

Mercure



Dr Pascal Andujar
Unité de pathologie professionnelle – CHI Créteil.
Université Paris-Est

PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES DU MERCURE



- **Métal :**

Hg (grec, *hydrargyrum* = argent liquide)

numéro atomique = 80

- particularité : liquide à température ambiante
- couleur argenté
- volatil
- très dense
- insoluble dans l'eau et les solvants
- pratiquement inaltérable

MERCURE



- 3 formes :

- Mercuré métallique ou élémentaire :
- Dérivés minéraux :
 - Sels mercurieux (Hg^+)
 - Sels mercuriques (Hg^{2+})
- Dérivés organiques :
 - composés alkyl : R-Hg-R (R=chaîne carbonée simple non cyclique)
 - composés aryl : R = noyau aromatique

HISTORIQUE



- Connue depuis l'Antiquité
- Utilisé probablement dès 2700 avant notre ère pour amalgamer l'or, l'argent ou d'autres métaux.
- **1643 :** Densité élevée => baromètre (Torricelli)
- **XVIIe siècle :** Coefficient de dilatation thermique élevé => fabrication des thermomètres (interdiction depuis l'arrêté du 24 décembre 1998)
- **1799 :** détonateur (fulminate de mercure) (Howard)
- Utilisation d'amalgames mercure-or dans l'artisanat d'art pour les dorures de différents objets, notamment les bronzes.
- Amalgame de mercure-étain pour la fabrication de miroirs.
- Utilisation d'amalgames dentaires (plombages) composés d'environ 50% de mercure (expertise AFSSAPS)

HISTORIQUE



- **Orpillage artisanal :**

Méthode utilisée par les chercheurs d'or pour amalgamer les paillettes ou poussières d'or (au moins 10 % de la production mondiale d'or)

- ⇒ Chauffage de l'amalgame à 400-500 °C
- ⇒ Evaporation du mercure
- ⇒ Distillation
- ⇒ **très graves problèmes de pollution, notamment des rivières et des écosystèmes et de santé publique (Amazonie, Birmanie)**

Guyane française



Guyane française



SITUATIONS D'EXPOSITION



- **Population générale :**

- alimentation : 2 à 20 $\mu\text{g}/\text{j}$

- Poisson et crustacés +++ (bioaccumulation)

- sardines, anchois = 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$

- thon, espadon = 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$

- Dose hebdomadaire tolérable provisoire (OMS 2003)

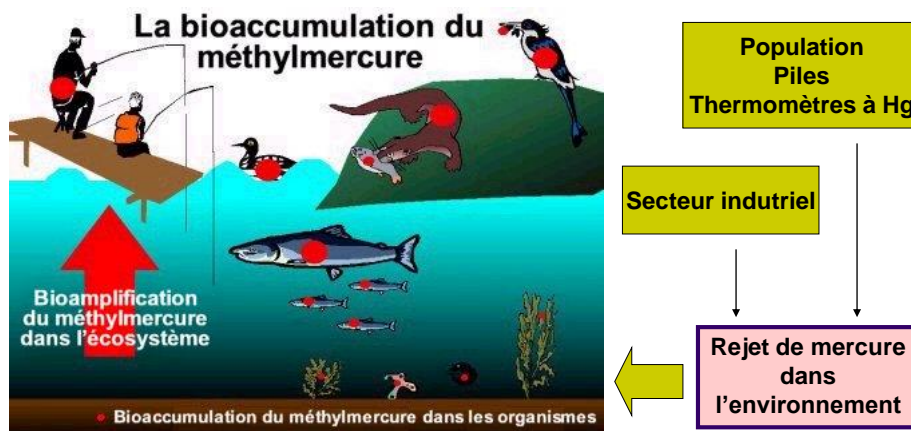
- Mercure total = 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$

- dont 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$ (Hg organique)

- amalgame dentaire : 2 à 3 $\mu\text{g}/\text{j}$

- **Milieu professionnel** : VLEP sur 8 heures = 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
(décret 2012)

Chaîne alimentaire



MERCURE METALLIQUE: PRINCIPALES UTILISATIONS



- **Industries chimiques** : production de chlore et de soude par électrolyse
- **Industries électriques** : fabrication de piles, de redresseurs de courant, d'enseignes lumineuses
- **Fabrication d'instruments de précision**
- **Fabrication d'amalgames dentaires**
- **Fabrication de miroirs**
- **Joaillerie** : récupération de l'or des bijoux
- **Laboratoires** : coloration de coupes histologiques

DERIVES MINERAUX : PRINCIPALES UTILISATIONS



- **Pigments** :
 - sulfure mercurique (papier, cire...)
 - oxyde de mercure (peinture)
 - phénylmercure (peinture antirouille)
- **Antiseptiques** : chlorure mercurique et iodure mercurique
- **Crèmes éclaircissantes** : iodure de mercure
- **Catalyseurs de synthèse organiques (PVC)** : chlorure mercurique
- **Explosifs** : fulminate de mercure

ORGANOMERCURIELS : PRINCIPALES UTILISATIONS



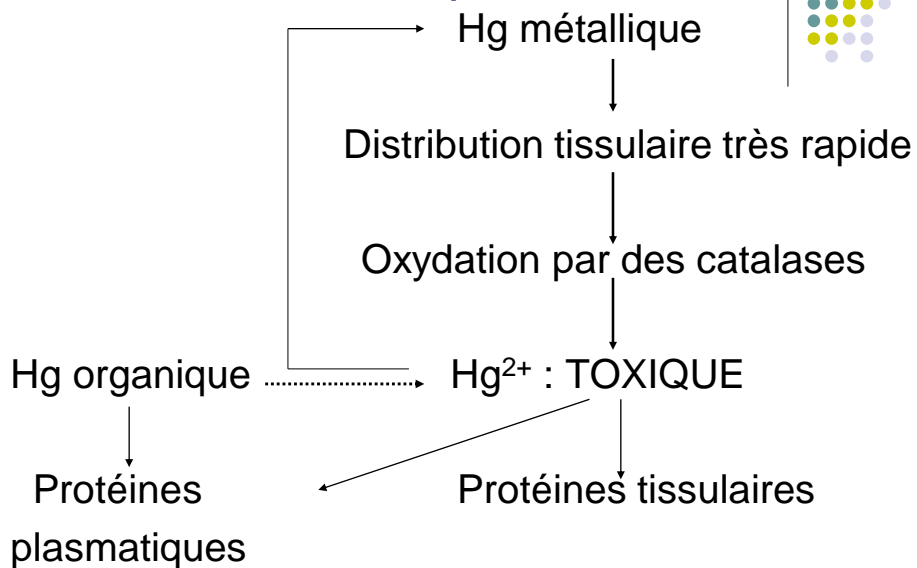
- Agriculture (traitement phytosanitaires)
- Industrie du papier
- Peintures
- Textiles
- Matières plastiques
- Médicaments et cosmétiques

TOXICOCINETIQUE: absorption



	Hg métallique	Dérivés minéraux	Hg organiques
Voie respiratoire	80% des vapeurs	45%	> 60% Alkylés > alcoxylés = arylés
Voie digestive	< 0,01%	5 à 15% (+ imp chez jeune enfant)	> 90% Alkylés > alcoxylés = arylés
Voie percutanée	< 0,01%	Faible	+++ Alkylés > alcoxylés = arylés

TOXICOCINETIQUE : Absorption



TOXICOCINETIQUE : Distribution



- Rein :
 - Hg métal, Hg inorganique, et MéthylHg
 - accumulation au niveau du TCP et de l'anse de Henlé
 - Hg ionisé lié à la métallothionine (protéine de faible PM)
⇒ protection, mais si capacité dépassée → toxicité
- Cerveau :
 - Perméabilité BHE :
 - Hg métal (+++), Hg ionisé (difficilement) et Hg organique (+++)
 - Hg métal est transformé en Hg ionisé, piégé dans le cerveau
 - MéthylHg toxique
 - soit directement, soit par libération de Hg ionisé
- Passage de la barrière foeto-placentaire:
 - Hg organique >> Hg inorganique
⇒ accumulation dans le cerveau du fœtus

Métabolisme des dérivés organiques



- Volatilité : Dérivés alkylés > arylés > alcoxyalkylés
⇒ pénétration par inhalation plus aisée
- Passage épidermique :
 - traversent facilement la peau (liposolubles)

TOXICOCINETIQUE: Elimination



- Élimination lente :
- Dérivés alkylés (35 à 189 j) => Hg ionisé (biliaire = 90%)
- Dérivés alcoxyalkylés ou arylés (+ rapide) => Hg ionisé (biliaire et rénale (30%))
- Hg organique => lait maternel +++
- Hg inorganique => rénale +++ et fécale +++ (40%) (sueur, phanères et salive = faible)

Intoxication aigüe par des dérivés inorganiques



- Exceptionnelle dans l'industrie:
 - inhalation de vapeurs de mercure (contamination de réservoirs...)
 - extraction de Hg
 - chauffage d'alliages à base de Hg (amalgame Or-Hg...)

Toxicité aigüe

	Hg métal	Dérivés inorganiques (Hg ²⁺ →Hg ⁺)
Inhalation	Vapeurs de Hg après chauffage Pneumonie chimique => OAP (alvéolite hémorragique => décès ou fibrose pulmonaire) Douleur abdominale, diarrhée, nécrose tubulaire rénale	
Ingestion	intoxication systémique = 0 rars cas d'appendicite rars fausses routes : réaction inflammatoire à corps étranger tardive au niveau du parenchyme pulmonaire	caustique +++ hémorragie dig, perforation... douleur abdominale, vomissements, diarrhée muco-sanglante, IR anurique (nécrose tub à J1/J2) choc stomatite et eruption cutanée (à J2/J3)
Local ou IV	<u>SS cut</u> : Effraction cutanée : inflammation locale <u>IV</u> : Lésions nécrotiques avec embolies (poumons...) Intoxication systémique rare	Irritants et corrosifs dermite d'irritation

TOXICITE CHRONIQUE NEUROLOGIQUE

- **ENCEPHALOPATHIE**

- phase d'installation : psycho-syndrome organique :
irritabilité, trouble du sommeil, difficultés de
concentration (0,06 à 0,1 mg/m³, > 25 µg/g créat)

- phase d'état : tremblement intentionnel touchant
principalement les doigts, les paupières et les lèvres
(0,1 à 0,2 mg/m³ ou > 100 µg/g de créat)

- phase tardive : ataxie cérébelleuse

TOXICITE CHRONIQUE NEUROLOGIQUE



- **ENCEPHALOPATHIE**

- tests psychométriques : allongement du temps de réaction lors de mvts répétés des doigts, mémoire verbale et visuelle perturbée
- EEG : anomalies non spécifiques
- potentiels évoqués auditifs et somesthésiques

TOXICITE CHRONIQUE NEUROLOGIQUE



- **Tremblement**

- symptôme le plus caractéristique
- doigts, paupières, langue et lèvres
- modification de l'écriture
- extension aux membres avec marche difficile
- augmente si observé
- $> 120 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$ et $> 50 \mu\text{g Hg}/\text{g}$ créat (infraclinique)

TOXICITE CHRONIQUE NEUROLOGIQUE



- **POLYNEVRITE SENSITIVOMOTRICE DISTALE**
troubles sensitifs dans les mains et les pieds
=> EMG
- **ACRODYNIE**
- **Forme pédiatrique** : encéphalopathie (apathie, irritabilité), parfois HTA, tachycardie, desquamation et hyperhydrose des extrémités

TOXICITE CHRONIQUE DIGESTIVE



- **STOMATITE**
 - gingivite sèche et douloureuse (signe précoce)
 - hypersialorrhée
 - gingivorragie
 - goût métallique
 - perte des dents
 - parfois liseré mercurique> 100µg/g de créat + mauvaise hygiène buccodentaire

TOXICITE CHRONIQUE RENALE



- **GLOMERULONEPHRITE EXTRAMEMBRANEUSE**

- Mécanisme immunotoxique probable
- Protéinurie voire syndrome néphrotique complet

Evolution réversible, insuffisance rénale exceptionnelle

- **TUBULOPATHIE** (rare et tardif)

- Mécanisme toxique dose dépendant ($> 50\mu\text{g/g}$ de créat ou $> 50 \mu\text{g/m}^3$)

- Dosages urinaires :

- N-acétylglucosaminidase (NAG),
- Rétinol Binding Protein (RBP)
- β_2 -microglobuline

TOXICITE CHRONIQUE DIGESTIVE



- **COLIQUES ET DIARRHEES**

- anorexie
- nausées
- vomissements
- diarrhées simples ou dysentériques

intoxications graves et prolongées, mais rarissimes

TOXICITE CHRONIQUE DERMATOLOGIQUE



- **DERMATOSES** (fréquentes, très polymorphes)
Urticaire, eczéma, éruptions bulleuses, purpura...
 - contact ou aéroporté
 - Typique : éruptions maculopapuleuses érythémateuses prurigineuses avec desquamation et traînées purpuriques au niveau des zones de frottement et pli de flexion
 - tests épicutanés

TOXICITE CHRONIQUE OPHTALMOLOGIQUE



- **MERCURIALENTIS** (courant, bon pronostic)
 - Examen à la lampe à fente = Opacités disséminées du cristallin avec des dépôts brunâtres au niveau de la capsule antérieure du cristallin
 -
 - Acuité visuelle inchangée
- Vision des couleurs = perturbée si $> 50 \mu\text{g/g}$ créat
 - gamme bleu-jaune

CANCEROGENICITE ET TERATOGENICITE



- CIRC (1993) = groupe 2B Méthylmercure
 - possiblement cancérogène pour l'Homme (groupe 3 pour les dérivés inorganiques)
- Tératogénicité
 - Hg inorganique et méthylmercure
 - retrouvée expérimentalement chez l'animal
 - études contradictoires chez l'Homme
 - nb élevé d'aberrations chromosomiques
 - augmentation de l'incidence des fausses couches (biais)
- Fertilité
 - cas de stérilités masculines (oligospermie)
- Classification CMR (2012)
 - Mercure : R1B et dichlorure de mercure M2 R2

Toxicité des dérivés organiques



- **Diméthylmercure +++**
 - Contamination
 - aigüe (> 5 mg/kg => décès)
 - faible et répétée
 - Début : Trouble de l'équilibre et de la marche
 - Phase d'état : Encéphalopathie sévère + Sd cérébelleux + détérioration intellectuelle + cécité et surdité corticales
 - Foetotoxique et tératogène
- Toxicité moindre pour les autres dérivés alkylés > alcoxyalkylés ou arylés

Exemple de la baie de Minamata (Japon)



- **1907** : installation d'une usine pétrochimique Chisso, à Minamata, au sud-ouest du Japon (procédé de fabrication/sulfate de Hg)
- **1932** : rejet dans la baie de nombreux résidus de métaux lourds
- **1949** : première description de cas atteints de troubles du système nerveux chez des enfants et des adultes

Toxicité chronique des dérivés organiques



- **Neurologique:**
 - au début: troubles du comportement, paresthésie des doigts et bouche, fièvre, diarrhée, vomissements, myalgies
 - ataxie cérébelleuse et dysarthrie
 - mouvements choréiformes et athétosiques
 - cécité corticale
 - diminution de l'acuité auditive
 - irritabilité émotionnelle
 - confusion mentale, coma voire décès
- **Légère atteinte rénale**
- **Sensibilité du fœtus à l'origine de:**
 - retard mental, ataxie cérébelleuse, dysarthrie, difformité des membres, hyperkinésie, hypersalivation, strabisme
 - tératogène (lésions neurologiques)
 - intérêt +++ de doser le mercure des cheveux chez la mère

Exemple de la baie de Minamata (Japon)



- **1957** : vecteur = poissons
 - **1958** : intoxication chronique alimentaire au méthylmercure
 - Lien avec l'usine déversant le mercure dans la baie
 - pas de détection Hg dans l'eau mais concentration du méthylHg ds les coquillages et ds les boues
 - **1968** : changement de process : disparition de la symptomatologie
- => 81 tonnes de mercure jetées ds la baie de 1932 à 1968**
- => 900 décès de 1949 à 1965**

PREVENTION TECHNIQUE



- Remplacement par des substances moins toxiques
- Diminuer le nombre de sujets exposés
- Information et formation des salariés (mesures d'hygiène +++)
- Vestiaires (séparés) et douche (arrêté du 23/07/47)
- Vêtements adaptés
- Travail en vase clos, sinon aspiration à la source avec piégeage des vapeurs
- Ventilation générale des locaux sans recyclage de l'air (ne pas augmenter la ventilation)
- **Attention** à la température
- Eviter la moindre souillure => décontamination +++

MOYENS DE DECONTAMINATION



- **Procédés chimiques :**

Transformation du Hg volatil en sulfure de mercure non volatil et insoluble ou amalgamation :

- procédé au polysulfure de calcium
- procédé à base de fleur de soufre et de lait de chaux
- amalgame à la poudre de cuivre
- amalgame à la poudre d'étain

- laisser en contact (délai variable) puis aspirer
- coffrets de décontamination

- **Procédés physiques :**

- Récupération par aspiration avec piège à mercure

Procédure de décontamination



- **Ne jamais aspirer**

=> risque de générer des vapeurs de mercure par chauffage !!!

- Enlever tout bijou métallique (risque de former des amalgames)
- Ramasser les gouttes de Hg avec 1 feuille de papier et déposer dans un récipient non métallique
- Traiter le reste par de la fleur de soufre ou de la poudre de zinc
- Laisser agir respectivement 24h ou qq heures
- Récupérer ensuite la poudre et la mettre dans le récipient
- Aspirer les résidus
- Déchets (récipient hermétique et sac d'aspirateur)
=> emmener dans centre de traitement spécialisé

PREVENTION TECHNIQUE



- **EPI**

- vêtements de protection
- gants imperméables non poreux à usage unique
- lunettes de sécurité
- masque P2 si empoussièremment
- cagoule à adduction d'air si vapeurs

PREVENTION TECHNIQUE



- **Nettoyage quotidien**

- traitement zones contaminées (! bois, interstices, ...)
- appareil respiratoire autonome ou masque filtrant à cartouche

- **Gestion des déchets** (pas de rejet à l'égout, épuration des eaux usées, piège à mercure dans plancher)

- **Surveillance métrologique** régulière voire continue (pour les vapeurs)

REGLEMENTATION



- **Maladies professionnelles :**
tableau 2 du RGSS
tableau 12 du RA

TABLEAU MP n°2 RGSS



Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des ppaux travaux
Encéphalopathie aiguë	10 jours	Extraction, traitement, préparation , emploi, manipulation de mercure, de ses amalgames, de ses combinaisons et de tout produit en renfermant, ...
Tremblement intentionnel	1 an	
Ataxie cérébelleuse	1 an	
Stomatite	30 jours	
Coliques et diarrhées	15 jours	
Néphrite azotémique	1 an	
Lésions eczématiformes (test + ou récidivantes)	15 jours	

Surveillance en milieu professionnel



- **Examen d'embauche:**
 - clinique (troubles cutanés?, atteinte rénale?, atteinte SNC et SNP?)
 - dosage de Hg urinaire (valeur de base)
- **Surveillance médicale renforcée des travailleurs exposés**
 - faire exécuter certains dessins (cercle, carré)
 - troubles du comportement?
 - tests psychométriques
 - dosage de la protéinurie
 - Biomonitoring
- **Éviction des femmes enceintes, des mineurs...**

Explorations selon la clinique



- EMG des 4 membres
- PEV, PEA et PES
- Tests psychométriques
- Créatininémie
- Créatininurie
- μ albuminurie (N < 20 mg/24 h) (atteinte glomérulaire)
- Marqueurs d'atteinte tubulaire (un au choix):
 - Retinol binding protein (RBP) (atteinte tubulaire)
 - α 1- μ globinurie (N < 30 mg/24 h) (atteinte tubulaire)
 - Proscrire la β 2- μ globinurie (atteinte tubulaire) instable en milieu acide
+++
- ECBU
- Hg sanguin total et inorganique total sanguin (μ g/l)
- Hg inorganique urinaire total(μ g/g de créatinine) +++

BIOMETROLOGIE (Base BIOTOX)



- **Dosage du mercure inorganique urinaire total**

- Meilleur indicateur pour le Hg inorganique de l'exposition chronique (> 3 mois) (bien corrélé à l'intensité de l'exposition)
- Exposition ancienne et constante
- Peu d'intérêt pour le méthylmercure (+++) => élimination (selles)
- Variations journalières (matin < soir)
- Prélèvement avant le début du poste de W après douche/lavage des mains
- Ne pas utiliser d'antiseptiques organomercurels
- Ne pas conserver les urines (certains micro-organismes peuvent faire volatiliser le Hg)

- **Population générale :** < 3 µg/g de créat

Mercure urinaire	< 1,9 µg/L (< 2 µg/g de créatinine) (95ème percentile) (NHANES, 2015).
Mercure inorganique urinaire	< 1,9 µg/L (< 1,7 µg/g de créatinine) (95ème percentile) (Hoet, 2013).
Mercure urinaire	< 2,8 µg/g de créatinine (95ème percentile) (HSL, 2013).
Mercure urinaire	< 5 µg/g de créatinine (ou 7 µg/L) (HBM-I allemande) (Schulz C, 2011).

- **Milieu professionnel :**

BEI : < 20 µg/g de créat avant le début de poste (2014)

BAT : < 30 µg/l ou < 50 µg/g de créat (2007)

Attention : VGF ne plus en tenir compte +++

BIOMETROLOGIE



- **Dosage du Hg sanguin total et du Hg inorganique total**

- Exposition de la semaine précédente (Hg inorganique) (bien corrélé à la concentration atmosphérique $0,05 \text{ mg/m}^3 \Rightarrow \text{Hg} = 25 \text{ µg/l}$)
- Exposition accidentelle aiguë
- Exposition fluctuante
- Meilleur indicateur de l'intensité de l'exposition (Hg organique), bon reflet de la charge corporelle

- Prélèvement en fin de poste de travail et fin de semaine
- Ne pas utiliser d'antiseptiques organo-mercuriels

Valable si consommation de poisson et crustacés peu importante

- **Population générale :**

Mercure inorganique sanguin	< 0,6 µg/L (95ème percentile) (NHANES, 2015)
Mercure sanguin	< 5 µg/L (95ème percentile) (Cesbron, 2013)
Mercure plasmatique	< 1 µg/L (95ème percentile) (Cesbron, 2013)

- **Milieu professionnel :**

Mercure sanguin < 10 µg/L (modif 2007 Scobel)
fin de poste fin de semaine

Attention : VGF ne plus en tenir compte +++



TRAITEMENT

- Arrêt exposition
- Traitement symptomatique
- Traitement chélateur : rarement justifié
 - sujets symptomatiques et $> 300 \mu\text{g/g}$ de créat
 - Efficacité modérée
 - DMSA : 30mg/kg/j en 3 fois per os