

Bibliothèque numérique

medic@

**Fabre, René. - Contribution à l'étude
toxicologique du mercure**

1920.

Cote : BIU Santé Pharmacie Prix Laroze 1920-2

Prix Laroze 1920 (2)

PRIX LAROZE

Mémoire déposé pour
le Prix Laroze

(1920)



Contribution à l'Étude
toxicologique
du Mercure

R. Fabre

Département des sciences et Toxicologie
Pharmacien de l'Hôpital

(dm) 0 0,1 0,2 0,3 0,4 0,5



Contribution à l'étude toxicologique du mercure

Le présent travail est constitué par l'ensemble des recherches que nous avons effectuées sur l'étude toxicologique du mercure.

Les déterminations, qualitative et quantitative de ce métal sont souvent délicates, dans les tissus produits de l'organisme animal, de nombreuses techniques ont été proposées, mais bien peu présentent la qualité nécessaire d'exactitude et de rapidité d'exécution. On sait, en effet, qu'en toxicologie, de fréquents causes d'erreur viennent troubler les résultats, et même, par le fait même, à la précision désirée. L'étude critique des diverses méthodes préconisées par les auteurs nous a permis de remédier à quelques-uns des défauts qu'elles présentent, et, la technique que nous proposons est née de la sanction d'une assez longue expérimentation pour qu'elle puisse être employée utilement dans la pratique.

Notre division est exposée en deux chapitres :

1/ Étude de la destruction de la matière 3
organique

2/ Procédé de détermination quantitative
du mercure - applications -

3/ Procédé de détermination quantitative
du mercure, applications à l'élimination
de ce métal par l'urine.

La plus grande partie de ces recherches
a été communiquée à la Société de Pharmacien
de Paris, et a été l'objet de notes au
Journal de Pharmacie et de chimie (Journ. de
Ph. et de Ch., (7), t. 17, p. 47 et C. R. de
la séance de la Société de Ph^{ie} du 3. 6. 1900 - Journ.
de Ph. et de Ch., (7), t. 21, p. 497). -

Essai de la destruction de la mercurie organique

4

Soient le cas de la recherche toxicologique
du mercure, on voit par les nombreuses
méthodes de destruction décrites, utiliser
celles qui libèrent le plus rapidement
le métal des combinaisons organiques
en évitant toutefois la volatilisation du
chlorure mercurique qui peut se former
au cours de cette opération.

N.B. on peut se rendre compte facilement de la
volatilité du bichlorure de mercure en solution
aqueuse chaude par les 2 essais suivants:
1° Dans un matras de 1/2 litre, on chauffe
lentement à 25°C de solution et sublime à 1/1000.
Un papier indicateur nitrite d'argent et argent
ammoniacal, noircit très rapidement, si on
le place dans le col du ballon, lorsque la liqueur
atteint 75°C environ.

Un essai témoin fait avec de l'eau distillée
dans les mêmes conditions permet de constater
un noircissement lent de ce papier indicateur.

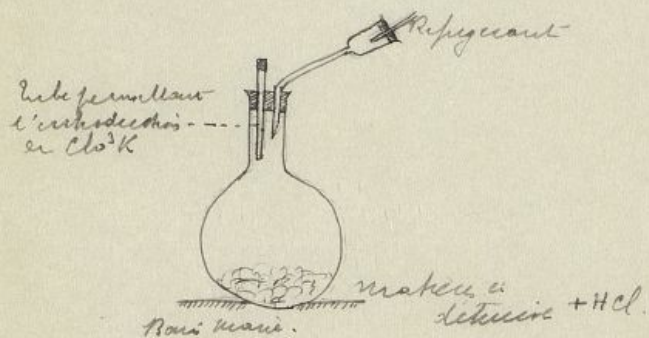
lorsque la liqueur atteint la température de 5
l'ébullition.

2/3 partie, si l'on distille eg. c'est la solution
de nitrure à 1/1000 dans une ballon de verre,
l'ensemble, après d'être tout soigneusement
mécanique, on constate que la distillate
fourmait avec la solution chlorhydrique de
chlorure stannique, un liquide blanchâtre
brunissant à l'ébullition.

La volatilité du bichlorure de mercure est l'un des
signali dans le mercure, classé par, mais en cas la composition
des corps de cette nature.

Lorsqu'il s'agit de viscères (foie, cerveau,
etc.), la technique qui nous a fourni les
résultats les plus sûrs est basée sur la
conservation préalable. Le chlorure naivement
présenté pour la pression par la vapeur
l'action destructive est insuffisante
à atteindre les matières grasses, il est néanmoins
très suffisant pour permettre une solubilisation
du mercure à l'état de sel. La liqueur obtenue
est soumise, après soigneusement conservée, à
l'action de l'hydrogène sulfure. Le précipité,
qui contient tout le mercure sous forme
de sulfure, est précipité au moyen d'une
mélange destructeur par le mélange sulfu-
rique et l'on aboutit à une solution
sulfurique incolore du métal à identifier.

Les viscères convenablement broyés 6
(200 gr. environ) sont additionnés de 50 à 70 cc²
d'acide chlorhydrique, après avoir été
introduits dans un ballon de 1 litre de
capacité. Celui-ci est muni d'un bouchon
de liège percé de deux trous. Par un de ceux-ci
on adopte un réfrigérant à reflux, et sous
pour l'autre on place un tube de verre assez
long par lequel on introduira du chlore
en potasse. On chauffe au bain-marie



et l'on ajoute alors
par petites portions
15 gr. environ de ce sel.
Le chlore qui prend
aussi naissance
amène rapidement

la liquéfaction de la masse, et, en quelques heures,
(4 à 5 au maximum), on obtient un ~~liquide~~ liquide
d'une teinte jaune ambre presque noir foncé,
dans laquelle tout le mercure est en solution
à l'état de chlorure, sans qu'il ait pu se
volatiliser, grâce au dispositif de réfrigération
adopté.

Après refroidissement, on filtre sur un
filtre mouillé pour séparer la matière grasse,
et il s'agit alors d'éliminer l'excès de chlore en

la solution. Pour cela, on la porte à l'ébullition, dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, pendant une dizaine de minutes; puis on laisse refroidir et l'on fait passer un courant de gaz sulfureux, qui permet de réduire le chlore résiduel, et dont l'excès est facile à éliminer à l'ébullition, pendant laquelle on verse toute partie du bichlorure de mercure commun précédemment -
 On obtient ainsi une solution plus ou moins colorée dans laquelle on fera passer un courant d'hydrogène sulfuré, après l'avoir diluée dans 3 à 4 parties d'eau. On maintient le dégagement pendant une demi-heure, puis on bouche le ballon et on laisse au repos vingt-quatre heures.
 Au bout de ce temps, il s'est déposé un précipité gris-noirâtre, parfois un peu abondant, dans lequel le sulfure de mercure et saite de très nombreuses impuretés. On le sépare par filtration et on l'introduit, après lavage à l'eau distillée, dans un ballon à long col en verre d'émeraude, avec 15 c³ d'acide sulfureux pur. On ajoute, au moyen d'une pipette effilée de l'acide oxygéné goutte à goutte dans le liquide chaud. La réaction est violente, et il y a abondant dégagement de vapeurs nitreuses. Le liquide se décolore rapidement, et l'on obtient une solution ~~très~~ que l'on chauffe à dégagement

des vapeurs blanches, de façon à éliminer 8
~~les vapeurs~~ ^{vapeurs} ~~intérieures~~ intérieurement. Cette élimination
 est si difficilement complète, comme on
 peut s'en rendre compte de la façon suivante :
 si l'on ajoute à la solution nelfanigine
 dissoute un cristal d'urée, on constate un
 dégagement d'azote provenant de la
 réaction de l'urée sur ces vapeurs intérieures.
 Comme celle-ci sont très gênantes, on dissout
 la liqueur nelfanigine de 5 parties d'eau,
 et l'on agitera, après refroidissement, de l'urée
 petit à petit, jusqu'à complet départ de
 l'azote.

La solution acide obtenue est alors
 entièrement débarrassée, et, grâce aux précautions
 prises, elle contient tout le mercure de la
 prise d'essai; ~~complètement~~ ^{complètement} ~~privé~~ ^{privé} de matières
 organiques. Il sera, dès lors, facile à identifier
 comme nous le verrons ultérieurement.

Lorsqu'il s'agit de rechercher le
 mercure dans les urines, comme la quantité
 de matières organiques à détruire est beaucoup
 moins considérable, il est inutile d'opérer
 une double destruction, comme précédemment,
 et nous avons employé la technique
 suivante :

14
 On additionne 1 litre d'urines de 100 cc^s
 d'acide chlorhydrique, et en attendant 9
 le dispositif antérieurement décrit, on effatue
 au bain-marie, une destruction par le chlore
 naissant, en ^{introduisant} ~~introduisant~~ ; par petits portions,
 5^{gr} de chlorate de potassium. L'oxygénation est
 rapide, et, même dans le cas d'urines
 albumineuses, on obtient, en bout de 2 à 3
 heures, un liquide jaune clair, sans lequel
 l'élimination de l'excr. de chlore a lieu comme
 dans le cas de viceus.

Procédé de détermination qualitative du mercure

10

Lorsqu'en toxicologie, on détermine la présence d'un toxique dans les viscères, il est bon d'utiliser, pour son identification, des réactions absolument spécifiques et durables, et faire à pouvoir le produire à l'occasion devant un jury, comme pièce à conviction. Dans le cas particulier du mercure, il sera facile de faire un choix judicieux de réactions recommandables par leur exactitude et leur sensibilité.

La caractérisation à l'état de bichlorure de mercure constitue certainement le procédé le plus sûr, alors que nous devons attribuer à l'emploi de papier ~~indicatif~~ à l'ajout de d'argent ammoniacal ^(Procédé Mayet), ou de laque de cuivre, que la valeur d'indication est intéressante.

Cependant la formation de l'iodure mercurique est parfois assez délicate, et nous l'avons rendue plus pratique, en augmentant la sensibilité de la réaction. Pour cela, nous proposons la même opération suivant (Journ. de Ph. et de Ch., (7), t. 17, p. 47):

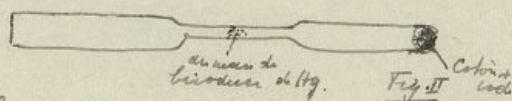
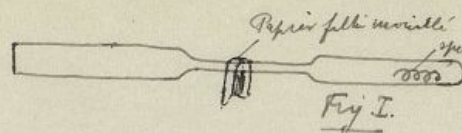
9

La liqueur incolore, provenant de la destruction de la matière organique effectuée suivant la technique indiquée, est cristallisée par une solution sulfurique diluée à $\frac{1}{10}$ contenant certains sels métalliques, entre autres le mercure. Après l'avoir traitée par un courant d'hydrogène sulfuré, on l'abandonne au repos pendant vingt-quatre heures. S'il existe du mercure, il se dépose un faible précipité noir, qui, après lavage à l'eau oxygénée, est lavé sans quelques gouttes d'eau régale. La solution est diluée au $\frac{1}{10}$ au moyen d'eau distillée, et on y plonge une spirale de ^(fil de) cuivre préalablement préparée de la façon suivante: on la dissout à l'acide azotique, puis on la lave à l'eau, et l'alcool et enfin à l'éther; après évaporation de ce dernier liquide qui a achevé de la dégraisser, on la sèche rapidement sans la toucher à moins même, puis, sans la soulever par le contact de mains propres, on la fait tomber dans la solution de sel mercurique. La surface parfaitement nette, devient grise en un peu de temps.

Le fil de cuivre, est lavé vigoureusement

12

à l'eau distillée, puis détrempée à l'alcool 12
ether. on l'introduit alors dans un tube à
essai de petit calibre, dont on étire ensuite
la partie médiane (Fig. I) et l'on chauffe,
en ayant soin de



bandes de papier
filé mouillé, la
partie la plus étroite,
le mercure s'y condense. Il est peu apparent
et n'est distingué nettement qu'à la loupe,
sous forme de petits globes brillants. On coupe
alors l'extrémité du tube à environ une
centimètre du fond, et l'on introduit une feuille
parallèle d'iode, incliné dans du coton à
cette extrémité (Fig. II) on chauffe légèrement,
et la vapeur d'iode, se répandant dans le tube,
agit sur le mercure, en donnant du boudin
de mercure, sous sa forme allotropique jaune.
L'avantage de ce mode opératoire est que l'excès
d'iode est facilement chassé par le courant
d'air chaud établi sous cette sorte de
cheminée d'appel, et que le boudin de
mercure apparaît d'une façon très nette sous
forme d'un anneau jaune, variant rapidement

11

13

au rouge au contact d'un fil de cuivre.

Les recherches effectuées et utilisant
cette technique, nous signalerons celle que nous
a permis de déceler la nature d'une exschar
provoquée par une solution d'azotate de
mercure officinale. L'exschar datant de
six semaines environ, elle avait été traitée
que par des compresses riches en humidité mer-
curielle depuis très longtemps. Un résultat
positif bien net a été obtenu en opérant
sur le quart du produit corré détreché
de la plaie et pesant environ un gramme.

Procédé de détermination
quantitative du mercure. application
à l'élimination du métal par
les urines

14

on sait que le mercure est en général
doux, sans les recherches toxicologiques, après
distinction convenable de la matière
organique, en utilisant soit la méthode
électrolytique de Flaudin et Dange, soit
le pila de Smithson ou de Magens, et
Bergeret. Ces procédés qui, théoriquement,
sont excellents, sont d'une exécution lente
et souvent, par le fait même, les résultats
sont peu précis, si la précipitation du métal est
incomplète. Cette remarque est surtout
fondée lorsqu'il s'agit de liquides en
contenant le mercure qui à l'état de
grande dilution, comme, par exemple dans le
cas de l'urine de malades soumis au traitement
mercuriel.

Aussi, la plupart des auteurs qui se
sont occupés de cette question, ont dû préférer
précipiter le mercure par des réactifs
appropriés. Parmi ceux-ci nous en indiquerons
trois principaux :

1. Le jui en poudre - En solution légèrement chlorhydrique, la poudre de jui entraîne le mercure sous forme d'amalgam. Celui-ci, est traité par de l'acide chlorhydrique concentré, et le mercure apparaît sous forme d'un globe brillant, facile à peser après démixtion convenable. C'est le principe de la méthode qui a proposé M. François (Ann. de Ph. et de Ch., (9), t. 10, p. 84-100, 7 et 8. 1918). Cet entraînement par le jui en poudre a aussi été préconisé par Ludwig et Zeller (Wien. Klin. Wochenschr. 43. 1889. 28-32) et Faruf (Arch. f. exp. Path. et Ther. XLIV. p. 272).
2. L'hypophosphite de sodium - C'est un ~~excellent~~^{très bon} réducteur qui précipite rapidement tout le mercure de ses sels mercuriques, mais son emploi ne nous a pas donné les excellents résultats de
3. Chlorure stannéux - Celui-ci, en solution chlorhydrique (Formule Codex 1938), précipite entièrement le mercure de ses plus grandes dilutions. Si la solution est assez concentrée et si la quantité de mercure précipité est de l'ordre de dix centigrammes environ, on peut, par traitement à l'acide chlorhydrique concentré, réunir tout le métal en un globe facile à peser. Si, au contraire, on a affaire à de petites dilutions

de l'ordre des $\frac{1}{100.000}$, le mercure resté à l'état colloïdal; il est très difficile de le recueillir; 16
 mais certains auteurs le fixent à un amalgame d'or, puis, après redissolution, effectuent un dorage électrolytique à l'état de sulfure. A ce propos, Faraday (P. C.), Schumann et Jung (Zetschr. f. anal. Chem. 41. 482) et Reibert (Arch. Zetschr. 25-28-1910) précipitent la fixation de ce précipité colloïdal sur de l'amiant doré. Celui-ci est obtenu en imbibant de l'amiant convenablement lavé et purifié par une solution de chlorure d'or. On garnit avec soin le fond d'un creuset de Joske de ce mélange, et, par calcination, l'or se fixe sur la fibre. Si l'on filtre sur ce tel dispositif un liquide contenant en suspension de fines particules de mercure, celui-ci est retenu à l'état d'émulsion, et, si l'on fait le creuset avant et après la filtration, on peut concevoir un excellent dosage pontéral du mercure.

De ces trois réactifs, c'est le premier de zinc ou le chlorure d'étain qui nous ont fourni les meilleurs résultats, lorsque il s'est agi de doser de grandes quantités notables de mercure (supérieurs à 0,10 par exemple), et c'est la ~~chlorure~~ précipitation par le chlorure

chémisme des filtres au creuset de Gooch qui est spécialement recommandée pour la détermination du mercure dans les urines, par exemple.

C'est du dosage du mercure dans les urines que nous nous occuperons spécialement maintenant.

ayant eu à étudier l'élimination du mercure par des malades soumis à deux traitements, nous avons eu l'occasion d'essayer un certain nombre de procédés, que nous remercions franchement, et dont l'étude nous a permis d'établir une méthode rapide et exacte de dosage de ce métal dans les liquides biologiques.

Wintermiller (arch. f. exp. Path. 27-279-1889) filtre l'urine additionnée d'acide chlorhydrique sur des spirales de cuivre placées dans des tubes fermés.

Jolly (Zetsch. f. anal. Chem. 39-230-1900) et Schumacher et Jung (l.c.), après traitement par le chlore naissant, font un dosage colorimétrique à l'état de sulfure.

Zurghelis (~~and~~ Zetsch. f. anal. Chem., 43-544-1904), Foray (l.c.), Schumacher (l.c.), Lübert (l.c.) préconisent la filtration au creuset de Gooch, recommandée d'ailleurs, avec des

variantes dans la mode de destruction, alors
 qu'il faut utiliser le mélange nelfo-nitrique,
 les autres chimistes emploient l'acide sur
 chlorure naissant. Salkowski (Zentralbl. f.
physiol. Chem., 72. 587. 1911) examine l'urine
 sans une espèce perdant la destruction.

Farney (l.c.) fait d'abord agir la grenaille
 de fer sur l'urine acidulée. Le précipité
 d'abord traité par l'acide chlorhydrique
 est additionné, après complet départ de l'hydrogène,
 de chlorure de potassium. C'est sur la solution
 ainsi précipitée qu'il fait agir le chlorure
 stannéux, puis il filtre sur amiant doré.
Blomquist (Journ. de Ph. et de Ch. (4).
 4. 8, 1. 7. 1910) a appliqué cette technique au
 dosage du mercure sous l'atmosphère.

Plus d'autres méthodes ont été proposées,
 et nous voyons par ce sommaire la fixation
 du mercure, précipité par le iodoforme, sur
 l'amiant doré, paraît avoir fourni les
 meilleurs résultats, aucun technique
 simple de destruction de la matière organique
 de l'urine ne semble avoir été indiquée. La
 plupart des auteurs font deux destructions
 nécessaires, leur premier précipité n'étant
 pas suffisamment pur.

17
 Cependant la méthode que nous avons
 exposé au début de ce travail, à savoir
 l'action du chlore naissant, ou plutôt
 les faits par volatilité du chlore
 mercurique, permet d'obtenir, si l'on
 opère avec soin, un dosage satisfaisant. C'est
 pourquoi nous proposons le mode opératoire
 suivant :

On soumet 1 litre d'urine à la destruction
 par le chlorate de potassium et l'acide chlorhydrique,
 suivant la condition indiquée page 7. La liqueur
 jaunée clair est soumise à l'ébullition et les
 derniers traces de chlore sont ~~éliminés~~ ^{éliminés} par l'anhydride
 sulfureux. Tout l'acide est facile à chasser à
 chaud, en ayant soin d'opérer, pour toutes ces
~~manipulations~~ ^{manipulations}, dans un ballon muni de réfrigérant
 à reflux. On obtient finalement un liquide un peu
 jaunâtre qu'on filtre soigneusement après refroidissement.
 On l'additionne alors de 10 à 15 cc. de solution
 de chlorure stanneux (voir 1908). Le liquide
 devient opalescent. On porte au bain marie
 deux heures pour ramener le précipité,
 puis à l'ébullition au repos vingt quatre heures.

Dans la majeure partie des cas, la
 quantité de mercure contenue dans l'urine
 ne permet pas d'opérer seules un globule de mercure

auront, on prépare un creuset de gouché à
 au-dessus d'une lampe à alcool, on verse dans le creuset
 l'acide chlorhydrique dilué, à l'eau distillée, l'alcool et
 l'éther; on le fait ébullir.

On filtre alors la liqueur avec précaution
 le mercure est entièrement retenu; on lave
 à l'eau chlorhydrique diluée, à l'eau distillée,
 à l'alcool et à l'éther, et on le sèche
 à l'air sous le vide. Par pesée, on déterminera
 facilement la quantité de mercure contenue
 dans un litre d'urine.

Avant d'appliquer cette technique
 à des urines pathologiques, nous avons voulu
 en vérifier la précision. Par exemple 1 litre
 d'urine contenant 5^{gr} d'albumine; a
 été additionné de un centigramme
 de sublimé, soit 0,00739 de mercure. Nous
 avons retrouvé 0,0072 de mercure. Dans
 une autre urine contenant 0,015 de
 sublimé, nous avons retrouvé 0,0105 de
 mercure, au lieu de 0,011 (chiffre théorique).

Ces résultats nous paraissent suffisants,
 nous nous étudions l'élimination du mercure
 afin de donner à la clinique d'utiles
 renseignements sur la valeur de la perméabilité
 rénale de quelques sujets au traitement mercuriel.

Envoque cette question ne soit pas exclusivement
celle du domaine analytique que nous
avons nous-mêmes tracé dans le mémoire, qu'il
nous soit permis d'indiquer quelques-uns
des résultats généraux obtenus, qui confirment
d'ailleurs ceux que l'on connaît déjà.

Le mercure passe très rapidement
dans l'urine, après injection sous-cutanée
de doses très utiles en thérapeutique.
Deux à trois heures après l'injection, on peut
recueillir ce métal, sous l'éclaircissement et
pourrait pendant tout le traitement
d'une façon variable suivant l'état de
richesse de urines. Dans le cas de métrorragie
permeabilité rénale, a constaté extraction
de la majeure partie du mercure, pourcentage
atteignant 50% de la quantité administrée.
On voit tout l'intérêt qu'il y a à mener
cette élimination.

Après absorption de pilules mercurielles,
que l'on ait à faire avec pilules de bichlorure
ou de protoxyde de mercure, ou avec pilules
mercurielles communes et iodurées.

à se dilate le mercure dans l'urine qui 22
 10 à 15 heures après l'ingestion.

Est le mercure avec l'acétate par
 éliminé au cours du traitement. 25%
 excès restant fixé dans l'organisme. après
 une dose de 24 injections de 0,1 de cyanure
 le mercure correspondant à 0,167 de
 mercure, la quantité totale de ce métal
 séquestré dans l'urine au cours du
 traitement atteint 0,167, soit environ
 la moitié de la dose administrée.

Conclusions

23

Au cours de ce travail, nous avons indiqué sous le détail opératoire de la destruction de la matière organique permettant d'obtenir le résultat le plus satisfaisant dans la recherche toxicologique du mercure.

Nous avons décrit les modifications donnant plus de sensibilité au procédé de dosage du mercure, au moyen de la réaction au biochrome de mercure.

Nous avons, au cours de l'étude critique, des procédés de dosage du mercure sous les urines indiqués par les divers auteurs, utilisé les enseignements que nous en avons retirés pour mettre au point un procédé de dosage de ce métal, dont la simplicité et la précision semblent satisfaisantes.



Le 27 Juin 1960

P. Tal

