



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De l'Enseignement Supérieur et De la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABBES LAGHAROUR - KHENCHELA-

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Filière : science biologique

Option : Biochimie Appliquée

Thème

**Les effets du mercure sur la fonction de quelques
organes chez les animaux de laboratoire**

Présenté par :

BENAMARA SANA

NOUAR ABLA

Soutenu le : 21-06-2017

Jury de soutenance :

Président : *DEROUICHE FOUZIA* (M.C.B) Univ. Abbès Laghrour-Khenchela

Encadreur : *DJEMIL RANDA* (M.C.B) Univ. Abbès Laghrour-Khenchela

Examineur: *ABAIDIA ABDELGHAFOUR* (M.A.A) Univ. Abbès Laghrour -Khenchela

Promotion : Juin 2017

Travail réalisé à l'animalerie du département de Biologie Animal de la faculté des Sciences d'Oum El bouaghi , au niveau de laboratoire de L'hôpital Ali Boushaba et hôpital mouhemed boudiaf oum bouaghi

Remerciement

« La connaissance est la seule chose qui s'accroît lorsqu'on la partage ».

Nous tenons à remercier le Dieu tout puissant de nous tous avoir donné la santé et la volonté, et tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail en particulier à:

DR.DEROUCHE FOUZIA maitre de conférence classe B au département de Biologie Khanchela , pour avoir accepté de présider ce jury

DR. DJEMIL RANDA maitre de conférence classe B notre promotrice, pour son aide efficace, ses conseils judicieux qui ont amélioré la réalisation de ce mémoire

DR.ABAIDIA ABD ELGHAFOUR maitre assistant classe A au département de biologie khenchela , pour avoir accepté d'être membre de ce jury, et examiner ce travail.

DR.MOUMEN YASMINA pour son aide dans la réalisation de la partie pratique de ce travail

A toute l'équipe de laboratoire d'analyses biochimiques de l'hôpital de ALI BOUSHABA khenchela.. Pour son aide et son accueils au sein du laboratoire ;Sincères remerciements.

A toute l'équipe de laboratoire d'Anatomie pathologique, hôpital oum bouaghi , ahmed belhouchet chef du service de laboratoire d'anatomie pathologique, et les techniciens du laboratoire; YACINE ZEDIRA et MEHDI GAZAITE et les autres, pour tous les échanges techniques scientifiques

Dédicace

Mon cher Papa, LAID ; les mots me manquent pour exprimer toute l'affection et toute la reconnaissance que j'éprouve pour toi. Avec beaucoup d'amour et de sacrifices, tu as guidé mes pas. Tu n'as jamais cessé de me prodiguer des conseils et de prier pour moi. Ce travail est avant tout le tien. Que Dieu te garde longtemps en vie afin que tu puisses en bénéficier des fruits. Gros bisou à toi

Ma mère SALIHA BOUZAHER, Tu as fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Sois comblée. Que Dieu te bénisse et t'accorde longévité afin que tu puisses jouir du fruit de tes sacrifices.

À mes sœurs : MAROIA , HADJER À mon cher frère : AISSA

Ma profonde gratitude à ma première enseignante DR. DJEMIL RANDA

À tous les membres de ma famille qui m'ont entouré de soins surtout DOUNIA et ma TANTE TURKIA

A mes chères ami(e)s :SANA ,KHAOULA ,ABIR ,RAFIKA ,MADJDA ,SARA HASSAD, MOUNIA ,MERIEM ,ANFAL,SOUMIA,ASMA,KARIMA,WALIDA,NERIMENE,AIDA , NADHIR LAOUAR ,RIDHA MAAROUF

À tous qui me connaissent de près ou de loin.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail.

A mon père

A ma mère

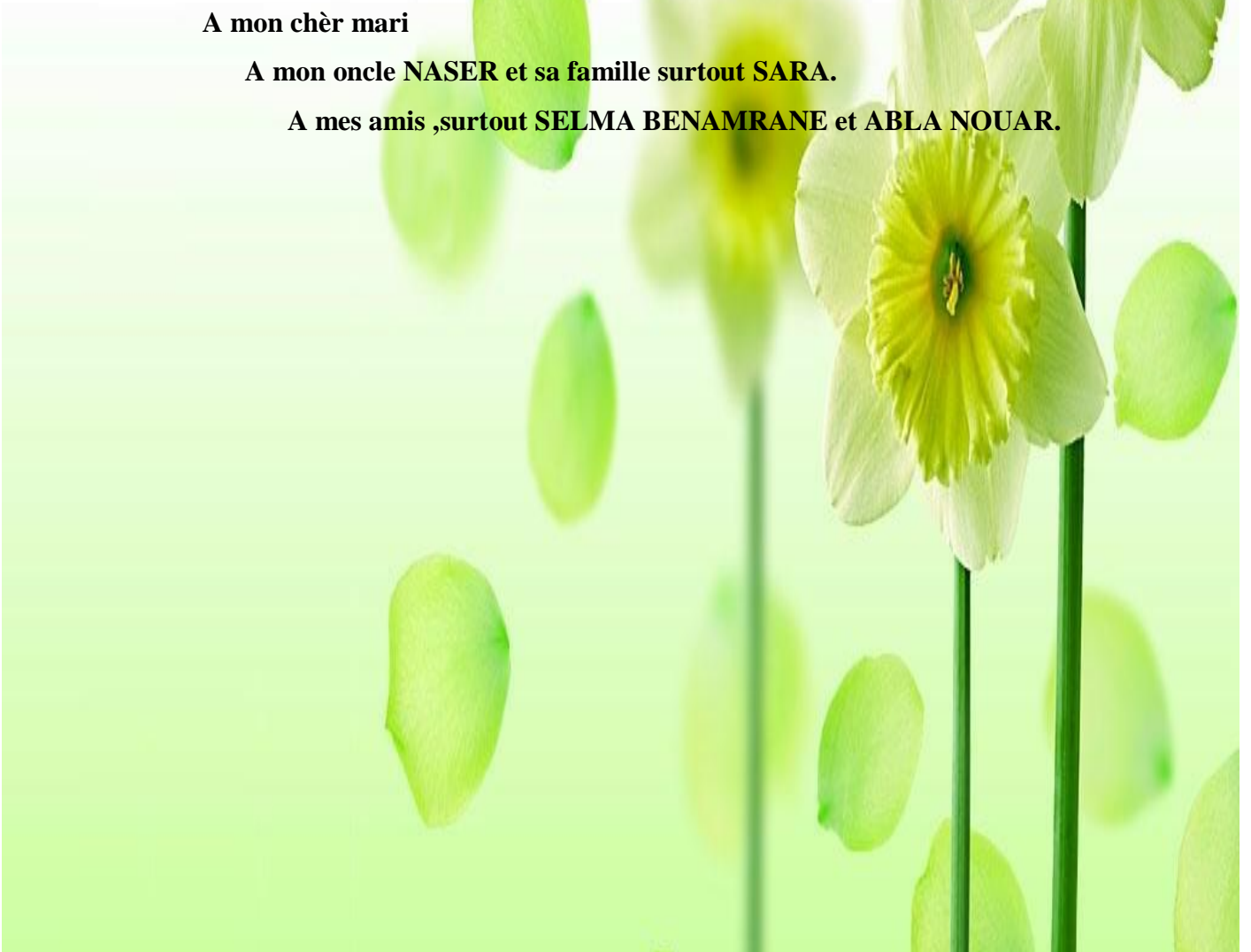
Bien sûr, à la mémoire de ma grand-mère que je n'oublierai jamais

A mes chers frères et sœur

A mon chère mari

A mon oncle NASER et sa famille surtout SARA.

A mes amis ,surtout SELMA BENAMRANE et ABLA NOUAR.



Résumé :

Des lapins domestiques *Cuniculus lepus* ont été exposés à deux doses de l'HgCl₂ seul (Hg) (D1=0,5g/Kg ; D2=1g/KG), pendant une période de quatre semaines, afin d'estimer les effets et toxicité de mercure sur l'organisme surtout le foie et les reins

Les paramètres suivants ont été mesurés ; l'histologie des organes cibles (foie, reins), et paramètre biochimique à l'intoxication mercurielle le glucose, les triglycérides, le cholestérol, les protéines totales, TGO, TGP, l'albumine, la créatinine, l'urée, l'acide urique, sodium, potassium, chlore.

Les résultats obtenus ont montré:

La fonction hépatique:

Concernant la fonction hépatique ; les taux des protéines totales, albumine cholestérol et triglycéride , ont été augmentés chez les groupes traités par rapport au témoin.

En revanche, une réduction notable de l'activité hépatique traduisant par une diminution de TGP et augmentation de TGO chez les groupes Hg par rapport au témoin.

La fonction rénale :

La fonction rénale a été perturbée par le mercure, les taux créatinine plasmatique, d'urée, acide urique, sodium, potassium, chlore, élevés chez les groupes Hg en comparaison avec le témoin.

L'étude histologique:

L'aspect histologique du foie, rein, traduit les changements et les dommages provoqués par le mercure; dégénérescence membranaire, nécrose des hépatocytes, hémorragie au niveau de foie, des altérations tubulaires et glomérulaires au niveau rénales, dilatation tubulaire, hémorragie, dégénérescence membranaire

Mots clés: *chlorure de mercure, toxicité, foie, les reins, les lapins male*

Summary

Domestic rabbits *Cuniculus lepus* were exposed to two doses of HgCl₂ alone (Hg) (D1 = 0.5g / Kg, D2 = 1g / KG) over a period of four weeks to estimate the effects and toxicity Of mercury on the body especially the liver and the The following parameters were measured; The histology of the target organs (liver, kidneys), and biochemical parameter to mercury poisoning glucose, triglycerides, cholesterol, total proteins, TGO, TGP, albumin, creatinine, urea, Uric acid, sodium, potassium, chlorine.

The results obtained showed:

Liver function:

Concerning liver function; The levels of total proteins, albumin cholesterol and triglyceride were increased in the treated groups as compared to the control.

On the other hand, a significant reduction in hepatic activity reflecting a decrease in TGP and an increase in OGT in the Hg group compared to the control

Renal function:

Renal function was disrupted by mercury, plasma creatinine, urea, uric acid, sodium, potassium, chlorine, elevated in the Hg group in comparison with the control.

Histological study:

The histological aspect of the liver, kidney, reflects changes and damage caused by mercury; Hepatocyte necrosis, hemorrhage in the liver, renal tubular and glomerular changes, tubular dilation, haemorrhage, membrane degeneration.

Key words: *mercury chloride, toxicity, liver, kidneys, male rabbits*

الملخص:

أرانب من النوع المحلي *Cuniculus lepus* عوملت بجرعتين من كلور الزئبق (0,5 غ/ كلغ D1=، 1 غ/كلغ =D2) لمدة 04 أسابيع متتالية وذلك من أجل تقدير تأثير الزئبق على العضوية وخاصة الكبد و الكلى.

حيث قمنا بتقييم التأثير على البنية النسيجية للكبد والكلى و بعض المؤشرات البيوكيميائية المتعلقة بسمية الزئبق كالغلوكوز، ثلاثي الغليسريدات، الكولسترول، البروتينات الكلية، TGO، TGP، الألبومين، الكرياتينين، اليوريا، حمض اليوريا، الصوديوم، البوتاسيوم، الكلور.

النتائج المتحصل عليها بينت:

وظائف الكبد:

فيما يتعلق بوظائف الكبد ؛ فإن كمية البروتينات الكلية، الألبومين، الكولسترول ، ثلاثي الغليسريدات والألبومين ، ارتفعت عند الأفواج المعاملة مقارنة بالفوج الشاهد وبالمقابل انخفض نشاط الكبد ولقد تبين ذلك في نقص إنزيم TGP وارتفاع TGO عند الأفواج المعاملة مقارنة بالفوج الشاهد

وظائف الكلى:

لقد احدث الزئبق اضطرابات في وظائف الكلى حيث سجل ارتفاعا في كمية الكرياتينين، اليوريا، حمض اليوريا، الصوديوم، الكلور، عند الأفواج المعاملة مقارنة بالفوج الشاهد

الدراسة النسيجية:

القطع النسيجية المتحصل عليها لنسيج الكبد و الكلى تبين التغير والتلف الذي تسبب فيه الزئبق ، حيث سجلنا تحلل غشائي ، نخر الخلايا الكبدية، نزيف في الكبد، تأثر أنابيب و كبة الكلى ، مصاحبة لنزيف دموي و تحلل غشائي

الكلمات المفتاحية : كلور الزئبق، سمية، الكبد، الكلى، ذكور أرانب

Liste des abréviations

A	
ATP ase	D'enzymes liées les molécules d'adénosine-triphosphate (ATP)
C	
C₂H₂Hg	Diméthyle- mercure
Cl⁻	Chlore
D	
Dcps	2-4-diclorophénol sulphonate
G	
GOD	Le glucose oxydase
H	
H₂O₂	Acide gluconique et peroxyde d'hydrogène
Hg	Mercure
Hg(I)	Mercure métallique monovalent (ion mercureux)
Hg(II)	Divalent ion mercurique
Hg⁰	Mercure métallique monovalent
HgCl₂	Chlorure de mercure
HgO	L'oxyde de mercure
HgS	Sulfure de mercure
HDL et LDL	Cholestérol
CH₃HgCl	Chlorure de méthylmercure
I	
IgG	Les immunoglobulines de type G
K	
K⁺	Potassium
L	
LDH	Lactate déhydrogénase
M	
MDH	Malate déhydrogénase

Meh (CH 3Hg⁺)	Méthyle de mercure
MT	La métallothionéine
N	
Na⁺	Sodium
NK	Natural Killer
P	
POD	De peroxydase
S	
-S-H	Fonction thiol
SNC	Le système nerveux central
T	
TCA	Acide trichloracétique
TGP ou ALT	Glutamyl-pyruvate transférase
TGO ou AST	La transformation glutamate oxaloacétate
2H₂ O₂	Le peroxyde d'hydrogène
4-AP	4-aminophénazone

Liste des Tableaux

N°	Tableau	Page
01	les propriétés physico-chimiques du mercure et de ses principaux composés	05
02	sources naturelles et anthropique(t.a ⁻¹) d'émission de mercure vers l'atmosphère dans le monde en 1997 en t/ an	07
03	les pourcentages différents du mercure organique absorption par les voies (résumé).	10
04	résumé les organes cibles et distribution	11
05	La variation de concentration de glucose	44
06	La variation de concentration de triglycéride	45
07	La variation de concentration de cholestérol	46
08	La variation de concentration de protéine	47
09	La variation de concentration de TGO	48
10	La variation de concentration de TGP	49
11	La variation de concentration d'albumine	50
12	La variation de concentration de créatinine	53
13	La variation de concentration de l'urée	54
14	La variation de concentration d'acide urique	55
15	La variation de concentration de Na ⁺	56
16	La variation de concentration de K ⁺	57
17	La variation de concentration de cl ⁻	58

Liste des figures

N°	Figure	Page
01	Les principales formes chimiques du mercure	04
02	Les différentes sources de mercure	08
03	Schéma résume le métabolisme du mercure dans l'organisme	12
04	les principales formes et cibles et pathologies du mercure	17
05	Schéma récapitulatif du protocole expérimental	25
06	La variation de concentration de glucose (g/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	44
07	variation de concentration de triglycéride chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	45
08	variation de concentration de cholestérol (g /L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	46
09	La variation de concentration de protéine (g/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	47
10	La variation de concentration TGO (UI/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	48
11	variation de concentration TGP (UI/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	49
12	variation de concentration de albumine (g /l) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	50
13	La variation de concentration de créatinine (mg /L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	53
14	La variation de concentration d'urée (g/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	54
15	variation de concentration d'acide urique (g /l) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	55

17	variation de concentration de NA Meq/l) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	56
18	variation de concentration de k (Meq /l) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	58
19	variation de concentration de cl (Meq /l) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).	57
20	Photo microscopique des coupes histologique du foie de lapin témoin T et traité par Hg (D1 et D2) x 400	52
21	Photo microscopique des coupes histologique du Rein de lapin témoin T et traité par Hg. (D1 et D2) x 400	60

Sommaire

	Résumé	
	Summary.....	
	المُلخَص.....	
	liste d'abréviation	
	liste des tableaux.....	
	liste des figures	
	Introduction.....	01
	Chapitre I: Partie théorique	
1.	Historique	03
2.	Définition.....	03
3.	Principales formes chimiques du mercure.....	04
4.	Propriétés physico-chimiques du mercure	05
5.	Les sources de mercure	05
5.1.	Les sources naturelles	06
5.2.	Les sources anthropiques	06
6.	Les utilisations de mercure	08
7.	Toxicocinétique du mercure dans l'organisme	09
7.1.	L'Absorption du mercure inorganique.	09
7.1.1.	Le Mercure métallique et inorganique.	09
7.1.2.	Le mercure organique	10
7.2.	Le Transport et la distribution du mercure.	10
7.2.1.	Le mercure inorganique.....	10
7.2.2.	Le mercure organique	11
7.3.	Le métabolisme du mercure (inorganique et organique) dans l'organisme.....	12
7.4.	L'excrétion du mercure	12
7.4.1.	Le mercure inorganique	12
7.4.2.	Le mercure organique	13

8.	Mécanisme d'action	13
9.	L'intoxication par le mercure	13
9.1.	intoxication aiguë	13
9.1.1.	Études chez l'homme	13
9.2.2	Étude chez l'animal	14
9.2.	L'Intoxication chronique.....	15
9.2.1.	Études chez l'homme	16
9.2.2.	Étude chez l'animal	17
10.	L'effet toxique du mercure sur le rein et le foie	19
10.1.	L'effet de mercure sur le foie	19
10.2.	L'effet de mercure sur les reins	19
11.	Cancérogenèse de mercure	19
11.1.	Études chez l'homme	20
11.2.	Étude chez l'animal	19
12.	l'effet toxique de mercure sur la reproduction	20
Chapitre II: partie pratique		
II	Matériels et méthodes	22
II-1.	Matériels biologiques.....	22
II-2.	Méthodes de dosage	23
II-2.1.	Dosage des paramètres biochimique.	23
II-2.1.1.	Dosage du glucose	23
II-2.1.2.	Dosage de la créatinine	24
II-2.1.3.	Dosage de l'urée.....	25
II-2.1.4.	Dosage des triglycérides.....	27
II-2.1.5.	Dosage du cholestérol.....	28
II-2.1.6.	Dosage d'acide urique.....	29
II-2.1.7.	Dosage des protéines totales.....	31
II-2.1.8.	Dosage de transaminase.....	32
II-2.1.9.	Dosage d'albumine.....	34

II-2.1.10.	Dosage de sodium.....	36
II-2.1.11.	Dosage de potassium.....	37
II-2.1.12.	Dosage de chlorure.....	39
II-3.	L'étude histologique	40
II-4.	Analyse statistique des résultats.....	42
Chapitre III : Résultat et discussion		
III-1.	Résultats des paramètres biochimiques.	44
III-1.1.	Glucose.....	43
III-1.2.	Créatinine.....	53
III-1.3.	Urée.....	54
III-1.4.	Triglycéride.....	45
III-1.5.	Cholestérol.....	46
III-1.6.	Acide urique.....	55
III-1.7.	Protéine total.....	47
III-1.8.	Transaminase.....	48,49
III-1.9.	Albumine.....	50
III-1.10.	Sodium.....	56
III-1.11.	Potassium.....	58
III-1.12.	Chlorure.....	57
III.1.2	Etude histologique du foie	51
III.2.2	Etude histologique du rein	
IV.	Discussion	61
	Conclusion	
	Les références bibliographiques.....	



INTRODUCTION



Introduction :

Aujourd'hui la pollution par les métaux lourds, dans les pays développés et en voie de développement, est un problème majeur pour le XXIème siècle **(01)**.

Les métaux lourds sont naturellement présents mais en quantités très faibles dans les sols, l'eau et l'air et ne sont pas biodégradables. Ils s'introduisent dans l'environnement de diverses façons: extraction minière, utilisation de combustibles fossiles, comme le charbon, combustion de déchets, feux de forêt, fumée de cigarette. Certains métaux sont indispensables aux organismes vivants, d'autres, par contre, ne sont pas essentiels. La toxicité de certains de ces métaux non essentiels, dont le cadmium (Cd), le plomb (Pb), et le mercure (Hg), est reconnue, même à de très faibles concentrations. Cette toxicité est renforcée par un phénomène de concentration dans l'organisme qu'on appelle bioaccumulation. Dans plusieurs études menées sur des travailleurs, l'exposition aux métaux lourds dans l'air a été associée à une augmentation de la mortalité causée par le cancer du **(02)**.

Les être humains ayant contact avec le mercure, qu'ils soient des employés utilisant ce produit ou des consommateurs de poissons, et dans une moindre mesure par les amalgames dentaires et certains vaccins contenant des mercures courent certains risques sanitaires. 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 **(03)**.

.Le mercure est une source de contamination mondiale, étant donné qu'il est toxique, qu'il ne se décompose pas dans l'environnement et qu'il peut s'accumuler dans les organismes vivants **(04)**. Il est utilisé dans les activités métallurgiques dès l'antiquité et redécouvert au moment de la révolution industrielle, les sources d'exposition au mercure sont nombreuses : les sources d'exposition non professionnelle (l'air, les aliments, l'eau potable) et professionnelle, c'est d'abord l'existence d'intoxications massives chez les travailleurs professionnellement exposés au mercure qui a attiré l'attention sur les effets délétères de ce toxique sur l'organisme humain et sur les conséquences organiques graves **(01)**.

Ce métal lourd Hg pénètre essentiellement dans l'organisme par voie digestive et pulmonaire. Il est d'abord transporté par le sang ou l'on peut le doser facilement. Il s'attaque principalement aux foie, reins, poumons et cerveau **(05)**.

Le mercure modifie la biologie de la cellule en perturbant de nombreuses voies métaboliques et différents processus physiologiques. Certaines études suggèrent que ce

produit, même à des niveaux faibles, pourrait exercer un effet délétère sur la fonction rénale, et peut entraîner une nécrose hépatique. La lutte contre les radicaux libres fait appel à des systèmes non enzymatiques piégeant les radicaux libres et à des systèmes enzymatiques(06).

Cette étude a pour objectif principal répondre aux effets de l'Hg qui est considéré comme agent toxique très dangereux pour l'homme et l'animal. Les risques estimés de l'exposition à l'Hgcl₂ administré seul aux lapins visent et mènent à réaliser les objectifs suivants :

-Déterminer l'effet du mercure sur des organes cibles (le foie, le rein) et étudier leurs histologie.

-Déterminer quelques paramètres biochimiques

Ce mémoire subdivise en trois chapitres :

Le premier chapitre : partie bibliographie portant sur les principales formes chimiques, les sources , l'utilisation et toxicocinétique dans l'organisme et mécanisme d'action et l'intoxication par le mercure.

Le Deuxième chapitre : matériaux et méthodes de cette expérience.

Le Troisième chapitre :les résultats et la discussion.



CHAPITRE I

PARTIE THÉORIQUE



1. Historique :

Le mercure provient du latin, lui-même emprunté au grec, *hydrargyrum* qui signifie « argent liquide », il est connu depuis l'Antiquité, les alchimistes puis le corps médical du XVI^e au XIX^e siècle le désignaient par le nom « vif-argent » et le représentaient grâce au symbole de la planète Mercure, d'où son nom actuel.

La toxicité du mercure est déjà évoquée par Pline l'Ancien au 1^{er} siècle de notre ère. A cette époque, les Romains exploitaient les mines de Cinabre (minerai dont on tire le Mercure) d'Almaden en Espagne. Ils utilisaient ce métal pour la confection de pigments et de produits cosmétiques. Des intoxications liées à l'exploitation de ce gisement furent décrites dès l'époque de la conquête de l'Espagne par les Maures (07).

Les premières maladies reconnues comme étant provoquées par le mercure, ont été observées au XIX^e siècle chez les chapeliers. Ceux-ci utilisaient des sels de mercure pour travailler les poils d'animaux, nécessaire pour la confection de feutres. Les chapeliers ne pouvaient éviter l'inhalation des vapeurs de mercure dégagées par le processus de fabrication, et présentaient des troubles du langage et de la vision, pouvant aller jusqu'à des troubles neurologiques caractérisant l'hydrargyrie, maladie dégénérative (03).

2. Définition :

Le mercure (Hg) est le seul métal (à l'exception du brome) présent sous forme liquide dans les Conditions normales de température et de pression. Ce métal a un aspect brillant argenté. Selon la classification périodique du tableau de Mendeleïev, le Hg, de numéro atomique 80, possède 7 isotopes stables, à une masse molaire de 200,59 g mol⁻¹ et sa température de fusion est de -38,84 °C et sa température d'ébullition est de 356,58 °C alors que pour les autres métaux, les températures d'ébullition sont supérieures à 650 °C. La structure électronique de l'Hg ([Xe] 4f¹⁴ 5d¹⁰ 6s²) lui confère une double valence. Il peut être élémentaire (Hg⁰, mercure métallique), monovalent (Hg(I), ion mercurieux) ou divalent (Hg(II), ion mercurique) (08).

. De part son état liquide à température ambiante, le mercure élémentaire réagit avec les métaux (sauf le fer et le platine) en les dissolvants, ce qui conduit principalement à la formation d'amalgames. Cette propriété est très utilisée en orpaillage pour extraire les faibles quantités d'or contenues dans les poussières par exemple (09).

3. PRINCIPALES FORMES CHIMIQUES DU MERCURE :

Le mercure, naturellement présent dans l'environnement, existe sous de nombreuses formes. Comme le plomb ou le cadmium, c'est un métal lourd et un constituant de la croûte terrestre. Sous sa forme pure, on l'appelle soit « mercure élémentaire », soit « mercure métallique » symbolisé par $\text{Hg}(0)$ ou Hg^0 **(08)**. , les formes majoritaires du mercure dans l'environnement naturel sont les formes inorganiques ($\text{Hg} \text{ II}$ et Hg^0 inorganique) **(10)**, L' $\text{Hg} \text{ (II)}$ forme de nombreux composés organiques et inorganiques. Les composés inorganiques du mercure comprennent le sulfure de mercure (HgS), l'oxyde de mercure (HgO) et le chlorure de mercure (HgCl_2). Ces composés sont également appelés sels de mercure. **(11)**

Les principales formes chimiques du mercure sont résumées dans le schéma suivant :

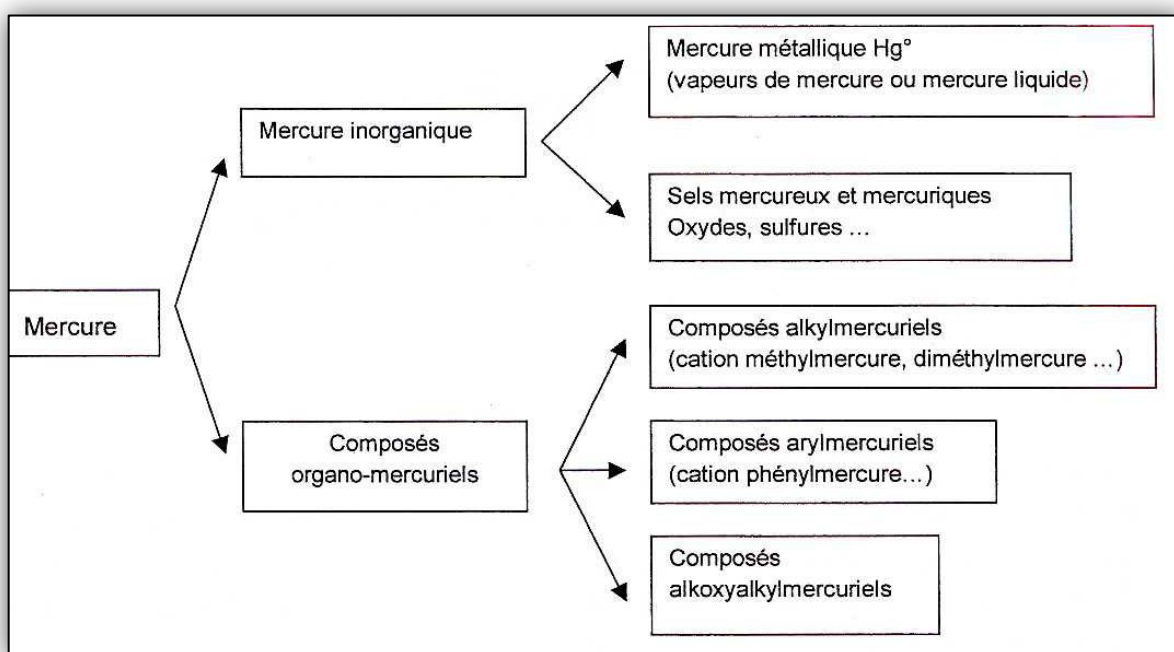


Figure 01 : les principales formes chimiques du mercure (11).

La plupart des composés inorganiques du mercure se présentent sous forme de poudre ou de cristaux blancs, sauf le sulfure de mercure, qui est rouge et qui vire au noir après exposition à la lumière. Certains sels de mercure comme l' HgCl_2 sont suffisamment volatils pour être présents à l'état gazeux dans l'atmosphère. **(12)**.

4. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU MERCURE :

Tableau 01 : les propriétés physico-chimiques du mercure et de ses principaux composants (13) :

	mercure	Oxyde mercurique	Chlorure mercurique	Chlorure mercurieux calomel	Sulfure mercurique	Chlorure méthyle-mercure	Diméthyle-mercure
Formule	Hg	HgO	HgCL	HgCl	HgS	HgSO	C ₂ H ₂ H _g
Masse molaire	200.59	216.61	271.52	472.09	232.65	296.68	230.66
Point de fusion	-38. °C	Décompose 500 °C	276 °C	Sublimation à 385 °C	Décompose avant 550 °C		
Point d'ébullition à Palm	356.6 °C		3025 °C				
Densité t/m	13.55	11.14	5.4	7.15	6.7	4.06	3.19
Densité de vapeur (air=1)	6.93		9.8				
Tension de vapeur (en Pa)	0.16 à 20°C 1.69 à 50 °C 11.84 à 80 °C	9.2-12 à 20°C 12000 à 360 °C	13 à 100 °C 347 à 150 °C 3200 à 200 °C	0.009			8.3+03 à 20°C
Cherry /volatilité H=Pa m /Mol	729	3.76-11	3.69-5				646
Hydro solubilité à 20°C à100°C	0.02mg/L 0.6 mg /l	52mg/l	66 g/l 584 g /l	2 mg/l	0.1mg/l	Hydrolysé	1g/l

5. Les sources de mercure :

Le mercure est présent dans l'environnement à l'état naturel, mais de nombreuses perturbations anthropiques font augmenter les concentrations de mercure dans l'environnement. (14).

5.1. Les sources naturelles :

Quelque soit la forme chimique du mercure qui se trouve dans la nature, il est émis à partir d'un éventail de sources naturelles comme les volcans, les sols, les conduits volcaniques

Sous-marins, les zones géologiques riches en mercure ainsi que les eaux douces et les océans, les plantes, les feux de forêt, les cristaux de sel marin et la poussière météorique (15). La croûte terrestre est riche en mercure élémentaire (Hg^0) et en Hg complexé avec le soufre (HgS) tels que les minerais cinabre, méta cinabre et hypercinnabar (16).

Bien que les émissions naturelles se produisent principalement sous forme de vapeurs de mercure élémentaire (Hg^0), des particules et des vapeurs d'oxydes, de sulfures, d'halogénures ainsi que des vapeurs de méthylmercure peuvent également être émises(15).

Le mercure est présent dans tout le système solaire, avec une abondance d'environ 0,05 mg/kg dans la croûte terrestre. Les zones de convergences tectoniques sont de grandes sources naturelles de mercure dans l'environnement. Par conséquent, retrouve sur ces zones, des mines d'exploitation, comme à Almaden en Espagne, Irina en Slovénie, New Almaden en Californie, ou encore en Algérie, Chine et Kirghizstan (17).

5.2. les sources anthropiques :

Les activités humaines dégagent aussi du mercure dans l'environnement. Les sources seraient, par ordre décroissant d'importance: le raffinage et la combustion des combustibles fossiles (18), les activités minières, les incinérateurs, certains processus industriels notamment liés à l'industrie du chlore et de la soude caustique et le recyclage des thermomètres, des lampes au mercure ...etc. qui sont source de pollutions locales, mais parfois très graves. Par ailleurs, 85 % de la pollution mercurielle des lacs et des cours d'eau (19), provient aujourd'hui directement des activités humaines ou pétrole (20). Par conséquent, le mercure persiste dans l'environnement où il circule, sous diverses formes, entre l'air, l'eau, les sédiments, le sol et le biote. Les émissions actuelles s'ajoutent au réservoir mondial de mercure, continuellement mobilisé, déposé sur terre et dans l'eau et mobilisé à nouveau. Et selon sa forme physique et chimique le mercure peut être déposé à proximité de la source d'émission ou être soumis au transport atmosphérique à grande distance par des masses atmosphériques. Les rejets anthropiques de mercure, dus à l'activité humaine, peuvent se classer en trois catégories :

- les rejets dus à la mobilisation du mercure contenu dans les matières premières.
- les rejets provenant de l'extraction et des utilisations intentionnelles du mercure.

-enfin les rejets issus du traitement de déchets ménagers et hospitaliers (incinération).

La production d'énergie et de chaleur, au moyen de charbon et d'autres combustibles fossiles, la production de ciment (mercure dans la chaux), l'exploitation minière et autres activités métallurgiques qui impliquent l'extraction et le traitement de matériaux minéraux vierges et recyclés, constituent les principales sources d'émissions associées aux matières premières(21).

Le tableau 02 compare le principales sources naturelle ou anthropiques d'émissions de mercure vers l'atmosphère. l'échelle mondiale, les principales émissions atmosphère anthropiques proviennent de la combustion du charbon et des déchets solides. Meme si la part des émissions anthropiques a diminué du fait de la diminution d'usage du mercure, elle représente en 1997 plus de 50/ des rejets mondiaux.

Tableau 02 : sources naturelles et anthropique($t.a^{-1}$) d'émission de mercure vers l'atmosphère dans le monde en 1997 en t/ an (22).

Sources naturelles		Sources anthropiques	
Poussières naturelle	50	Combustion de charbon	2100
Cristaux de sels marins	20	Production de plomb	10
Volcans	000	Production de cuivre / nickel	120
Feux de foret	20	Incinération des résidus	1200
Solides en suspension continentales	20	Combustion du fuel et du bois	180
Particules volatiles continentales	610	Industrie du chlore	7
Sources marines	770		
Total	2500	Total	3600

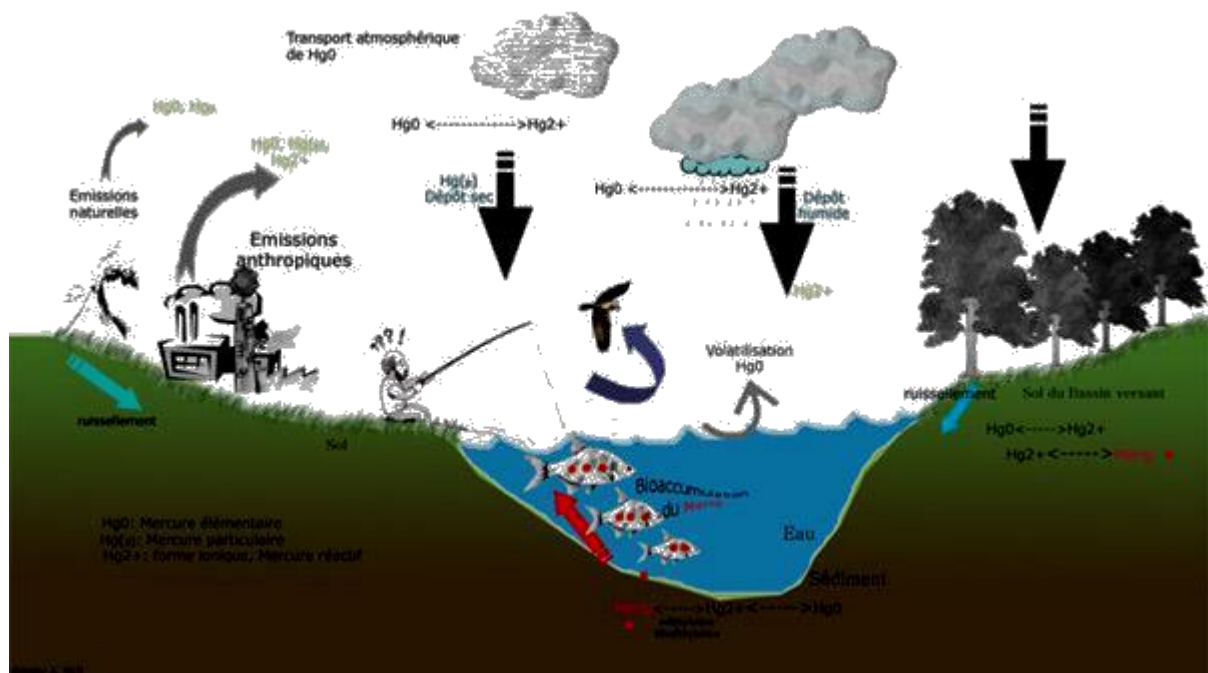


Figure02 : Les différentes sources de mercure (23).

6. Les utilisations de mercure :

Le mercure est un métal à 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 ; dans la fabrication d'appareil de mesure et de laboratoire (baromètres, manomètres, densimètres, aéromètres, pompes à mercure, thermomètres...). Il sert également à la préparation de nombreux amalgames notamment dentaires, à la réalisation de miroir ou de dorure, et à la récupération de métaux précieux(24).

Dans certains produits pharmaceutiques, une série de mesures a été prise pour réduire les quantités de mercure présentes dans ces produits ou pour éliminer progressivement les produits concernés. Dans le domaine de la santé, les thermomètres ou tensiomètres à mercure sont en voie d'être remplacés par d'autres appareils. Les amalgames dentaires sont utilisés dans presque tous les pays. Il est également utilisé dans certains produits pharmaceutiques, tel l'emploi du thiomersal (éthyle mercure) comme agent conservateur dans certains vaccins, (25) L'OMS contrôle étroitement, depuis plus de 10 ans, les données scientifiques relatives au thiomersal utilisé comme conservateur dans certains vaccins et parvient toujours à la même conclusion: aucune donnée ne montre que le thiomersal, aux quantités auxquelles il est utilisé dans les vaccins, représente un risque pour la santé. Des

quantités notables de mercure inorganique sont également ajoutées dans des produits éclaircissants pour la peau(26).

En pharmacopée il y avait plusieurs médicaments contenant du mercure. à titre d'exemple, L'oxyde de mercure Chauvin existe encore et est utilisé pour traiter les infections de la paupière : c'est un antiseptique ophtalmique délivré sans ordonnance, à déconseiller fortement. Le mercurochrome connu de nous tous et qui rougissait nos genoux de gosses. Dans un temps, pas si lointain non plus, on soignait la syphilis avec le mercure. Ce n'est qu'au XIXe siècle que l'affection sera reconnue cliniquement(27).

7. Toxicocinétique du mercure dans l'organisme :

L'absorption, la distribution et le stockage du mercure dans l'organisme sont liés à l'espèce chimique en cause et aux propriétés physicochimiques des composés, en réticuler de leur solubilité(05). La différence pour cette raison le devenir du mercure chez l'homme pour les différents composés : le mercure métallique, inorganique et le mercure organique (28).

7.1. L'Absorption du mercure inorganique :

7.1.1. Le Mercure métallique et inorganique :

Les principales voies absorption des composés inorganiques du mercure (sels de mercure) sont les poumons (atomisation des sels de mercure) et le tractus gastro-intestinal(29). Dans ce dernier cas, l'absorption résulte souvent d'une ingestion accidentelle ou volontaire.

L'absorption par la peau de mercure métallique et de certains de ses composés est possible, mais la vitesse d'absorption est faible (30), l'absorption par voie orale de ces deux types de mercure semble faible. L'ingestion d'une faible quantité de mercure élémentaire (0,1 ml ou 1 g) n'induit pas de symptômes et de nombreuses études concernant l'ingestion du mercure élémentaire ont indiqué que son absorption par voie orale était négligeable(31). (inférieure à 0,01 % de la dose administrée)(32).

Il peut facilement passer à l'état gazeux ou de vapeur ce qui lui permet absorption dans l'organisme préférentiellement par les voies respiratoires (biodisponibilité pulmonaire de l'ordre de 80%) (33). Estime que 2 à 10 % des sels de mercure ingérés sont absorbés par le tractus gastro-intestinal(30). Par voie cutanée, le taux d'absorption du mercure métallique sous forme vapeur est faible, évalué à moins de 3% La pénétration sous-cutanée du mercure

métallique est une voie accidentelle régulièrement décrite chez des infirmières par blessures suite au bris de thermomètres à mercure(34).

7.1.2. Le mercure organique :

Trois voies d'absorption du mercure organique sont possibles (pulmonaire, cutanée et digestive), avec une meilleure absorption des dérivés alkyles à chaîne courte (comme le MeHg) (35), la principale voie d'absorption le MeHg est la voie orale (95% absorbé par l'organisme). Il est ingéré et absorbé par l'estomac et le tractus gastro-intestinal(36).

En milieu professionnel, l'absorption pulmonaire est de l'ordre de 60% et la plus fréquente surtout vis-à-vis des dérivés alkyles les plus volatils, il passe facilement la barrière cutanée (37).

Chez les animaux, ainsi que chez les humains, les mercures organiques sont facilement absorbés par le tractus gastro-intestinal (>80%). Le méthylmercure absorbé se répartit largement dans tous les tissus(38).

Tableau 03 : les pourcentages différents du mercure organique absorption par les voies (résumé).

	Hg métallique	Dérivés minéraux	Hg organiques	référence
Voie respiratoire	80% des vapeurs	45%	> 60% Alkylés > alcoxylés = arylés	(36)
Voie digestive	0,01%	5 à 15% (+ imp chez jeune enfant	> 90% Alkylés > alcoxylés = arylés	(32)
Voie percutanée	0,01%	Faible	+++ Alkylés > alcoxylés = arylés	(28)

7.2. Le Transport et la distribution du mercure :

7.2.1. Le mercure inorganique :

Le mercure inorganique après absorption, distribué rapidement dans tous les organes L'accumulation des dérivés inorganiques dans le rein et le foie 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(39).

Le mercure métallique persiste pendant une courte période sous forme métallique, ce qui explique son passage facile de la barrière hémato encéphalique grâce à sa liposolubilité. Il se

retrouve alors dans le cerveau, où il est ensuite piégé, car, une fois transformé en Hg^{2+} , il passe plus difficilement la barrière hémato encéphalique(40).

Transport le mercure dans les cellules et d'être distribué dans l'ensemble de l'organisme via le système sanguin(41), Une partie importante du mercure inorganique se fixe sur une protéine aux propriétés similaires à la métallothionéine (MT). Cette dernière joue un rôle protecteur en inhibant l'action toxique du mercure(39).

7.2.2. Le mercure organique :

Dans le sang, 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. Très lipophile(42). Le MeHg peut alors se lier aux groupements thiols de certains ligands comme la cystéine ou l'albumine. Le complexe MeHg-cystéine mime la méthionine, un acide aminé présent dans l'organisme(43), le MeHg passe facilement la barrière hémato-encéphalique par le biais d'un transport actif (44) et une fois dans le cerveau devient moins échangeable que dans les autres organes(45). Dans le système nerveux central (SNC), le mercure se localise préférentiellement dans la substance grise, en particulier les cellules de Purkinje(1). Bien que le dépôt le plus important se localise dans le rein et le foie qui est le premier organe recevant le mercure après l'absorption intestinale(46). En population générale, l'exposition au mercure organique est principalement digestive par exemple d'aliments contaminés (poissons) (40).

Table 04 : résumé les organes cibles et distribution.

Organe cible	Distribution
Rein	<ul style="list-style-type: none"> -Hg métal, Hg inorganique, et Methyhg -accumulation au niveau du TCP st de l'anse de Henlé. -Hg ionisé lié au métallo thionine (protéine de faible PM). -protection, mais si capacité dépassée toxicité (39)
Cerveau	<ul style="list-style-type: none"> -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 d'Hg ionisé (38).

Passage de la barrière fœto-placentaire	Hg organique >> Hg inorganique -accumulation dans le cerveau du fœtus.
---	---

7.3. Le métabolisme du mercure (inorganique et organique) dans l'organisme :

Le mercure se trouve en sous trois cas : vapeurs de mercure Hg^0 , ions mercuriques Hg^{2+} qui sont libre ou liés au moyen de bactéries du tube digestif, ils se transforment en CH_3Hg^+ . Ce qui concerne Hg^0 il entre dans l'organisme, quelque soit par l'inhalation ou bien par l'ingestion en sachant que le pourcentage du Hg^0 qui entré déjà dans l'organisme est 100% ce pourcentage est partagé en sous deux causalités : le premier taux est 20% qui subi une exhalation, la partie qui reste lui même sera partagé en deux situation la premier entre dans la cellule et se transforme en Hg^{2+} grâce à l'enzyme qui s'appelle la catalase(47).

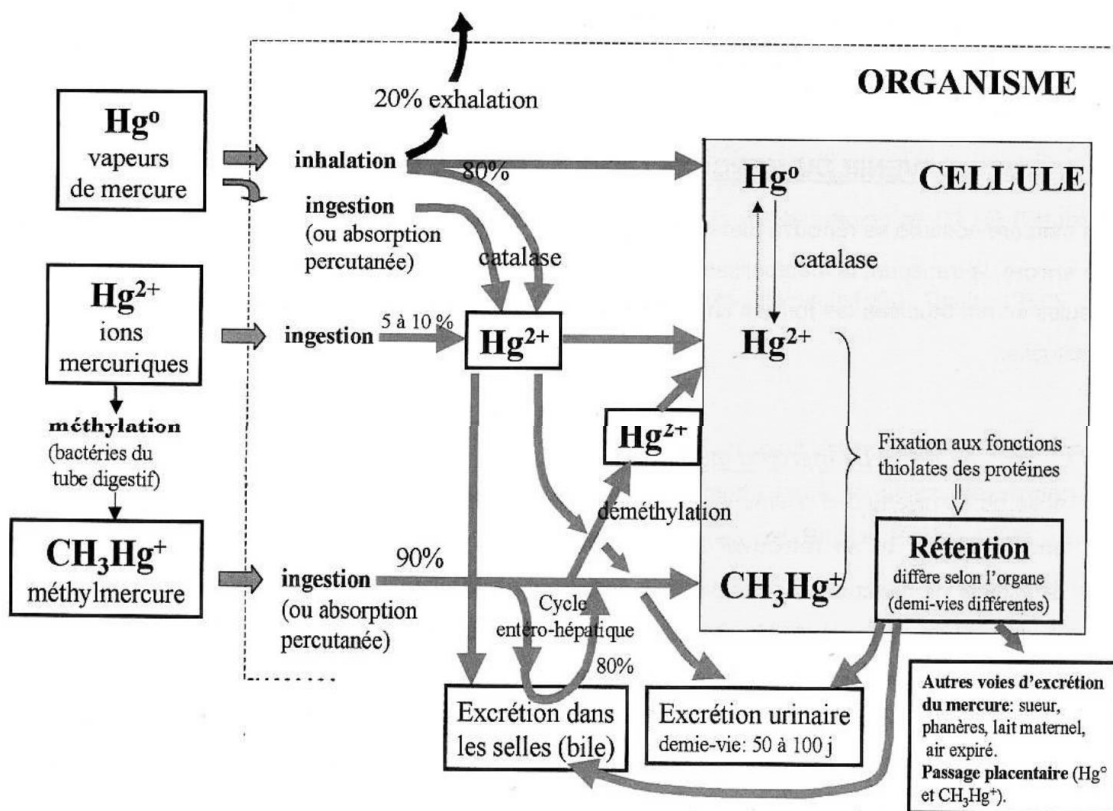


Figure 03: Schéma résume le métabolisme du mercure dans l'organisme (47).

7.4. L'excrétion du mercure :

7.4.1. Le mercure inorganique :

L'élimination de l'Hg⁰ ou mercure inorganique est principalement rénale lors d'exposition prolongée, dans une moindre mesure, elle peut être biliaire (jusqu'à 40%), et plus faible par voie cutanée et salivaire ou dans les phanères, Le mercure inorganique est excrété sous forme ionisée ou fixée à des protéines (48).

7.4.2. Le mercure inorganique :

L'élimination du mercure organique est principalement biliaire. Il subit dans l'intestin un cycle entéro-hépatique avec réabsorption portale(49). Cette excrétion peut être stimulée par l'administration de résines thiolées fixant le mercure(50).

8. Mécanisme d'action :

Le mercure affecte la synthèse des protéines, la formation des microtubules, la transmission synaptique, l'homéostasie calcique, le signal de transduction, la réponse immunitaire. Il augmente la perméabilité de la barrière hémato encéphalique altère l'homéostasie du glutamate et induit un stress oxydatif (51).

L'action toxique du mercure, en particulier l'ion mercurique Hg²⁺, s'explique par sa grande affinité pour les groupements thiol de nombreuses protéines et enzymes, perturbant ainsi leurs fonctions intra et extracellulaires. Plusieurs mécanismes d'action sont liés d'une part à sa grande affinité pour le soufre, entraînant le blocage des fonctions thiol (-S-H) des protéines (modifiant ainsi leur structure tertiaire et quaternaire), des peptides (glutathion) ou des acides aminés soufrés (cystéine). Les protéines ainsi inactivées peuvent être des enzymes, des protéines des membranes cellulaires (notamment des récepteurs d'hormones et de neuromédiateurs), des protéines membranaires des organites cellulaires (mitochondries, lysosomes), des protéines membranaires impliquées dans les transports ioniques (ATPase Na-K, canaux calciques) ou encore la tubuline et la myéline, ce qui provoque de graves perturbations dans la conduction de l'influx nerveux(42).

Dans les cellules du système nerveux, est observée *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(51).

9. L'intoxication par le mercure :

9.1. intoxication aigue :

9.1.1. Études chez l'homme :

Des expositions aiguës à de fortes concentrations de vapeurs de mercure peuvent entraîner la mort chez l'homme **(53)**. Dans tous les cas, la mort est attribuée à une asphyxie. L'organe cible des vapeurs de mercure est le système nerveux central. Les principaux symptômes consécutifs à une exposition par inhalation au mercure élémentaire sont des convulsions, une diminution de l'activité motrice et des réflexes musculaires, des maux de tête, un électroencéphalogramme anormal et des troubles de la fonction respiratoire**(54)**.

Chez l'homme la dose létale de chlorure mercurique a été estimée entre 10 et 42 mg de mercure/kg pour un homme de 70 kg **(55)**. La mort survenant après une exposition orale au mercure inorganique est la plupart du temps provoquée par un choc hémodynamique, une défaillance cardiovasculaire, une insuffisance rénale ou par des dommages gastrointestinaux sévères**(55 ; 56 ; 57)**.

Survenir avec des conséquences différentes :

-Par inhalation de vapeurs, l'observation d'une irritation des voies respiratoire (pneumopathie diffuse avec œdème interstitiel), une encéphalopathie parfois grave (coma, convulsions), des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), une stomatite et une atteinte tubulaire rénale modérée. Ces signes peuvent s'accompagner d'un érythème scarlatine forme. Ils apparaissent, en cas d'exposition de quelques heures, pour des concentrations atmosphériques de 1 à 3 mg/m²

-Par effraction cutanée de mercure liquide venant souiller des plaies, l'observation des signes inflammatoires locaux importants et récidivants si le métal n'est pas enlevé ; en revanche, les signes d'intoxication générale sont rares. En cas de passage intraveineux, le métal peut se répandre dans l'organisme et y causer des lésions nécrotiques, en particulier par embolie artérielle.

-En cas d'ingestion, le mercure n'entraîne pas d'intoxication systémique du fait de sa très faible absorption digestive.

-L'ingestion accidentelle de sels mercuriques, au contraire, entraîne immédiatement une inflammation de l'en semble du tractus gastro-intestinal (douleurs abdominales, vomissements et diarrhées souvent sanglants) ; une insuffisance rénale aiguë aigue par néphrite tubulaire interstitielle apparaît dans les 24 premières heures, suivie le 2eme ou le 3eme jour par une stomatite (élimination salivaire de mercure) ; parfois une éruption cutanée. L'anurie peut se prolonger pendant une quinzaine de jours en cas d'intoxication massive. L'intoxication est d'autant plus sévère que le dérivé en cause est plus soluble.**(58)**

9.1.2. Étude chez l'animal :

Chez les rats, l'exposition à 27 mg/m³ de vapeur de mercure élémentaire pendant 2 heures induit la mort de 20 rats sur les 32 traités (59). Dans cette étude, la mortalité a été estimée pendant les 15 jours suivant l'exposition. Les lapins apparaissent moins sensibles aux vapeurs de mercure élémentaire que les rats. En effet, l'exposition de 2 lapins à 28,8 mg/m³ de mercure élémentaire pendant 30 heures induit la mort d'un des lapins alors que l'exposition à la même concentration de vapeur de mercure élémentaire pendant 20 heures ou moins, n'induit pas la mort des lapins (60) Chez le rat, l'exposition par voie respiratoire pendant 22 jours à une concentration non connue d'iodure de méthylmercure a induit la mort de 4 rats. La mort de ces animaux fut précédée par le développement d'une ataxie sévère(61).L'organe cible du chlorure mercurique est le rein. Il a été mis en évidence chez le rat, une nécrose du tubule proximal 24 heures après une exposition unique à 1, 1,5 ou à 1,75 micromole/kg de chlorure de mercure (62)

Après injection, le mercure organique entraîne chez les animaux des troubles du système nerveux et un dysfonctionnement de la thyroïde. L'injection de méthylmercure chez les souris pendant 7 jours consécutifs a induit une atrophie du thymus cortical, le développement de follicules lymphoïdes au niveau de la rate ainsi qu'une diminution de la formation d'anticorps anti-hématies de moutons. L'injection péritonéale chez les souris de 5 µg de méthylmercure par gramme de poids corporel pendant 2 jours consécutifs induit une diminution partielle de l'assimilation de l'iode 131 au bout de 4 heures et de 24 heures (63)

L'exposition à 28,8 mg/m³ de vapeurs de mercure élémentaire pendant 1 à 20 heures provoque chez les animaux des troubles pulmonaires, cardiaques, gastro-intestinaux, hépatiques et rénaux.(64)

9.2. L'Intoxication chronique :

Le mercure élémentaire et le méthyle mercure sont toxiques pour les systèmes nerveux central et périphérique. L'inhalation de vapeurs de mercure peut avoir des effets nocifs sur les systèmes nerveux, digestif et immunitaire, et sur les poumons et les reins, et peut être fatale. Les sels de mercure inorganique sont corrosifs pour la peau, les yeux et le tractus gastro-intestinal, et peuvent être toxiques pour les reins en cas d'ingestion.

Des troubles neurologiques et comportementaux peuvent être observés après exposition aux différents composés de mercure par inhalation, ingestion ou contact dermique.

Les symptômes sont notamment les suivants: tremblements, insomnies, pertes de mémoire, effets neuromusculaires, maux de tête et dysfonctionnements moteurs et cognitifs. Des signes sub cliniques modérés peuvent être observés chez des personnes ayant été exposées au travail à une concentration de mercure élémentaire dans l'air de $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ou plus pendant plusieurs années. On a signalé des répercussions sur les reins, Allan t de l'augmentation du taux de protéines dans l'urine jusqu'à l'insuffisance rénale. Chronique(24).

9.2.1. Chez l'homme :

Les deux principaux organes cibles du mercure élémentaire et du mercure inorganique sont le système nerveux central et le rein. Ainsi, les principaux symptômes d'hydrargyrisme chronique (intoxication par le mercure) sont d'ordre neurologique comme des troubles de la psychomotricité, des troubles cognitifs et des modifications de la personnalité (comme de l'irritabilité, de l'anxiété). Le mercure atteint également les reins (lésions glomérulaires et tubulaires) et induit une protéinurie. (65)

L'organe cible de l'exposition au MeHg est le cerveau mais la vue, l'ouïe et les zones du cerveau impliquées dans la coordination motrice peuvent également être affectées. Des effets portant sur le système cardio-vasculaire et immunitaire ont été décrits(66; 67; 68)

Plus l'exposition est importante et longue, plus les effets sont sévères et peu réversibles. Les études épidémiologiques ont montré que les individus exposés à $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de mercure élémentaire de $100 \mu\text{g}/\text{g}$ présentaient des tremblements des doigts, des paupières, des lèvres et de la langue dus à des lésions du cervelet, mais présentaient également des gingivites, une salivation et une modification de la personnalité (insomnie, irritabilité). Des expositions à plus long terme et à plus faibles concentrations en mercure ($25\text{-}80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ correspondant à $30\text{-}100 \mu\text{g}$ de mercure par g de créatinine) provoquent des tremblements, une irritabilité, une faible concentration intellectuelle et des troubles de la mémoire (69 ; 70; 71; 72).l'observation également une diminution de la capacité psychomotrice et de la neurotransmission ainsi qu'une modification de la personnalité.(73; 74)

Le rein est également un organe cible du mercure élémentaire pour des concentrations supérieures à $50 \mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine. Le mercure élémentaire induit généralement une protéinurie accompagnée de lésions du tube proximal puis du tube terminal. A des concentrations supérieures, le mercure élémentaire peut induire des lésions glomérulaires (75; 76). Des nombreux troubles cardiovasculaires (tachycardie et augmentation de la pression sanguine) ont été observés chez des enfants ayant été traités pour des maux de dents ou pour la constipation avec des tablettes contenant du chlorure mercureux(77). L'exposition

chronique par voie pulmonaire au mercure organique entraîne des troubles respiratoires, gastro-intestinaux, musculaires, hépatiques et neurologiques. Une dyspnée par sécrétions de mucus ainsi qu'une nécrose d'une partie du foie furent observées chez un fermier de 39 ans ayant traité pendant plusieurs saisons ses graines avec de l'acétate de phénylmercure (78)

Pendant l'hiver de 1971-1972, 6530 personnes ont été hospitalisées et 460 sont mortes suite à la consommation de pain issu de graines traitées avec du MeHg utilisé comme fongicide. L'intoxication en Iraq a été limitée à une courte période de temps, l'agent causal a été identifié rapidement et la méthode d'analyse est explicitée (spectrométrie d'absorption atomique). Il a donc pu être estimé que l'exposition prénatale à des niveaux d'Hg correspondant à une teneur dans le cheveu maternel de 7 à 10 mg kg⁻¹, pouvait altérer le développement du système nerveux central. Néanmoins, si cela est vrai lors d'une exposition massive et de courte durée, l'extrapolation à une exposition chronique doit se faire avec prudence.(80; 09)

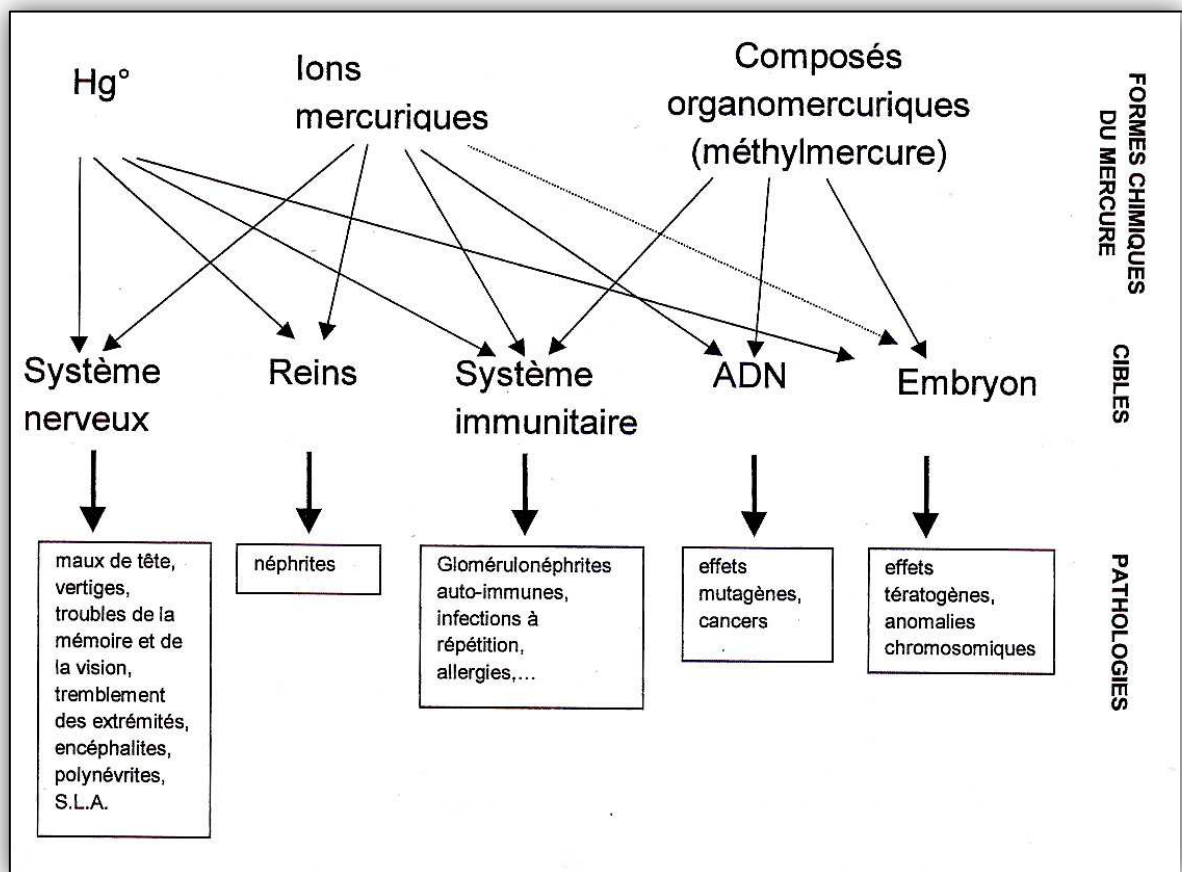


Figure 04 : les principales formes et cibles et pathologies du mercure (65)

9.2.2. Chez les animaux :

Le mercure organique induit, des troubles respiratoires, cardiovasculaires, rénaux, neurologiques et une perte de poids. L'effet critique l'atteinte neurologique.

(82) il ingéré est également toxique pour le système gastro-intestinal et hématologique. L'exposition de rats pendant 2 ans à de l'acétate de phénylmercure présent dans l'eau de boisson induit chez les rats une nécrose et une ulcération du coécum à partir de 4,2 mg de mercure/kg/jour. Aucun effet ne fut noté lorsque les rats furent exposés pendant 2 ans à 1,7 mg/kg/jour d'acétate de phénylmercure.(83; 84)

Il induit chez les animaux des troubles immunologiques. L'étude de a montré que des rats ayant été exposés par l'eau de boisson à 4,2 mg/kg/jour d'acétate de phénylmercure présentaient une diminution du taux de l'hémoglobine et du taux d'hématocrite ainsi qu'une réduction du nombre d'hématies. Des souris BALB/c exposées, par voie orale, pendant 12 semaines à 0,5 mg de méthylmercure dans la nourriture présentent des troubles immunologiques caractérisés par une diminution du poids du thymus d'environ 22 % et une diminution du nombre de cellules dans le thymus d'environ 50 %. L'activité des cellules NK «Natural Killer» fut réduite de 44 % dans la rate et de 75 % dans le sang. Un LOAEL de 0,5 mg/kg/jour a été établi chez les souris femelles pour une réduction de l'activité des cellules « Natural Killer » et pour une diminution de poids du thymus. (84)

Par voie orale l'organe cible est le rein. L'administration continue à des rats, pendant 2 ans, d'un sel mercurique (acétate) dans leur nourriture affecte leur croissance corporelle, lorsque la dose dépasse 100 ppm, et provoque des lésions rénales (augmentation du poids relatif, hypertrophie des tubules proximaux, fibrose corticale, atrophie et fibrose des glomérules) dès la dose de 40 ppm ; une inflammation du caséum est aussi rapportée ,une inflammation et une nécrose sont observées au niveau de l'épithélium glandulaire stomacal, chez des souris recevant 59 mg/kg/j de chlorure mercurique, 5 jours par semaine, pendant 2 semaines(85) Les troubles principalement induits par une exposition chronique par voie respiratoire au mercure élémentaire et au mercure inorganique chez l'animal sont d'ordre neurologique. Sur 6 lapins exposés à 4 mg/m³ de vapeur de mercure élémentaire pendant 13 semaines, 2 souffraient de légers tremblements et de clonus (série de contractions rythmiques suite au maintien d'un étirement). La concentration de mercure retrouvée dans le cerveau de ces lapins était comprise entre 0,8 et 3,7 µg/g de tissu humide (86). Après une exposition intermittente à 3 mg/m³ de vapeur de mercure élémentaire pendant 12 à 39 semaines, les rats présentaient une augmentation de l'agressivité. Cependant aucun changement

histopathologique n'a été décelé Les symptômes observés chez les rats sont réversibles, 12 semaines après l'arrêt de l'exposition . Des effets hépatiques importants tels que des nécroses ont été observés chez des animaux exposés à de fortes doses de mercure élémentaire (28,8 mg/m³) et plutôt pour des expositions de durées intermédiaires. Pour une exposition à 6 mg/m³ de vapeurs de mercure 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 1 à 5 semaines chez les lapins, les effets sur le foie sont moins sévères, et sont principalement des effets intermédiaires et des dégénérescences cellulaires (88). Des effets cardiaques (diminution de la contractilité cardiaque et augmentation de la pression sanguine) sont aussi rapportés. (89) un dépôt d'anticorps IgG, notamment au niveau glomérulaire, est rapporté dans les reins de rats exposés entre 200 et 300 µg/kg/j de chlorure mercurique, dans la nourriture, pendant 60 jours (65).

10. L'effet toxique du mercure sur les rein et le foie :

10.1. L'effet de mercure sur les reins :

Le mercure ionisé Hg²⁺ va s'accumuler au niveau des tubules proximaux du rein et la zone superficielle de la médullaire externe. Lors de fortes expositions au mercure élémentaire ou inorganique, des tubulopathies dose-dépendantes et des glomérulonéphrites à dépôts extra membraneux de mécanisme immun toxique sont observées (90). Les atteintes tubulaires semblent survenir au-delà d'un certain seuil d'exposition, classiquement lorsque l'excrétion urinaire du Hg dépasse 50 µ g/g de créatinine (91).

10.2. L'effet de mercure sur le foie :

La cytolysse hépatique est un signe d'intoxication aigue par le mercure Elle ne s'observe qu'après des contaminations massives. Le mercure inhibe la synthèse des hémoprotéines, et en particulier celle du cytochrome P450, ce qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses et d'effets toxiques d'autres substances. (92).

11. Cancérogenèse de mercure :

Le mercure inhibe les systèmes de protection cellulaire contre les radicaux libres.

- Le mercure inhibe les enzymes à zinc du fait d'une compétition entre ces deux métaux (même colonne dans le tableau de classification des éléments), provoque la lyse des membranes cellulaires, sans doute en catalysant l'oxydation d'un phospholipide membranaire particulier.

- Les effets clastogènes du mercure ont été observés dans des lymphocytes de sujets ayant ingéré des poissons contaminés par du méthylmercure : cassure de chromosomes, présence de fragments ou de chromosomes surnuméraires, absence de centromère (93)

11.1. Chez l animal :

Mercure élémentaire

Les résultats de l'étude d(1993) menée chez le rat et la souris exposés pendant 2 ans ,par gavage, au chlorure mercurique ont montré : chez la souris mâle, la présence de quelques adénomes et adénocarcinomes rénaux, chez le rat femelle, la présence quelques adénocarcinomes rénaux De plus, chez le rat une relation dose-effet a été observée ,chez les femelles, l'apparition de papillomes de l'estomac, chez le mâle et la femelle, pour l'apparition de l'hyperplasie de l'estomac. Deux autres études ne mettent pas clairement en évidence la cancérogénicité du chlorure mercurique (83; 94).

11.2. Chez l'homme :

Mercure élémentaire

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont été conduites pour examiner la mortalité par cancer chez des salariés exposés aux vapeurs de mercure élémentaire.

Les résultats sont variés : Une étude de cohorte menée dans une usine de fabrication d'armes chimiques n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le risque de cancer du poumon entre les salariés exposés et les salariés non exposés (95).

L'étude réalisée dans une usine de fabrication de chlore à montré l'existence d'un excès de risque de cancer du poumon ainsi qu'un excès de risque non significatif des cancers du cerveau et du rein chez les salariés exposés par rapport aux salariés non exposés. Des risques significatifs de cancer du cerveau ont été montrés dans une usine de fabrication de chlore en Norvège (96). 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. Les dérivés organiques du mercure sont classés cancérigène en catégorie 2B par le CIRC comme substance cancérigène possible pour l'Homme. (79)

12. l'effet toxique de mercure sur la reproduction :

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. (25; 98). Une équipe de chercheurs franco-norvégiens, parmi lesquels Olivier Chastel, chercheur CNRS au Centre d'études biologiques de Chiné, vient de montrer que les taux élevés de mercure retrouvés chez les mouettes tridactyles du Spitzberg affectaient directement les hormones responsables de la reproduction chez ces oiseaux. Bien qu'éloignées des grands centres industriels, les régions arctiques subissent de plein fouet les pollutions d'origine humaine, véhiculées jusqu'au pôle par les vents et les courants marins. Les travaux menés sur une colonie de mouettes tridactyles du Spitzberg par cette équipe, soutenus notamment par l'Institut polaire Paul-Emile Victor, relevé de fortes concentrations en mercure chez ces oiseaux et ont montré un effet direct de ce métal lourd sur leur capacité à se reproduire. Ils ont remarqué depuis plusieurs années qu'un nombre important de couples ne nidifiaient pas alors ils ont soupçonné ce perturbateur endocrinien bien connu... Son étude confirme cette intuition. Des prélèvements sanguins ont été effectués sur plusieurs dizaines d'individus avant la nidification et un suivi de ces oiseaux a été assuré pendant toute la période de reproduction. « Chez les individus où les concentrations en mercure sont les plus importantes, on a relevé une chute drastique du taux de LH, l'hormone lutéinique qui stimule les cellules sexuelles dès que les jours rallongent » Conséquence ; ces oiseaux ne se sont pas reproduits. En poussant leurs investigations, les chercheurs ont mis au jour un véritable effet de cascade : le mercure fait en réalité baisser le taux de GnRH, l'hormone qui contrôle la production de LH, et cette dernière se retrouve donc en plus faible quantité dans le sang...

« Ces perturbations hormonales ne sont pas une bonne nouvelle pour les oiseaux marins de l'Arctique, qui pâtiennent déjà des effets du changement climatique sur leur

environnement », déplore Olivier Chastel. Reste désormais à comprendre pourquoi certains oiseaux affichent de plus fortes concentrations de mercure que d'autres...**(99)**.



CHAPITRE II

PARTIE PRATIQUE



II -Matériels et méthodes

II -1-Matériel biologique :

Le travail est réalisé sur 15 lapins mâles adultes domestiques *Cuniculus lepus*, âgés de 9 à 10 mois et pesés à leur arrivée $2430g \pm 135g$. Les animaux sont placés dans des cages (50 x 60 x 53cm³), pendant une période d'acclimatation de deux semaines suivie d'une période de traitement. L'élevage est réalisé dans l'animalerie du département de Biologie Animal de la faculté des Sciences d'Oum Elbouaghi, sous des conditions naturelles de température et d'humidité. Les lapins sont nourris trois fois par jour avec un mélange composé de salade, de carottes, de pain dur concassé. L'eau est fournie *ad libitum* dans des abreuvoirs et renouvelée chaque jour.

II -2- Protocole expérimental :

L'expérimentation consiste à administrer aux lapins **chlorure de mercure HgCl₂**

Les animaux ont été répartis en 3 groupes de 05 individus chacun :

- Groupe témoin (T) : non traité
- Groupe 1 : traité par **HgCl₂**, Dose : **0.5 g/Kg d'aliment (D1)**
- Groupe 2 : traité par **HgCl₂**, Dose : **01g/Kg d'aliment (D2)**

Le produit administré par voie gastrique, une fois par jour / 6 jours/semaine pendant 04 semaines (figure06).

• Sacrifice et prélèvements des échantillons

À la fin de la période du traitement, les lapins sont mis à jeun pendant une heure. Ils sont sacrifiés par décapitation, le sang a été immédiatement recueilli dans **des tubes héparine** : a subi une centrifugation à 5000 tours/min pendant 15 minutes, ensuite le plasma résultant est récupéré puis placé à -20 °C, il est destiné au dosage des paramètres biochimiques.

- Pour l'étude histologique: nous avons utilisé des fragments du rein et foie conservés dans une solution de Bouin alcoolique.

- -Les échantillons ont été obtenus à partir d'une étude qui se résume dans le protocole expérimental suivant :

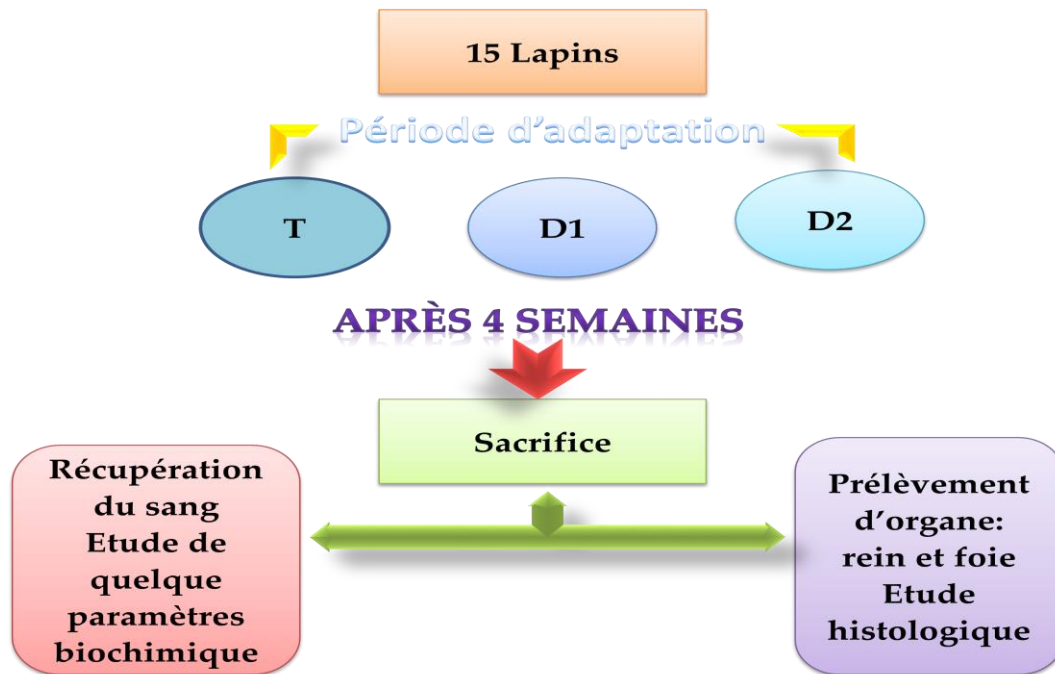


Figure (06): Schéma récapitulatif du protocole expérimental

II -3-Méthodes de dosage :

03.01. Le dosage des paramètres biochimiques :

03.01.01. Dosage du glucose

La détermination de la glycémie a été réalisée par la méthode enzymatique au glucose Oxydase selon la fiche technique du Kit Spinreact (Espagne).

- **Principe** : Le glucose est transformé par la glucose oxydase (GOD) en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ce dernier, en présence de peroxydase (POD), oxyde le chromogène incolore (4-aminophénazone) en un composé coloré en rouge-violet (quinoneimine) (100) selon les réactions

Suivantes :



- **Réactifs :**

Réactif 1 : Tris pH 7,4	92Mm/L
Tampon Phénol	0,3Mm/L
Réactif 2 : Glucose oxydase (GOD)	15000U/L
Enzymes Peroxydase (POD)	1000U/L
4-Aminophenazone(4-AP)	2,6Mm/L
Glucose calibrant Glucose aqueux(standad)	100mg/dL

Dissoudre le contenu de réactif 2 dans le flacon de réactif 1 et mélanger légèrement.

- **Mode opératoire :**

	Blanc	Étalon	Echantillon
Réactif detravail(mL)	1,0	1,0	1,0
Étalon	-	1,0	-
Echantillon	-	-	1,0

Mélanger, incuber pendant 10 min à 37 °C ou 15-20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 505 nm.

La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

- **Calcul de la concentration**

La concentration du glucose est calculée par la formule suivante :

$$\text{Glucose (mg/dL)} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO étalon}} \times \text{concentration de l'étalon (100mg/Dl)}$$

03.01.02. Dosage de créatinine :

- **Principe :**

La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine **(101)**.

Réactif 1 : hydroxyde de sodium 1.6 mol/l

Réactif 2 : acide picrique 17.5 mmol/l

Réactif 3 : créatinine 2 mg/dl

Standard 20 mg/l ; 176,8 μ mol/l

- **Préparation et stabilité :**

Les réactifs sont prêts à l'emploi, stables à température ambiante jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

- **Réactif de travail :** mélanger a parts égales R1 et R2

Stabilité : 1 mois a 20°- 25°C

- **Mode opératoire :**

Longueur d'onde : 492 nm (490 – 510)

- **Calcule :**

Calculer $\Delta DO = DO_2 - DO_1$ pour le standard et les échantillons.

$$\text{créatinine} = \frac{\Delta D.O.Echantillon}{\Delta D.O.Standard} \times n$$

mg / dl: n=2

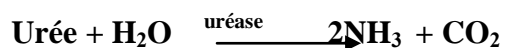
mg/l: n= 20

μ mol/l : n = 176,8

03.01.03. Dosage de l'urée :

- **Principe :**

L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante (103) :



Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée.

- Réactifs :

Réactif 1 : tampon	
Réactif 2 : EDTA	2 mmol/l
Salicylate de sodium	60 mmol/l
Nitroprussiate de sodium	32 mmol/l
Uréase	30000 U/l
Phosphate pH 6, 7	60 mmol/l
Réactif 3 : étalon urée	0,50 g/l
	8,325 mmol/l
Réactif 4 : hypochlorite de sodium	40 mmol/l
Hydroxyde de sodium	150 mmol/l

- Préparation et stabilité:

Le réactif 4 est à compléter avec 90 ml d'eau distillée.

Ressouder le flacon R2 dans le tampon R1 : réactif A ces réactifs de travail sont stables : 6 mois à 2-8° C, 14 jours à 20-25°C.

- Mode opératoire:

Longueur d'onde : 590 nm (578 Hg)

Température : 25-30-37°C

Cuve : 1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

- CALCUL :

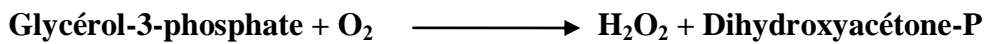
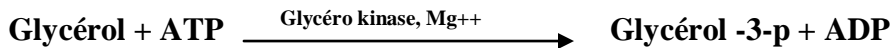
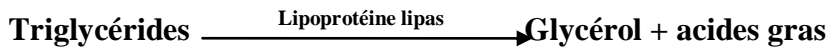
$$\text{Urée} = \frac{\text{D.O. Echantillon}}{\text{D.O. Etalon}} \times n \text{ g/l}$$

$$n = 0.50 \text{ mmol/l} :$$

$$n = 8,325$$

03.01.04. Dosage de triglycérides**• Principe :**

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes (103) :

**• Préparation et stabilité :**

Dissoudre le lyophilisat R2 avec un flacon de tampon R1 stabilité de réactif de travail :

1 semaine a 20-25°C

4 semaines à 2-8°C

• Mode opératoire :

Longueur d'onde 505 nm (490-550)

Température : 37°C

CUVE : 1 cm d'épaisseur.

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif

• Calcul :

$$\text{Triglycérides} = \frac{\text{D.O.Echantillon}}{\text{D.O.Standard}} \times n$$

Mg/dl : n=200

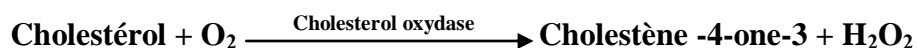
g/l : n= 2

mmol/l : n=2,28

03.01.05. Dosage de cholestérol :**• Principe:**

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinone imine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l' amino 4 antipyrines en présence de phénol et de peroxydase (104).

Détermination enzymatique selon les réactions suivantes :



La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol

Réactifs :

Réactif 1: pipes pH 6.9	90 mmol/ l
Solution tampon : phénol	26 mmol/ l
Réactif 2 : cholestérol oxydase	300 U/l
Peroxydase	1250 U/l
Cholestérol estérase	300 U/l
Amino-4-antipyrine	0.4 mmol/l
Réactif 3 :	200 mg/dl
Standard	2 g/15.17 mmol/l

• Préparation et stabilité:

Dissoudre le contenu d'un flacon de R2 dans un flacon de tampon R1.

Le réactif de travail est stable : 1 mois à 20-25°C

4 mois à 2-8°C

• Mode opératoire :

Longueur d'onde : 505 nm (500-550)

• **Calcul :**

$$\text{cholesterol} = \frac{\text{D.O.Echantillon}}{\text{D.O.Standard}} \times n$$

mg/ dl : n=200

g/l : n= 2

mmol/l: n = 5,17

03.01.06. Méthode du dosage de l'acide urique :

(Uricase-POD. Enzymatique colorimétrique-SPINREACT)

• **Principe :**

L'acide urique est oxydé par l'uricase en l'allantoïne et le peroxyde d'hydrogène (2H₂O₂) en présence de la peroxydase(POD) et du (4-AF) et du 2-4-Diclorophénol sulphonate (DCPS)

L'acide urique est dosé selon la réaction suivant :



L'intensité de **quinonaimine** rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présente dans l'échantillon teste.

• **Les Réactifs**

R1 standard	Phosphate 50mmol/l 4mmol/l	à 2-4-Diclorophénol	Ph sulphonate	7,4 (DCPS)
R 2 Enzyme	Uricase peroxydase(POD) Ascorbate oxydase U/L 4-Aminophénazone 1mmol/l			60U/L 660U/L 200 (4AF)
Acide CAL	urique	première standard de détection acide urique 6mg/l		

• **.Echantillon :**

-Sérum ou plasma : stabilité 3-5 jours à 2-8°C et 6 mois à 20°C.

-Diluer l'échantillon dans 1/ 50 d'eau distillé. Mélanger. Multiplier le résultat obtenu par 50 (facteur de dilution)

- si l'échantillon est trouble, faites le réchauffer à 60°C pendant 10min pour dissoudre les précipités d'urate et d'acide urique .

• **. Procédure :**

1-Conditions de teste :

Longueur d'onde:	520nm
Cuvette:	1cm
Température:	37°C/ 15-25°C

2- Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.

3- Pipetter dans une cuvette :

	Blanc	Standard	Echantillon
Réactif de travail (ml)	1	1	1
Standard (µl)	-	25	-
Echantillon (µl)	-	-	25

4- mélanger et incuber pendant 5min à 37° ou 10 minute à 15-25C°.

5- lire l'absorbation (A) du l'échantillon, en comparaison avec le Blanc du réactif. La couleur reste stable pendant au moins 30 min.

• **.Calculs :**

La concentration de l'acide urique est calculée par la formule suivante :

-Sérum ou Plasma

$$\text{Acide urique de l'échantillon (mg/dl)} = \frac{(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ Blanc}}{(A) \text{ Standard} - (A) \text{ Blanc}} \times n$$

n=6 (concentration de standard)

Facteur de conversion : (mg/dl) × 59.5 µmol/l.).

03.01.07. Dosage des protéines totales:

- **.Intérêt du dosage:**

la composition globale en protéines d'un sérum ou d'un plasma de

Patient doit être étudiée par détermination du contenu en protéines totales et ensuite en Examinant sa composition par électrophorèse.

La diminution du volume d'eau plasmatique (hémococoncentration), fréquente en cas de déshydratation, se traduit par une hyperprotéinémie relative. L'hémodilution (augmentation du volume d'eau plasmatique) se traduit par une hypoprotéinémie relative. Souvent et pour différentes raisons, l'hypoprotéinémie peut aussi être due à une diminution de la concentration en albumine. L'augmentation de protéines spécifiques peut également conduire à une hyperprotéinémie moyenne (infection). Une hyperprotéinémie marquée peut être due à une augmentation importante des immunoglobulines monoclonales produites lors de myélomes multiples ou autres hyperparaprotéinémies malignes.

- **Principe de protéine total :**

Les protéines et les peptides donnent avec des ions cuivre, en solution alcaline, un complexe de couleur violette. La réaction dite «du biuret» (100)**Réactifs :**

- **Réactif du biuret :**

Tartrate de K-Na.....	32 mmol/l
KI.....	18mmol/l
CuSO4.....	12 mmol/l
NaOH.....	200 mmol/l

Réactif de référence :

Tartrate de K-Na.....	32 mmol/l
NaOH	200 mmol

• **Mode opératoire :**

	Echantillon	Essai à blanc de l'échantillon	Etalon	Essai à blanc de Etalon
Sérum ou plasma	0,1 ml	0,1 ml	-	-
Etalon sérique	-	-	0,1 ml	0,1 ml
Réaction du bluret	5ml	-	5ml	-
Réactif de référence	-	5ml	-	5ml

Mélanger, laisser reposer 30 minutes à la température ambiante.

Mesurer les densités optiques de l'échantillon et de l'étalon par rapport au réactif du biuret, et les densités optiques des essais à blanc par rapport à l'eau.

Longueur d'onde : 545nm

• **Calculs**

$$\text{Concentration en protéine} = \frac{\text{DO Echantillon} - \text{DO Essai à blanc de l'échantillon}}{\text{DO Etalon} - \text{DO Essai à blanc de l'étalon}} \times 6\text{g}/100\text{ml}$$

03.01.08. Dosage des transaminases:

• **Intérêt du dosage:**

Les transaminases sont des enzymes ayant une activité métabolique

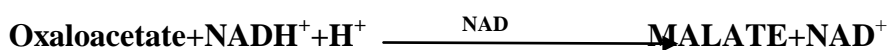
Importante à l'intérieur des cellules, leur augmentation reflète une lésion cellulaire, en

Particulier au niveau hépatique, cardiaque, rénal ou musculaire.

• **Principe de TGO transaminase:**

glutamate oxaloacétate TGO catalyse la transformation réversible du groupe amine de l'acide aspartique en α -ketoglutarate en formant glutamate et oxaloacetate. L'oxaloacétate produit est réduit en malate par malate déhydrogénase (MDH)

et NADH(104).



- Réactifs

Réactif 1:

TRIS pH 7.880 mmol/l
 L-Aspartate 200 mmol/l

Réactif 2:

NADH 0.18 mmol/l
 Lactate déhydrogénase (LDH) 800 U/l
 Malate déhydrogénase (MDH)600 U/l
 α -ketoglutarate12 mmol/l

Réactif de travail:

Dissoudre un comprimé de R2 dans 50 ml de R1.

Stabilisation: 72 heures à la température ambiante.

Mode opératoire :

réactif de travail	1ml
Echantillon	100ul

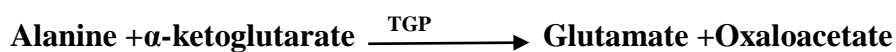
Mélanger et incuber 1 minute.

Lire les densités optiques initiales (A) de l'échantillon dans un intervalle de 1 minute puis après 3 minutes.

Longueur d'onde: 340 nm.

- **Calcul** $\Delta A/mn \times 1750 = U/L$ de TGO

- **Principe de TGP transaminase:** le glutamate pyruvate transaminase (TGP) catalyse la transformation réversible de groupe amine de l'alanine en α -ketoglutarate en formant glutamate et pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate par lactate déhydrogénase (LDH) et NADH (106).



• **Réactifs**

Réactif 1:

TRIS pH 7.8100 mmol/l

L-Alanine 500 mmol/l

Réactif 2:

NADH 0.18 mmol/l

Lactate déshydrogénase (LDH) 1200 U/l

α -ketoglutarate15 mmol/l

• **Réactif de travail:**

dissoudre un comprimé de R2 dans 50 ml de R1.

Stabilisation: 72 heures à la température ambiante.

Mode opération :

Réactif de travail	1ml
Echantillon	100ul

Mélanger et incubé 1 minute.

Lire les densités optiques initiales (A) de l'échantillon dans un intervalle de 1 minute puis après 3 minutes.

Longueur d'onde: 340 nm.

• **Calculs**

$$\Delta A/mn \times 1750 = U/L \text{ de TGP}$$

03.01.09. Dosage de l'albumine :

• **principe de la méthode :**

L'albumine se combine au vert de bromocrésol, à pH légèrement acide, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert-bleuté, et proportionnel à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon testé^{1, 2, 3,4}.

• **REACTIFS :**

R	Vert de bromocrésol pH 4,2 0,12 mmol/L
ALBUMINE CAL	Étalon primaire de détection de l'albumine 5 g/dL

• **PREPARATION :**

Le réactif et le étalon sont prêts à l'emploi.

• **ECHANTILLONS :**

Sérum ou plasma sans hemolysis1: Stabilité 1 mois à 2-8°C ou 1 semaine à 15-25°C.

• **PROCEDURE :**

1. Conditions de test:

Longueur d'ondes: 630 nm (600-650)

Cuvette: 1 cm d'éclairage

Température: 15-25°C/37°C

2. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée

3. Pipetter dans une cuvette (Remarque)

	Blanc	Modèle	Echantillon
R (mL)	1,0	1,0	1,0
Modèle (Remarque 1,2) (µL)	--	5	--
Echantillon (µL)	--	--	5

4. Mélanger et incuber pendant 5 min. à 37°C ou 10 min. à 15-25°C.

5. Lire l'absorption (a) du patron et l'échantillon, en comparaison avec

6. le blanc du réactif. La couleur reste stable pendant 1 heure à température ambiante.

• **CALCULS :**

$(A)_{\text{Blanc}} - n \text{ Echantillon}(A) / \text{Blanc}(A) - \text{Étalon}(A) \times 5 \text{ (Étalon conc.)} = \text{g/dL d'albumine}$
dans l'échantillon

$\text{Blanc}(A) - \text{Étalon}(A) / \text{Blanc}(A) - n \text{ Echantillon}(A)$

• **Facteur de conversion:**

$\text{g/dL} \times 144,9 = \text{mmol/L}$

03.01.10. Dosage de sodium :

• **principe de la méthode**

Le sodium est précipité avec le Mg- d'acétate d'uranyle; les ions d'uranyle en suspension forment un complexe brun jaune avec l'acide thioglycolique. La différence entre la solution de l'essai témoin avec le réactif (sans précipitation du sodium) et l'analyse est proportionnelle à la concentration du sodium

• **réactifs**

R1	thioglycolate d'ammonium Ammoniac 550 mmol/L 550 mmol/L
R2 PREC	Acétate d'uranyle Acétate de magnésium 19 mmol/L 140 mmol/L
NA-p CA	Étalon primaire de sodium aqueux 150 mmol/L

• **PRÉPARATION**

Tous les réactifs sont prêts pour l'usage

• **ÉCHANTILLONS**

- Sérum.

• **PROCÉDURE**

1. Conditions d'essai: Longueur d'onde: 410 nm

Cuvette: 1 cm.

de raie spectrale Température 37°C /15-25°C

2. Régler l'instrument à zéro dans l'eau distillée.

3. Pipette dans une cuvette

	Standard	Échantillon
Standard (UI)	20	--
Échantillon (UI)	--	20
Solution précipitant. (ml)	1,0	1,0

4. Fermer les tubes et mélanger correctement. Laisser reposer pendant 5 minutes

5. Secouer intensément pendant au moins 30 sec. Laisser reposer pendant 30 mn.

6. Centrifuger à une vitesse élevée pendant 5-10 mn.

7. Séparer le supernageant clair et la pipette dans une autre cuvette:

	Blanc	Standard	Échantillon
Solution précipitant (ul)	20	--	--
Supernageant (ul)	--	20	20
Réactif (mL)	1.0	1.0	1.0

8. Mélanger et incubé pendant 5-30 à la température ambiante.

9. Lire l'absorbance (A) de l'essai, du liquide classique et des échantillons. La couleur est stable pendant au moins 30 minutes.

• CALCULS :

$A_{\text{BLANC}} \cdot A_{\text{sampl}} / A_{\text{BLANC}} \cdot A_{\text{standar}} = X \cdot 150$ (Standard conc.) = mmol/L de sodium dans l'échantillon

Facteur de conversion: mmol/L = mEq/L.

03.01.11. DOSAGE DE POTASSUM :

• PRINCIPE DE LA MÉTHODE

Les ions potassium dans un milieu alcalin sans protéines réagissent avec le tétraphénylborate de sodium pour produire une suspension du tétraphénylborate de potassium

turbide et dispersée en tranches fines. La turbidité produite est proportionnelle à la concentration du potassium et lue de manière photométrique.

R1 TPB-Na	tétraphénylborate de sodium (TPB-Na) 0.2 mol/L
R2 NaOH	Hydroxyde de sodium 2.0 mol/L
R3 PREC	Acide trichloracétique (TCA) 0.3 mol/L
K-p CAL	Étalon primaire du potassium aqueux 5.0 mmol/L

• **PRÉPARATION:**

Réactif utilisé (WR): Mélanger les volumes égaux de R1 TPB-Na et R2 NaOH (Secouer avant l'utilisation). Ne pas utiliser avant 30 mn après le mélange .Le réactif à utiliser doit être secoué avant tout usage. Le réactif utilisé est stable pendant 7 jours à 15-25°C et 30 jours à 2-8°C

• **ÉCHANTILLONS :**

- Sérum non hémolytique ou plasma de l'héparine PROCÉDURE

1. Conditions d'essai: Longueur d'onde: 578 nm

Cuvette: 1 cm.

de raie spectrale Température 37°C /15-25°C

2. Régler l'instrument à zéro dans l'eau distillée.

3. Pipette dans une cuvette

Échantillon (UI)	50
R3 (UL)	500

4. Mélanger soigneusement.

5. Centrifuger à une vitesse élevée pendant 5-10 min.

6. Séparer le supernageant clair et la cuvette sur une autre cuvette

	Standard	Sample
Réactif utilisé (mL)	1.0	1.0
Standard (ul)	100	--
Supernageant(ul)	--	100

7. Afin de produire une turbidité homogène, la solution classique ou le supernageant clair doivent être ajoutés au centre de la surface du réactif utilisé dans la cuvette. Mélanger chaque cuvette soigneusement avant de passer au prochain échantillon.

8. Lire l'absorbance (A) du liquide classique ou des échantillons contre la solution du réactif utilisé après 5 mn.

La couleur est stable jusqu'à 30 minutes.

• CALCULS :

$A_{SIMPLE}/A_{STD} \times 5.00$ (Standard conc.) = mmol/L de potassium dans l'échantillon

Facteur de conversion: mmol/L = mEq/L

03.01.12. DOSAGE DE CHLORURE :

• PRINCIPE DE LA MÉTHODE :

Les ions chlorure de l'échantillon réagissent avec le thiocyanate de mercure en déplaçant l'ion thiocyanate. Le thiocyanate libre, en présence d'ions ferriques, forme un complexe coloré, mesurable par colorimétrie : $2 Cl^- + Hg(SCN)_2 \rightarrow HgCl_2 + 2 SCN^-$ $SCN^- + Fe^{+++} \rightarrow FeSCN^{++}$ L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration en ions chlorure présente dans l'échantillon testé^{1, 2, 3,4}.

• RÉACTIFS :

R(Remarque 4) Thiocyanate de mercure	Thiocyanate de mercure Nitrate de fer Nitrate de mercure Acide nitrique 4 mmol/L 40 mmol/L 2 mmol/L 45 mmol
CHLORURE CAL	Étalon primaire aqueux de chlorures 125 mmol/L

• **ÉCHANTILLONS :**

- Sérum, plasma, LCR, sueur et autres fluides^{1,2}: Exempt d'hémolyse. Séparé le plus tôt possible des hématies. Ne pas utiliser d'oxalate ou d'EDTA comme anticoagulant, en raison de leur interférence avec les résultats.

• **PROCÉDURE**

1. Conditions d'essai: Longueur d'onde: 480 (440-500) nm

Cuvette: 1 cm.

de raie spectrale Température: 37°C /15-25°C

2. Régler l'instrument à zéro dans l'eau distillée. 3. Pipette dans une cuvette(Remarque 6) :

	Témoin	Étalon	Échantillon
R (mL)	1.0	1.0	1.0
Étalon (Remarque 1,5) (µL)	--	1.0	--
Échantillon (µL)	--	--	10

4. Mélanger et incuber 5 minutes à 37°C / 15-25°C. 5. Lire l'absorbance (A) de l'étalon et de l'échantillon par rapport au témoin de réactif.

La couleur est stable 30 minutes.

• **CALCULS :**

(A)Échantillon- (A)Blanc/ (A)Étalon (A)Blanc c x 125 (conc. étalon) = mmol/L en ions chlorure

II -4-L'étude histologique :

Les coupes histologiques ont été réalisées à l'hôpital mouhemd boudiaf d'Oum Elbouaghi a, service d'anatomie pathologique, suivant la technique décrite (106) La technique comporte les étapes suivantes :

• **La déshydratation:**

Le protocole effectué dans la déshydratation des échantillons est le suivant:

- Formol dilué pendant une heure.
- Alcool à 70° pendant une heure et 30 minutes.

- Alcool à 80° pendant une heure et 30 minutes.
- Alcool à 90° pendant une heure et 30 minutes.
- Alcool à 100° pendant une heure.
- Alcool à 100° pendant une heure.
- Alcool à 100° pendant une heure.
- Toluène dilué pendant une heure et 30 minutes.
- Toluène dilué pendant une heure et 30 minutes.
- Paraffine diluée pendant deux heures.
- Paraffine diluée pendant deux heures.
- **L'inclusion à la paraffine:**
 - Déverser un peu de paraffine liquide dans des moules en inox.
 - A l'aide d'une pince chauffée, plonger les pièces dans les moules contenant de la paraffine.
 - Remplir le fond des moules métalliques, préalablement réchauffées avec la paraffine chaude et maintenir sur la surface tempérée.
 - Sortir la cassette contenant l'échantillon du bain de paraffine chaude et transférer rapidement le tissu au moule.
 - Placer doucement le moule sur la surface refroidie pour fixer l'échantillon au centre (durcissement de la paraffine par le froid).
 - Placer la partie supérieure de la cassette, avec l'identification du tissu, sur le moule et compléter le niveau de paraffine jusqu'à couvrir le fond grillé.
 - Ensuite, passer le moule sur une surface froide pendant 30 minutes pour faire durcir la paraffine.
- **La réalisation des coupes:**

Pour obtenir des coupes visibles au microscope optique:

 - Monter le bloc de paraffine déjà taillé dans le porte-objet du microtome.
 - Régler le couteau de manière à dresser une face de coupe nette. (Coupes épaisses)
 - Régler l'épaisseur de coupe définitive (3-5 μm).
 - Procéder à la confection du ruban de coupes.
 - Verser sur la lame séchée et gravée un peu de solution d'ovo-albumine, ce qui permet un bon étalement des coupes, ensuite placer à l'aide d'une aiguille et d'une pince le ruban de coupes sur cette lame.

- Porter l'ensemble sur une plaque chauffante pendant quelques secondes afin de fixer et coller le ruban de coupes.

- Égoutter puis ranger les lames dans les paniers porte-lames et les déposer dans l'étuve à 72°C pendant dix minutes.

- **Coloration des échantillons:**

Cette étape est assurée par une succession de bains, d'abord:

- Dans un solvant permettant l'élimination de la paraffine (xylène) pendant 24 heures, puis 2 bains de xylène pendant 5 minutes pour chacun.

- Dans un bain d'un mélange d'alcool et de xylène (1/3 alcool et 2/3 xylène) pendant 3 minutes, puis un bain d'alcools pur pendant 3 minutes.

- Une agitation modérée dans un bain de l'eau de conduite assure la réhydratation finale.

- Après la réhydratation, les coupes sont colorées. Elles sont d'abord plongées dans l'hématoxyline pendant 45 secondes, puis rincées en agitant modérément dans un bain de l'eau de conduite.

- Les coupes sont ensuite émergées dans l'éosine pendant 1.5 minutes, puis rincées par l'eau sous le robinet (attention à ne pas décoller les coupes par un courant d'eau trop violent).

- Il faut alors procéder à la déshydratation, opération inverse de celle menée au début, avant de pouvoir faire le montage.

- La déshydratation est réalisée en plongeant successivement les lames dans un bain d'alcool à 70°, deux bains d'alcool pur pendant 3 secondes pour chacun, un bain d'un mélange d'alcool et de xylène (1/3 alcool et 2/3 xylène) pendant 4 secondes en agitant modérément, et enfin dans deux bains de solvant (xylène) pendant 4 secondes pur chacun.

- **Montage et lecture des lames:**

- À la sortie du solvant, 3 à 4 gouttes d'un milieu de montage; Eukit, sont disposées sur chaque coupe et une lamelle est appliquée de façon à ce que l'Eukit recouvre l'ensemble de la coupe. L'Eukit polymérise en une vingtaine de minutes mais on peut accélérer le processus en plaçant les lames dans l'étuve à 72°C pendant 10 minutes.

- La préparation microscopique est alors prête pour l'observation.

II-5. Analyse statistique des résultats

Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne plus ou moins l'écart type (Moyenne \pm SD).

L'analyse des données a été effectuée par application du test t de Student, qui est basé sur la comparaison des moyennes deux à deux : entre le groupe témoin et chaque des groupes

traités, en utilisant le logiciel MINITAB (Version 13). Les différences sont considérées comme :

Significatives : lorsque ($P \leq 0,05$).

Hautement significatives : lorsque ($P \leq 0,01$).

Très hautement significatives : lorsque ($P \leq 0,001$).



CHAPITRE III

RÉSULTATS

ET DISCUSSION



III .Les résultats

III. 1-Les paramètres liés au foie :

1-1 les paramètres biochimiques :

1.1.1. Variation de taux du glucose (g /l) :

Le tableau (05) Et la figure (06) montrent qu'il y a une diminution non significative de concentration de glucose ($p > 0,05$) chez les deux groupes des lapins traités par le mercure par rapport au témoin.

Tableau 05 : La variation de concentration de glucose

Les groupes	T	D1	D2
X±SD	0,914 ± 0,475	0,520 ± 0,239 NS	0,600 ± 0,322 NS

NS : non significative

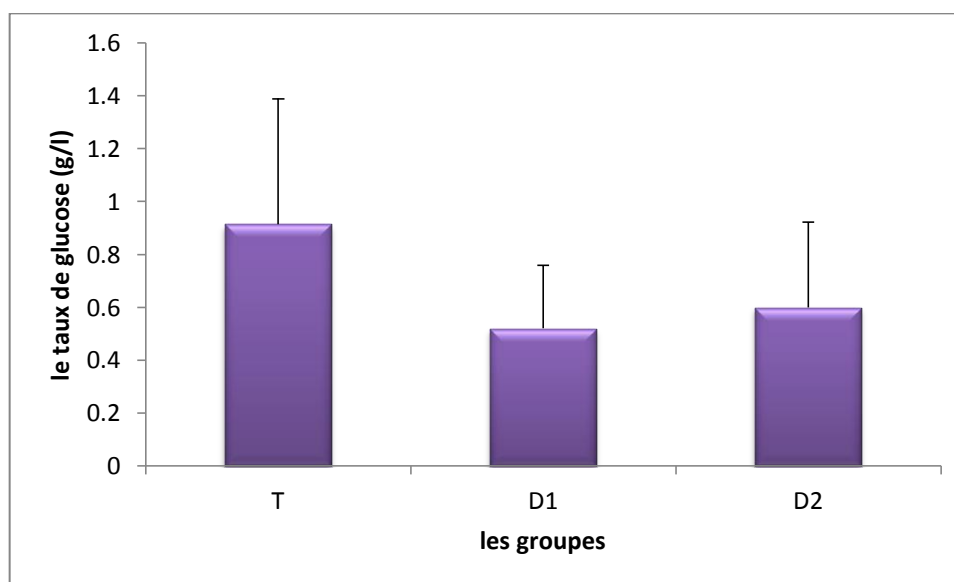


Figure 06 : La variation de concentration de glucose (g/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

1.1.2. Variation de la Triglycéride (g /L) :

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une augmentation non significative ($p > 0,05$) de concentration de triglycéride chez les lapins de groupe D1 traités par dose 0.5g /kg de Hg cl (D1) et groupe D 2 traités par la dose 1g /kg de hgcl₂ comparant au témoin. (tableaux06, figure07)

Tableau 06 : La variation de concentration de Triglycéride :

Les groupes	T	D1	D2
X±SD	0,424± 0,212	0,566 ± 0,229	1,448± 0,938
		NS	NS

NS: non significative

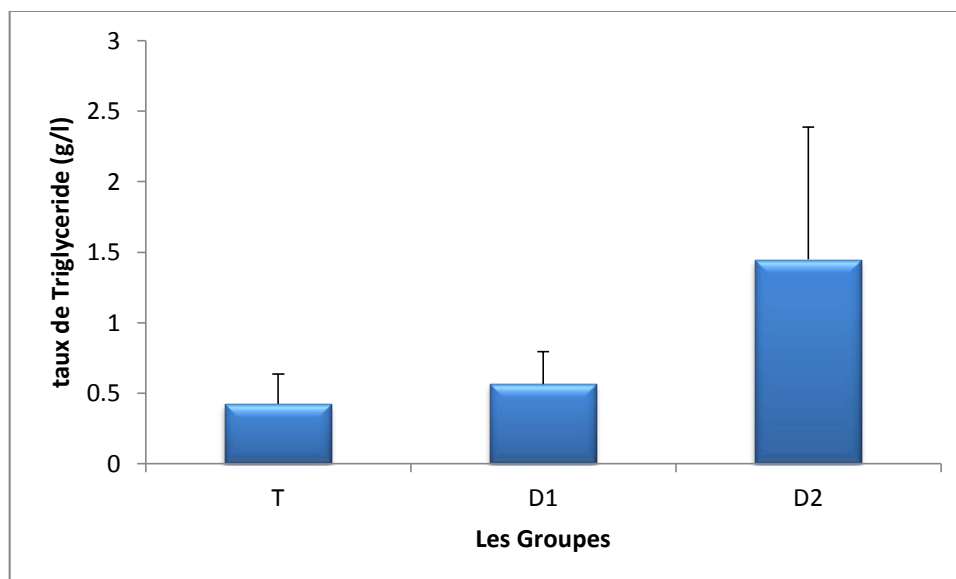


Figure 07 : La variation de concentration de triglycéride (g/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

1.1.3. La Variation du cholestérol (g/l):

On enregistre une augmentation significative ($0,05 < p < 0,01$) de concentration de cholestérol chez le groupe traité au dose 0.5g/kg de Hg cl_2 (D1) comparant au témoin, Ainsi on observe une diminution hautement significative ($p > 0,01$) de taux de ce paramètre chez le groupe 02 (D2) par rapport au témoin. (Tableau07,figure 08).

Tableau 07 : La variation de concentration de cholestérol

Les groupes	T	D1	D2
X±SD	0,266 ±0,596	0,582±0,136	1,686 ±0,142
		*	**

*: significative ,

** : hautement significative

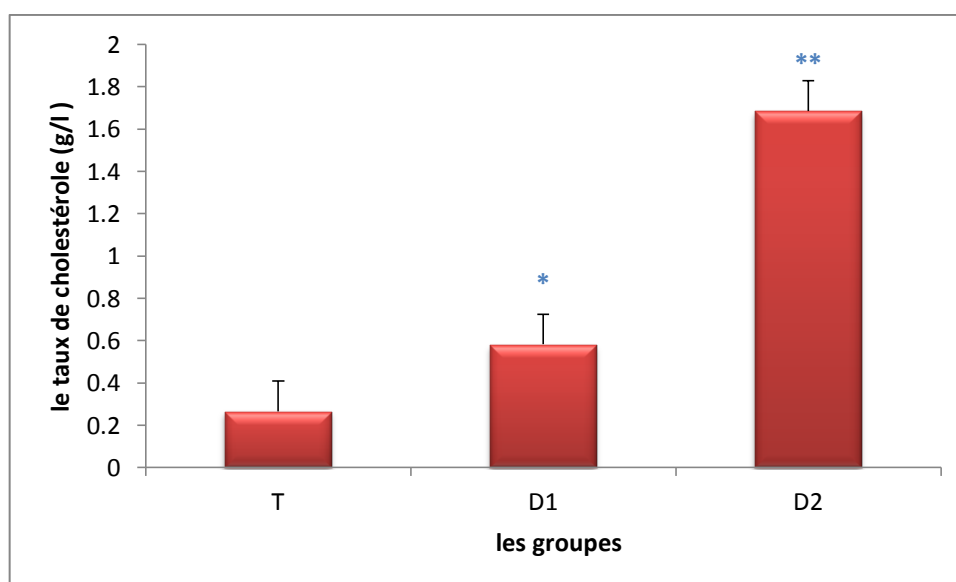


Figure 08 : La variation de concentration de cholestérol (g/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

1.1.4. La variation de protéine (g/l):

On enregistre une augmentation significative ($0,05 < p < 0,01$) de concentration de protéine chez le groupe (D1) dosée par le mercure comparant au témoin, Ainsi on observe qu'une augmentation hautement significative ($p > 0,01$) chez le groupe (D2) dosée par le mercure comparant au témoin (Tableau 11, figure 12).

Tableau 08 : la concentration de concentration de protéine

Les groupes	T	D1	D2
X±SD	60.24±0.32	69.002±0.2	72.04±0.42
		*	**

** : hautement significative, * : significative.

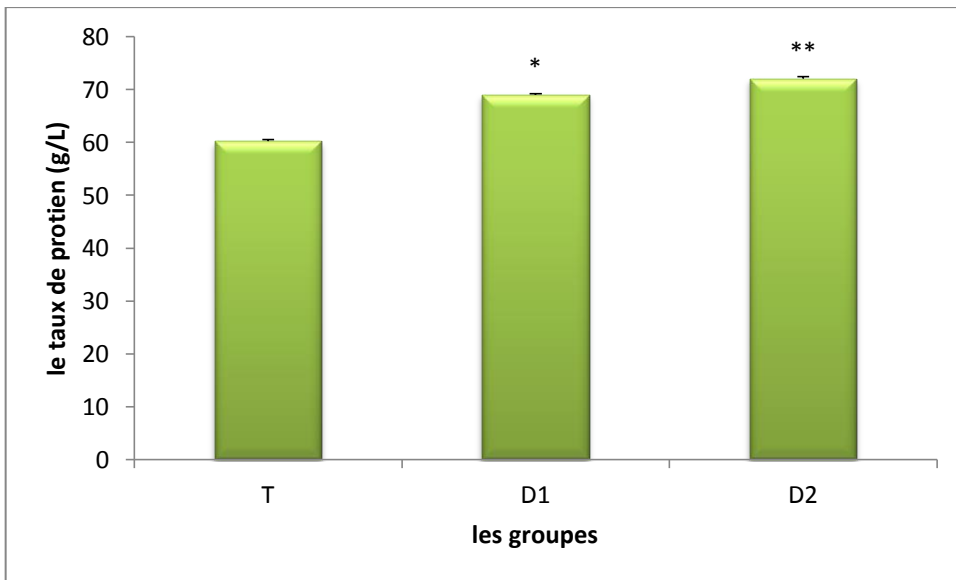


Figure 09 : variation de concentration de protéine (g/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

1.1.5. La variation le TGO (UL/L):

On constate qu'il y a une augmentation très hautement significative ($p < 0,001$) de concentration de TGO chez les lapins dosés 0.5 de Hg cl (D1) comparant au témoin, ainsi, observée augmentation significative ($0,05 < p < 0,01$) chez les lapins dosés 1 de Hg cl (D2) comparant au témoin. (Tableau 09, figure10).

Figure 09 : la concentration de concentration de TGO :

Les groupes	T	D1	D2
X±SD	35,60 ± 9,45	83,4 ± 16,9	174 ± 10,8
		***	*

*** : très significative ,* : significative.

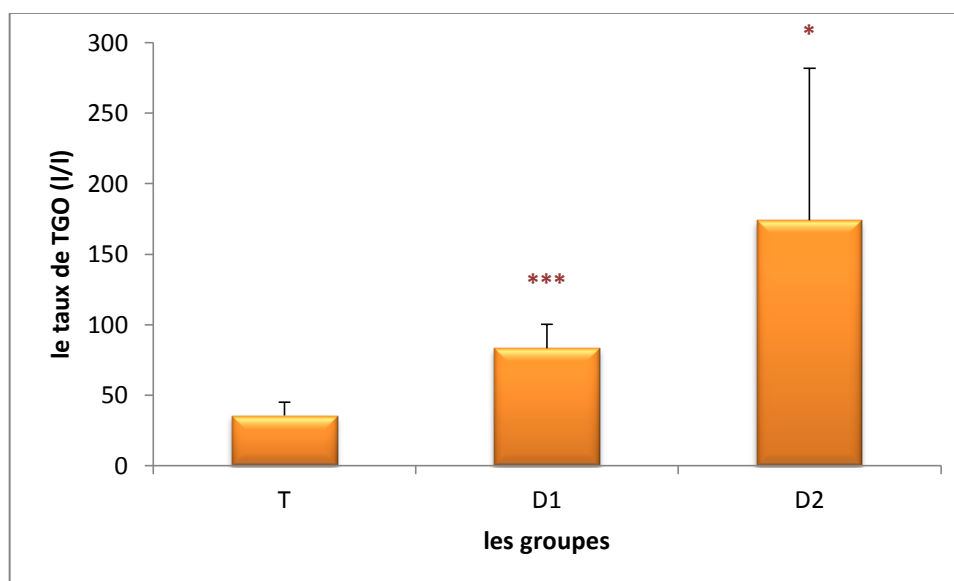


Figure 10 : La variation de concentration de TGP (UI/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

1.1.6. La variation de TGP (UI /L):

On enregistre une diminution très hautement significative ($P < 0.001$) de concentration de TGP chez les groupes D1 et D2 traitées par le mercure des comparées aux témoins. (tableaux10,figure 11)

Tableau 10 : la concentration de concentration de TGP

Les groups	T1	D1	D2
X±SD	5,34±0,29	2,66±1.09	0.76±0.08
		***	***

*** : très hautement significative

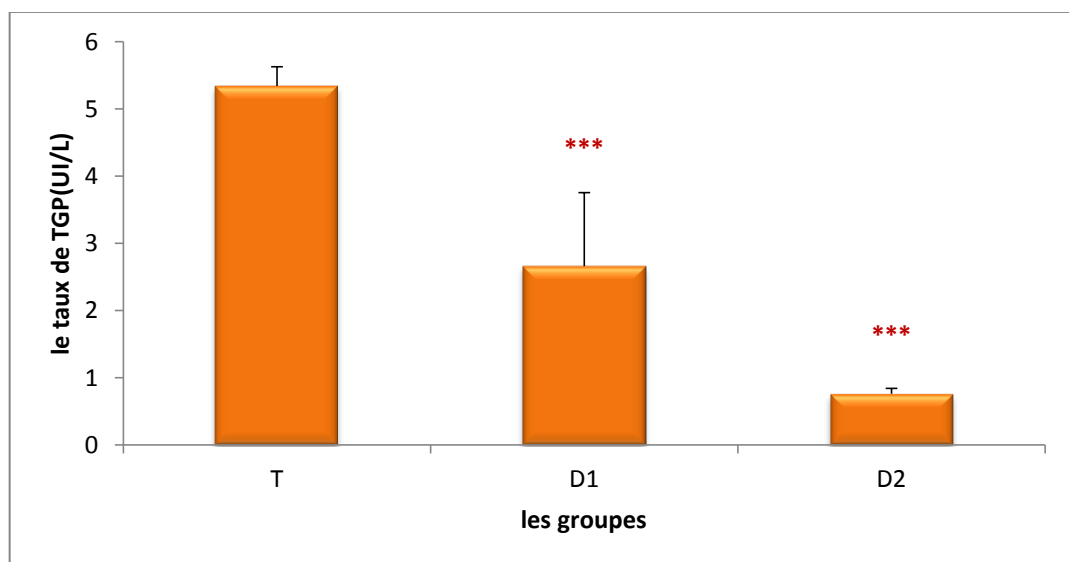


Figure11: variation de concentration de TGP (UI /L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

1.1.7. La variation de l'albumine (g /L):

Notre résultats montre qu'il y a une augmentation significative ($0,05 > p$) de concentration d'albumine chez le groupe (D1) dosé par le mercure par rapport au témoin. Par contre on n'observe une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) chez le groupe (D2) dosé par le mercure par rapport au témoin (tableaux 11, figure 12).

Figure 11 : la concentration de concentration d'albumine

Les groupes	T	D1	D2
X±SD	52.09±4 .09	57.66±1.99	64.88±3.32
		*	**

* : significative **: hautement significative.

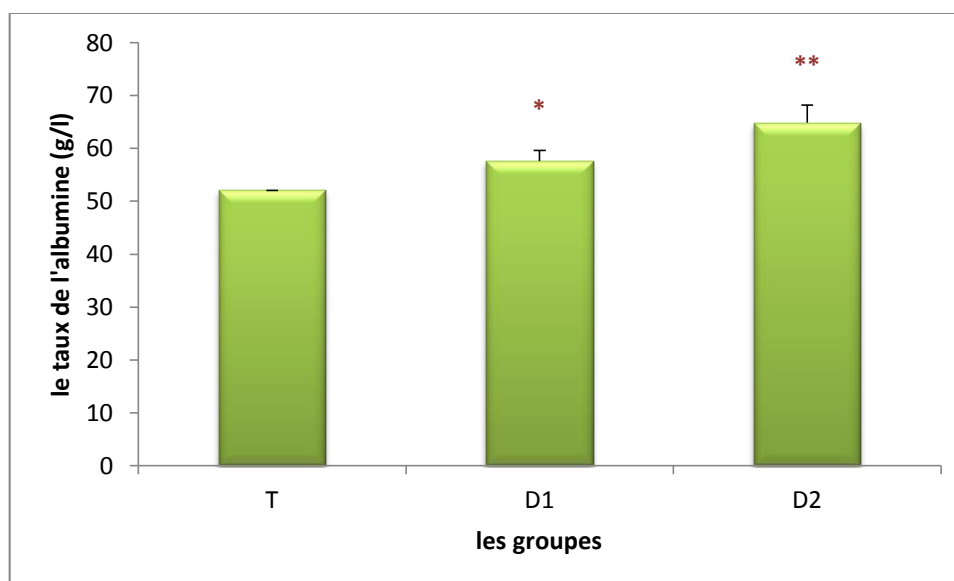


Figure 12 : variation de concentration de albumine (g /l) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

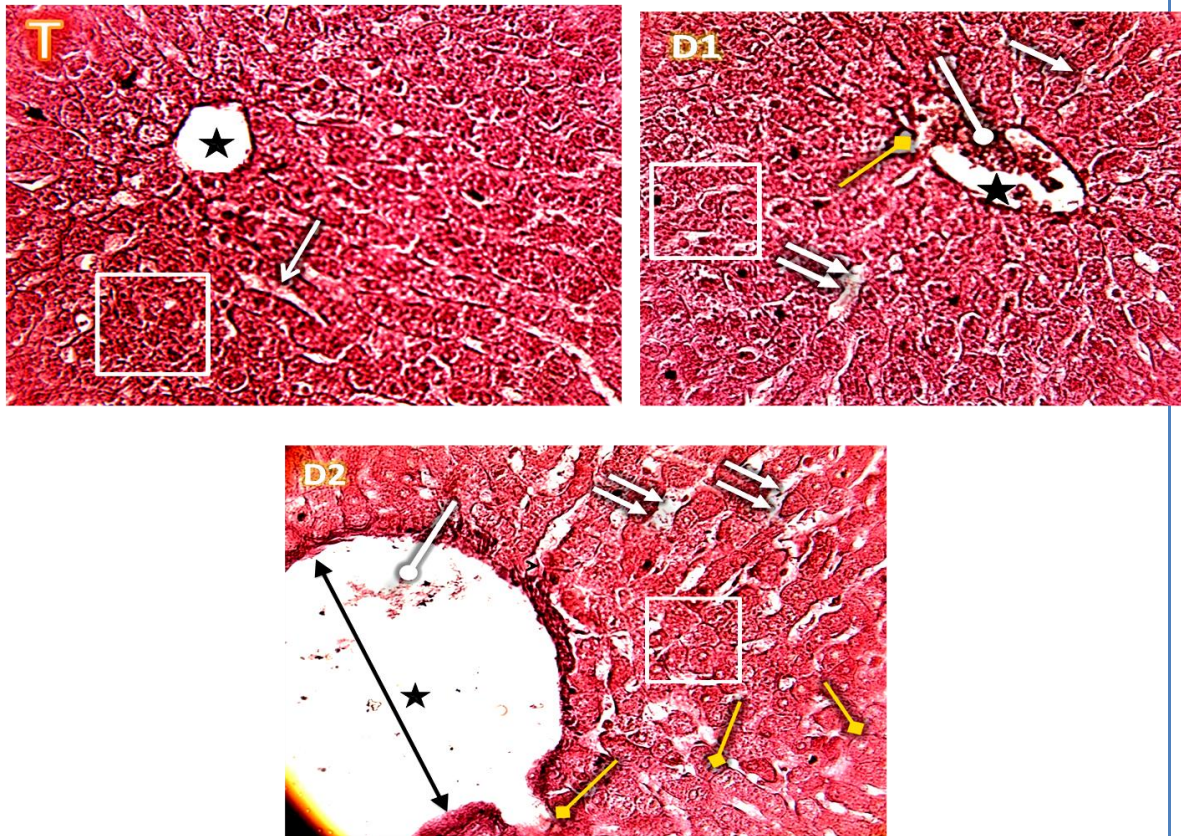
III .1-2- étude histologique du foie :

Chez le témoin T la coupe histologique réalisée sur le foie montre une architecture normale et claire, les lobules sont formés de travées d'hépatocytes (cellules hépatiques) disposées en rayons autour d'une veine centrale ou veine Centro-lobulaire, les travées sont séparées par les capillaires sinusoides à travers lesquelles circule le sang.

Les hépatocytes sont des cellules cubiques ou polyédriques à noyau vésiculeux. Il n'est pas rare de trouver des hépatocytes binucléés.

En revanche, l'observation microscopique de tissu hépatique chez le groupe traité par le mercure Hg montre que l'architecture de tissu est altérée, nécrose sévère des hépatocytes, les canaux biliaires sont nombreux et plus rapprochés. Ainsi, une dilatation notable est enregistrée au niveau des capillaires sinusoides.

A fort grossissement, l'organisation des hépatocytes en travées est altérée, les cellules perdent leur forme polyédrique et deviennent moins adhérentes à cause de la dilatation et de l'augmentation du nombre des canaux biliaires et des sinusoides, la plupart de ces derniers sont engorgés du sang. On note également la présence de cellules à noyaux normaux et autres à noyaux pycnotiques. La caryolyse se manifeste également dans certaines cellules : expansions et hémorragie de veines centrales. Une dégénérescence membranaire des hépatocytes est également enregistrée chez le groupe Hg en comparaison avec le groupe T.



Figure(07) photo microscopique des coupes histologiques du Foie de lapin témoin T est traité par Hg (D1 et D2)(X 400)

hépatocytes
 \longrightarrow Capillaire sinusoïde.
 ★ veine centrale
 \longrightarrow nécrose
 \bullet Hémorragie
 \longleftarrow expansion de Capillaire sinusoïde.
 \longleftarrow extension de la veine centrale

III. 2- Les paramètres liée aux les riens :

2.1. La Variation de créatinine (mg /l):

On enregistre une augmentation significative ($0,05 < p < 0,01$) de concentration de créatinine chez le groupe (D1) dosé par 0.5g /kg de mercure par rapport au témoin, Ainsi on observe que une augmentation hautement significative ($p > 0,01$) chez groupe (D2) dosée par 1g /kg mercure comparant au témoin. (Tableau 12 ,figure 13).

Tableau 12: la concentration de créatinine :

Les groupes	T	D1	D2
X±SD	7.10±0,52	8,94±0,52	10,02±0,32
		*	**

** : hautement significative * : significative .

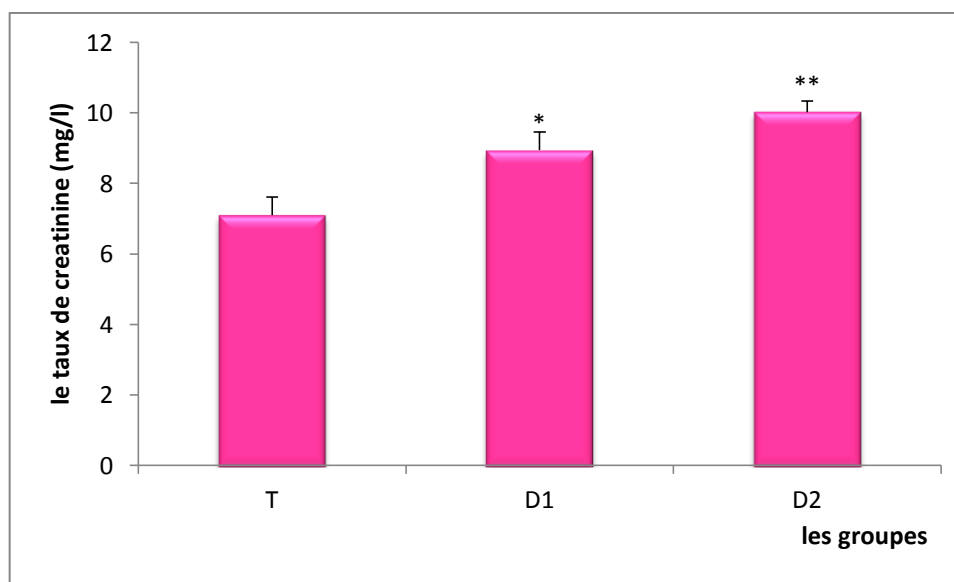


Figure13: variation de concentration de créatinine (mg /L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2).

2.2. La variation d'UREE (g/l) :

D'après les résultats que présentent dans Ce tableau, enregistre une augmentation très hautement significative ($0,05 < p < 0,01$) de concentration d'UREE chez les lapins traités par le mercure (groupe ; D1 et D2) comparés aux témoins. (Tableaux13, figure14).

Tableau13: la concentration de concentration d'UREE

Les groupes	T	D1	D2
X±SD	0.27±0.18	0.43±0.11 ***	0.53±0.15 ***

*** : très significative

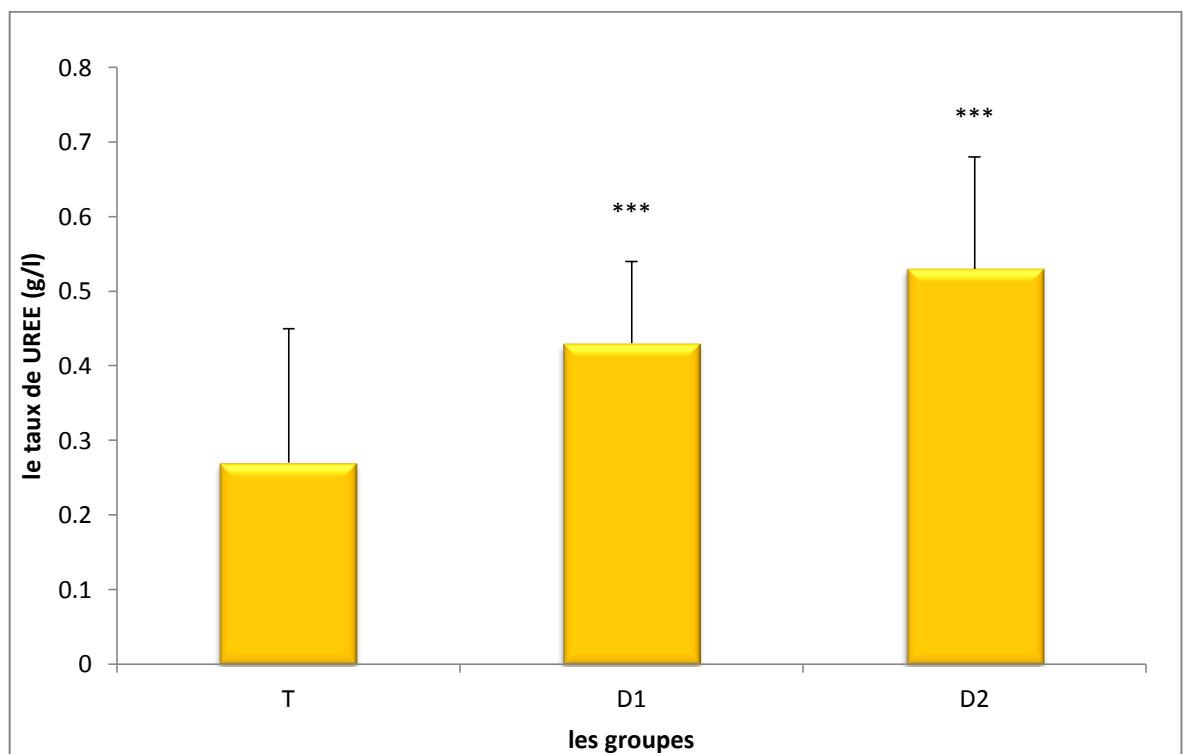


Figure14 : variation de concentration de urée (g/L) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

2.3. La variation d'acide urique (g/l):

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une diminution significative ($0,05 > p$) de concentration d'acide urique chez le groupe (D1) par rapport au témoin. Ainsi on observe qu'une diminution hautement significative ($p < 0,001$) chez le groupe (D2) par rapport au témoin. (Tableau14, figure15).

Tableau14 : la concentration de concentration d'acide urique

Les groupes	T	D1	D2
X±SD	23,40 ± 9,24	11,40 ± 6,07	1,488 ± 0,284
		*	**

** : hautement significative , * : significative .

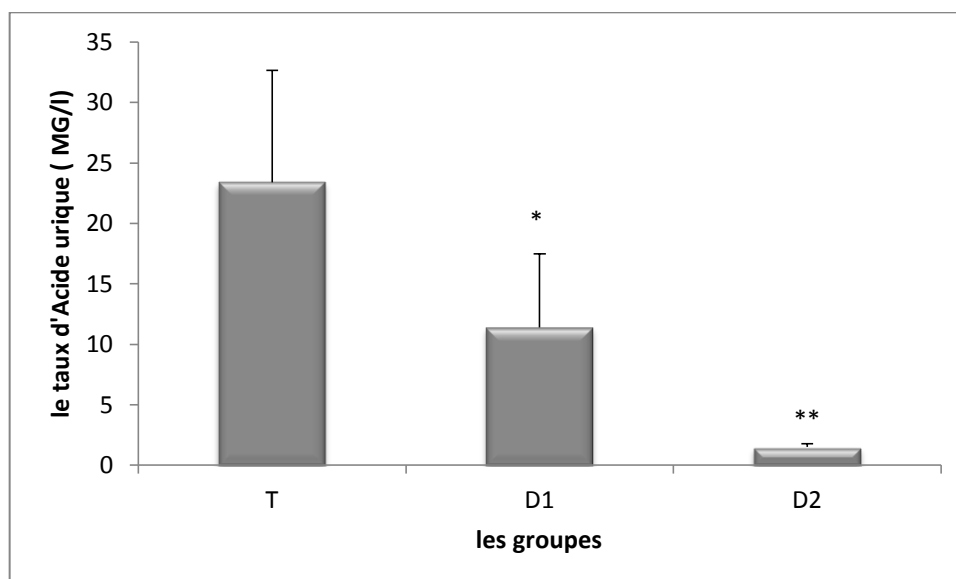


Figure15 : variation de concentration de acide urique (g/l) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

2.4. La variation de Na⁺ (Meq/l) :

Les résultats obtenus montrent une augmentation non significative de concentration de Na⁺ ($p > 0,05$) chez les lapins traités par le mercure de dose (D1) comparant aux témoins. Par contre, on n'observe qu'une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) chez les lapins traités par HCl au dose 1g/kg (D2) comparant aux témoins. (Tableau 15, figure 16).

Tableau 15 : la concentration de concentration de Na⁺

Les groupes	T	D1	D2
X±SD	138±24.4	142±30.4	159±31.5
		NS	**

** : hautement significative ,NS : non significative

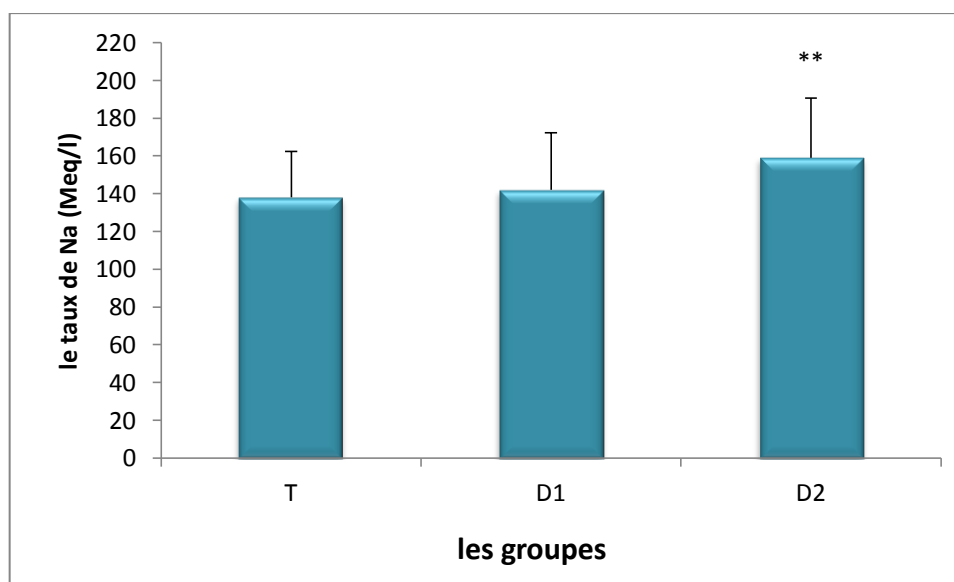


Figure16: variation de concentration de NA Meq/l) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

2.5. La variation de Cl^- (Meq/L) :

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une augmentation significative ($0,05 > p$) de concentration de Cl^- chez le groupe traité au dose 0.5g /kg de Hg cl (D1) par rapport au témoin. Ainsi, on a enregistré qu'une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) chez le groupe (D2) par rapport au témoin. (Tableau16, figure17).

Tableau16: la concentration de concentration de cl

Les groupes	T1	D1	D2
X±SD	97.3±15.25	124±21.2	165±23.74
		*	**

** : hautement significative * : significative .

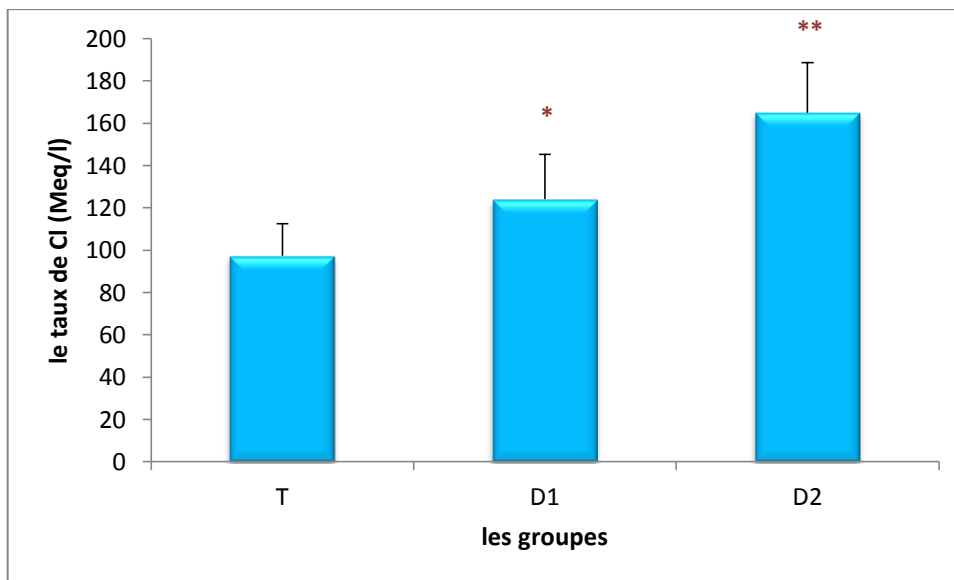


Figure17 : variation de concentration de cl (Meq /l) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1, D2)

2.6. La variation de K^+ (Meq/l):

On constate qu'il y a une augmentation très hautement significative ($p > 0.001$) de concentration de K^+ chez les lapins traités par la dose 0,5 g/kg de mercure (D1) et la dose 1 g/kg de ce métal (D2) comparés aux témoins (tableau 17, figure 18).

Tableau 17 : la concentration de concentration de K

Les groups	T1	D1	D2
X±SD	5.43±0.92	12.24±1.05 ***	22.08±3.61 ***

*** : très significative

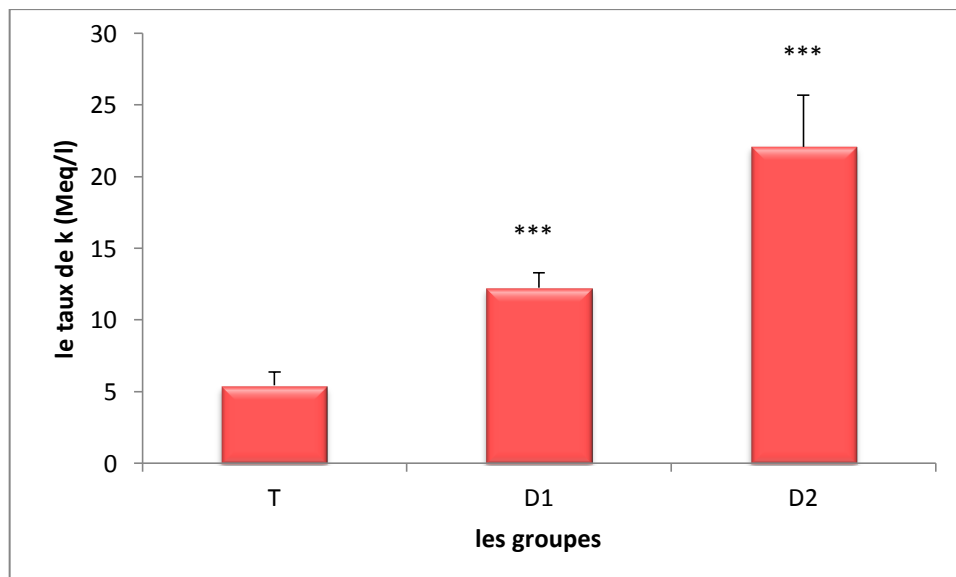


Figure 18 : variation de concentration de k (Meq/l) chez les lapins témoins (T) et traités par le mercure (D1,D2).

III. 2-2- étude histologique du rein :

La coupe histologique réalisée sur le rein du témoin T montre une architecture tissulaire normale; le cortex du rein présente les néphrons qui sont les unités fonctionnelles de base du rein. Un néphron est un tubule mince consiste en un amas de capillaires appelés glomérules, qui apparaissent comme des structures denses arrondies, entourés d'un bulbe creux, la capsule de Bowman ou capsule glomérulaire. Ensemble, la capsule de Bowman et son glomérule constituent un corpuscule rénal ().

L'observation microscopique de rein de groupe traité par le mercure (Hg) montre des modifications glomérulaire et tubulaire,

On enregistre également une dégénérescence membranaire des cellules rénales, se traduit par exfoliation de bordure en brosse de l'épithélium tubulaire et dilatation du pôle urinaire et la lumière tubulaire, ainsi, des nécrose se manifestent également dans l'épithélium tubulaire, hémorragie au tube proximal.

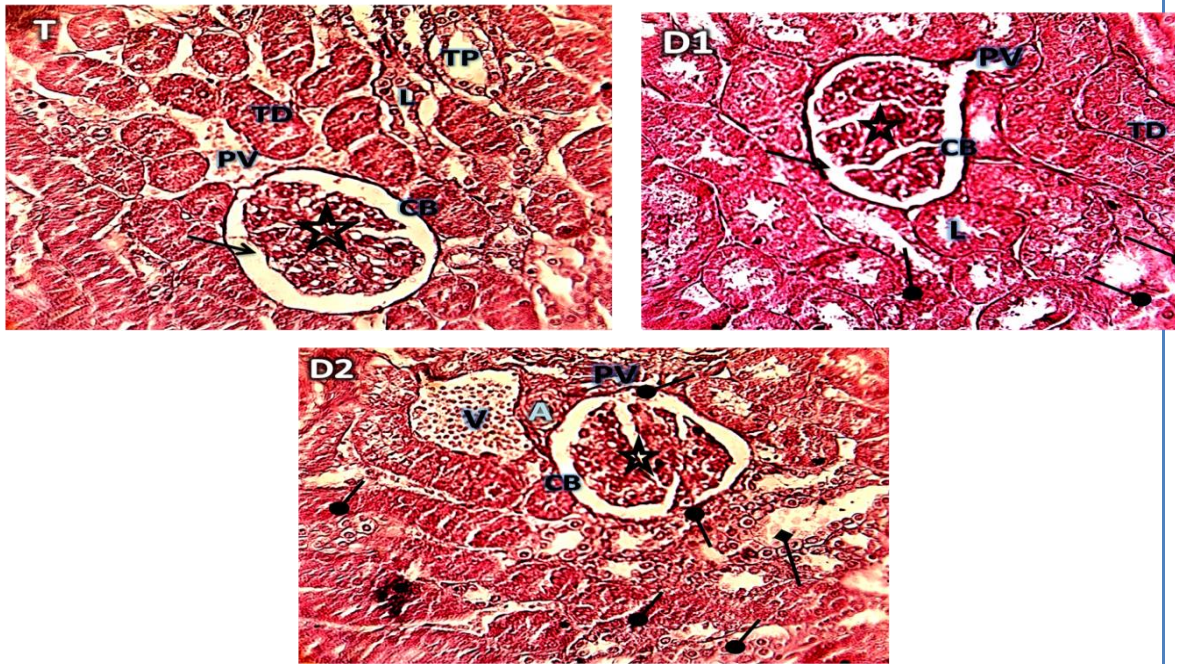


Figure (08) : photo microscopique des coupes histologiques du rein de lapin témoin T est traité par Hg. Tubules rénaux. x 400.

☆ : glomérule. ↘ Espace de Bowman. ↘ nécrose ↘ Hémorragie

TP: Tube contourné proximale ;TD: Tube contourné distal; PV: pole vasculaire V: Une veine

CB: capsule de Bowman. L.lumière A.Arteriolo efférente

IV. DISCUSSIONS :

IV-1. Les paramètres biochimie :

Chez les deux groupes traités par le Hgcl, le taux de glucose a diminué significativement en comparaison avec le témoin T dans notre expérience. La diminution est peut être à l'augmentation de son utilisation par l'organisme car il constitue la source immédiate d'énergie sous l'effet du stress, l'excrétion urinaire du glucose à cause d'un mauvais fonctionnement des glomérules et la détérioration de la fonction urinaire peut également. Constitue une autre cause de l'hypoglycémie (107). En effet, la réabsorption du glucose est également affectée, le processus se produit principalement dans la membrane de la bordure en brosse du segment contourné du tubule proximale, le glucose pénètre dans les cellules tubulaires par un système de transport actif en utilisant une protéine porteuse, qui est dépendant au sodium, le transport du glucose au niveau de la membrane bas latérale est survient par diffusion facilitée indépendant au sodium. Dans l'autre sens, si le taux de glucose excrété dépasse plus le taux réabsorbé, le rein est incapable de le résorber, et une grande quantité sera excrété dans l'urine (108). Dans le même sens, les travaux de Wei *et al.*, (2008) ont révélé que le cinabre diminue le taux de glucose, de lipides et des lipoprotéines chez les lapins traités. L'HgCl₂ induit également une hypoglycémie à 45 et 60 jours (110). En outre, Durczok *et al.*, (2002) ont démontré que l'absorption et la rétention du glucose ont été profondément affecté dans plusieurs tissus de rats exposés de façon chronique au CH₃HgCl, en confirmant l'interférence de plusieurs mécanismes complexes liés au métabolisme du mercure, ce quintaine une perturbation de taux de glucose, ainsi, la dose administrée, la durée de l'exposition et l'âge de l'individu sont également impliqués. Le mercure entraîne également une inhibition du transport du glucose(112) en revanche, des études antérieures ont prouvé que le mercure inhibe la production d'insuline qui est une hormone pancréatique importante responsable de l'hypoglycémie, les cellules responsables de la production d'insuline peuvent être endommagés ou détruits (113). L'HgCl₂ peut également augmenter la sécrétion du glucagon en provoquant l'hyperglycémie(114). D'après Sheikh *et al.*, (2011); Mohamed *et al.*, (1999) l'hyperglycémie est liée à des dommages oxydatifs au niveau cellulaire. Le stress oxydatif provoque l'auto-oxydation du glucose en induisant une hyperglycémie, ce qui peut conduire à la production d'O₂⁻ et d'autres ROS. Une autre façon d'hyperglycémie peut être due à l'amélioration de la gluconéogenèse et de la glycolyse et une diminution de l'utilisation du glucose à cause d'une production accrue d'enzymes du stress oxydatif par le mercure (108).toutefois, l'étude de Jadhav *et al.*, (2007b) a montré que l'exposition chronique

à un mélange de métaux lourds contenant du mercure pendant 90 jours par voie orale n'a aucun effet sur le taux du glucose **(109; 111; 115; 116)**

On enregistre une augmentation significative des concentration de cholestérol chez le groupe (D1) traité par le mercure comparant au témoin. Ainsi, on observe qu'une augmentation hautement significative des taux de cholestérol chez le groupe (D2) traité par le mercure comparant au témoin. ces résultats sont en accords avec ceux de Siouda et Abdennour, (2015); Joshi *et al.*, (2014a); Joshi *et al.*,.... Et on observe une différence non significative de concentration de triglycéride chez les lapins traités par le mercure des doses 01 et 02 comparant au témoin, ces résultats sont en accord avec adaan (2009) a rapporté que les niveaux de cholestérol sérique et de triglycérides ont été augmentés de manière significative chez les rats mâles adultes exposés à l'HgCl₂ pendant 15, 30, 45 ou 60 jours, respectivement. Cependant, l'étude de Maarouf *et al.*, (2008) ne présente aucune variation des taux de triglycérides, cholestérol total, HDL et LDL chez les lapins traités par l'HgCl₂ **(121)**, l'augmentation de taux de cholestérol et de triglycérides peut s'expliquer par une détérioration de l'activité hépatique provoquée par le mercure, en fait, un taux élevé de cholestérol est un signe de dommages hépato-rénal **(122)** et un taux élevé de triglycerides peut indiquer une peroxydation lipidique, récemment, un rapport prouve que le mercure et ses composés provoquent des changements métaboliques entraînant des troubles cardio-vasculaires, ce qui indique que le taux de cholestérol sanguin et de triglycérides seraient donc impliqués dans l'augmentation des risques cardio-vasculaires induits par l'Hg **(110; 117; 118; 119; 120)**

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une augmentation significative de concentration de protéine chez les lapins de groupe (D1) par rapport au témoin. Ainsi, on n'observe qu'une augmentation hautement significative chez les lapins de groupe (D2) comparant au témoin, ces résultats sont en accord avec les travaux de Wadaan, (2009); Lukačínová *et al.*, (2011); Brandão *et al.*, (2011); Joshi *et al.*, (2014a) et Joshi *et al.*, (2014b) . L'augmentation est due à une perturbation de l'intégrité membranaire de certaines cellules et de l'augmentation de l'activité hépatique. En effet, le dosage des protéines totales plasmatiques est utilisé pour apprécier le fonctionnement hépatique et rénal, la toxicité hépatique par mercure conduit une déficience de la synthèse des protéines en particulier l'albumine**(126)**. Les radicaux libres peuvent réagir avec les différents acides aminés et donc altérer la structure des protéines. Les fonctions des enzymes, les récepteurs et les protéines de transport cellulaire peuvent ainsi être modifiées. C'est donc toute la machinerie cellulaire qui peut être affectée. D'autre part, le foie manifeste des effets hépatotoxiques par mercure organique ou inorganique comme une altération et diminution de la synthèse des protéines. Des résultats similaires ont été

enregistrés par El-Demerdash (2001); Jadhav *et al.*, (2007a); Jadhav *et al.*, (2007b). D'autre part, Le mercure se déplace principalement en se liant à des protéines plasmatiques tels que l'albumine ((126). Il se fixe à des sites des liaisons des protéine Plasmatiques (groupement –SH), le mécanisme de distribution du mercure et ses composés dépend des formes diffusées dans les différents tissus (127) .En revanche, les études de Vutukuru et Basani, (2013); Lakshmi *et al.*, (2014) ont montré que l'intoxication par mercure entraîne une diminution de taux de protéines totales dans le plasma. (122; 123; 124 ; 125; 128)

On enregistre une diminution très hautement significative de concentration de TGP chez les lapins traités par le mercure des doses 01 et 02 comparées au témoin. ces résultats sont en accord avec le travail de Peixoto et Pereira, (2007) ont prouvé que la diminution de taux de TGP est de 40 % après 21 jours de l'exposition au mercure, alors que, Franciscato *et al.*, (2011) ont trouvé que la diminution est en moyenne 66.2 % , d'autre part On constate qu'il y a une augmentation très hautement significative de concentration de TGO chez les lapins traité par Hg cl (D1) comparant au témoin , ainsi, augmentation observée significative chez les lapins traité par Hg cl (D2) comparant au témoin accordé avec expérience de Sharma *et al.*, 2002; Vandenberghe l'intoxication par le mercure entraîne une augmentation significative des activités de TGO due à une nécrose hépatocellulaire, ce qui augmente la perméabilité de la membrane cellulaire, en conduisant à la libération de la transaminase dans le sang (Sharma *et al.*, 2002; Vandenberghe, 1995), d'autre par les résultats concernant les taux de transaminases montrent une diminution notable de l'activité enzymatique de TGO et de TGP chez le groupe Hg en comparaison avec le témoin. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Abdehamid, (1988); Moraes-Silva *et al.*, (2012); Oliveira *et al.*, (2014). Dans le même contexte ,les taux d'enzymes hépatiques, tels que le glutamyl-oxaloacétate-transférase (TGO ou AST) et glutamyl-pyruvate-transférase (TGP ou ALT) ont été utilisés comme marqueurs des lésions hépatiques (133)(134) . ils sont les premiers à utiliser en enzymologie pour un diagnostic lié aux lésions hépatiques (136) la diminution de l'activité enzymatique de TGP est due aux modifications chimiques qui affectent le groupement –SH de systéine, impliquées dans l'inactivation de TGP (137)Alors que, l'élévation des niveaux de TGO et TGP dans le plasma est corrélée à des dommages des tissus hépatiques parenchymateuses (138). Ces dommages hépatocellulaires affectant le foie peut entraîner des lésions cellulaires en libérant ces enzymes du cytoplasme dans le sang (Sharma *et al.*, 2005; Jagadeesan et Kavitha, 2006),en revanche, les études de Nwokocha *et al.*, (2010); Jagadeesan *et al.*, (2006); Anjum et Shakoori, (1994); Sastry et Sharma, (2000); Kumar *et al.*, (2005); Joshi *et al.*, (2014b) et Siouda et Abdennour, (2015); Flora *et al.*, (1994) ont montré que l'administration de chlorure

de mercure entraîne une augmentation de taux des transaminases chez les animaux. **(129 ;131 ;132 ;134 ;135 ;130)**

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une augmentation significative de concentration d'albumine chez le groupe(D1) dosé par le mercure par rapport au témoin. Par contre on n'observe qu'une augmentation hautement significative chez le groupe (D2) dosé par le mercure par rapport au témoin ; l'augmentation de la concentration de la bilirubine est logique vue à la présence d'une lésion hépatique. Par ailleurs, le taux sanguin d'albumine, le principal transporteur de la bilirubine, baisse lors de certaines maladies du foie ou des reins témoigne de la présence d'une grande quantité de la bilirubine libre dans le sang. Rana et al., (1996) ont montré que l'élévation sérique de la bilirubine totale est un indicateur important des maladies et induit une hyper bilirubinémie, et l'élévation de la bilirubine directe signale les maladies hépatiques. En revanche, les résultats obtenus montrent qu'il existe une amélioration des paramètres précédents chez les rats traités à l'huile d'argan et le sélénium. 70

Sont constaté aussi une réduction de la concentration des protéines dans le sérum et d'albumine chez les rats traités par le mercure comparativement au témoin **(145; 146)**.

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une augmentation très significative de concentration de l'urée chez les lapins de groupe (D1) et de groupe (D2) par rapport au témoin. Ainsi, on n'observe qu'une augmentation hautement significative de concentration de la créatinine chez les lapins de groupes(D1) et groupes (D2) comparant au témoin, cette élévation est due à une insuffisance rénale, d'après Edelstein, (2008) l'élévation de taux de l'urée et de la créatinine sérique peut être considérée comme de bons marqueurs de l'insuffisance rénale. Donc, le dosage de l'urée et de la créatinine dans le sang permettent d'apprécier facilement la fonction de rein. Ainsi, l'urée provient du métabolisme habituel des protéines et est excrété dans les urines, l'augmentation de taux de l'urée indique des lésions glomérulaires provoqués par le catabolisme protéiques et la conversion de l'ammoniaque en urée résultant de l'augmentation de la synthèse de l'arginase; enzyme impliquée dans la production de l'urée **(147)(148)**. Des études antérieures ont montré une augmentation significative de taux plasmatique de l'urée et de la créatinine chez les humains et les modèles animaux exposés au mercure organique et inorganique**(149)**. Dans le même sens, les études de Brandão *et al.*, (2011); Kyle *et al.*, (1983); Jadhav *et al.*, (2007b); Mesquita *et al.*, (2016) ont montré que l'HgCl₂ provoque une augmentation du taux de l'urée et de créatinine. D'après Franciscato *et al.*, (2011) le mercure a provoqué une élévation de taux de l'urée et de créatinine en moyenne de 240 % et 278 % respectivement**(151)(152)** ont expliqué cette élévation par la présence des dommages rénales aiguës et persistantes, et des atteintes

glomérulaires confirmant ainsi la sensibilité des reins à l'exposition au mercure. Selon WHO, (1991) la présence des perturbations fonctionnelles rénales dues à l'exposition au mercure peut entraîner une anurie. Et survient également de l'accélération du catabolisme des protéines, car le mercure provoque le stress oxydatif **(150; 153)**.

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une diminution significative de concentration d'acide urique chez le groupe (D1) par rapport au témoin. ainsi on observe qu'une diminution hautement significative chez le groupe(D2) par rapport au témoin. Notre étude et confirme l'expérience Deepmala *et al.*, 2013 de chez les rats traités au mercure associé au sélénium provoqué une diminution de la concentration l'acide urique, ceci est la cause de l'effet du sélénium qui protège le rein contre l'effet néfaste de mercure ou il augmente les processus de défense cellulaire vis-à-vis les effets cytotoxiques du stress oxydant induit par le mercure et réduise la production des radicaux libres **(154)**, l'augmentation de la concentration sérique de la créatinine, de l'urée et de l'acide urique chez les lapins traitées au mercure par rapport aux témoins (Joshi *et al.*,2010). L'augmentation des taux sériques en de l'urée et de la créatinine chez les rats contaminés au mercure est considérée comme un biomarqueur de la dysfonction rénale et les dommages rénaux provoqué par ce métal **(153)**. Urée et la créatinine ce sont des paramètres essentiels pour évaluer la fonction rénale et la filtration glomérulaire**(154)**.De plus, L'augmentation de la concentration plasmatique de l'acide urique dans notre étude peut expliquer par la dégradation intense du matériel génétique (ADN et ARN) **(155)**

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une augmentation de concentration de Chlore, potassium, sodium chez les deux groupes traits par rapport au témoin

On constate qu'il y a une hyperkaliémie, hyper chlorémie, hyper natrémie chez les lapins ;Si la filtration glomérulaire est-elle diminuée et la réabsorption tubulaire du sodium augmentée, parallèlement, la déshydratation provoque une hyper- natrémie chez les animaux. Cette situation serait à l'origine d'un mouvement d'eau depuis la cellule vers le secteur extracellulaire, visant à rétablir l'équilibre existant entre les deux compartiments.. D'autre coté une dénutrition seule ou déshydratation seule provoque une hypokaliémie peut être liée à une carence d'apport en potassium, ou un transfert exagéré du compartiment extracellulaire vers le compartiment intracellulaire oueds pertes digestive et rénale .une carence hydrique lié à une carence alimentaire entraine une hyperkaliémie peut être due à une perte hydrique lors de déshydratation sans perte de k⁺ .L'étude de H. Scholz (1992) suggère q' un mécanisme serait basé sur le fait que la libération de rénine est stimulée par les changements des mouvements des électrolytes au niveau rénal, associés une balance sodique, balance potassique négative qui surviennent au cours de la privation hydrique**(156)**

IV.2. Discussion d'histologie :

Chez les lapins mâles, le traitement par mercure pendant quatre semaines provoque des Modifications pondérales et tissulaire ce résultat est en accord avec celui de Franciscato *et al.*, (2011) ont montré qu'après une exposition à l'HgCl₂, la concentration du mercure dans le foie, les reins est significativement élevée, De plus, l'étude de Woggon *et al.*, (1984) a prouvé que le méthylmercure induit une augmentation du poids relatif du foie et du rein, cette augmentation est due à l'accumulation du mercure dans les tissus (157) Cependant, l'étude de Jonker *et al.*, (1993) a montré que le poids du foie a augmenté de façon significative chez les souris traité par l'HgCl₂ pendant sept semaines. Toutefois, aucun changement histopathologique n'a été observée (158). En revanche, une étude récentes a prouvé que la toxicité subaiguë par l'HgCl₂ provoque une diminution du poids corporel avec une accumulation importante de mercure dans le foie et les reins (159). Selon les résultats obtenus par spectrophotomètre d'absorption atomique, les reins reçoivent la plus grande quantité de mercure inorganique. Cela peut être dû à l'affinité des ions mercuriques pour les groupements thiol (-SH), ce qui provoque leur accumulation dans les reins (160). La pénétration de mercure inorganique à travers la membrane glomérulaire se produit par des mécanismes de diffusion active et passive(161). Au niveau cellulaire, le mercure favorise l'oxydation de cellules rénales et perturbe la fonction mitochondriale, la production accrue de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par les mitochondries rénales provoque à son tour des lésions rénales et conduit à une anurie (162).

D'autre part, l'accumulation du mercure dans le foie et le rein induit la synthèse de la métallo thionine qui est une protéine cytoplasmique riche en soufre et peut fixer fortement le mercure, elle joue donc un rôle dans la détoxification en empêchant le mercure de se lier au composants cellulaires (163) En effet, lorsque les sites de fixation de métallothionine atteignent le niveau de saturation, la toxicité par l'Hg devient intense(164), elle entraîne la nécrose cellulaire de rein (165), le dysfonctionnement glomérulaire (167) et des dommages aux tubules proximaux (168)



CONCLUSION
ET PERSPECTIVE



Conclusion et perspective :

Le mercure est un métal lourd largement répandu dans le monde et dont l'impact sur la santé humaine est préoccupant. , il est particulièrement incluse dans le enquêtes en raison de sa toxicité élevée. Cet élément est classé comme l'un des métaux les plus toxiques, qui sont introduites dans le milieu naturel par des interférences. Ce métal est couramment utilisé tout en ignorant son potentiel toxique. L'objectif de cette étude est la confirmation des troubles hépatiques et rénales induites par l'exposition chronique au mercure Hydrargyrisme. L'étude expérimentale a été réalisée sur 15 lapins mâles domestiques *Cuniculus lepus* , du genre répartis en trois groupes de 5 lapins chacun; le groupe (1) a servi comme un témoin, le groupe (2) est traité au mercure 0.5g/kg, le groupe (3) est traité au mercure 1g/kg , pendant 15 jour par gavage lapins sont nourris trois fois par jour. Les paramètres biochimiques de plasma et les coupes histologiques rénales et hépatiques ont été évalués. Les résultats obtenus montrent un déséquilibre dans le paramètre biochimique : augmentation de Triglycéride , cholestérol ,protéine ,TGO, l'albumine, créatinine ,d'UREE , NA^+ , CL^- , NA^+ .ou diminution de glucose ,TGP et d 'acide urique chez le groupe traité par le mercure comparativement au témoin. Ainsi des atteint de fonction hépatique et rénal dans les coupes histologique chez le groupe traité par l'Hg comparé au témoin. En conclusion, les résultats montrent que le mercure administré d'une façon chronique provoque des perturbations au niveau rénal glomérulopathie et au niveau hépatique nécrose des hépatocytes

Une détoxification adéquat du mercure peut demander deux à trois ans ou plus, selon la charge globale de l'organisme et l'état de sante

Notre organisme est mené d'un système de défense endogène composé d'acides aminés, d'enzymes, de substances antioxydants..., capable d'éliminer les composés mercuriels quelque soit leur forme chimique Il serait judicieux de compléter cette recherche par une étude approfondie s'intéressant aux mécanismes de défense radicalaire par le dosage de marqueurs du stress oxydatif le glutathion (rapport GSH/GSSG),sélénium, zinc, manganèse..., les vitamines E et C ,acide alpha -lipoïde et bio flavonoïde(silymarine)



LES RÉFÉRENCES



Les références

- 01. Nogueira, C., Soares, F., Naximento, P., Muller, D.A., & Rocha, J. (2003).** 2,3-Dimercaptopropane -1-sulfonic acid and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid increase mercury and dehydratase. *Toxicol* , 184 , 85-95.
- 02. CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer. (2006).** Évaluation des risques de cancérogénicité pour l'Homme. Dérivés inorganiques et organiques du plomb, 87 , 5-12.
- 03. PNUE (Programme des Nations Unies pour l'Environnement) - Substances chimiques.** Evaluation mondiale du mercure. Genève, Suisse (2002). Of heavy metals in fish of the Sepetiba and Ilha Grande Bays, Rio de Janeiro, Brazil. *EnvironRes*, 89, 171-179.
- 04. ISBN. (2008).** Ministère de la Santé. Le mercure et la santé humaine. Original: octobre (2004). Sa Majesté la reine du Chef du Canada.
- 05. Agrwal, R., Behari, J. (2007).** Effect of selenium pretreatment in chronic mercury intoxication in rats, 79, 306-10.
- 06. Deepmala, J., Deepak, M., Srivastav ,S., Sangeeta, S., Kumar, S.A., & Kumar, S. (2013).** Protective effect of combined therapy with dithiothreitol, zinc and selenium protects acute mercury induced oxidative injury in rats. *J Trace Elem Med Biol*, 27(3) , 249-56.
- 07. Grosman, M., Jean, J., & Jacques Melet, J. (2011).** Toxicité du Mercure: Le mercure des amalgames dentaires: Quels risques pour la santé et l'environnement? Quels enjeux financiers? 1ère partie.
- 08. Abranko, L., Jokai, Z., Fodor, P. (2005).** Investigation of the species-specific degradation behaviour of methylmercury and ethylmercury under microwave irradiation. *Anal. Bioanal. Chem.* 383 (3) , 448-453.
- 09. AFSSA. (2004).** Méthylmercure et consommation de poissons, effets-VTRs-impact. Rapport établi à FSSA, groupement d'études en toxicologie, Grenoble, Franc.
- 10. Benoit, J. M., Gilmour, C. C., & Mason, R. P. (2001) .**The influence of sulfide on solid-phase mercury bioavailability for methylation by pure cultures of *Desulfobulbus propionicus* (1pr3). *Environmental Scienc & Technology*, Vol. 35, No. 1 (P. 127-132).

11. **Necib, Y., Bahi, A., Zerizer, S., cherif, A., & Boulakoud, M.S. (2013).** Effect of olive oil (*oleaeuropea .L*) on kidney function impairment and oxidative stress induced by mercuricchloride in rats. *Am J of Biochem and Biotech*, 9 (4), P 144-148.
12. **Hoffman, D.J., Spalding, M.G., Frederick, P.C. (2005).** Subchronic effects of methylmercury on plasma and organ biochemistries in great egret nestlings. *Environ Toxicol Chem*,24(12) , P 30,78-84.
13. **biester, H., Muller, G., & Scholer, H.F. (2001).** Binding and mobility of mercury in soils contaminated by emissions from chlor-alkali plants. *The science of the total environnement*, P 284.
14. **Pirrone, N., Mason, R. (2009).** Mercury Fate and Transport in the Global Atmosphere .Springer.
15. **Mason, R. (2008).** Mercuy Emissions from Natural Sources and their Importance in the Global.
16. **Garcia Fernandez, R., Montes Bayon, M., Garcia Alonso J. I., & Sanz-Medel, A. (2000).** Comparison of different derivatization approaches for mercury speciation in biological tissues by gas chromatography/inductively coupled plasma mass spectrometry. *J. Mass Spectrom*, 35 (5) ,639-646.
17. **Shafawi, A., Ebdon, L., Foulkes, M., Stockwell, P., & Corns, W. (1999).** Determination of total mercury in hydrocarbons and natural gas condensate by atomic fluorescence spectrometry. *Analyst* , 124-185.
18. **Van Loon, J .C., Alcock ,L.R., Pinchin, W.H., & French, J.B. (1986).** Inductively coupled plasma-source mass spectrometry: new element isotope-specific mass spectrometry detector for chromatography. *Spectrosc. Lett.* 19, 1125–1135.
19. **Lockhart, L, Evans, M. (2000).** Mercury in fish from stock surveys of lakes in the western Northwest Territories: Investigations into the factors affecting mercury levels, *Synopsis of Research Conducted Under the 1999/2000 Northern Contaminants Program*, 76 , 181-190.
20. **Guédron, S. (2008).** Impact de l'exploitation minière en Guyane française sur les flux de mercure vers les écosystèmes aquatiques. Thèse de doctorat, P. 322.
21. **Varekamp, J.C., & Buseck, P.R. (1986).** Global mercury flux from volcanic and geothermal sources. *Appl. Geochem.*,1 ,65-73.

22. **NRC** ; Toxicological effects of methylmercury, National Academy Press, Washington, DC. (2000).
23. **Driscoll, C., Han, Y., Chen, C., Evers, D., Fallon Lambert, K., & Holsen, T. (2007)**. BioScience. Mercury Contamination in Forest and Freshwater Ecosystems in the Northeastern United States, 57, 17-28.
24. **OMS (Organisations Mondial de la Santé)**. (2017). Mercure et santé ; Aide-mémoire N°361.
25. **Lauwerys, R., Haufroid, V., Hoet, P., & Lison, D. (2007)**. Mercure. In : Toxicologie industrielle et intoxication professionnelle. Paris : Elsevier Masson. 309-63.
26. Ferrari ,C.P, Dommergue, A., Veysseyre ,A., Planchon, F., Boutron, C.F. (2017).Mercury speciation in the French seasonal snow cover (9eme Édition de la Pharmacopée Européenne).
27. **Loseto, L., Lean, R., & Siciliano ,D.(2004)**. Snowmelt sources of methylmercury to higharctic ecosystems. Environ Sci Technol ,38 ; P: 3004-3010.
28. **Bensefat-Colas, L., Andujan, P., & Descathar, A. (2011)**. Intoxication au mercure. Rev MedInter,32(7) ,416-42.
29. **Oehme, F. (1972)**. Mechanisms of heavy metal toxicities. *Clin Toxicol*, 5 ,151-62.
30. **Altunkaynak ,M., Akgül ,N., Yahyazadeh, A., Altunkaynak, B., Türkmen, A., Akgü ,M., Aksak, S. ,& Ünal, B. (2015)**. A stereological and histopathological study of the effects of exposure of male rat testes to mercury vapor. *Biotech Histochem*, 90(7) , 529-34.
31. **Wright J., Tschopp J., Jatton J. (1980)** Engel – Biochemical Journal.biochemj.org.Abstract The binding of pure dimers, trimers and tetramers of randomly cross-linked non- immune rabbit immunoglobulin G to the first component and subcomponent of the complement system, C1 and C1q respectively, was studied. These oligomers possessed.52(3) ; P :224-46.
32. **Mitchell, A., & Fleisher, MD. (2001)**. Le mercure: un tueur du 21eme siècle, Nutranews: Science, Nutrition, Prevention, et Sante. 2eme partie.
33. **Sener, G., Sehirli, O., Tozan, A., Velioglu-Ovunç A., Gedik, N., & Omurtag, G.Z. (2007)**. Ginkgo biloba extract protects against mercury(II)-induced oxidative tissue damage in rats. Food. Chem. Toxicol, 45 , 543-550.

34. Morel, F., Kraepiel, A., & Amyot, M. (1998). The chemical cycle and bioaccumulation of mercury. *Annu. Rev. Ecol. Syst.*, 29, 543-566.
35. Clarkson, T.W., Vyas, J.B., & Ballatori N. (2007). Mechanisms of mercury disposition in the body. *Am. J. Ind. Med.*, 50 (10), 757-764.
36. Falter, R. (1999) Experimental study on the unintentional abiotic methylation of inorganic mercury during analysis: Part 1: Localisation of the compounds effecting the abiotic mercury methylation. *Chemosphere*, 39 (7), 1051-1073.
37. Abdennour, C., Boulakoud, M., Khelili, K., Tigha, N., Khan, L., & Bellil T. (2001). Mercury intoxication in workers: effects on reproductive parameters = intoxication professionnelle au mercure: effets sur les paramètres de reproduction. *L' eurobiologiste*, 35, 23-5.
38. Aduayom, I., Campbell, P., Denizeau, F., & Jumarie, C. (2003). Different transport mechanisms for cadmium and mercury in Caco-2 cells: inhibition of Cd uptake by Hg without evidence for reciprocal effects. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 189, 56-67.
39. Jarosław, C., Mirosława, S., Kime, E., Socha, M., & Epler, P. (2001). The influence of mercury on computer analyzed sperm motility of common carp, *Cyprinus carpio* L, in vitro. *Arch Pol Fish*, 9 (1), 51-60.
40. Cercy, S., & Wankmuller, M. (2008). Cognitive dysfunction associated with elemental mercury ingestion and inhalation: a case study. *Appl. Neuropsychol.*, 15, 79-91.
41. Clarkson, T. (2002). The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect.* 110 (1), 11-23.
42. Chen, H., Davidson, T., Singleton, S., & Garrick, M. (2005). Costa M Nickel decreases cellular iron level and converts cytosolic aconitase to iron regulated protein 1. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 206, 275-287.
43. Kerper, L., Mokrzan, E., Clarkson, T., & Ballatori, N. (2014). Methylmercury efflux from brain capillary endothelial cells is modulated by intracellular glutathione but not ATP. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 141, 526-31.
44. Bakir, F., Damluji, S., Amin-Zaki, L., Murtadha, M., Khalidi, A., & Rawi, N. (1996). Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, 181, 230-41.
45. Jean Jacques, M. (2000). Toxicité du mercure. L'Espagne.

46. Joshi, D., Mittal, D., Shrivastav, S., Shukla, S., & Srivastav, A. (2011). Combined effect of N acetyl cysteine, zinc, and selenium against chronic dimethylmercury-induced oxidative.
47. Cadet, J., Delatour, T., Douki, T., Gasparutto, D., Pouget, J., Ravanat, J.L., & Sanvaigo. (1999). Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutat. P* : 424, 9-21. stress: a biochemical and histopathological approach , 61 , 558-67.
48. Thomas, W., & Clarkson, M. (2014), *The Toxicology of Mercury-Current Exposures and Clinical Manifestations* , 349 ,18.
49. Karmakar, R., Bhattacharya, R., Chatterjee, M. (2000). Biochemical, haematological and histopathological study in relation to time-related cadmium induced hepatotoxicity in mice. *Biomet*, 13 , 231-239.
50. Olivieri, G., Brack, C., Muller-Spahn, F., Stahelin, H.B., Herrmann, M., & Renard, P (2000). Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem*, 74 (1) , 231-6.
51. Kim, S., Johnson, V., & Sharma ,R. (2003). Oral exposure to inorganic mercury alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in BALB/c mice. *Arch Toxicol*, 77 ,613-20.
- 52- Matthes, F. T., Kirschner, R., Yom M. D., & Brennan J.C.(1958). Acute poisoning associated with inhalation of mercury vapor. report of four cases: *Pediatrics*, 22, 675-88.
- 53- Taueg, C., Sanfilippo, D.J., Rowens, B., Szejda, J., & Hesse, J.L. (1992). Acute and chronic poisoning from residential exposures to elemental mercury. Michigan: *J Toxicol Clin Toxicol*, 30(1), 63–67.
- 54- Gleason, D. F., Street, J. P., & Kahn, K. A. (1956). *J. Lab. clin. Med.*, 48-810.
- 55- Murphy, L. S., Guillard, R. R. L. & Gavis, J.(1982). In G. F. Mayer (Ed.), *Ecological Stress and the New York Bight: Science and Management*, (Proceedings of a Symposium on the Ecological Effects of Environmental Stress, 1979) (pp. 401–412). Columbia, S.C: Estuarine Res. Fed.

56-Lieutenant Philip Troen, M.C., A.U.S., Lieutenant Seymour A. Kaufman, M.C., U.S.A . & Kermit H. Katz, M.D. Mercuric Bichloride Poisoning.(March 29, 1951) .N Engl J Med 1951; 244:459-463.DOI: 10.1056/NEJM19510329244130.

57-Grant ,W.M. (1986) .Toxicology of the Eye.(3rd ed) .Springfield,111 :Charles C .Thomas.

58-Livardjani, F., Ledig, M., Kopp, P., Dahlet, M., Leroy, M., & Jaeger, A. (1991). Lung and blood superoxide dismutase activity in mercury vapor exposed rats: effect of N-acetylcysteine treatment. *Toxicology* , 66, 289–295.

59-Ashe, W.F., Largent, E.H., Dutra, F.F., Hubbard, D.M., & Blackstone, M. (1953). Behavior of mercury in the animal organism following inhalation. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med*, 7, 19-43.

60-Hunter, D., Bomford. RR., Russell, DS.(1940). Poisoning by methyl mercury compounds. *Quart J Med*, 9(3), 193–213.

61-Zalups, R.K. (1997). Reductions in renal mass and the nephropathy induced by mercury : *Toxicol Appl Pharmacol.*,143, 366–379.

62- Kawada, J., Nishida, M., Yoshimura, Y., & Mitani, K. (1980). Effects of organic and inorganic mercurials on thyroidal functions. *J. Pharmacobiodyn* ,3, 149-159.

63-Kostial, K., Kello, D., Jugo, S., Rabar, I. & Maljkovii, T. (1978). *Enoir. Hlth Perspect* , 25(1).

64.Institut National de l'Environnement Industriel et des risques (INERIS-DRC-10-109974-00926A Version N°4-septembre 2010.

65. Media Relations Associate Kathi McMullin, Media Relations Assistant. (July 11, 2000). Contacts: Bob Ludwig.

66. Mozaffarian, D., Lefevre, M., Toner, C.D., Colombo, J., Cunnane, S.C, Holden, J.M., Klurfeld, D.M., Morris, M.C., & Whelan, J. (2009) .Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids: *J. Nutr*, 139, 804–819.

67.Gardner, R.M., Nyland, J.F., Silva, I.A., Ventura, A.M., de Souza, J.M., & Silbergeld, E.K. (2010 May). Mercury exposure, serum antinuclear/antinucleolar antibodies, and serum cytokine levels in mining populations in Amazonian Brazil: a cross-sectional study, 110(4), 345-54. doi: 10.1016/j.envres.2010.02.001. Epub 2010 Feb 21.

68. Albers, J.W., Kallenbach, L.R., Fine, L.J., Langolf, G.D., Wolfe, R.A., Donofrio, P.D et al. (1988) .Neurological abnormalities associated with remote occupational elemental mercury exposure. *Ann Neurol*, 24:651-9.
69. Bidstrup, P. L., Bonnell, J. A., Harvey, D. G., & Locket, S. (1951). *Ibid.*, 2, 856.
70. Chapman, L.J., Sauter, S.L., Henning, R.A, Dodson, V.N, Reddan, W.G., & Matthews, C.G. (1990). Differences in frequency of finger tremor in otherwise asymptomatic mercury workers. *Br J ,Ind Med* , 47:838-43.
71. Smith, R.G., Vorwald, A.J, .& Patel L.S. (1970). Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine. *Am Ind Hyg Assoc J*, 31, 687-700.
72. Fawer, R.F., DeRibaupierre, Y., & Guillemin M. (1983). Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *Br J Ind Med*, 40, 204-208.
73. Piikivi, L., & Hannien, H. (1989). Subjective symptoms and psychological performance of chloralkali workers. *Scand J Work Environ Health*, 15(1), 69-74.
74. Danziger, S.J., & Possick P.A. (1973). Metallic mercury exposure in scientific glassware manufacturing plants. *J Occup Med*, 15, 15-20.
75. Tubbs, R., Gordon, D., & Gephart, N. (1982). Membranous glomerulonephritis associated with industrial mercury exposure-study of pathogenic mechanisms. *Am J Clin Pathol*, 77, 409-413.
76. Warkany, J., & Hubbard D.M. (1953). Acrodynia and mercury. *J Pediat*, 42, 365-386.
77. Brown, I.A. (1954). Chronic mercurialism: A cause of the clinical syndrome of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol Psychiatry*, 72, 674-681.
78. Amin-Zaki, L., Elhassani, S., Majeed, M.A., Clarkson, T.W. , Doherty, R.A, Greenwood, M.(1974).Intrauterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics*, 54,587–595.
79. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA)Saisine n° 2006-SA-0003 Saisines liées : 2002-SA-0014 et 2003-SA-0380.
80. Charleston, J.S., Body, R.L., Bolender, R.P., Mottet N.K., Vahter M.E & Burbacher T.M. (1996) . Changes in the number of astrocytes and microglia in the thalamus of the monkeys *Macaca fascicularis* following long-term subclinical methylmercury exposure. *Neurotoxicol*, 17(1), 127-138.

- 81. Fitzhugh O.G., Nelson A.A., Laug E.P. and Kunze F.M. (1950).** Chronic oral toxicities of mercury phenyl and mercuric salts. *Arch Ind Hyg Occup Med*, 2, 433-442.
- 82. Solecki, R., Hothorn, L. & Holzweissig M. (1991).** Computerised analysis of pathological fundings in long term trials with phenylmercuric acetate in rats. *Arch Toxicol*, (supp 14), 100-103 .
- 83. Toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride in F344 rats and B6C3F1 mice.. Research Triangle Park, NC : National Toxicology Program. (1993).** NTP-TR-408.
- 84. Fukuda, K. (1971).** Metallic mercury induced tremor in rabbits and mercury content of the central nervous system. *Br J Ind Med*, 28, 308-311.
- 85. Kishi, R., Hashimoto, K. & Shimizu, S. (1978).** Behavioral changes and mercury concentrations in tissues of rats exposed to mercury vapor. *Toxicol Appl Pharmacol*, 46, 555-566.
- 86. Ashe, W., Largent, E. & Dutra, F. (1953).** Behavior of mercury in the animal organism following inhalation. *Arch Ind Hyg Occup Med*, 17, 19-43.
- 87. Carmignani, M., Boscolo, P. & Artese L. (1992).** Renal mechanisms in the cardiovascular effects of chronic exposure to inorganic mercury in rats. *Br J Ind Med*, 49(4), 226-232.
- 88. Hua, J., Pelletier L., Berlin M, Druet, P. (1993).** Autoimmune glomerulonephritis induced by mercury vapour exposure in the Brown Norway rat. *Toxicol*, 79, 119–29.
- 89. Testud, F. (2005).** Mercure. In: Pathologie toxique professionnelle et environnementale. Paris: Eska. 239–51.
- 90. Necib, Y., Bahi ,A., Zerizer, S. (2013).** Immunomodulatory Effect of Argan oil (*Arganiaspinosa. L*) After Exposure to Mercuric Chloride in Mice. *Int J Pharm Sci Rev Res* , 23(1), 191-193.
- 91. Schroeder, H.A. & Mitchener, M. (1975).** Life-term effects of mercury, methyl mercury and nine other trace metals on mice. *J Nutr*, 105, 452-458.
- 92. Cragle, D., Hollis, D., Qualters, J & et al. (1984).** Mortality study of men exposed to elemental mercury. *J Occup Med*, 26, 817-821.
- 93. Ellingsen, D., Andersen, A., & Nordhagen, H.P. (1992).** Cancer incidence and mortality among workers exposed to mercury in the Norwegian chloralkali industry. *In: 8th*

International Symposium on Epidemiology in Occupational Health, Paris, France, September, 10-12.

94. EUROPEAN COMMISSION.(2001). Ambient air pollution by mercury (Hg).Position paper , p.235 .

95. EUROPEAN COMMISSION.(2008 ,December 22). Questions & Answers on the EU Mercury Strategy, Brussels.

96. EUROPEAN COMMISSION – DG ENV, Study on the potential for reducing mercury pollution from dental amalgam and batteries, Final report. 11 juillet 2012.

98. Garnier, R., Mercure. In Bismuth, C et al., (Ed). (2000). Toxicologie Clinique. Paris Flammarion Médecine Science (pp.614-23).

99. Sabrina Tartu., Aurélie Goutte., Paco Bustamante., Frédéric Angelier., Børge Moe., Céline Clément-Chastel., Claus Bech., Geir ,W., Gabrielsen., Jan Ove Bustnes et Olivier Chastel. (29 mai).“Biology letters” .

100. Henry, R.G. (1964). Clinical chemistry. *New York: Harper & Row ,181.*

101. Trinder. (1969). Test enzymatic colorim etrique (CHOD-PAD). *Clin. Biochem.* 6, 24-33.

102. Bourne. G.H. (1972).The biochemistry and physiology of bone.*New York Academic Press.* 2, 231-79.5

103. Hildman, B., Storelli, C., Danisi, G., & Murer, H. (1982). Regulation of Na⁺/Ph co-transport by dihydroxyvitamin D3 in rabbit duodenal brush-border membrane. *Am J Physiol.*242, 533-9.

104. Murray, R., Kaplan A et al (1984b). Aspartate aminotransferase.. *Clin Chem The C. V.Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton,*10,88-90.

105. Murray, R., Kaplan A et al. (1984c). Alanine aminotransferase. *Clin Chem The C, V,Mosby Co, St Loui, Toronto, Princeton,* 11,12-16.

106. Métais, P., Agneroy, J., Fruchart, J.C., Jardillier, J.C., Revol, A., Strest, G., & Stahl, A. (1985). Biochimie clinique, (Tome 2, Edition Simep), Paris.

107. Kyle, G.M., Luthra, R., Bruckner, J.V., MacKenzie, W.F., & Acosta, D. (1983). Assessment of functional, morphological, and enzymatic tests for acute nephrotoxicity induced by mercuric chloride. *J Toxicol Environ Health,* 12(1), 99-117.

- 108. Sheikh, T.J., Patel, B.J., & Joshi, D.V. (2011).** Electrolytes alterations in plasma and urine after -28- days repeated oral dose toxicity of mercuric chloride in wistar rat, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(10), 3-150.
- 109. Wei, L., Liao, P., Wu, H., Li, X., Pei, F., Li, W., & Wu, Y. (2008).** Toxicological effects of cinnabar in rats by NMR-based metabolic profiling of urine and serum. *Toxicol Appl Pharmacol*, 227(3), 29-417
- 110. Merzoug, S., Toumi, M.L., Oumeddour, A.K., Boukhris, N., Baudin. B., Tahraoui, AK., & Bairi, AM. (2009).** Effect of inorganic mercury on biochemical parameters in Wistar rat, *Journal of Cell and Animal Biology*, 3(12), 30-220.
- 111. Durczok, A., Szkilnik, R., Brus, R., Nowak, P., Labus, L., Konecki, J., Drabek, K., Kuballa, G., Rycerski, W., & Mengel, K. (2002).** Effect of organic mercury exposure during early stage of ontogenic development on the central dopaminergic system in adult rat, *Polish J Environ Stud*, 11(4),14-307.
- 112. Al-Saleh, I., & Shinwari, N. (1997).** Urinary mercury levels in females: influence of dental amalgam fillings *Biometals*, 10(4), 23-315.
- 113. Abdelhamid, A.M. (1988).** Effect of dietary contamination with mercury on the performance of rabbits, *Arch, Tierernahr*, 38(3), 14-207.
- 114. Huggins, H.A., & Levy ,T.E. (1999).** Uniformed Consent: the hidden dangers in dental care. *Hampton Roads Publishing Company Inc.*
- 115. Mohamed, A.K., Bierhaus, A., Schiekofer, S., Tritschler, H., Ziegler, H., & Nawroth, P.P. (1999).** The role of oxidative stress and NF- B activation in late diabetic complications. *BioFactors*, 10, 75-169.
- 116. Jadhav, S.H., Sarkar, S.N., Patil, R.D., & Tripathi H.C. (2007).** Effects of subchronic exposure via drinking water to a mixture of eight water-contaminating metals: a biochemical and histopathological study in male rats, *Arch Environ Contam Toxicol*, 53(4), 77-667.
- 117. Siouda, W.,& Abdennour, C. (2015).** Can *Urtica dioica* supplementation attenuate mercury intoxication in Wistar rats, *Vet World*, 8(12), 65-1458.
- 118. Joshi, D., Kumar, M.D., Kumar, S.A.,& Sangeeta, S. (2014a).** Reversal of methylmercuryinduced oxidative stress, lipid peroxidation, and DNA damage by the

treatment of N-acetyl cysteine: a protective approach, *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 33(2), 82-167.

119. El-Shenawy S.M.A., & Hassan NS. (2008). Comparative evaluation of the protective effect of selenium and garlic against liver and kidney damage induced by mercury chloride in the rats. *Pharmacol Rep*, 60, 199-208.

120. Joshi,D., Mittal, D.K., Shukla, S., Srivastav, A.K., & Srivastav, S.K. (2014b). N-acetyl cysteine and selenium protects mercuric chloride-induced oxidative stress and antioxidant defense system in liver and kidney of rats: a histopathological approach, *J Trace Elem Med Biol*, 28(2), 26-218.

121. Vutukuru, S.S., & Basani, K. (2013). Acute effects of mercuric chloride on glycogen and protein content of zebra fish: *Danio rerio*, *J Environ Bio*, 34(2), 81-277.

122. Lakshmi ,B.V, Sudhakar. M., & Nireesha .G. (2014). Modification of mercury-induced biochemical alterations by *Triticum Aestivum* Linn in rats, *Indian J Physiol*.

123. Estepa ,L. (2006). *Protéines totales*, Elsevier Masson SAS.

124. El-Demerdash, F.M. (2001). Effects of Selenium and Mercury on the Enzymatic Activities and Lipid Peroxidation in Brain, Liver, Blood of Rats, *J Environ Sci and Health*, 36, 99-489.

125. Sundberg, J., Ersson, B., Lonnerdal, B., & Oskarsson, A. (1999). Protein binding of mercury in milk and plasma from mice and man-a comparison between methyl mercury and inorganic mercury, *Toxicology,Ott I*, 137(3), 84-169.

126.Clarkson, T.W. (1972).The pharmacology of mercury compounds. *Ann Rev Pharmacol*, 12, 375-406.

127. Wadaan. M,A. (2009). Effect of mercury exposure on blood chemistry and liver histopathology of male rats. *J Pharmacol Toxicol*, 4(3), 31-126.

128. Lukačínová ,A., Rác O., Lovásová, E., & Ništiar, F. (2011). Effect of lifetime low dose exposure to heavy metals on selected serum proteins of Wistar rats during three subsequent generations. *Ecotoxicol Environ Saf.* 74 (6),17,47-55.

129. Brandão ,R., Moresco. R,N., Bellé., L,P., Leite, M,R, de Freitas, M,L, Bianchini A., & Nogueira,C.W. (2011). Diphenyl diselenide potentiates nephrotoxicity induced by mercuric chloride in mice. *J Appl Toxicol*, 31(8), 82-773.

- 130. Peixoto, N.C., & Pereira .M,E. (2007).** Effectiveness of ZnCl₂ in protecting against nephrotoxicity induced by HgCl₂ in newborn rats. *Ecotoxicol Environ Saf*, 66, 6-441.
- 131. Franciscato ,C., Moraes-Silva ,L., Duarte .F,A., Oliveira. C,S., Ineu. R,P., Flores E,M.,Dressler .V,L., Peixoto. N,C., & Pereira. M,E,. (2011).** Delayed biochemical changes induced by mercury intoxication are prevented by zinc pre-exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*, 74(3),6-480.
- 132. Sharma, M.K., Kumar, M., & Kumar, A. (2002).** Ocimum sanctum aqueous leaf extract provides protection against mercury induced toxicity in Swiss albino rats. *Indian Journal of Experimental Biology*,40, 82-1072.
- 133.Vandenberghe J. (1995).** Hepatotoxicology: Mechanism of Liver toxicity and methodological aspects in toxicology: Principles and applications. JM Niesink JD Vries and MA Hollinger Boca Raton.718
- 134. Moraes-Silva, L., Bueno, T.M., Franciscato ,C., Oliveira ,C.S., Peixoto, N.C., & Pereira ,M.E.(2012).** Mercury chloride increases hepatic alanine aminotransferase and glucose 6 phosphatase activities in newborn rats in vivo. *Cell Biol Int*. 36:561-6.
- 135. Oliveira, V.A., Oliveira ,C.S, Ineu ,R.P, Moraes-Silva, L., Siqueira ,L.F.,& Pereira ,M.E. (2014).**Lactating and non-lactating rats differ in sensitivity to HgCl₂: Protective effect of ZnCl₂. *J Trace Elem Med Biol*, 28, 6-240.
- 136. Whittby, L.G., Perey-Robb, I.W., & Smith, A.T. (1984).** Enzymes tests in diagnosis In: *Lecturer Notes In Clinical Chemistry*. Black Well Scientific Publications, 3, 69-138.
- 137. Vedavathi, M., Girish ,K.S., & Kumar ,M.K. (2004).** Isolation and characterization of cytosolic alanine aminotransferase isoforms from starved rat liver. *Mol Cell Biochem*, 267,13-23
- 138. Wendy, A., & Brickwell ,B. (2007).** Assessment of Liver Function. *Clinical Chemistry A Laboratory Perspective*. FA Davis Company Philadelphia,66-223.
- 149. Jagadeesan,G., & Kavitha ,A.V. (2006).** Recovery of phosphatase and transaminase activity of mercury intoxicated *Mus musculus* (Linn.) liver tissue by *Tribulus terrestris* (Linn.) (Zygophyllaceae) extract. *Tropical Biomedicine*, 23(1), 45-51.
- 140. Nwokocha ,C., Ejebe ,D.E., Nwangwa, E.K., Ekene. N., Akonoghrere ,R., & Ukwu, J. (2010).**The Effects of Bitter Kola Supplemented Diet on Hepatotoxicity of Mercury in Wistar Rats. *J Appl Sci Environ Manage* March, 14(1),89-95.

141. Kumar, M., Sharma, K., & Kumar, A. (2005). Spirulina fusiformis: a food supplement against mercury induced hepatotoxicity. *J Health Sci*, 51, 30-424.
142. Romeu, M., Aranda ,N., Giralt ,M., Ribot ,B., Nogues ,M.R., & Arija, V. (2013). Diet, iron biomarkers and oxidative stress in a representative sample of Mediterranean Population: *Nutr J* Jul, 16,12-102.
143. Edelstein ,C.L. (2008). Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 28 days repeated oral dose toxicity of mercuric chloride in wistar rat. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(10), 3-150.
144. Vanholder, R.C., De Smet, R.V., & Ringoir,S.M. (1992). Assessment of urea and other uremic markers for quantification of dialysis efficacy. *Clinical Chemistry*,38,36-1426.
145. Othman ,M.S., Safwat, G., Aboulkhair ,M., & Abdel Moneim ,A.E. (2014). The potential effect of berberine in mercury-induced hepatorenal toxicity in albino rats. *Food Chem Toxicol*, 69, 81-175.
146. Mesquita, M., Pedroso ,T.F., Oliveira ,C.S., Oliveira ., Do Santos ,F.R., Bizzi, C.A., & Pereira. M.E. (2016). Effects of zinc against mercury toxicity in female rats 12 and 48 hours after hgcl2 exposure. *EXCLI Journal*, 15,67-252.
147. Lu, Y.F., Wu, Q., Yan ,J.W., Shi .J,Z., Liu, J., & Shi, J.S. (2011). Realgar, cinnabar and An-Gong- Niu-Huang Wan are much less chronically nephrotoxic than common arsenicals and mercurials. *Exp Biol Med* (Maywood), 236(2), 9-233.
148. Gado, A.M., & Aldahmash ,B.A. (2013). Antioxidant effect of Arabic gum against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. *Drug Des Devel Ther*,7,1245-52.
149. Favero, A.M., Oliveira, C.S., Franciscato, C., Oliveira, V.A., Pereira, J.S., Bertoncheli, C.M.,Da Luz,S.C., Dressler ,V.L., Flores ,E.M., & Pereira ,M.E. (2014). Lactating and nonlactatingrats differ to renal toxicity induced by mercuric chloride: the preventive effect of zincchloride. *Cell Biochem Funct*, 32(5), 420-8.
151. Maarouf ,T., Abdenmour ,C.,& Houaine ,N. (2008). Influence of Pistacia Lentiscus Oil on Serum Biochemical Parameters of Domestic Rabbit *Oryctolagus Cuniculus* inMercury Induced Toxicity. *European Journal of Scientific Research*,24(4),591-600.
152. Joshi, D., Mittal ,D., Shrivastav ,S., Shukla, S., & Srivastav ,A.K. (2011). Combined effect of N acetyl cysteine, zinc, and selenium against chronic dimethylmercury-induced oxidative stress: a biochemical and histopathological approach. 61, 558-67.

153. Peixoto, N.C., & Pereira, M.E. (2007). Effectiveness of ZnCl₂ in protecting against nephrotoxicity induced by HgCl₂ in newborn rats. 66, 441-6.
154. Cempel M, Janicka k. (2002). Distribution of nickel, zinc, and copper in rat organs after oral administration of nickel (II) chloride. *Boil trace Elem. Res.* 90, 215-226.
155. Waisberg ,M., Joseph ,P., Hale, B., & Beyersmann, D. (2003). Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicol.* 192, 95-117.
156. Scholz, K.H., Gotz, M., Hamann., & A, Kurtz. (1994) . Differential effects of extracellular anions on renin secretion from isolated perfused rat kidneys, *Am. J. Physiol.*(267 F1076– F1081.Res. 25 1209).
157. Triunfante ,P., Soares ,M.E., Santos ,A., Tavares, S., Carmo ,H., & Bastos Mde L. (2009). Mercury fatal intoxication: two case reports. *Forensic Sci Int*, 184(1-3), 1-6.
158. Agarwal ,R., Goel ,S.K., Chandra, R., & Behari ,J.R. (2010). Role of vitamin E in preventing acute mercury toxicity in rat. *Environ Toxicol Pharmacol.* 29 (1),70-8.
159. Dieter ,M.P, Luster, M.I, Boorman, G.A., *et al.* (1983). Immunological and biochemical responses in mice treated with mercuric chloride. *Toxicol Appl Pharmacol*, 68,218-28.
160. Kang, F., Wu, K., He H, Wu ,Q., Liu, J., Kang ,Y., & Shi, J. (2010). Comparative toxicology study of Cinnabar, Zhusha Anshenwan, methylmercury and mercuric chloride. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 35 (4),499-503.
161. Endo ,T., Sakat ,M., & Shaik, Z.A. (1995). Mercury uptake by primary cultures of rat renal cortical epithelial cells. *Toxicol Appl Pharm*, 132,36-43.
162. Miller, D.M., & Lund ,B.O. (1991). Reactivity of mercury (II) with super oxide: evidence for the catalytic dismutatiion of super oxide by Hg²⁺ in the brain tissues. *J Biochem Toxicol*, 6,293-8.
- 163.Huang, Y.L., & Lin ,T.H. (1997). Effect of acute administration of mercuric chloride on the deposition of copper, zinc, and iron in the rat. *Biological Trace Element Research*, 58, 159-
164. Nordberg ,G.F. (1976). Effects and dose-response relationships of toxic metals. *Elsevier Amsterdam*.
165. Piscatoor, M. (1963). *Arch Environ Health.* 5: 345-51.

166. Fao, V., Caimi, L., Amante, L., Antonini, C., Gattinoni, A., Tettamanti, G., Lombardo, A., & Giuliani A. (1976). Patterns of some lysosomal enzymes in the plasma and of proteins in urine of workers exposed to inorganic mercury. *Ind Arch Occup Environ Health*, 37, 115-24.

167. Kluwe, W.M. (1982). Development of resistance to nephrotoxic insult: changes in urine composition and kidney morphology on repeated exposures to mercuric chloride or biphenyl. *Toxicol Environ Health*, 9, 619-35.

168. Dieter, M.P., Boorman, G.A., Jameson CW et al., (1992). Development of renal toxicity in F344 rats gavaged with mercuric-chloride for 2 weeks, or 2, 4, 6, 15, and 24 months. *J. Toxicol Environ Health*, 36 (4), 319-40.