles de ces types dont 90 % échappent actuellement à tout recyclage, faute de structure de récupération adaptée. Une directive européenne du 18 mars 1991 devait imposer le recyclage des piles à mercure (10 % des piles en France), mais la France ne l'a pas appliquée et un recours a été introduit en août 1996. Nous devons donc maintenant nous

conformer à ces textes. Cet exemple, montre une fois de plus le retard pris par la France dans le domaine de la réglementation en matière de recyclage.

Conclusion : de l'utilité de la spéciation

Il apparaît évident que la grande majorité des composés du mercure sont toxiques pour l'Homme et les écosystèmes. Néanmoins, les composés inorganiques sont le plus souvent moins toxiques que les espèces organométalliques et, dans cette dernière famille, les composés alkylés sont les plus nocifs. De ce fait, la spéciation est une notion essentielle, la nature chimique exacte d'un composé donné étant un élément primordial pour contrôler sa biodisponibilité et, par là même, la toxicité ou l'écotoxicité de ce dérivé. Ainsi, la spéciation permet de définir de façon rigoureuse les espèces chimiques (spéciation chimique) et les effets biochimiques qu'elles peuvent entraîner (spéciation biochimique). Ceci peut permettre d'établir des relations entre les propriétés physico-chimiques d'une espèce donnée et sa toxicité. La spéciation apporte ainsi à la toxicologie et l'écotoxicologie une clarification au niveau du langage tant chimique que biologique et met bien en évidence l'absolue nécessité d'une approche pluridisciplinaire pour une compréhension moléculaire de la toxicologie.

Dans le cas du mercure, malgré de très nombreux travaux consacrés à sa toxicité, bien des points mystérieux persistent. En particulier, quelle est la nature exacte des processus impliqués dans sa cytotoxicité et qui touche aussi bien les microtubules que les mitochondries et même, pour certains dérivés, l'ADN.

Il est donc important d'intégrer totalement la spéciation dans l'approche toxicochimique. Cette spéciation des composés chimiques (inorganiques et organométalliques) constitue une approche fondamentale dans l'étude de leur impact sur la santé humaine et sur l'environnement mais aussi pour la prévention et pour l'évaluation de l'imprégnation après une exposition au mercure sous quelque forme qu'il soit car elles sont toutes dangereuses [24].

Nous tenons à remercier Michel Boisset (CNAM biologie, Paris) pour ses remarques et suggestions qui ont contribué à faire progresser notre connaissance sur ce sujet difficile et compliqué qu'est le « mercure ».

Références

- [1] WHO, Methylmercury, *Environmental Health Criteria n° 101*, (WHO), Genève, 1990.
- [2] Duffus J.H., *Environmental Toxicology*, Arnold E., 1980.
- [3] Lauwerys R., *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, Masson, Paris, 1990.
- [4] Cossa D., Thibaud Y., Roméo M., Gnassia-Barelli M., Le mercure en milieu marin. Biogéochimie et écotoxicologie, *Rapports scientifiques et techniques de l'Ifremer*, n°19, 1990.
- [5] Pinel R., Astruc M., Donard O., Les organométalliques en traces dans l'environnement aquatique, *L'actualité Chimique*, mai-juin 1990, p.110-116.
- [6] Conseil supérieur d'hygiène publique de France, *Plomb, cadmium et mercure dans l'alimentation : évaluation et gestion du risque*, ministère du Travail et des Affaires sociales, direction générale de la Santé, Lavoisier Tec-Doc, Paris, 1996.

- [7] Cumont G., La contamination des aliments par le mercure, *Ann. Fals. Exp. Chim.*, **1984**, 77, p 309-320.
- [8] Alesio L., Crippa M., Lucchini R., Roi R., in *Inorganic mercury, CEC criteria document for occupational exposure limit values*, Ed. Roi R. Saboni E., Joint Research Center, Ispra, Italie, **1993**.
- [9] Martin F., thèse de doctorat d'état, *Développement de méthodes analytiques pour la spéciation des composés organométalliques de l'étain et du mercure dans l'environnement.*, université de Bordeaux I, **1993**.
- [10] Ramade F., *Précis d'écotoxicologie*, Masson, Paris, **1992**.
- [11] Clarkson T., Friberg L., Nordberg G., Sager P., *Biological monitoring of toxic metals*, Plenum press, New York, **1988**.
- [12] Craig P.J., Glocking F., *The biological alkylation of heavy elements*, Royal Society of Chemistry, Londres, **1988**.
- [13] Seiler H.G., Sigel H., *Handbook of toxicity of inorganic compounds*, Marcel Dekker Inc., New York, **1988**.
- [14] Granjean Ph., *Skin Penetration: Hazardous Chemicals at Work*, Taylor and Francis, Londres, **1990**.
- [15] Nieboer G., Richardson D.H., The replacement of the non descript term « heavy metals » by biologically and chemically significant classification of metal ions, *Environ. Pollut.*, Ser. B, **1980**, 1, p. 3-26.
- [16] Clarkson T.W., Molecular and ionic mimicry of toxic metals, *Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1993**, p. 545-573.
- [17] a) Hua J., Pelletier L., Berlin M., Druet Ph., Autoimmune glomerulonephritis induced by mercury vapor exposure in the Brown Norway rat, *Toxicology*, **1993**, 79, p 119-129 ; b) Druet Ph., Metal induced autoimmunity, *Human and experimental toxicology*, **1995**, 14, p. 120-121.
- [18] WHO, Inorganic Mercury, *Environmental Health Criteria n°118* (WHO), Genève, **1991**.
- [19] Ogura H., Takeuchi T., Morimoto K., A comparison of the 8-hydroxydeoxyguanosine, chromosome aberrations and micronucleous technique for the assessment of the genotoxicity of mercury compounds in human blood lymphocytes, *Mut. Res.*, **1996**, 340, p. 175-182.
- [20] Suzuki T., Imura N., Clarkson T.W., *Advances in mercury toxicology*, Plenum Press, New York, **1991**.
- [21] Ahlbom A., Norell S., Nylander M., Rodvall Y., Dentists, dental nurses and brain tumours, *Brit. Med. J.*, **1986**, 292, p 662.
- [22] Lauwerys R.R., Hoet P., *Industrial Chemical Exposure. Guidelines for biological monitoring*, Lewis, Boca Raton, **1993**.
- [23] Picot A., Proust N., Spéciation, toxicologie et environnement : l'exemple du mercure. *Toxicorama*, **1995**, vol. VII, 1, p 39-47.
- [24] Baudot Ph., Boisset M., Pezerat H., Picot A., La toxicochimie inorganique, *L'Actualité Chimique*, juin-juillet **1996**, p. 53-61.

Le numéro 7 de décembre 1996 de *L'Actualité Chimique* « **Chimie de coordination aux frontières de la réactivité, des matériaux et de la biologie** » peut faire l'objet d'une commande au numéro.

Prix : membres de la SFC (n° de sociétaire :) 50 F
 non-membres de la SFC 100 F

NOM : Prénom :

Adresse d'expédition :

Code postal : Ville :

Nombre d'exemplaires souhaités :

Ci - joint :

- bon de commande
- chèque postal
- chèque bancaire

Ce bulletin est à adresser, accompagné du règlement ou d'un bon de commande, à la Société Française de Chimie, 250, rue Saint-Jacques, 75005 Paris.