MISE AU POINT

Titre : Intoxication au mercure.

L. Bensefa-Colas[1], P. Andujar[2-4], A. Descatha[5-6]

Contributions

Pascal ANDUJAR : c (écriture de l'article)

Lynda BENSEFA-COLAS : c (écriture de l'article)

Alexis DESCATHA : c (écriture de l'article)

Affiliations

1- Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupe Hospitalier Cochin Saint-Vincent-de-Paul, Service de pathologie professionnelle, Paris, F-75014, France
2- INSERM, Unité 841, Créteil, F-94000, France
3- Hôpital Intercommunal de Créteil, Service de pneumologie et pathologie professionnelle, Créteil, F-94000, France
4- Université Paris 12, Faculté de médecine, Créteil, F-94000, France
5- AP-HP, Unité de pathologie professionnelle, environnementale et d'insertion, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, F-92380, France
6- Université Versailles Saint Quentin en Yvelines INSERM U687, Villejuif, F-94415, France

Titre court : intoxication au mercure

Auteur correspondant : Lynda Bensefa-Colas

Adresse :

Groupe Hospitalier Cochin Saint-Vincent-de-Paul,

Service de pathologie professionnelle

27 rue du Faubourg Saint Jacques

F-75014 PARIS

Tel : 00 331 58 41 22 61

Fax : 00 331 58 41 27 94

Adresse électronique : lynda.bensefa@cch.aphp.fr

Résumé (238 mots)

Le mercure est un métal lourd largement répandu dans le monde et dont l'impact sur la santé humaine est préoccupant. Les circonstances d'exposition et la toxicité chez l'Homme sont étroitement liées à l'état du mercure dont il existe trois formes chimiques : le mercure métallique, le mercure inorganique et le mercure organique. L'objectif de cet article est de faire le point sur les principes de toxicocinétique du mercure métal ou inorganique ainsi que des dérivés organiques, et leurs mécanismes d'action respectifs. Les deux organes cibles sont le système nerveux central et le rein. L'inhalation aiguë de vapeurs de mercure métallique ou inorganique est à l'origine d'atteintes pulmonaires, l'inhalation chronique d'encéphalopathies, de tubulopathies ou de glomérulonéphrites. Les graves intoxications alimentaires au méthylmercure (MeHg) qui ont touché des populations d'Irak et du Japon ont entraîné des épidémies d'encéphalopathies dans la population et des atteintes du développement chez les enfants exposés in utero. Le traitement chélateur est indiqué lors d'intoxication symptomatique d'exposition aiguë et permet parfois l'amélioration des manifestations liées à une exposition chronique. De nos jours, bien que les situations d'intoxication à forte dose soient rarement rencontrées, des efforts doivent être apportés afin de réduire les concentrations de mercure dans l'environnement et les risques sur la santé humaine à plus faible dose (amalgames dentaires en mercure, contamination de poissons par des dérivés organiques de mercure …). Les pathologies liées à l'exposition professionnelle au mercure et ses dérivés peuvent être indemnisées.

Mots clefs : mercure, methylmercure, toxicité

Title : Mercury poisoning

Abstract

Mercury is a widespread heavy metal that has worrying impacts on human health. Exposure conditions to mercury and profile of toxicity among humans depend on the chemical forms of mercury which exists in three species: metallic mercury, inorganic mercury and organic mercury. The present article aims focusing at the toxic-kinetic principle of metallic or inorganic mercury and its organic compounds, and their respective mechanisms of toxicity. The two targets for mercury are central nervous system and kidney. Acute inhalation of metallic or inorganic mercury vapors induces pulmonary diseases; chronic inhalation induces encephalopathy, tubulonephropathy or glomerulonephritis. Serious methylmercury poisonings from intoxicated food that occurred in Japan and Iraq involved epidemic encephalopathy among populations and developmental deficits on the in-utero exposed children. A treatment by chelating agents is recommended in case of symptomatic acute mercury intoxication, which sometimes improves the clinical effects of chronic mercury poisoning. Nowadays, although it is seldom to meet situations of severe intoxication, efforts remain to both lower mercury concentration in the environment and reduce the risks on human health due to low level exposure (dental amalgam, fish contamination by organic mercury compounds, …). Pathology linked to occupational exposure to mercury and its compounds can be indemnified.

Keywords: mercury, methylmercury, toxicity

Introduction

La toxicité des vapeurs de mercure a été largement décrite dès le XVII° siècle 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 extra-professionnelle, 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 [1].

Caractéristiques physico-chimiques

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

Le mercure est un métal blanc argenté, brillant, très dense et très mobile. C'est le seul métal liquide à température ambiante, ce qui lui a valu son symbole (Hg) du mot grec latinisé hydrargyrum (argent liquide). Le mercure élémentaire ou mercure métal est très volatil et pratiquement insoluble dans l'eau. Il forme des amalgames avec de nombreux métaux. En plus de l'élément lui-même (Hg°), le mercure peut exister sous deux valences principales +1 et +2, correspondant aux composés mercureux Hg(I) et mercurique (Hg II).

Parmi les composés minéraux inorganiques, on peut retenir les composés suivants : le sulfure mercurique (HgS), l'oxyde mercurique (HgO), les chlorures mercuriques ($HgCl_2$, Hg_2Cl_2), le sulfate mercurique Hg SO4,...

Les dérivés organométalliques peuvent être classés en 3 catégories :

- les composés alkylés qui sont les plus toxiques : composés méthylmercuriels (hydroxydes, chlorures, cyandiamides…), éthylmercuriels (hydroxydes, chlorures…), diméthylmercure et diéthylmercure ;

- les dérivés alkoxyalkylés (chlorure et silicate de méthoxyéthylmercure)
- les dérivés arylés (diphénylmercure, acétate et nitrate de phénylmercure) en général moins dangereux.

Les trois principales formes du mercure sont sa forme élémentaire, les sels inorganiques divalents et le mercure organique alkylé, le méthylmercure (MeHg) [2]. 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. L'importante 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 du mercure métal lui-même, sont à l'origine des risques d'intoxication graves.

Utilisations et circonstances d'exposition

En milieu professionnel, les circonstances d'exposition varient en fonction de l'utilisation du mercure et de ses dérivés.

Le mercure métal a trois grands domaines d'application : dans l'industrie électrique comme constituant des piles, de lampes, de redresseurs de courant ou de minuterie ; dans l'industrie chimique, il intervient dans la production par électrolyse de chlore (eau de javel) et de soude caustique ; pour la fabrication d'appareil de mesure et de laboratoire (baromètres, manomètres, densimètres, aéromètres, pompes à mercure, thermomètres…). Il sert également à la préparation à de nombreux amalgames notamment dentaires, à la réalisation de miroir ou de dorure, et à la récupération de métaux précieux. La fabrication des thermomètres médicaux à mercure a cessé en France en 1999 du fait des dispositions réglementaires interdisant la mise sur le marché de ce type de thermomètres.

Les dérivés minéraux du mercure trouvent de nombreux usages, notamment comme composants de piles sèches ou électrolytes pour accumulateurs, dans l'industrie chimique comme catalyseur en synthèse organique (pour la production de vinyle monomère) ou agent d'électrolyse, la fabrication de différents composés du mercure et la préparation de dérivés organo-mercuriels. Ils sont aussi employés comme pigments, dans les poudres détonantes des feux d'artifice, comme antiseptiques ou dans les crèmes et savons anti-acnéiques ou éclaircissants cutanés. La réglementation européenne et américaine interdit la présence de mercure dans les produits cosmétiques, à par certaines préparations dont le taux est limité.

Les dérivés organiques sont surtout employés comme antifongique dans le papier et les peintures latex, comme algicide et insecticide, ou comme antiseptique et dans les vaccins (thiomersal). L'utilisation des composés organo-mercuriels 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 90.

En population générale, l'apport de mercure est principalement alimentaire. 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 inférieur à 5 µg/jour pour le mercure inorganique [2]. Cet apport peut être augmenté par la mastication de chewing-gum et le bruxisme chez les porteurs d'amalgames [3]. 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) [1,4]. Plus un poisson se situe à un niveau élevé de la chaîne alimentaire, plus il a tendance à avoir un taux élevé de mercure [1]. La consommation de poissons et de mammifères marins contaminés représente la principale source d'exposition humaine au MeHg [5], notamment chez les populations dont l'alimentation repose largement sur ce type de nourriture. La concentration de mercure présent dans les poissons varie selon l'espèce entre 0,05 et 1,4 mg/kg [1]. Les premiers accidents écologiques très sérieux sont illustrés par la dramatique intoxication en 1953 de villageois de la Baie de Minamata au Japon, suite à la consommation de poissons et coquillages contaminés au MeHg après des rejets de déchets d'une usine de production de chlorure de vinyle. La concentration moyenne en mercure total dans les poissons consommés a été estimée à environ 10 mg/kg de poisson frais. Le même scénario s'est produit à Niigata le long du fleuve Agano en 1964-1965 [6]. Plusieurs séries d'intoxication à partir de farines issues de graines traitées par des organo-mercuriels se sont produites en Irak en 1956, en 1960 et en 1971-1972 [7-8] et au Guatemala. A l'heure actuelle, il existe un risque d'intoxication des populations fortement consommatrices de poisson, comme dans les Iles Féroé, ou s'il existe une pollution environnementale en mercure inorganique pouvant se transformer en MeHg (Orpaillage en Guyane).

Métabolisation, excrétion et mécanisme de toxicité chez l'Homme

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

Mercure métallique et mercure inorganique

Absorption

Sous forme de vapeur, le mercure élémentaire est rapidement et essentiellement absorbé par voie pulmonaire [9], le taux d'absorption alvéolaire étant classiquement évalué à 80% [2, 10]. Les quelques études portant sur l'absorption par voie orale du mercure métal ne rapportent pas de symptômes [11] et de nombreuses études concluent à un coefficient d'absorption par voie digestive négligeable, de l'ordre de 0,01% [11-13]. Par voie cutanée, le taux d'absorption du mercure métallique sous forme vapeur est faible, évalué à moins de 3% par certains auteurs [14]. 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 [2]. 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 [15-16]. Encore récemment, elles sont décrites dans des pays en voie de développement et dans certains pays industrialisés qui n'ont pas légiféré pour en interdire l'utilisation dans les produits cosmétiques [17-20]. 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 [2]. L'inhalation de ces dérivés en milieu industriel est faible.

Transport et distribution

Le mercure élémentaire après absorption est distribué rapidement dans tous les organes [9], où il est rapidement oxydé en ion mercurique (Hg^{2+}) lui permettant de se fixer sur des protéines sanguines et tissulaires ; il reste néanmoins échangeable expliquant l'action chélatrice de certains agents. Après exposition à des concentrations atmosphériques de mercure élémentaire comprises entre 0,1 et 0,2 mg/m^3, 74 à 80% du mercure absorbé est retenu dans l'organisme avec une accumulation ciblée sur le rein [10, 21].

Le mercure inorganique se distribue de façon similaire dans tous les organes. L'accumulation des dérivés inorganiques dans le rein et le fœtus est plus faible que le mercure métallique, ce dernier étant plus lipophile. Les ions mercuriques formés se fixent sur les protéines plasmatiques et sont rapidement distribués dans le foie et le rein. Dans le rein, les ions mercuriques sont conjugués à des groupements thiol (-SH) de molécules endogènes pour être ensuite captés par les cellules épithéliales des tubules proximaux et des anses de Henlé, mais peu par les glomérules. Dans les cellules, il s'accumule dans les lysosomes, les mitochondries et les membranes cellulaires. Une partie importante du mercure inorganique se fixe sur une protéine aux propriétés similaires à la métallothionéine (MT), cette dernière semblant jouer un rôle protecteur en inhibant l'action toxique du mercure. [2]

A la différence de l'ion mercurique, le mercure métallique, du fait de son caractère très lipophile, traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et placentaire [22] avant d'être ionisé en Hg^{2+} sous l'action de catalases. Les ions mercuriques hydrophiles se retrouvent donc piégés dans les lysosomes, expliquant la neurotoxicité du mercure et sa longue demi-vie dans le cerveau. La demi-vie dans le rein et le cerveau semble corrélée aux taux particulièrement élevés de MT dans ces deux organes.

Excrétion

L'élimination du Hg° 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 [2]. Après le début de l'exposition, il existe une période de latence en relation avec le stockage progressif de mercure dans le rein. Par la suite, l'excrétion s'élève et atteint un plateau entre 10 jours et 6 mois. Le mercure inorganique est excrété sous forme ionisée ou fixée à des protéines. En cas d'exposition aux vapeurs de mercure, le mercure peut être excrété dans le lait maternel sous forme inorganique via l'albumine [23]. La demi-vie biologique du Hg° est comprise entre 40 et 90 jours.

Mercure organique

Absorption

Trois voies d'absorption du mercure organique sont possibles (pulmonaire, cutanée et digestive), avec une meilleure absorption des dérivés alkylés à chaîne courte (comme le MeHg). En milieu professionnel, l'absorption pulmonaire est de l'ordre de 60%) et est la plus fréquente surtout vis à vis

des dérivés alkylés les plus volatils. Très lipophiles, il passe facilement la barrière cutanée. En population générale, l'exposition au mercure organique est principalement digestive par l'ingestion d'aliments contaminés (poissons) et l'absorption digestive du MeHg est de 95% [2].

Transport et distribution

Dans la circulation sanguine, le mercure organique se fixe principalement sur les groupements thiol des globules rouges (90% du mercure organique est intra-érythrocytaire) ou forme un complexe hydrosoluble en se fixant sur les groupements thiol d'un ligand [3]. Très lipophile, le MeHg passe facilement la barrière hémato-encéphalique par le biais d'un transport actif [24] et une fois dans le cerveau devient moins échangeable que dans les autres organes [2]. Dans le système nerveux central (SNC), le mercure se localise préférentiellement dans la substance grise, en particulier les cellules de Purkinje [1]. L'accumulation dans le rein du MeHg est limitée à la différence des ions mercuriques rapidement formés lors de l'exposition à l'éthylmercure (EtHg). L'EtHg diffuse plus lentement dans le cerveau, et, à quantité égale, il a une toxicité moindre que celle du MeHg.

Le MeHg ingéré est rapidement déméthylé par la flore bactérienne intestinale en une forme inorganique [3].

Excrétion

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 [3]. Une partie du MeHg excrété par voie biliaire est déméthylée en mercure inorganique par la flore microbienne et une faible partie est réabsorbée. La majeure partie du MeHg est éliminée sous forme déméthylée dans les fécès [3]. Le MeHg est faiblement excrété dans les phanères et dans les urines (inférieure à 10%). La demi-vie biologique du MeHg chez l'Homme est estimée entre 35 et 189 jours, avec de larges variations inter-individuelles. Chez les personnes ayant une exposition constante, une stabilisation de la charge corporelle sera obtenue après un an [3]. L'excrétion du MeHg dans le lait maternel est plus faible que celle du mercure inorganique.

Mécanisme d'action

L'action toxique du mercure, en particulier l'ion mercurique Hg^{2+}, s'explique par sa grande affinité pour les groupements thiol de nombreuses protéines et enzymes, perturbant ainsi leurs fonctions intra et extra-cellulaires. Plusieurs mécanismes d'action sont impliqués comme l'inhibition de la

synthèse de certaines protéines, perturbant la traduction protéique notamment dans le cervelet, et ainsi que la synthèse de l'ADN, le cycle de Krebs ou la mitose par inhibition de la polymérisation des microtubules et la formation du fuseau mitotique. Dans les cellules du système nerveux, est observé *in vitro* une altération de la formation des microtubules, de la formation des signaux nerveux et de la transmission synaptique et transmembranaire. Le stress oxydatif provoqué par le MeHg dans les mitochondries aurait un rôle dans le développement des lésions tubulaires rénales et entraînerait une altération de la membrane cellulaire [2]. Le glutathion et la métalloprotéine semblent jouer un rôle dans l'accumulation du mercure et dans l'inhibition de son action toxique. A faibles doses, le mercure semble stimuler la synthèse rénale de glutathion, sauf à fortes doses où elle est inhibée. Il semblerait que les tissus appauvris en glutathion soient plus sensibles à l'action du mercure [2]. Les vapeurs de mercure induisent aussi la synthèse de métallothionéine dans les reins et favorise ainsi l'accumulation du mercure sous forme ionisée [2]. Ces protéines semblent jouer un rôle protecteur vis-à-vis du mercure en le séquestrant, tout en favorisant sa rétention tissulaire.

Les cellules cibles du MeHg sont les neurones et les astrocytes [25]. Plusieurs mécanismes semblent être impliqués. Des études expérimentales montrent que le MeHg augmente la concentration extracellulaire de glutamate en empêchant sa captation et sa dégradation pouvant entraîner ainsi une action toxique directe sur les neurones [26]. De même, d'autres études expérimentales montrent que l'interaction du MeHg avec les microtubules du cytosquelette des cellules neuronales entraîne une souffrance neuronale par apoptose.

L'intoxication au mercure métallique et à ses dérivés minéraux

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 [13]. 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 [27-28].

Manifestations pulmonaires

Devenue exceptionnelle en milieu de travail, l'intoxication aiguë au mercure métallique peut être observée suite à l'inhalation de fortes concentrations de vapeurs de mercure produites de façon accidentelle dans une zone confinée [29-32]. Le tableau est dominé par l'atteinte pulmonaire. 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 tableau évolue vers l'œdème aigu du poumon [2] avec une atteinte alvéolo-interstitielle, pouvant s'accompagner de coliques et de diarrhées. Dans certaines observations, une nécrose tubulaire aiguë complique le tableau. Les signes systémiques, lorsqu'ils sont présents, sont toujours discrets [13]. Le décès lors d'un état de choc ou d'une détresse respiratoire aiguë peut survenir en l'absence de traitement [32]. A terme, la guérison est fréquente, mais une évolution vers une fibrose pulmonaire a été décrite, plus fréquemment chez l'enfant.

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 [33-34] ou après des bris de thermomètres à mercure [33, 35]. La pénétration sous-cutanée entraîne le plus souvent une réaction inflammatoire locale durable évoluant vers un foyer fibreux pouvant devenir compressif, et une faible intoxication systémique. Des embolies pulmonaires à l'origine de décès ont été décrites lors de la migration d'emboles mercuriques (radio-opaques) après injection volontaire de mercure métallique [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 [36]. 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.

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 [37-40]. Dès ce stade, les tests psychométriques et les potentiels évoqués permettent d'objectiver une atteinte neurologique centrale [13]. A un stade plus avancé, les signes d'encéphalopathie sont plus spécifiques et associent un syndrome cérébelleux complet et une franche altération intellectuelle [41-42]. Dans les cas sévères, le tableau 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.

Stomatogingivite

Au tableau neurologique, est parfois associé une stomatogingivite qui peut entraîner une chute des dents lors des intoxications les plus sévères. L'observation d'un liseré mercurique gingival reste anecdotique.

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 [2]. 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 [43-45]. 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 [2]. Une augmentation de l'excrétion de la N-acétyl-β-D-glucosaminidase (NAG) à partir de 25 µg/g de créatinine de Hg urinaire suggère une atteinte tubulaire débutante [13, 46]. Par contre, il n'a pas été établit 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 dermites allergiques de contact sont fréquemment décrites dans la littérature et sont de plusieurs ordres : eczéma de contact, urticaire, érythrodermie ou purpura.

L'acrodynie ou *pink disease* est un syndrome devenu exceptionnel. Il a surtout été décrit chez des bébés et de jeunes enfants exposés à des sels mercureux ou à des vapeurs de mercure, sans que la relation soit dose-dépendante. Des cas ont été récemment décrits après bris de thermomètres à mercure. Le tableau se caractérise par la coloration rouge violacée et cyanotique des mains, des pieds et du visage qui sont oedématiés et douloureux, suivie d'une desquamation en lambeaux des paumes et des plantes, d'un rash papulaire et d'une alopécie. 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 [47].

Atteinte oculaire

Le mercurialentis est un des signes d'intoxication au mercure classiquement décrit et se traduisant par des reflets brunâtres de la capsule antérieure du cristallin, des opacités punctiformes disséminées dans le cristallin. Plusieurs études ont aussi montré une augmentation de la fréquence des dyschromatopsies dans l'axe bleu-jaune chez les salariés exposés, à un stade semble-t-il infraclinique [48-49].

Signes généraux

Lors d'intoxications sévères, on observe une altération de l'état général, une anorexie, une cachexie associée à des diarrhées [2].

Risques liés au port d'amalgame dentaire mercuriel

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 [3]. La quantité absorbée par jour évaluée est en moyenne de moins de 5 µg/j et est corrélé avec le nombre d'amalgames [50]. L'atteinte neurotoxique chez les dentistes exposés de manière significative au mercure est bien établie comme pour toute exposition patente [3]. En revanche, en population générale, 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 la prothèse [50-51]. 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 [3, 50]. Néanmoins, l'AFSSAPS recommande d'éviter la pose ou la dépose d'amalgames pendant le grossesse ou l'allaitement [50]. 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 que rien n'est pu être démontré [50, 52]. Le rôle hypothétique joué par le mercure dans la maladie d'Alzheimer a suscité beaucoup d'inquiétudes. Les résultats des différentes études épidémiologiques portant sur cette dernière hypothèse sont contradictoires et possèdent de nombreux biais méthodologiques [3, 50]. Les études expérimentales *in vivo* et *in vitro* [3] n'ont pas réussi à démontrer un tel lien.

Effets tératogènes et reprotoxiques

Le mercure métallique et ses dérivés passent la barrière placentaire. Leur rôle tératogène et foetotoxique 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. [2, 10, 13].

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 (10). 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 [53].

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 [54]. 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 [13]. 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 [2, 55]. 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 [7-8], 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.

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 [2]. 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 [56]. On a observé chez les enfants nés de mères intoxiquées par le MeHg au Japon et en Irak une augmentation de la prévalence des convulsions et des hypertonies spastiques, des cécités, des surdités et des retards mentaux. Harada 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 [57]. 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 [58-59]. 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 [2, 58, 60]. L'OMS recommande néanmoins la plus grande prudence vis-à-vis des extrapolations concernant le risque évalué suite aux intoxications en Irak [5]. Les résultats sont plus controversés pour les faibles doses d'exposition. Plusieurs études épidémiologiques ont été menées afin d'évaluer le risque sur le développement lors d'expositions au MeHg à faibles doses, comme celles rencontrées lors d'une 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 reflexes tendineux chez les garçons, il n'est pas retrouvé d'augmentation significative d'atteinte neuropsychologique [61]. L'étude de l'imprégnation de mères exposées par une consommation régulière de poissons contaminés au MeHg entre 1981 et 1984 dans un village de pêcheurs au Pérou (n=131), n'a pas montré de lien statistiquement significatif entre l'exposition au MeHg et la fréquence des atteintes du développement neurologique de leurs enfants [62-63]. Une étude de cohorte (n=779) menée aux Seychelles n'a pas retrouvé de relation dose-effet [64] entre l'exposition au MeHg liée à la consommation de poisson et le développement neurologique et comportemental [65-68]. Une étude de cohorte menée aux Iles Féroé (n=917) conclue aussi à l'absence de lien entre l'exposition au MeHg par consommation maternelle de viande de baleine, l'exposition par le lait maternel et la survenue d'effets sur le développement neuropsychologique et comportemental chez les enfants [68-71].

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 [72]. 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 [72-74]. 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 [2]. 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 [75].

Risque cancérogène

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'entres 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 [53]. Les dérivés organiques du mercure sont classés cancérogène en catégorie 2B par le CIRC [53], comme substance cancérogène possible pour l'Homme.

Traitement

L'ion mercurique Hg^{2+} est facilement chélaté par des agents contenant des groupements thiol : le 2,3-dimercaptopropanol (BAL), la N-acétyl-D-pénicillamine(NAPA), l'acide méso-2,3-dimercaptosuccinique (DMSA), le 2,3-dimercapto-propane-1-sulfonate (DMPS), le dithioérythriol, le dithiothréitol. A ce jour, les indications varient et ne font pas l'objet d'un consensus [2].

Le traitement par DMPS ou par DMSA ont montré une efficacité supérieure aux traitements par BAL ou par D-pénicillamine (DPA) lors d'intoxication mercurielle chez l'enfant et chez l'adulte, le DMPS supérieur au DMSA [76]. Par ailleurs, ces deux agents chélateurs ne semblent pas mobiliser le mercure accumulé dans le cerveau, réduisant le risque d'intoxication pouvant secondairement être induite par la mobilisation du mercure vers le compartiment sanguin [77]. Le BAL, bien qu'actif lors des intoxications aiguës aux dérivés inorganiques, n'a pas montré son efficacité dans les intoxications chroniques, et peut même aggraver l'encéphalopathie liée à l'intoxication au MeHg [2, 13]. Le DMPS et le DMSA sont les deux agents chélateurs à privilégier lors des intoxications aiguës ou chroniques s'accompagnant de signes cliniques. L'usage de BAL tend à se restreindre et n'est employée dans certains pays que lorsqu'il est le seul agent chélateur commercialisé [77]. En effet, seul le DMSA est commercialisé en France uniquement sous forme per os, posant une difficulté de prise en charge en

réanimation. A ce jour, aucune donnée concernant l'évaluation du traitement chélateur lors de l'intoxication foetoplacentaire n'est disponible [77].

Lors de l'ingestion aiguë de composés du mercure métallique ou inorganique, une décontamination précoce (inférieure à 6 heures après la prise) gastro-intestinale doit être instaurée par lavage gastrique [13]. Le mercure étant radio-opaque, l'efficacité du lavage est contrôlée par radiographie, suivi d'un bilan lésionnel par fibroscopie oeso-gastro-duodénale. L'administration de résine thiolée peut favoriser l'excrétion fécale et bloquer le cycle entéro-hépatique [2]. Avant la phase anurique, un traitement chélateur par le DMSA, seule spécialité commercialisée, a montré son efficacité mais n'est administrable que par voie orale, la plupart du temps impraticable dans ce contexte [13]. Il est administré à la dose de 30 mg/kg/jour pendant 5 jours, ensuite 20 mg/kg/jour pendant 20 jours [13]. Dans les cas sévères, l'hémodialyse peut s'avérer nécessaire. Lors de l'intoxication aiguë par inhalation, la prise en charge est symptomatique en fonction des manifestations cliniques : traitement de la pneumopathie chimique, de la défaillance cardiovasculaire… La chélation par le DMSA est proposée en cas de signes cliniques d'intoxication systémique ou si la mercuriurie témoigne d'une importante imprégnation (>200 µg/g de créatinine) [13]. Lors de l'exposition chronique au mercure métallique ou inorganique, la chélation par le DMSA associé à l'arrêt de la contamination est indiquée s'il existe des signes cliniques d'intoxication mercurielle, permettant parfois une amélioration même pour des atteintes indépendantes de la dose [13]. La dose est de 10 à 20 mg/kg/jour en cas d'intoxication chronique (maximum de 1,8 g/jour chez l'adulte) [2, 13].

Le traitement de l'intoxication aux dérivés organiques du mercure est symptomatique, et bien que le DMPS ou le DMSA augmente l'excrétion urinaire, ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans cette indication. Le BAL est qu'en à lui contre-indiqué [76].

Biométrologie

Les substances à doser pour mettre en évidence une intoxication au mercure dépendent de la nature de l'intoxication.

Pour les intoxications au mercure métal et inorganique,

- le dosage du mercure inorganique sanguin permet d'apprécier l'imprégnation récente et son dosage est à privilégier dans les intoxications aiguës. Son taux est fortement influencé par le mercure organique provenant de la consommation importante de poisson. Le port d'amalgames dentaires mercuriels peut interférer avec les résultats, surtout pour de faibles niveaux d'exposition.

- le dosage de mercure inorganique total urinaire permet d'apprécier une exposition ancienne de plus de trois mois. Ce dosage est bien corrélé aux effets sur la santé. Pour une concentration inférieure à 50 µg/g créatinine, il n'y a pas d'atteinte clinique ou même physiologique.

Au total, pour les intoxications aiguës au mercure métal ou inorganique, on privilégiera le dosage du mercure sanguin, pour les expositions chroniques, le mercure inorganique total urinaire.

Pour les intoxications au mercure organique,

- le dosage du mercure sanguin est le meilleur témoin de l'intensité de l'exposition et reflète bien la charge corporelle. Ce taux est bien corrélé au risque d'intoxication. Pour l'interprétation, la consommation de poisson doit être prise en compte. Le dosage du mercure urinaire n'a que peu d'intérêt, l'excrétion étant principalement biliaire et fécale.

Valeurs limites admises

Dans la population générale, la concentration de mercure total sanguin doit être inférieure à 10 µg/l, la concentration en mercure inorganique total sanguin inférieure à 5 µg/l et la concentration en mercure inorganique total urinaire doit être inférieure à 3 µg/g de créatinine. En milieu professionnel, la concentration de mercure inorganique total sanguin ne doit pas dépasser 15 µg/l en fin de poste et fin de semaine et la concentration en mercure inorganique total urinaire ne doit pas dépasser 50 µg/g de créatinine avant le début de prise de poste.

En France et en Europe, la concentration limite de mercure total à ne pas dépasser dans les eaux destinées à la consommation humaine ne doit pas dépasser 1 µg/L.

Prévention

Les états membres de l'OCDE (Organisation de Coopération et Développement Economiques) ont interdit l'utilisation de composés organomercuriels pour l'enrobage de peintures et la fabrication des peintures. En France, l'obligation de récupérer les déchets d'amalgames dentaires issus des cabinets dentaires et l'interdiction de commercialisation de thermomètres à mercure vise à réduire l'utilisation et le rejet de mercure dans l'environnement. Par ailleurs, des mesures techniques permettant la décontamination d'une zone de travail ou d'un ancien site pollué peuvent être mises en œuvre afin de prévenir la contamination dans le temps : récupération du mercure répandu, transformation en composés non volatils,

En milieu professionnel, la conception adaptée des locaux permet de limiter l'exposition aux vapeurs de mercure et la diffusion environnementale secondaire : limitation de la température des locaux à 18-20°C, dispositifs d'aspiration à la source d'émission des vapeurs de mercure permettant de les piéger, ventilation permanente avec évacuation au sol, épuration des eaux usées et interdiction de rejet aux égouts des déchets contenant du mercure.

L'hygiène des salariés et le port d'équipement de protection (vêtement de travail, gants et bottes) permettent de limiter le risque d'exposition.

Réparation

L'hydrargyrisme est reconnu en tant que maladie professionnelle depuis le 27 octobre 1919 au titre du tableau 2 du régime général (n° 12 du régime agricole). La dernière mise à jour du tableau date du 6 février 1983 (Cf Tableau 1).

Tableau 1 : Tableau de maladie professionnelle n°2

RÉGIME GÉNÉRAL Tableau 2
Maladies professionnelles causées par le mercure et ses composés

Date de création : loi du 25 octobre 1919

Dernière mise à jour : décret du 11 février 2003

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Encéphalopathie aiguë.	10 jours	Extraction, traitement, préparation, emploi, manipulation du mercure, de ses amalgames, de ses combinaisons et de tout produit en renfermant, notamment : - Distillation du mercure et récupération du mercure par distillation de résidus industriels ; - Fabrication et réparation de thermomètres, baromètres, manomètres, pompes ou trompes à mercure.
Tremblement intentionnel.	1 an	
Ataxie cérébelleuse.	1 an	
Stomatite.	30 jours	
Coliques et diarrhées.	15 jours	
Néphrite azotémique.	1 an	Emploi du mercure ou de ses composés dans la construction électrique, notamment : - Emploi des pompes ou trompes à mercure dans la fabrication des lampes à incandescence, lampes radiophoniques, ampoules radiographiques ; - Fabrication et réparation de redresseurs de courant ou de lampes à vapeurs de mercure ; - Emploi du mercure comme conducteur dans l'appareillage électrique ; - Préparation du zinc amalgamé pour les piles électriques ; - Fabrication et réparation d'accumulateurs électriques au mercure.
Lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.	15 jours	
		Emploi du mercure et de ses composés dans l'industrie chimique, notamment : - Emploi du mercure ou de ses composés comme agents catalytiques ; -Électrolyse avec cathode de mercure au chlorure de sodium ou autres sels.
		Fabrication des composés du mercure.
		Préparation, conditionnement et application de spécialités pharmaceutiques ou phytopharmaceutiques contenant du mercure ou des composés du mercure.
		Travail des peaux au moyen de sel de mercure, notamment : - Sécrétage des peaux par le nitrate acide de mercure, feutrage des poils sécrétés, naturalisation d'animaux au moyen de sels de mercure.
		Dorure, argenture, étamage, bronzage, damasquinage à l'aide de mercure ou de sels de mercure.
		Fabrication et emploi d'amorces au fulminate de mercure.
		Autres applications et traitements par le mercure et ses sels.

REFERENCES

1. PNUE (Programme des Nations Unies pour l'Environnement) - Substances chimiques. Evaluation mondiale du mercure. Genève, Suisse 2002.
2. Lauwerys R, Haufroid V, Hoet P, Lison D. Mercure. In : Toxicologie industrielle et intoxication professionnelle. Paris : Elsevier Masson ; 2007. p. 309-63
3. Clarkson TW. The three modern faces of mercury. Environ Health Perspect 2002;110 Suppl 1:11-23.
4. Clarkson T, Cox C, Davidson PW, Myers GJ. Mercury in fish. Science 1998;279:459, 461.
5. WHO. Methylmercury. Vol 101. Geneva: World Health Organization,International Programme on chemical Safety, 1990.
6. Tsubaki T, Sato T.Mercury poisoning in Niigata. Kango Gijutsu 1966;12:47-56.
7. 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.
8. Jalili MA, Abbasi AH.Poisoning by ethyl mercury toluene sulphonanilide. Br J Ind Med 1961;18:303-8.
9. Cherian MG, Hursh JB, Clarkson TW, Allen J. Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor.Arch Environ Health 1978;33:109-14.
10. WHO. Elementary mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. Concise International Chemical Assessment Document 50. Geneva, 2003.
11. Wright N, Yeoman WB, Carter GF. Massive oral ingestion of elemental mercury without poisoning.Lancet 1980;1:206.
12. Rahola T, Hattula T, Korolainen A, Miettinen JK. Elimination of free and protein-bound ionic mercury (20Hg2+) in man. Ann Clin Res 1973 ;5:214-9.
13. Garnier R. Mercure. In: Bismuth C et al., éd. Toxicologie Clinique. Paris Flammarion Médecine Science; 2000. p. 614-23.
14. Hursh JB, Clarkson TW, Miles EF, Goldsmith LA. Percutaneous absorption of mercury vapor by man. Arch Environ Health 1989;44(2):120-7.
15. Barr RD, Woodger BA, Rees PH. Levels of mercury in urine correlated with the use of skin lightening creams. Am J Clin Pathol 1973 Jan;59:36-40.
16. De Bont B, Lauwerys R, Govaerts H, Moulin D. Yellow mercuric oxide ointment and mercury intoxication. Eur J Pediatr 1986;145:217-8.
17. Al-Saleh I, Shinwari N. Urinary mercury levels in females: influence of skin-lightening creams and dental amalgam fillings. Biometals 1997;10:315-23.

18. Deleu D, Hanssens Y, al-Salmy HS, Hastie I. Peripheral polyneuropathy due to chronic use of topical ammoniated mercury. J Toxicol Clin Toxicol 1998;36: 233-7.
19. Olumide YM, Akinkugbe AO, Altraide D, Mohammed T, Ahamefule N, Ayanlowo S et al. Complications of chronic use of skin lightening cosmetics. Int J Dermatol 2008 ;47: 344-53.
20. Soo YO, Chow KM, Lam CW, Lai FM, Szeto CC, Chan MH et al. A whitened face woman with nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2003;41: 250-3.
21. Hursh JB, Cherian MG, Clarkson TW, Vostal JJ, Mallie RV. Clearance of mercury (HG-197, HG-203) vapor inhaled by human subjects. Arch Environ Health 1976;31: 302-9.
22. Clarkson TW. Mercury. J Am Coll Toxicol 1989; 8: 1291-96.
23. Sundberg J, Ersson B, Lönnerdal B, Oskarsson A. Protein binding of mercury in milk and plasma from mice and man--a comparison between methylmercury and inorganic mercury. Toxicology 1999 1;137:169-84.
24. Kerper LE, Mokrzan EM, Clarkson TW, Ballatori N. Methylmercury efflux from brain capillary endothelial cells is modulated by intracellular glutathione but not ATP. Toxicol Appl Pharmacol 1996;141:526-31.
25. Shanker G, Aschner JL, Syversen T, Aschner M. Free radical formation in cerebral cortical astrocytes in culture induced by methylmercury. Brain Res Mol Brain Res 2004 ;128:48-57.
26. Gatti R, Belletti S, Uggeri J, Vettori MV, Mutti A, Scandroglio R et al. Methylmercury cytotoxicity in PC12 cells is mediated by primary glutathione depletion independent of excess reactive oxygen species generation. Toxicology 2004;204:175-85.
27. Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. Vet Hum Toxicol 1992;34:235-8.
28. Murphy MJ, Culliford EJ, Parsons V. A case of poisoning with mercuric chloride. Resuscitation 1979;7:35-44.
29. Lilis R, Miller A, Lerman Y. Acute mercury poisoning with severe chronic pulmonary manifestations. Chest 1985;88:306-9.
30. Matthes FT, Kirschner R, Yom MD, Brennan JC. Acute poisoning associated with inhalation of mercury vapor; report of four cases. Pediatrics 1958;22:675-88.
31. Milne J, Christophers A, de Silva P. Acute mercurial pneumonitis. Br J Ind Med 1970;27:334-8.
32. 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.
33. Kanerva L, Komulainen M, Estlander T, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis from mercury. Contact Dermatitis 1993;28:26-8.

34. 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.
35. Nakayama H, Niki F, Shono M, Hada S. Mercury exanthem. Contact Dermatitis 1983;9:411-7.
36. WHO. Mercury, inorganic. Vol. 118. Geneva: World Health Organization, International Programme on chemical Safety, 1991.
37. Albers JW, Kallenbach LR, Fine LJ, Langolf GD, Wolfe RA, Donofrio PD et al. Neurological abnormalities associated with remote occupational elemental mercury exposure. Ann Neurol 1988;24:651-9.
38. Bidstrup PL, Bonnell JA, Harvey DG, Locket S. Chronic mercury poisoning in men repairing direct-current meters. Lancet 1951 ;2:856-61.
39. 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.
40. Smith RG, Vorwald AJ, Patil LS, Mooney TF Jr. Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine.Am Ind Hyg Assoc J 1970;31:687-700.
41. Fawer RF, de Ribaupierre Y, Guillemin MP, Berode M, Lob M. Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. Br J Ind Med 1983;40:204-8.
42. Piikivi L, Hänninen H. Subjective symptoms and psychological performance of chlorine-alkali workers. Scand J Work Environ Health 1989;15:69-74.
43. 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.
44. Hinglais N, Druet P, Grossetete J, Sapin C, Bariety J. Ultrastructural study of nephritis induced in Brown Norway rats by mercuric chloride. Lab Invest 1979;41:150-9.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Cavalleri A, Gobba F. Reversible color vision loss in occupational exposure to metallic mercury. Environ Res 1998;77:173-7.
49. Urban P, Gobba F, Nerudová J, Lukás E, Cábelková Z, Cikrt M. Color discrimination impairment in workers exposed to mercury vapor. Neurotoxicology 2003;24:711-6.

50. 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.
51. 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.
52. Thompson CM, Markesbery WR, Ehmann WD, Mao YX, Vance DE. Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease. Neurotoxicology 1988;9:1-7.
53. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 58. Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. Lyon, 1997.
54. Hook O, Lundgren KD, Swensson A. On alkyl mercury poisoning; with a description of two cases. Acta Med Scand 1954;150:131-7.
55. 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.
56. 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.
57. Harada M. Intrauterine poisoning clinical and epidemiological studies and significance of the problem. Bull Inst Constitutional Med (Kumamoto University), 1976; 25(suppl):1-59.
58. 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.
59. Cox C, Marsh D, Myers G, Clarkson T. Analysis of data on delayed development from the 1971-72 outbreak of methylmercury poisoning in Iraq: assessment of influential points. Neurotoxicology 1995;16:727-30.
60. Evans HL, Garman RH, Weiss B. Methylmercury: exposure duration and regional distribution as determinants of neurotoxicity in nonhuman primates. Toxicol Appl Pharmacol 1977;41:15-33.
61. 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.
62. Marsh DO, Turner MD, Smith JC, Allen P, Richdale N.Fetal methylmercury study in a Peruvian fish-eating population. Neurotoxicology 1995;16:717-26.
63. 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.
64. Axtell CD, Myers GJ, Davidson PW, Choi AL, Cernichiari E, Sloane-Reeves J et al. Semiparametric modeling of age at achieving developmental milestones after prenatal

exposure to methylmercury in the Seychelles child development study. Environ Health Perspect 1998;106:559-63.

65. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Shamlaye CF, Marsh DO, Tanner MA et al. Longitudinal neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from maternal fish ingestion: outcomes at 19 and 29 months. Neurotoxicology 1995;16:677-88.
66. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J et al. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. JAMA 1998;280:701-7.
67. Myers GJ, Davidson PW, Cox C, Shamlaye CF, Tanner MA, Marsh DO et al. Summary of the Seychelles child development study on the relationship of fetal methylmercury exposure to neurodevelopment. Neurotoxicology 1995;16:711-16.
68. Myers GJ, Davidson PW. Prenatal methylmercury exposure and children: neurologic, developmental, and behavioral research. Environ Health Perspect 1998;106 Suppl 3:841-7.
69. Grandjean P, Weihe P, White RF. Milestone development in infants exposed to methylmercury from human milk. Neurotoxicology 1995;16:27-33.
70. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. Neurotoxicol Teratol 1997;19:417-28.
71. 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.
72. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. Pediatrics 2001;107:1147-54.
73. Halsey NA. Limiting infant exposure to thimerosal in vaccines and other sources of mercury. JAMA 1999;282:1763-66.
74. 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.
75. 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.
76. Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. Curr Med Chem 2005;12:2771-94.

77. Guzzi G, La Porta CA. Molecular mechanisms triggered by mercury. Toxicology 2008;244:1-12.

Encadré pour le clinicien.

Cet encadré reprend les éléments diagnostics principaux à connaître par le clinicien, sans reprendre l'ensemble des éléments de l'article.

Devant quels signes y penser ?

Intoxication aiguë au mercure métal ou inorganique : troubles digestifs aigus, pneumopathie chimique aiguë, irritation cutanée (Hg inorganique)

Intoxication chronique au mercure métal ou inorganique : atteinte neurologique (non spécifique, encéphalopathie, syndrome cérébelleux, polyneuropathie sensitivomotrice distale), stomato-gengivite (soit par atteinte générale, soit par atteinte locale sur des amalgames dentaires), néphropathies, dermite (allergique ou d'irritation, acrodynie).

Intoxication aux dérivés organiques du mercure : atteinte neurologique prédominante (non spécifique, encéphalopathie, ataxie, cécité corticale) et hypersensibilité.

Que rechercher ?

Exposition professionnelle au mercure métal (interrogatoire professionnel, liens des symptômes avec le travail, présence d'autres cas) : industrie électrique (piles, lampes …), chimie (électrolyse du chlore), fabrication d'appareils de mesures (avant 1999), dentisterie.

Exposition professionnelle au mercure inorganique : large utilisation (industrie chimique, piles, pigments, agents détonants, cosmétiques.

Exposition professionnelle au mercure organique : utilisation comme antifongique (papier, peinture), antiseptique et dans certains vaccins.

Exposition extra-professionnelle : amalgame dentaire (Hg Métal), poisson et vaccin (Hg organique).

Comment le confirmer ?

Intoxication au mercure métal ou inorganique : dosage du mercure inorganique sanguin (intoxication aiguë), dosage du mercure total urinaire (intoxication chronique), bilan en fonction du retentissement.

Intoxication aux dérivés organiques du mercure : dosage de mercure sanguin et bilan en fonction du retentissement.