

*Bibliothèque numérique*



**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  
Préparateur du cours de toxicologie  
Pharmacien des Hôpitaux

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



Contribution  
à l'étude toxicologique  
du Mercure

Le présent travail est constitutif pour 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 aussi, 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 cas d'erreurs peuvent troubler les résultats, et même, par le fait même, à la précision désirable. L'étude critique des diverses méthodes proposées par les auteurs nous a permis de remédier à quelques-unes des défauts qu'ils présentent, et, la technique que nous proposons est née de la sanctio d'une une longue expérimentation pour qui elle permet d'être employée utilement dans la pratique. Nos résultats sont exposés suivant :

1/ Etude de la destruction de la matière 3  
organique

2/ Procédé de déterminations quantitative  
du mercure - application -

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

La plus grande partie de ces recherches  
a été communiquée à la Société de Pharmacie  
de Paris , et a été l'objet de notes au  
Journal de Pharmacie et de chimie (Journ. de  
Ph. et de ch., (7). t. 14, p. 47 et C. R. de  
la séance de la Société de Ph. du 3-6-1900 - Journ.  
de Ph. et de ch., (7). t. 21, p. 497 ). -

---

Etude de la desactivation  
de la nature oxydante

4

Dans le cas de la recherche toxicologique du mercure, a fait parmi les nombreux méthodes de destruction décrites celles celle qui libèrent le plus rapidement et avec le moins de combustion oxydante 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 des bichlorure et mercure en温室 aquaria chaude par les 2 cas suivants:  
 1<sup>o</sup>: Dans un récipient de 1/2 litre, on chauffe lentement à 30° la solution et réduire à 1/100. Un papier indicateur nitrile d'azoté d'argent ammoniacal, mouillé très rapidement, s'enflamme dans le col du ballon, lorsque le liquide atteint 70° environ.

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

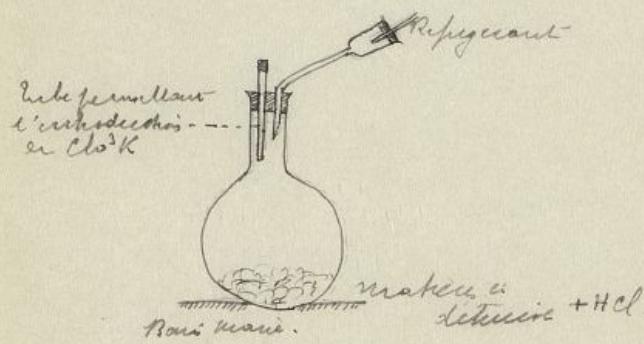
lorsqu le liquide atteint la température de 5  
l'ébullition

à l'abord fort, si l'on distille esp. c<sup>e</sup> à solution  
à reflux à 7000 coups, bâton de 1 litre,  
lentement, afin d'éviter tout entraînement  
mécanique, on constate que le distillat  
fournit avec la solution chlorhydrique de  
chlorure d'Ammonium, un bouillie blanchâtre  
brûlante à l'ébullition.

La volatilité du bichromate de mercure est telle  
qu'il égale celle de l'acide chlorhydrique, mais au cours de la combustion  
elle devient très forte.

Lorsqu'il s'est agi de viscères (foie, cervelle,  
etc--), la technique qui nous a fourni les  
résultats les plus sûrs est basée sur la  
considération suivante : Le chrome vaient  
l'oxydation pour la préparation fait par oxyde  
potassique l'action destructive et imprévisible  
a atteindre les matières grasses, sera néanmoins  
assez suffisant pour permettre une solubilisation  
du mercure à l'état de sel. Le liquide obtenu  
est soumis, après hâbituellement enrouable, à  
l'action de l'hydrogène sulfure. Le precipité  
qui contient tout le mercure sous forme  
de sulfure, est purifié au moyen d'une  
nouvelle destruction par le mélange sulfo-  
nitrique et l'on aboutit à une substance  
sulfurique en couleur du métal à identifier.

Le viscine conservablement brûlé (200 g. max) sont additionnés de 10 à 10 c<sup>2</sup> d'acide chlorhydrique, après avoir été introduits dans un ballon de 1 litre de capacité. Celui-ci est munie d'un bouchon de liège percé de deux trous. Par un de ceux-ci on adopte un réfrigérant à reflux, et sous ~~la~~ l'aide on place un tube de verre assez large par lequel on introduira du chlore en fumée. On chauffe au bain-marie



Réfrigérant et l'on agite alors par petits portions 15 g. maxima de ce sel.

Le chlore qui prend aussitôt naissance amère rapidement la liquification de la matière, et, en quelques-uns (4 ou 5 au maximum), on obtient un ~~chlore~~ liquide d'une teinte jaune ambre presque noirâtre, dans lequel tout le mercure est condensé, à l'état de chlorure, sans qu'il soit perdu volatilisé, grâce au dispositif de réfrigération adopté.

Après refroidissement, on filtre sur un filtre mouillé pour séparer les matières grises, et il s'agit alors d'éliminer l'excès de chlore de

la solution. Procéde à la forte à l'ébullition dans un ballon munie d'un réfrigérant à reflux, pendant une séquence de minutes; puis à laisser refroidir et l'on fait passer un courant d'gas sulfureux, qui permet de réduire le chlore restant, et tout l'acide est facile à éliminer à l'ébullition, pendant laquelle on évite toute perte du bichlorure de mercure comme procédé.

On obtient ainsi une solution plus ou moins colorée dans laquelle a peu faire un courant d'hydrogène sulfure, 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 un repos négatif quelques heures.

au bout de ce temps, il s'est déposé un précipité gris-noirâtre, parfois très abondant, dans lequel le sulfure de mercure est associé à de nombreuses impuretés. On le rince par filtration, et on l'introduit, après lavage à l'eau distillée dans un ballon à long col en verre d'Yera, avec 15 c<sup>3</sup> d'acide sulfurique pur. On ajoute, au moyen d'une petite éiffière de l'acide sulfurique goutte à goutte dans le liquide chaud. La réaction est violente, et il y a abondant dégagement de vapeurs inconnues. La liqueur se décolor rapidement, et l'on obtient une solution ~~qui~~ que l'on chauffe à dégagement

8

de vapeurs blanches, de façon à éliminer ~~les~~  
~~les~~ ~~épices~~ intérieurement. Cette élimination  
est le plus difficilement complète, comme on  
peut s'en rendre compte de la façon suivante :  
si l'on ajoute à la solution nélfaunique  
diluée un cristal d'acide, on constate un  
dégagement d'agitation provenant de la  
réaction de l'acide sur ces vapeurs intérieures.  
Comme celle-ci suit des gémantes, on diluera  
la liqueur nélfaunique de 5 parties d'eau,  
et l'on ajoutera, après refroidissement, de l'acide  
petit à petit, jusqu'à complet départ de  
l'agitation.

La solution acide obtenue est alors  
entièrement débarrassée, et, grâce aux précautions  
prises, elle contient tout le mercure de la  
peau d'oiseau ; ~~complètement~~ prisé de matières  
organiques. Heureusement, les oiseaux, facile à identifier  
comme nous le savons ultérieurement.

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

17

à addition à lui d'urines de 100 c<sup>3</sup>  
d'un chlorhydrique, et en utilisant  
le dispositif antérieurement décrit, on effectue  
au bain-marie une destruction par le chlore  
necessaire, en <sup>utilisant</sup> ~~éteignant~~, fait petites portions,  
5 g<sup>e</sup> de chlorate de potassium. L'oxydation est  
rapide, et, même dans le cas d'urines  
albuminées, on obtient, au bout de 2 à 3  
heures, un liquide jaune clair, sans odeur.  
L'élimination de l'excès de chlore a lieu comme  
dans le cas des urines.

---

3

Procédé de déterminations qualitatives  
du mercure - 10

Sous-un toxicologie, on détermine la présence d'un tonique dans les viseuses, il est bon d'utiliser, pour son identification, des réactions absolument spécifiques et durables, de façon à pouvoir les produire à l'occasion levant un猜, sans une perte à convection. 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 bivalenç de mercure constitue certainement le procédé de choix, alors que nous devrons attribuer à l'exemple de papier ~~indicatif~~ à l'agilité d'argent au commercial, ou du lauré à cuivre, que la valeur d'indications intéressantes.

Cependant la formation de l'oxalate mercurique est parfois assez délicate, et nous l'avons rendue plus pratique, en augmentant la sensibilité de la réaction. Pour cela, nous proposons le mode opératoire suivant (Journ. d'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 dissoute dans une solution sulfureuse diluée à 1% présentant certains débris métalliques, enfin après l'ajout du mercure. Après l'avoir traitée par un courant d'hydrogène sulfureux, et l'abandon au repos pendant vingt-quatre heures. Si il existe du mercure, il se dépose un faible précipité noir, qui, après lavage à l'eau apotique, est déversé dans des eaux quelques gouttes d'eau régale. La solution est diluée au 1/10 au moyen d'eau distillée, et on y plonge un épi de <sup>(fil de)</sup> cuivre préalablement préparé de la façon suivante : on le dépose à l'acide apotique, puis on la lave à l'eau, et l'alcool et enfin à l'éther ; après séchage dans de la chaux morte, puis, sans la souiller par le contact de la main, parfum gracieusement, on le fait tomber dans la solution de sel mercurique. La surface parfaitement nette, devient grisâtre en un heure environ.

Le fil de cuivre, est alors dégagé, et

17

à l'ion distillé, puis déroulée à l'alcool 12 ether. On l'introduit alors dans un tube à essai de petit calibre, tout à être enlevée la partie médiane (Fig. I) à l'instant,

en ayant soin de

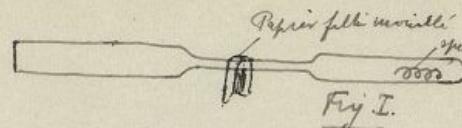


Fig. I.

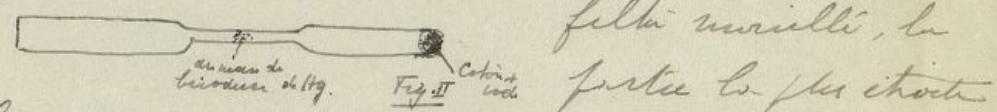


Fig. II.

bande de papier  
filtre mouillé, le  
porté le plus étroit

le mercure s'y condense. Mais peu apparent et n'est distingué nettement qu'à la loupe sous forme de petits globules brillants. On coupe alors l'extrémité du tube à environ un centimètre du fond, et l'on introduit une facile forcille d'osse, incisive dans du coton à cette extrémité (Fig. II). On chauffe légèrement et le réfère d'osse, ne regardant pas le tube agit sur le mercure, en observant le brodeur de mercure, sous sa forme alliogène jaune. L'avantage de ce mode opératoire est que l'acide d'iode est facilement chassé par le courant d'air chaud établi sous cette sorte de chemise d'osse, et que le brodeur de mercure apparaît d'une façon très nette sous forme d'un amas jaune, virant rapidement

11

au rouge au contact d'un fil d'acier.

13

Les recherches effectuées en utilisant cette technique, nous signaleront une fois nous a permis de déceler la nature d'une échan-  
grage provoqué par une solution d'acétate de  
mercure officielle. L'échan datant de  
six années environ, elle avait été traitée  
que par des compresses sèches ou humides sur  
mercurielle depuis trois années. Un résultat  
positif bien net a été obtenu en aspirant  
sur le quart du produit corrélaté  
de la plaque et pesant environ un gramme.

---

11

14

Procédé de détermination  
quantitative du mercure - application  
à l'élimination d'un métal par  
les urines

on sait que le mercure est en général donné, dans les échecs toxicologiques, après destruction convenable de la matière organique, en utilisant soit la méthode électrolytique de Flauder et Dauvergne, soit les plus de Smithson ou de Mayençon et Auger. Ces procédés qui, théoriquement, sont excellents, sont d'une exécution lente et souvent, par le fait même, ils résultent peu précis, si la précipitation du métal est incomplète. Cette remarque est surtout fondée lorsqu'il s'agit de liquides ne contenant le mercure qu'à l'état de grande dilution, comme, par exemple dans le cas de l'urine de malades soumis au traitement mercuriel.

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

1<sup>e</sup> Le jus en poupe - En solution, l'agent analytique chlorhydrique, la poupe de jusie entraîne le mercure sous forme d'amalgame. Celui-ci est traité par de l'acide chlorhydrique concentré, et le mercure apparaît sous forme d'un globule brillant, facile à peine après déminéralisation connue. C'est le principe de la méthode qui a proposé M. François (Journ. de Ch., (9), t. 10, p. 84-100, Vol. 8, 1818) et entraînement par le jus en poupe a aussi été préconisé par Ludwig et Zillmer (Wien. Klin. Wochenschr. 45, 1889, 28-32) et Farny (Arch. f. exp. Path. et Ther. XLIV, p. 272).

2<sup>e</sup> L'hypophosphite de sodium - C'est un excellent réducteur qui précipite rapidement tout le mercure de nos mercureux, mais on emploie n'a pas donné d'excellents résultats de

3<sup>e</sup> Chlorure stannicus - Celui-ci, en solution chlorhydrique (Formule codex 1908), précipite entièrement le mercure dans plusieurs 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 hachement à l'acide chlorhydrique concentré, réduire tout le métal en un globule facile à peine.

Si, au contraire, on a opéré à de dilutions

14

16

de l'ordre du  $\frac{1}{100.000}$ , le mercure resté à l'état collidal; il est très difficile de le recueillir; aux certains auteurs, la fizine il ne peut servir d'or, puis, après redissolution, effectuer un dosage chlorureique à l'état de sulfure. A ce procédé, Farey (P. C.), Schumacher et Teng (Zeitschr. f. anal. Chem. 41. 482) et Sibut (Bioch. Jelsiba. 25-128-1913) préfèrent la filtration de ce précipité collidial sur de l'alumine dorée. Celle-ci est obtenue en additionnant l'humaine convenablement l'or et purifiée par une solution de chlore d'or. On garde alors sur le fond d'un creuset de Groch de ce mélange, et, par calcination, l'or a fait sur la fibre. Si l'or filtre avec tel dispositif un liquide contenant en suspension de fines particules de mercure, celles-ci sont retenues à l'état d'immalgame, et, si l'on ferre le creuset avant et après la filtration, on peut concevoir un excellent dosage portatif du mercure.

De ces trois méthodes, c'est la méthode de Juie où le chlore d'or et étain qui nous ont fourni les meilleurs résultats, lorsque il s'est agi de doser de quantités notables de mercure (supérieures à 0,10 par exemple), et c'est la chlore précipitation par le chlore

17

stérileux mince filtreter au creuset de  
Gooch qui est spécialement recommandé  
pour la détermination du mercure dans  
les urines, par exemple.

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

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

Winternitz (Arch. f. exp. Path. 27-229-1819)  
filtra l'urine additionnée d'acide chlorhydrique  
sur des épluchures de cuivre placées dans des tubes fermés.

Zoll (Zeitsch. f. anal. Chem. 39-230-900)  
et Schumacher et Jung (l.c.), après  
traitement par le chlore naissant, font un  
dosage colorimétrique à l'aide de sulfure

Zurghelis (Zeitsch. f. anal. Chem.,  
43-144-1904), Farny (l.c.), Schumacher (l.c.)  
Sibert (l.c.) préparent le filtreter au  
creuset de Gooch, ne amianté doré, avec de

16

18

variant dans la nature de l'destructeur, alors que Tibet utilise l'alliance sulfo-nitrique, les autres chimistes emploient l'acide du chlore naissant. Talkowski (Zeitschr. f. physiol. Chem., 72. 397 - 1911) examine l'urine sans une expérimentation pendant la destruction.

Ferry (I.c.) fait d'abord agir la granule de zinc sur l'urine acidulée. Le précipité d'abord hâtie par l'acide chlorhydrique est additionné, après ébullition, de l'hydrogène, de chlorure de potassium. C'est au b. solubles aussi purifiée qu'il fait agir la solution stannique, puis il filtre au alumineux doré.

Blomquist (Journ. d. Ph. et Ch. (7), 4. 8, 1. 7. 1913) a appliqué cette technique au dérangement du mercure dans l'urine humaine.

Bien d'autres méthodes ont été proposées et nous voyons par ce sommaire à la fixation du mercure, précipité par le iodure, ou l'aminium doré, prétend avoir fourni la meilleure méthode, aucun technique simple de destruction de la matrice organique de l'urine n'ayant pourtant avoir été indiquée. La plupart des auteurs font une destruction nécessaire, leur premier précipité n'étant pas suffisamment pur.

7  
Cependant la méthode que nous avons exposé au début de ce travail, à savoir l'action du chlore naissant, en éliminant les pertes par volatilisation des chlorures mercuriques, 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 chlore de potassium et l'acide chlorhydrique, suivant la condition indiquée page 7. La liquide jaune clair est soumis à l'ébullition et les derniers tiges de chlore sont ~~éliminés~~, par l'anhydride sulfureux. Tant l'eau est froide à chaude à chaude, et ayant soin d'opérer, pour toutes ces manipulations, dans un bain marin de réfrigération à refroidissement. On obtient finalement un liquide urinaire jaune qu'on filtre soigneusement après refroidissement. On l'additionne alors, de 10 à 12 g. c<sup>3</sup>. de solution de chlore stérile (cordeau 1908) le liquide devient opalescent. On porte au bain marin deux heures pour ramasser le précipité, puis on lave au repos vingt quatre heures.

Dans la majorité partie des cas, la quantité de mercure contenue dans l'urine se présente par l'opérateur sous un globe à mercure

18

20  
aussi, on prépare un creuset de Good a'  
avant de servir que l'on démonte <sup>(dans la cuve n° 1)</sup>, après  
l'usage consommable à l'eau distillée, l'alcool et  
l'éther; on le fait cuire.

on filtre alors le liquide avec précision.  
le mercure est entièrement retenu; on lave  
à l'eau et chlorhydrique dilué, à l'eau distillée  
à l'alcool et à l'éther, et l'on dérouche  
à nouveau tous les vases. Par péri, on détermine  
facilement la quantité de mercure contenue  
dans un litre d'urine.

Avant d'appliquer cette technique  
à des urines pathologiques, nous avons souhaité  
en vérifier la précision. Par exemple 1 litre  
d'urine contenant 5 mg 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 0,0111 (chiffre théorique).

Les résultats nous paraissent suffisants  
nous avons étudié l'élimination du mercure  
afin de donner à la clinique d'utiliser  
assez aisément sur la valeur de la perméabilité  
renale des urides soumis au tractus entéro-néphral.

19

Évoquer cette question ne sera pas exclusivement dans le domaine analytique que nous nous proposons dans ce 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 par sa rapidité dans l'urine, après injection intracardiaque de deux ou trois utiles en thiopenthalate.

Deux à trois heures après l'injection, on peut déceler à peine, tout l'élimination se poursuit pendant tout le traitement. Si un facteur variable n'importe l'état des reins de ces lapins. Dans le cas de membrane perméabilité réduite, on constate retrouvées de la moindre partie du mercure, pouvant atteindre 50 % de la quantité administrée. On voit donc l'instant qu'il y a à faire cette élimination.

après absorption & pilule mercurielle que l'on a fait aux petits de bichlorure de protiodure de mercure, ou aux petits mercurielle vermifuge & Adolphe.

une partie de mercure dans l'urine que  
10 à 15 heures après l'injection. 22

Tout le mercure sera échappé par  
élimination au cours du tractus ent. 25 %  
au moins restent fixés dans l'intestinum. Après  
une cure de 21 injections de 0,01 de grammes  
de mercure correspondant à 0,167 g.  
de mercure, la quantité totale de ce métal  
absorbée dans l'urine au cours du  
tractus ent. atteint 0,167, soit environ  
les trois quarts de la dose administrée.

---

Conclusion

23

au cours de ce travail, nous avons indiqué  
tous les détails opératoires de la destruction  
de la matière organique permettant d'obtenir  
les résultats les plus satisfaisants dans la  
recherche toxicologique du mercure.

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

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



Le 29 Juin 1920

R. Falg

