

## Article original

# Suivi d'une intoxication à l'oxycyanure de mercure : dosage du mercure dans le sang, l'urine et les cheveux

Florian Klinzig<sup>1</sup>, Laurence Labat<sup>1\*</sup>, Didier Olichon<sup>2</sup>, Patrick Nisse<sup>3</sup>, Christine Dhorne<sup>1</sup>, Betty Dehon<sup>1</sup>, Michel Lhermitte<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Toxicologie et Génopathies, CHRU de Lille, Centre de Biologie et Pathologies, avenue du Pr. Jules Leclercq, 59037 Lille Cedex, France

<sup>2</sup> Laboratoire Pasteur Cerba, 95066 Cergy Pontoise Cedex, France

<sup>3</sup> Centre Anti-Poison, CHRU de Lille, av. Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex, France

**Résumé – Cas clinique :** Un pharmacien de 53 ans est admis à l'hôpital après l'ingestion volontaire d'une préparation magistrale à base d'oxycyanure de mercure. La prise en charge initiale consiste en l'administration d'hydroxocobalamine et de dimercaprol (BAL), suivi d'un traitement épurateur par hémodialyses, puis acide dimercaptosuccinique (DMSA) et hémoperfusion. **Matériel et méthodes :** Le mercure sanguin est dosé par la méthode des vapeurs froides en spectrométrie d'absorption atomique (Cold Vapour - Atomic Absorption Spectrometry ou CV-AAS) et le mercure urinaire est dosé en spectrométrie d'émission en plasma induit couplée à la spectrométrie de masse (*Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometry* ou ICP-MS). **Résultats et conclusion :** Les concentrations sanguines et urinaires mesurées 24 heures après l'ingestion sont respectivement de 3087 µg/L (normales < 5 µg/L) et de 9573 µg/g de créatinine (normales < 3 µg/g). Des dosages réguliers de mercure dans le sang et l'urine ont permis de contrôler l'élimination du toxique et l'efficacité des traitements. Ce suivi est réalisé durant les 52 jours d'hospitalisation. Afin d'évaluer l'imprégnation de l'organisme en mercure, un dosage du mercure dans les cheveux est effectué en ICP-MS sur deux mèches de 6 cm prélevées deux mois après l'ingestion. Ces concentrations en mercure mesurées sur six segments de 1 cm, sont comprises entre 4,6 et 41,2 ng/mg (normales < 1 ng/mg). Ces concentrations élevées évoquent une contamination du cheveu par le sébum.

**Mots clés :** Oxycyanure de mercure, intoxication aiguë, cheveux, ICP-MS

**Abstract – Mercury determination in blood, urine and hair following mercuric oxycyanide poisoning. Case report:** A 53-year old pharmacist is admitted to hospital after poisoning with a magistral formulation containing mercuric oxycyanide. The initial treatment consists of the administration of hydroxocobalamine and dimercaprol (BAL), followed by a blood purifying treatment, hemodialysis, then dimercaptosuccinic acid (DMSA) and hemoperfusion. **Material and methods:** Mercury is quantified using cold vapor - atomic absorption spectrometry (CV-AAS) in blood and ICP-MS in urine. The mercury concentrations, determined in blood and urine 24 hours after ingestion were respectively 3087 µg/L (reference value < 5 µg/L) and 9573 µg/g creatinin (reference value < 3 µg/g). Mercury was quantified in blood and urine during 52 days of hospitalisation to follow its excretion and treatments efficiency. A mercury quantification is carried out using ICP-MS on two locks of hair collected two months after ingestion. Hair specimen (6 cm) was cut into six equal lengths. **Results and discussion:** Mercury concentrations range from 4.6 to 41.2 ng/mg (reference value < 1 ng/mg). These high concentrations could be explained by a contamination of the hair by sebum.

**Key words:** Mercuric oxycyanide, poisoning, hair, ICP-MS

Reçu le 23 novembre 2007, accepté après modifications le 7 janvier 2008

Publication en ligne le 6 juin 2008

\* Correspondance : Laurence Labat, Tél. +33 3 20 44 49 62, Fax. +33 3 20 44 55 61, [l.labat@chru-lille.fr](mailto:l.labat@chru-lille.fr)

## 1 Introduction

Les cas d'intoxications par l'oxycyanure de mercure sont rarement rencontrés de nos jours dans un service d'urgence ou un laboratoire de toxicologie [1–4]. Les préparations à base de cyanure de mercure ou d'oxycyanure de mercure ont été retirées du marché depuis plusieurs dizaines d'années. Cependant il ne faut pas négliger la possibilité que certains individus conservent ce type de produits. Ceci est d'autant plus vrai pour les professionnels de santé, notamment les pharmaciens, seuls préparateurs ou dispensateurs de ces anciennes spécialités.

Les sels de mercure répondaient à de nombreuses indications et certains pouvaient être utilisés en thérapeutique. Ils se présentaient sous toutes les formes : pilules, sirop, solutions, pommades ou comprimés. L'oxycyanure de mercure était historiquement utilisé pour ses propriétés antiseptiques, notamment pour la désinfection de matériel médical. Au XVIII<sup>e</sup> siècle, sous forme injectable ou de fumigation, on l'employait pour ses propriétés antisiphilitiques. Enfin comme composant essentiel de lotions capillaires, il semblait contribuer au traitement des séborrhées, alopecies et autres démancheaisons. L'oxycyanure de mercure a également été utilisé au XIX<sup>e</sup> siècle dans d'autres domaines, notamment pour la préparation des plaques photographiques [1].

Depuis plusieurs années, son utilisation a été progressivement abandonnée au profit de produits moins agressifs. Néanmoins, de nos jours, certains pays du tiers monde l'ont conservé pour un usage particulier : l'extraction et le nettoyage de l'or.

Ce type d'intoxication était donc bien plus fréquent au XIX<sup>e</sup> siècle ; les signes cliniques avaient déjà été décrits, notamment dès 1814 par Orfila dans son traité des poisons [5].

## 2 Observation

Nous rapportons ici le cas d'un homme de 53 ans, pharmacien, ayant ingéré volontairement, lors d'un épisode dépressif, 3 comprimés d'une préparation magistrale à base d'oxycyanure de mercure mais dont la composition exacte reste inconnue.

Dans les heures qui suivent l'ingestion, il présente une atteinte digestive avec vomissements sanglants, épigastriques et diarrhées qui motive son hospitalisation. Rapidement apparaissent une diplopie et une anurie totale sur néphrite tubulaire aiguë une douzaine d'heures après l'ingestion. En réanimation, une fibroscopie oesogastroduodénale confirme la présence d'une gastrite érythémateuse diffuse et une oesophagite de grade 1.

La prise en charge initiale par le SMUR consistera en l'administration, de deux doses d'hydroxocobalamine (5 g) sur la suspicion d'intoxication au cyanure associé au mercure, puis en l'administration d'une dose de dimercaprol (BAL), immédiatement arrêtée en raison de la survenue d'une réaction anaphylactique avec oedème laryngé. Du fait de l'anurie totale, l'administration de DMSA n'est pas envisageable (complexe mercure-DMSA non dialysable), la poursuite du traitement consistera en la réalisation de séances d'épurations extra rénales durant 20 jours. L'une des séances d'hémodialyse

sera marquée par la survenue d'une crise convulsive généralisée compliquée d'un arrêt cardio-respiratoire récupéré après administration d'adrénaline. Devant la baisse d'efficacité des hémodialyses, un traitement alternatif par DMSA associé à 4 séances d'hémo perfusion sur colonne à charbon sera mis en route à J23 et poursuivi jusqu'à la sortie du patient, 52 jours après sa tentative d'autolyse.

## 3 Matériel et méthodes

### 3.1 Recherche large de toxiques

Un prélèvement d'urine ainsi que trois prélèvements sanguins effectués à l'arrivée du patient dans le service de réanimation, sont acheminés au laboratoire. Face à la possibilité d'une éventuelle prise non avouée d'autres produits ou médicaments, une recherche large de toxiques est réalisée sur le sérum et l'urine. La recherche urinaire de stupéfiants (opiacés, cocaïne, cannabis, amphétamines), barbituriques et benzodiazépines est réalisée par technique CEDIA (Microgenics®). Un screening de xénobiotiques est réalisé dans les deux milieux biologiques par chromatographie liquide haute performance couplée à une barrette de diodes [6]. Les thiocyanates, produits de détoxication du cyanure sont recherchés sur sang citraté par technique colorimétrique [7].

### 3.2 Dosage du mercure sanguin

En parallèle, un dosage de mercure sanguin est réalisé dès l'admission du patient en spectrométrie d'absorption atomique par la technique des vapeurs froides [8]. L'étape préalable au dosage du mercure consiste en une minéralisation de l'échantillon par addition à 500  $\mu$ L de sang total de 500  $\mu$ L d'une solution à 1,2 % de triton X 100 et de 500  $\mu$ L d'un mélange de bromate potassium (2,2 %  $\text{KBrO}_3$ ) et de bromure de potassium (8 %  $\text{KBr}$ ). Les vapeurs froides sont obtenues par l'utilisation de  $\text{NaBH}_4$  en milieu alcalin. Le mercure est ensuite mesuré par spectrométrie d'absorption atomique à 253,7 nm.

Afin de suivre l'élimination du mercure et d'évaluer l'efficacité des traitements épurateurs, les concentrations en mercure sanguin sont mesurées pendant l'hospitalisation sur une trentaine de prélèvements effectués immédiatement avant et après chaque séance de dialyse.

### 3.3 Dosage du mercure urinaire

Le suivi de l'élimination du mercure est complété par la mesure de la concentration en mercure urinaire chez le patient. Au total, sept prélèvements d'urine sont effectués au cours de l'hospitalisation et analysés en spectrométrie d'émission en plasma induit couplée à la spectrométrie de masse (*Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometry* ou ICP-MS). Les échantillons d'urine sont dilués dans une solution contenant de l'acide nitrique à 1 % additionné de 50 ppb d'or. La présence d'or en milieu acide permet l'oxydation de toutes les formes de mercure en une forme plus stable comme le mercure divalent. L'effet mémoire du mercure, fréquemment rencontré en

**Tableau I.** Concentrations en mercure mesurées dans le sang et les urines.

	SANG		URINE	
	Concentration en Hg ( $\mu\text{g/L}$ )*		Concentration en Hg ( $\mu\text{g/g}$ créat.)**	
	Avant traitement épurateur	Après traitement épurateur		
J1	3057		9573	Traitement par hémodialyses
J2	1596	1424		
J5	1855	1690		
J8	1072	984		
J10	1051			
J13	1152	1142		
J15	1269			
J17	837	878		
J18	939	933		
J22	796	368		
J23	528	186		
J24			1316	
J25	354	341		
J26			784	Traitement par 3 comprimés de DMSA par jour
J31	188			
J33	342			
J35	336			
J37	300		327	
J38	196			
J39	222			
J43			500	
J52	72		174	
J57	81			arrêt du traitement
J164	6,4 (sérum)		60	

\* valeurs en population générale inférieures à 5  $\mu\text{g/L}$ .

\*\*valeurs en population générale inférieures à 3  $\mu\text{g/g}$  de créatinine.

ICP-MS peut être évité en travaillant à des concentrations inférieures à 10  $\mu\text{g/L}$ ; la réalisation de dilutions préalables de l'échantillon est donc essentielle face à un cas d'intoxication par un sel de mercure [9, 10].

### 3.4 Dosage du mercure dans les cheveux

Parallèlement, l'imprégnation en mercure de l'organisme est évaluée par mesure du mercure dans les cheveux. Une mèche de cheveux est prélevée 52 jours après l'ingestion. Après décontamination puis fractionnement de la mèche, chaque segment de 1 cm est analysé en ICP-MS [11].

## 4 Résultats

La recherche large de toxiques s'est révélée négative dans les deux liquides biologiques analysés, ainsi que la recherche

de thiocyanates dans le sérum avec un seuil de détection de 10 mg/L.

Les dosages de mercure sanguin et urinaire réalisés au cours de l'hospitalisation sont regroupés dans le tableau I. Vingt-quatre heures après l'ingestion et avant tout traitement épurateur, la concentration en mercure sanguin est de 3057  $\mu\text{g/L}$ . Les trois premières séances d'hémodialyse font baisser la concentration à 984  $\mu\text{g/L}$ . À l'issue des trois dialyses suivantes, la concentration en mercure sanguin reste équivalente à 933  $\mu\text{g/L}$ . Un changement de stratégie thérapeutique, par DMSA et questran associé à des séances d'hémoperfusion, est alors mis en place : les deux premières séances provoquent une élimination importante du mercure de l'organisme, permettant de réduire la concentration sanguine à 186  $\mu\text{g/L}$ . La concentration urinaire est alors de 1316  $\mu\text{g/g}$  de créatinine à J24 et de 784  $\mu\text{g/g}$  de créatinine à J26. À l'issue de la troisième séance d'hémoperfusion, sans efficacité sur l'élimination du mercure, la concentration en mercure sanguin est de

**Tableau II.** Concentrations en mercure dans les 6 segments de cheveux.

Concentration en ng/mg *	
6 <sup>ème</sup> cm (pointe)	4,6
5 <sup>ème</sup> cm	41,2
4 <sup>ème</sup> cm	39,0
3 <sup>ème</sup> cm	29,0
2 <sup>ème</sup> cm	30,6
1 <sup>er</sup> cm (racine)	35,1

\* valeur en population générale inférieure à 1 ng/mg.

341  $\mu\text{g/L}$ . La poursuite du traitement par DMSA, sans hémoperfusion permet une élimination progressive du mercure de l'organisme. Les concentrations sanguine et urinaire, mesurées à J52, sont respectivement de 81  $\mu\text{g/L}$  et 174  $\mu\text{g/g}$  de créatinine. Le traitement est alors arrêté, et un contrôle effectué dans le sérum et l'urine près de six mois après l'intoxication, révèlent des concentrations respectives en mercure dans le sérum de 6,4  $\mu\text{g/L}$  et dans l'urine de 60  $\mu\text{g/g}$  de créatinine.

Les concentrations obtenues suite à l'analyse de la mèche de cheveux prélevée 52 jours après la tentative d'autolyse figurent dans le tableau II. Les concentrations mesurées dans chacun des six segments de 1 cm, de la racine à la pointe sont présentés.

## 5 Discussion

L'ingestion de cyanure, associée au mercure, n'a pu être confirmée par les dosages de thiocyanates effectués près de 24 heures après l'ingestion. Le délai de près d'une journée entre l'ingestion et les prélèvements sanguins ainsi que l'administration par le SMUR de 2 doses d'hydroxocobalamine (5 g) avant tout prélèvement sanguin, sont des éléments qui pourraient expliquer l'absence de marqueur biologique d'élimination du cyanure.

Les premiers dosages de mercure effectués le lendemain de l'ingestion, avant la mise en place de tout traitement chélateur révèlent des concentrations extrêmement élevées, près de 1000 fois supérieures aux valeurs mesurées chez des individus non exposés (valeurs en population générale inférieures à 5  $\mu\text{g/L}$ ) [11, 12]. Ces concentrations sanguines expliquent également les fortes concentrations mesurées dans l'urine, vraisemblablement majorées par la fixation privilégiée du métal dans les reins. Celles-ci sont plus de 3000 fois supérieures à la valeur moyenne mesurée dans la population générale (normale inférieure à 3  $\mu\text{g/g}$  de créatinine) [11, 12]. Les concentrations sanguines rapportées dans la littérature sont proches des valeurs décrites dans notre cas. Dans un cas d'intoxication mortelle décrit par Labat et coll., la concentration postmortem en mercure sanguin est de 3,8 mg/L [1]. Stevens décrit la survie d'un patient ayant ingéré du cyanure de mercure et chez qui la concentration sanguine en mercure était de 10 mg/L [2]. Leumann a mesuré des concentrations maximales de 1 mg/L dans le sang et d'environ 2000  $\mu\text{g/L}$  dans les urines d'un patient ayant ingéré 1,5 g de cyanure de mercure [4]. L'exposition au mercure inorganique est plus généralement due à

l'ingestion accidentelle ou volontaire d'autres sels de mercure et notamment de chlorure de mercure. Baselt rapporte des concentrations postmortem de 1,7 et 2,1 mg/L suite à une administration péritonéale de chlorure de mercure [13].

Les dosages répétés sanguins et urinaires ont permis de suivre l'élimination du mercure de l'organisme et d'évaluer l'efficacité des traitements instaurés. L'hémodialyse réalisée dès le lendemain de l'ingestion, présente une bonne efficacité au cours des 3 premières séances. Par la suite, l'effet des dialyses sur l'élimination du mercure s'estompe dans le temps, jusqu'à devenir totalement inefficace après 20 jours de traitement. Un phénomène analogue est observé après quelques jours de traitement alternatif associant du DMSA à des hémoperfusions sur colonne à charbon : les 2 premières séances entraînent une baisse spectaculaire du mercure sanguin, alors que la troisième hémodialyse est totalement inefficace. L'effet rebond observé entre chaque séance d'hémodialyse ou d'hémoperfusion et la baisse d'efficacité des traitements épurateurs dans le temps, en raison d'un stockage tissulaire, rénal en particulier, sont des phénomènes déjà décrits dans les années 70 [4]. À sa sortie, 52 jours après l'ingestion du toxique, le patient présente une concentration en mercure toujours supérieure à la normale. Le contrôle effectué 6 mois plus tard, sur le sérum et l'urine montre encore des concentrations supérieures aux valeurs normales. Ces résultats sont en accord avec les demi-vies d'élimination extrêmement longues du mercure, d'environ 1 mois dans le sang et de près de 3 mois dans l'urine [12].

L'analyse des cheveux prélevés 52 jours après l'ingestion a révélé des concentrations jusqu'à 40 fois supérieures aux concentrations habituellement rencontrées chez des individus non exposés au mercure. Les valeurs normales mesurées dans la population générale sont évaluée à moins de 1 ng/mg par différents auteurs [10, 14].

Néanmoins les concentrations élevées retrouvées sur l'ensemble des six segments et notamment sur les 5 cm les plus proches de la racine sont d'interprétation difficile ; en considérant une pousse de cheveux comprise entre 1 et 1,5 cm par mois, les concentrations élevées devraient se situer sur les 2 cm (correspondant à la pousse du cheveu durant 52 jours) les plus proches de la racine. Les résultats obtenus ne peuvent donc pas s'interpréter uniquement par la pousse du cheveu et ne sont probablement pas le reflet fidèle de l'évolution des concentrations dans l'organisme.

L'hypothèse selon laquelle le patient aurait été exposé au mercure avant son geste, semble peu plausible, mais ne peut être totalement rejetée. Une hypothèse plus vraisemblable serait de considérer une contamination des cheveux par le sébum ; l'élimination du mercure de l'organisme étant lente, les concentrations dans le sébum sont vraisemblablement importantes durant les 52 jours d'hospitalisation. Il est donc envisageable que le sébum, chargé en mercure durant cette période, ait contaminé le cheveu sur toute sa longueur. Cette hypothèse reste bien évidemment à confirmer par d'autres observations. Les cas décrits dans la littérature évaluent l'imprégnation des cheveux par le mercure, mais sont essentiellement associés à des expositions chroniques [15–17]. Seul Suzuki décrit une ingestion volontaire de mercure inorganique associé à une quantification du mercure total dans les cheveux. Les valeurs obtenues sont comprises entre 6,1 et 13,1 ng/mg [18]. À notre

connaissance, il n'y a pas de description de cas d'intoxication aiguë par le cyanure de mercure associée à une mesure de l'imprégnation du cheveu.

## 6 Conclusion

Les cas d'intoxication aiguë à l'oxycyanure de mercure sont rares de nos jours, en raison la nature du produit. La description de ce cas d'ingestion volontaire a permis un suivi tout au long des 2 mois d'hospitalisation, de l'élimination du mercure et de l'efficacité des traitements chélateurs et épura-teurs. La mesure des concentrations en mercure a été effectuée sur une trentaine de prélèvements sanguins et sept prélèvements urinaires ainsi que dans les cheveux prélevés près de 2 mois après l'ingestion. L'élimination lente du mercure, mise en évidence par des concentrations sanguines, sériques et urinaires supérieures aux valeurs usuelles pendant une période très longue de plus de 6 mois.

## Références

1. Labat L, Dumestre-Toulet V, Goullé JP, Lhermitte M. A fatal case of mercuric cyanide poisoning. *Forensic Sci Int.* 2004; 143: 215-217.
2. Benaïssa ML, Hantson P, Bismuth C, Baud FJ. Mercury oxycyanide and mercuric cyanide poisoning: two cases. *Intensive Care Med.* 1995; 21: 1051-1053.
3. Stevens E, Ectors M, Cornil A. Acute intoxication by ingestion of inorganic mercury salts. *Acta Clin Belg.* 1990; 13: S105-S106.
4. Leumann EP, Brandenberger H. Hemodialysis in a patient with acute mercuric cyanide intoxication. Concentrations of mercury in blood, dialysate, urine, vomitus, and feces. *Clin Toxicol.* 1977; 11: 301-308.
5. Orfila M. *Traité des poisons tirés des règnes minéral, végétal et animal ou toxicologie générale / Vol. I - 1ère partie.* Paris: Crochard, 1814; 580-586.
6. Gaillard Y, Pepin G. Use of high-performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection for the creation of a 600-compound library. Application to forensic toxicology. *J Chromatogr A.* 1997; 763: 149-163.
7. Grgurinovich N. A colorimetric procedure for the determination of thiocyanate in plasma. *J Anal Toxicol.* 1982; 6: 53-55.
8. Guo T, Baasner J. On-line microwave sample pretreatment for the determination of mercury in blood by flow injection cold vapor atomic absorption spectrometry. *Talanta.* 1993; 40 (12): 1927-1936.
9. Labat L, Dehon B, Dhorne C, Lhermitte M. Dosage de métaux par ICP-MS dans différents milieux biologiques. *Ann Toxicol Anal.* 2003; 15 (4): 281-286.
10. Labat L, Dhorne C, Klinzig F, Dehon B, Lhermitte M. ICP-MS et toxicologie professionnelle. *Ann Toxicol Anal.* 2007; 19 (1): 23-29.
11. Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int.* 2005; 153: 39-44.
12. BIOTOX. Guide de biotoxicologie pour les médecins du travail. <http://www.inrs.fr/> consulté en juillet 2007.
13. Baselt RC. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man.* Foster City: Chemical Toxicology Institute, 2000: 221-225.
14. Gerstner HB, Huff JE. Selected case histories and epidemiologic examples of human mercury poisoning. *Clin Toxicol.* 1977; 11: 131-150.
15. Nuttall KL. Interpreting hair mercury levels in individual patients. *Ann Clin Lab Sci.* 2006; 36: 248-261.
16. Katz SA, Katz RB. Use of hair analysis for evaluating mercury intoxication of the human body: a review. *J Appl Toxicol.* 1992; 12: 79-84.
17. Yamagishi M, Kajiwara Y, Nakamura Y, Fukuzaki R, Inoue N, Kobori I. Sisters with mercury exposure. *J UOEH.* 1986; 8: 449-455.
18. Suzuki T, Hongo T, Matsuo N, Imai H, Nakazawa M, Abe T, Yamamura Y, Yoshida M, Aoyama H. An acute mercuric mercury poisoning: chemical speciation of hair mercury shows a peak of inorganic mercury value. *Hum Exp Toxicol.* 1992; 11: 53-57.