



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques

Référence / 2024

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :

Zeroual Imane Miloudi Mounira

Le: mercredi 12 juin 2024

Etude sur la fonction rénale suite à une exposition au mercure

Jury :

Mme.	ZEKRI wissam	MAB	Université de Biskra	Président
Mme.	OTMANI ines	MAB	Université de Biskra	Rapporteur
M.	REBEI redouan	MCA	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2023/2024

Remerciements

En premier, nous remercions le bon dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, le courage et de la patience pour être ce que nous sommes aujourd'hui et pour mener à terme ce modeste travail.

Nous tenons tout particulièrement à exprimer mes plus vifs Remerciements et ma profonde Gratitude à mon encadreur Mme.

OTMANI INES

Pour son savoir-faire, ses conseils, sa disponibilité, sa patience, son encouragement et l'attention particulière avec laquelle elle a suivi et dirigé ce travail.

Que Dieu vous perpétue au service de la science et des étudiants, et je vous souhaite de réussir votre vie professionnelle et sociale.

Nous remercions aussi très sincèrement les membres de jury.

D'avoir accepté d'examiner ce travail et de nous avoir honorées par leur présence le jour de la soutenance.

Un grand merci pour tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire, qu'ils trouvent ici l'expression de tous nos remerciements.

Dédicaces

Le devoir de reconnaissance m'oblige de dédier ce modeste mémoire à tous ceux qui me sont chers, ce sont ceux à qui je dois e mon succès.

A ma première et éternelle supportrice chère père A. NASSER, chaque mot semble bien fade pour exprimer l'amour profond et la gratitude infinie que j'ai pour toi, pour les innombrables sacrifices que tu as consentis pour mon éducation. Tu as été bien plus qu'un guide, tu as été mon modèle d'honnêteté, de sérieux et de responsabilité. Ta présence incarne pour moi la quintessence de la persévérance, de la créativité et du dévouement sans bornes.

À ma merveilleuse, mon ange pur mère TAIEB RAHIMA, aucun mot ne saurait capturer la profondeur de l'amour et de l'affection que je ressens pour toi. Tu es bien plus qu'une mère, tu es mon phare de générosité et mon exemple de dévouement. Ta tendresse infinie est une source inépuisable de réconfort, et je te suis infiniment reconnaissante pour chaque instant où tu as été là pour moi, sans jamais faillir. Merci pour ta présence rassurante et pour tous ces instants où ton amour inconditionnel a été ma plus grande force.

A ma douce DJINANE, ma lumière, Que tu sois toujours entourée de bonheur et de sérénité, car je t'aime au - delà des mots et je suis infiniment reconnaissante de t'avoir comme sœur.

À mon grand frère SAMIR, tu es bien plus qu'un frère, tu es mon guide, mon modèle. Ta présence dans ma vie est un cadeau précieux que je chéris chaque jour. Merci pour ta force, ton soutien et ton amour sans faille. Je suis infiniment reconnaissante de t'avoir comme frère.

À mon cher frère aussi AYMAN, mon soutien et ami proche, source de bonheur à la maison, je suis fier de toi en arrivent là où tu es maintenant, félicitations pour votre diplôme.

Mon petit YASSINE, Que ta route soit toujours parsemée de succès et de bonheur, J'attends avec impatience votre arrivée là où je suis.

À ceux qui ont quitté ce monde, mes grands-parents. À ma chère grand-mère Shikha et Massouda, à ma famille, à mes tantes et oncles, chacun par son nom.

À tous mes amis avec lesquelles j'ai partagé de merveilleux moments surtout mes chères sœurs Chaima, Maroua, Mounira, Bouthaina, Samah Chacun de vous a enrichi ma vie de votre amitié sincère et de votre présence précieuse.

À mon fiancé, Oussama

À certaines des personnes spéciales que j'ai connues au cours de cette période de cinq ans.

ZEROUAL IMANE

Dédicaces

Me voici aujourd'hui au seuil de mon diplôme, récoltant les fruits de 18 années de dur labeur :

Loué sois-tu jusqu'à ce que tu sois satisfait, loué sois-tu si tu es satisfait, loué sois-tu si tu es satisfait, et loué sois-tu après avoir été satisfait.

Je dédie ce travail à ma mère, qui m'a aimé dès ma naissance et à chaque étape de ma vie, elle a été la source d'amour et de sécurité dans laquelle je puise ma force,

Seigneur, je t'ai confié ma mère, je n'ai pas de vie sans elle.

À un grand homme qu'est mon père, quand je parle de toi, je parle du monde, de la vie, de la grande patrie et de l'amour infini, que Dieu fasse de toi un soutien qui ne quitte jamais mes jours.

À mon frère Mohammed, la montagne sur laquelle je m'appuie dans les moments difficiles.

À Khaled, le grand homme que je suis aujourd'hui grâce à ses sacrifices.

À mes sœurs

Vous faites partie de mon âme, vous êtes ma joie et mon espoir.

À mon professeur, Ines Othmani, que Dieu lui accorde le bonheur du monde.

À mon ami Imane, tous les mots de remerciement et d'amour ne remplissent pas ton droit, et à Madgda et achouak, hana à tous mes amis, je vous aime.

Miloudi Mounira

Sommaire

Remerciements	
Dédicaces.....	
Sommaire	
Liste des tableaux.....	I
Liste des figures.....	II
Liste des abréviations.....	III
Introduction.....	1

Partie bibliographique

Chapitre 1 Le mercure

1. Histoire du mercure	3
2. Définition du mercure	4
3. Les formes du mercure	4
3.1. Le mercure métallique élémentaire	4
3.2. Le mercure inorganique.....	4
3.3. Le mercure organique.....	4
4. Sources d'émission du mercure atmosphérique	5
4.1. Sources naturelles.....	5
4.2. Sources anthropiques.....	6
5. Utilisation du mercure	6
6. Propriété physico-chimiques du mercure	7
7. Effets systémiques.....	7
8. Toxicocinétique du mercure	8
8.1. Absorption.....	8
8.2. Distribution.....	9
8.3. Métabolisme et excrétion	9

Chapitre 2 Les reins

1. Définition et anatomie du rein.....	11
2. Les néphrons.....	11
3. Les fonctions du rein	12
4. L'insuffisance rénale	12
5. Atteinte rénale	13

Partie expérimentale

Chapitre 3 Matériels et Méthodes

1. Choix de l'étude	14
I. Paramètre biochimique	14
1. Matériels.....	14
1.1. Animaux	14
1.2. Produits chimiques	14
2. Méthodes	15
2.1. Collecte du sang	15

2.2. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques.....	16
2.2.1. Dosage de l'urée.....	16
2.2.2. Dosage de la créatinine.....	17
2.2.3. Dosages de l'acide urique.....	18
II. Le stress oxydatif.....	19
1- Matériels.....	19
1.1 Animaux.....	19
1.2. Les produits chimiques.....	19
2- Méthodes.....	20
2.1. Prélèvement d'échantillon.....	20
2.2. Détermination de l'activité du Glutathion (GSH).....	21
2.3. Dosage de l'activité du Glutathion peroxydase (GPx).....	22
2.4. Dosage de l'activité du superoxyde dismutase (SOD).....	22
2.5. Dosage des Hydroperoxyde lipidique ou Lipoperoxydes (LPO).....	23
2.6. Dosage du Malondialdéhyde (MDA).....	23
2.7. Dosage du Catalase (CAT).....	24
III- Etude histologique.....	24
1. Matériels.....	24
1.1. Animaux.....	24
1.2. Produits chimiques.....	24
2. Méthodes.....	25
2.1. Prélèvement des échantillons.....	25
IV. Analyse statistique.....	26

Chapitre 4 Résultats et Discussion

I. Evaluation de l'effet d'Hg sur les paramètres biochimiques.....	27
1. Résultats.....	27
1.1. Taux d'urée.....	27
1.2. Taux de créatinine.....	27
1.3. Taux d'acide urique.....	28
2. Discussion (Le taux d'urée, créatinine et l'acide urique).....	28
II- Evaluation de l'effet de Hg sur les paramètres du stress oxydative.....	29
1. Résultats.....	29
1.1. Evaluation de l'activité enzymatique du glutathion peroxidase (GPx), de la catalase (CAT) et du superoxyde dismutase (SOD).....	29
1.2. Evaluation du taux du Glutathion (GSH).....	31
1.3. Evaluation de la valeur de la peroxydation lipidique.....	32
2. Discussion.....	32
2.1. La glutathion peroxydase et superoxyde dismutase.....	32
2.2. La catalase rénale.....	33
2.3. La teneur en GSH rénale.....	33
2.4. Le taux de LPO et du Malondialdéhyde (MDA).....	34
III. Evaluation de l'effet de Hg sur l'histologique rénale.....	34
1. Résultats.....	34

2. Discussion39
Conclusion41
Bibliographie
Résumés

Liste des tableaux

Tableau 1. Représente les propriétés physico-chimiques du chlorure de mercure.....	7
Tableau 2. Manifestations cliniques de l'intoxication au mercure chez l'homme.....	8
Tableau 3. Tableau illustrant différents paramètres biochimiques analysées.....	15
Tableau 4. Tableau illustrant différents paramètres du stress oxydatif analysés.....	20
Tableau 5. Tableau récapitulatif de différentes études histologiques réalisées.....	25
Tableau 6. Effet du HgCl ₂ sur le taux d'urée chez les rats.....	27
Tableau 7. Effet du HgCl ₂ sur le taux de créatinine chez les rats.....	27
Tableau 8. Effet du HgCl ₂ sur le taux d'acide urique chez les rats.....	28
Tableau 9. Effet du HgCl ₂ sur l'activité de la GPx chez les rats.....	30
Tableau 10. Effet du HgCl ₂ sur l'activité de la CAT chez les rats.....	30
Tableau 11. Effet du HgCl ₂ sur l'activité de la SOD chez les rats.....	31
Tableau 12. Effet du HgCl ₂ sur le taux du GSH chez les rats.....	31
Tableau 13. Effet du HgCl ₂ sur LPO/ MDA chez les rats.....	32
Tableau 14. Tableau récapitulatif des différentes coupes histologiques réalisés chez les rats témoins et traités au Hg.....	36

Liste des figures

Figure 1. Passage de la forme inorganique à la forme organique.....	5
Figure 2. Anatomie du rein.....	11
Figure 3. Schématisation d'un néphron.....	12

Liste des abréviations

Hg : mercure

HgCl₂ : chlorure mercurique

ADN : Acid désoxyribonucléique

ARN: Acid ribonucléique

Me Hg : méthylmercure

IL1 : interleukine

TCE : trichloréthylène

BUN : Blood Urea Nitrogen

Mg : magnésium

Ca : calcium

Fe : fer

GLDH : glutamate déshydrogénase

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide - réduite

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide - oxydée

ROS : "Reactive Oxygen Species" en anglais, "Espèces Réactives de l'Oxygène" en français

Hg⁰ : mercure élémentaire "gazeux"

Hg²⁺ : ion mercurique

IRC: Insuffisance Rénale Chronique

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

GSH : Glutathion

GPX : Glutathion Peroxydase

MDA : Malondialdéhyde

LPO : Hydroperoxyde lipidique ou Lipoperoxydes

CAT : Catalase

TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substances

SOD: Superoxyde Dismutase

GSSG: Glutathion Disulfide

Tris : (hydroxyméthyl) aminométhane

HCl: Acide chlorhydrique

NaCl : chlorure de sodium

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

UV : rayons ultraviolets

DTNB : 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoate) ou réactif de Ellman

Thiol : groupe sulfhydryle

NO : d'oxyde nitrique

Introduction

Introduction

À la fin du XIXe siècle, les activités industrielles et urbaines ont connu une croissance exponentielle, ce qui a entraîné des décharges importantes de produits toxiques qui sont libérés dans l'environnement en particulier les métaux lourds (AL-Attar, 2011 ; Cobbinaa *et al.*, 2015). Et Le mercure (Hg) est l'un de ces métaux, c'est un polluant environnemental et industriel très répandu. On sait qu'il peut provoquer des expositions accidentelles et professionnelles et des dommages consécutifs dans divers organes chez l'homme et l'animal (Agarwal *et al.*, 2010 ; Rao et Chhunchha, 2010 ; Aslanturk *et al.*, 2014).

De nombreux composés inorganiques du mercure sont utilisés en agriculture (pesticides, fongicides), en médecine (désinfectants, amalgames dentaires, vaccins) et dans l'industrie (lampes fluorescentes, piles, thermostats, thermomètres) (ATSDR, 1999 ; WHO, 2003 ; Joshi *et al.*, 2013). Selon l'Agence pour le registre des substances toxiques et des maladies (ATSDR), le mercure est le troisième métal lourd le plus dangereux après l'arsenic et le plomb (Emsley, 2001 ; Othman *et al.*, 2014). Le Hg est présent dans tout l'environnement (sol, eau, air) et peut exister sous trois formes : élémentaire ou métallique, inorganique et organique (Mostafalou et Abdollahi, 2013). Selon ces formes, il y a des variations dans le processus de métabolisation du mercure chez l'homme. La manière dont le corps absorbe, distribue et stocke le mercure dépend de l'espèce chimique concernée et des propriétés physico-chimiques des composés, en particulier leur solubilité (Colas *et al.*, 2011).

Le système nerveux central, le système gastro-intestinal, les reins et le foie sont les principaux sites cibles de la toxicité du mercure (Agarwal et Behari, 2007 ; Aslanturk *et al.*, 2014 ; Caglayan *et al.*, 2019). Le rein est le premier site de dépôt du Hg inorganique et l'organe cible de sa toxicité (Aqeel *et al.*, 2019), ce dernier s'accumule principalement dans le néphron, est vouée à provoquer une insuffisance rénale (Emanuelli *et al.*, 1996 ; Tanaka-Kagawa *et al.*, 1998 ; Aqeel *et al.*, 2019). Les reins jouent un rôle essentiel dans l'élimination des toxines urémiques par l'urine et dans la régulation de divers systèmes de l'organisme (Gueutin *et al.*, 2011).

Une forte exposition au Hg entraîne une production accrue de radicaux libres et un stress oxydatif qui sont impliqués dans la pathogenèse des troubles rénaux aigus (Gado et Aldahmash, 2013 ; Othman *et al.*, 2014). L'augmentation du stress oxydatif peut être due à l'appauvrissement

des composés thiols ou à l'inhibition des enzymes antioxydantes (Bashandy *et al.*, 2011 ; Durak *et al.*, 2010 ; Bharathi et Jagadeesan, 2014) tel que le glutathion peroxydase, la superoxyde dismutase, la glutathion disulfure réductase et la catalase (Sarangi *et al.*, 2010 ; Yadav *et al.*, 2019). Aussi, il s'est avéré que le Hg peut affecter de nombreux paramètres biochimiques dans le sang (Bharathi et Jagadeesan, 2014), en augmentant les taux d'urée et de créatinine dans le sérum (Othman *et al.*, 2014) qui est probablement due à la désintégration et la déstabilisation de la membrane cellulaire (Johnsson *et al.*, 2000 ; Aqeel *et al.*, 2019).

Dans ce contexte, cette étude est s'inscrit dont l'objectif vise d'une part, à étudier l'effet néphrotoxique de mercure et d'autre part, à évaluer les paramètres biochimique, stress oxydatives et l'histopathologie dans les reins.

La présentation de ce travail s'articule autour de deux parties

- a. Une première partie est une synthèse bibliographique.
- b. La deuxième partie est consacrée à l'étude expérimentale.

Partie bibliographique

Chapitre 1

Le mercure

1. Histoire du mercure

Il y a des années, les citoyens de la ville de Minamata, au Japon, avaient observé d'étranges comportements. Les gens ont commencé à assister à des " suicides " de chats qui se sont mis à se déplacer dans les rues de la ville et se jetaient dans la mer pour se noyer (Littlefield, 1997 ; Kessler, 2013). Les porcs et les chiens ont également commencé à se comporter de manière perdaient leur sens de l'orientation [et] nageaient vers les hauts-fonds des carcasses de poissons morts s'échouaient. Dans le port de la baie de Minamata, principale source de nourriture traditionnelle de la communauté. Les oiseaux qui picoraient les poissons et les crustacés morts ont commencé à tomber raides morts du ciel (Tsurumi, 2006). Pendant de nombreuses années, la cause de cette " maladie " est restée inconnue et les victimes ont souffert du silence du gouvernement et de l'ostracisme du reste de la population (Tsurumi, 2006). Ce n'est que douze ans après avoir observé les premiers symptômes de la maladie que le gouvernement japonais a finalement reconnu que le rejet par l'usine chimique Shin Nippon Chisso Hiryo d'un sous- produit indésirable de la fabrication de produits chimiques, le méthylmercure, dans l'océan était à l'origine des troubles mystérieux qui affligeaient la communauté (Kessler, 2013). Comme le mercure hautement toxique s'est bioaccumulé dans la vie marine de la baie de Minamata, les résidents ont été empoisonnés lorsqu'ils ont consommé des poissons et des crustacés contaminés par la toxine (David *et al.*, 2013).

Le méthylmercure ingéré par les habitants de Minamata est aujourd'hui considéré comme une puissante neurotoxine qui s'accumule dans la chaîne alimentaire à des doses hautement toxiques et provoque des lésions cérébrales et des malformations congénitales (Margaret et Coulter, 2016). Cette catastrophe sanitaire près de 100 morts et responsable de très nombreuses atteintes neurologiques irréversibles (Kudo *et al.*, 1998)

Des milliers de survivants de ces incidents souffrent encore d'une série de symptômes neurologiques, notamment des tremblements, des vertiges, des maux de tête, des pertes de mémoire et des problèmes de vision et d'audition ; dans les cas les plus graves, on observe également des troubles du développement, des dysfonctionnements cognitifs et moteurs, ainsi que des anomalies physiques (Moriyama et Hannaga, 2013).

2. Définition du mercure

Le mercure fait partie d'un groupe d'éléments appelés métaux lourds (vieira *et al.*, 2021). C'est un métal blanc argenté, brillant, très dense et très mobile. C'est le seul métal liquide à température ambiante, ce qui lui a valu son symbole (Hg) du mot grec latinisé hydrargyrum (argent liquide). Le mercure élémentaire ou mercure métal est très volatil et pratiquement insoluble dans l'eau. Il forme des amalgames avec de nombreux métaux (Colas *et al.*, 2011).

3. Les formes du mercure

Sur le plan physico-chimique, le mercure est un métal qui change facilement de forme et de propriétés (Miquel, 2001) et ses effets se différencient en fonction de sa forme (Jeanneret, 2021) Dans l'environnement, Le mercure existe sous trois formes : élémentaire, inorganique et organique (Khan *et al.*, 2017).

3.1. Le mercure métallique élémentaire

Sous forme liquide (noté Hg⁰). C'est le mercure classique, sous sa forme la plus connue, qui était utilisé dans les thermomètres (Miquel, 2001), qui libère de la vapeur à température ambiante. Il est relativement peu soluble dans l'eau et est principalement présent dans l'atmosphère (Rani *et al.*, 2011).

3.2. Le mercure inorganique

Sous forme ionique. C'est ce qu'on appelle les atomes de mercure (notés Hg²⁺) (Miquel, 2001), est un composé qui se forme lorsque le mercure élémentaire est combiné avec d'autres éléments tels que le soufre, le chlore ou l'oxygène pour former des sels de mercure (Liu *et al.*, 2008).

3.3. Le mercure organique

Tels que l'éthylmercure, le méthylmercure et le phénylmercure et l'acétate de phénylmercure (Rani *et al.*, 2011), est produit par l'association du mercure élémentaire avec du carbone (Miquel, 2001).

Le mercure possède la capacité de se modifier facilement. Des échanges permanents se produisent entre toutes ses formes. On retrouve deux grandes transformations (figure 1).

- **L'oxydation**, qui est le passage du mercure métallique aux ions mercuriques. Après son inhalation sous la forme de vapeurs, le mercure se transforme en ions mercuriques par l'action de la catalase présente dans les globules rouges (Jeanneret, 2021).
- **La méthylation** se déroule principalement en milieu aqueux ou dans les intestins, en fonction de l'acidité et de la présence de soufre. Les composés de mercure organique les plus connus sont le méthylmercure et le diméthylmercure (Miquel, 2001).

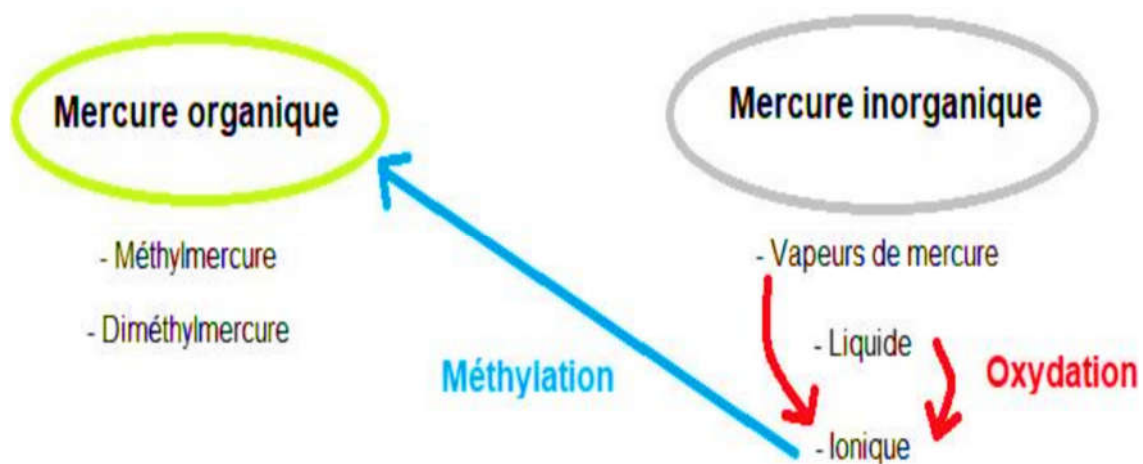


Figure 2. Passage de la forme inorganique à la forme organique (Jeanneret, 2021).

4. Sources d'émission du mercure atmosphérique

Selon un rapport de l'Agence Américaine pour la Protection de l'Environnement, les émissions naturelles provenant des océans et des éruptions volcaniques représentent un tiers des émissions de mercure dans le monde, tandis que les deux tiers restants sont liés à l'activité humaine (Mostafalou et Abdollahi, 2013).

4.1. Sources naturelles

En tant qu'élément naturel, le mercure peut se retrouver dans tout l'environnement (sol, eau, air) (Mostafalou et Abdollahi, 2013), et Toutes les formes de mercure proviennent d'une gamme de sources naturelles comme les volcans, le sol, les événements marins, les zones géologiques riches en mercure et les feux de forêts, sans oublier les lacs, les rivières et les océans (Wilhelm et Bloom, 2000).

4.2. Sources anthropiques

Les activités humaines ont augmenté la quantité de mercure dans l'environnement de plusieurs façons, notamment par divers procédés de combustion et procédés industriels comme la production d'énergie au charbon, l'extraction et la fonte de minerais métalliques ainsi que l'incinération des déchets, ainsi que des produits comme les piles miniatures, les tubes fluorescents, les thermomètres, les thermostats, les baromètres ainsi que les amalgames dentaires peuvent contenir du mercure (Mostafalou et Abdollahi, 2013).

5. Utilisation du mercure

- Dans le domaine médical, il est employé dès le Moyen Âge, notamment pour traiter la syphilis, mais aussi jusqu'au 20ème siècle en tant que diurétique ou contre le psoriasis. Il est toujours employé dans la fabrication de certains vaccins ou antiseptiques, dans des produits vendus pour éclaircir la peau ou dans la médecine traditionnelle chinoise.
- Dans la production de nombreux instruments de mesure (nanomètre, thermomètre, baromètre, etc.) (Fishman *et al.*, 2014).
- Dans le domaine de la chimie, il est employé comme cathode liquide dans les cellules d'électrolyse de chlorure de sodium (production de chlore et de soude), ainsi que pour la production de dérivés miniers ou organiques de mercure.
- Dans l'industrie électrique, le mercure est présent dans les piles, les lampes et les tubes fluorescents en tant que composant, mais des réglementations strictes sont en place pour limiter les niveaux de mercure dans ces produits.
- En dentisterie, il est utilisé pour la préparation d'amalgames.
- Dans le processus d'extraction des métaux précieux, notamment l'or et l'argent (Inrs, 2014).

6. Propriété physico-chimiques du mercure

Tableau 1. Représente les propriétés physico-chimiques du chlorure du mercure (Ineris, 2010; Inrs, 2014).

	Propriétés physico-chimiques
Nom	Chlorure de mercure
Formule	HgCl₂
Couleur	Blanc
Etat physique	Solide (Cristaux, Granules ou poudres)
Point D'ébullition	302°C
Point de fusion	277°C
Poids moléculaire	271,52g/mol
Solubilité	à 20 °C : 69 g/L à 100 °C : 480 g/L
Densité	5,4 - 5,6
Pression d'évaporation	0,17 Pa à 20 °C 133,32 Pa à 136,2 °C
Dose Létale 50 (DL50)	-voie orale (Rat) : Entre 25.9 et 77 mg /Kg

7. Effets systémiques

Le mercure est un poison systémique. En fonction de la dose et de la durée de la période d'exposition, cela peut affecter divers systèmes et fonctions organiques (Rani *et al.*, 2011).

Tableau 2. Manifestations cliniques de l'intoxication au mercure chez l'homme (Degila *et al.*, 2019).

Organe atteints	Symptômes/pathologies développées	Références
Troubles et symptômes neurologique	<ul style="list-style-type: none"> – Réflexes tendineux profonds – Perturbation de la coordination motrice des membres inférieurs – Perturbation de l'organisation de la Vision spatiale avec diminution de l'attention et de la sensibilité visuelle au contraste – Diminution de la dextérité manuelle – Céphalées – Trouble de sommeil – Altération neurologique – Tremblements – Retard de développement de l'enfant et malformation du fœtus 	(Budtz-Jorgensen <i>et al.</i> , 2004; Margos et Clarkson, 2006; Diez, 2009 ; Colas <i>et al.</i> , 2011 ; Tomicic <i>et al.</i> , 2011 ; Harari <i>et al.</i> , 2012 ; Gibb et O'Leary, 2014; Grandjean <i>et al.</i> , 2014 ; Bose-O'Reilly <i>et al.</i> , 2016.)
Immunotoxicité	Troubles auto immunes	(Gardner <i>et al.</i> , 2010 ; Nyland <i>et al.</i> , 2011.)
Troubles rénaux	Néphrotoxicité	(Drake <i>et al.</i> , 2001; OMS., 2003; Yard <i>et al.</i> , 2012.)
Atteinte du système cardio vasculaire	L'exposition prénatale au méthylmercure peut affecter développement de l'homéostasie cardiovasculaire	(Farhana <i>et al.</i> , 2005).

8. Toxicocinétique du mercure

8.1. Absorption

Le mercure peut pénétrer dans le corps par différentes voies, selon sa forme chimique. Le mercure élémentaire est principalement absorbé par inhalation, tandis que le mercure inorganique est généralement ingéré.

En ce qui concerne le mercure élémentaire, environ 80 % de celui inhalé est rapidement absorbé par les poumons, tandis qu'une très faible quantité (0,01 %) est absorbée par le tractus gastro-intestinal. Une fois absorbé, le mercure élémentaire se transforme en mercure divalent dans le tractus gastro-intestinal, où il peut être éliminé sans causer de dommages significatifs.

L'absorption du mercure inorganique par les poumons est limitée en raison du processus de l'escalade mucociliaire, qui déplace les particules de mercure piégées dans le mucus vers le haut et hors des poumons. L'absorption du mercure inorganique dans le tractus intestinal dépend de sa solubilité, de son degré de dissociation dans la lumière intestinale et de sa disponibilité pour l'absorption. Environ 7 % du mercure inorganique est absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Le méthylmercure, une forme organique du mercure, est absorbé à un taux beaucoup plus élevé, d'environ 95 %, dans le tractus gastro-intestinal.

8.2. Distribution

Le mercure élémentaire est lipophile et se répartit dans tout le corps, traversant facilement les barrières hémato-encéphalique et placentaire. Il est hautement diffusible et soluble dans les lipides, bien absorbé par les poumons et les membranes cellulaires. Dans les globules rouges, il s'oxyde en forme divalente. Sa distribution dans tous les tissus, à l'exception du cerveau où le pic est atteint après 23 jours, est rapide, avec un maximum en 24 heures. Les reins présentent le plus haut niveau de dépôt après inhalation.

Le mercure divalent inorganique est peu soluble dans les lipides et traverse faiblement les barrières hémato-encéphalique et placentaires. Il se concentre plus dans le foie et les reins que le mercure élémentaire.

Les méthylmercure sont lipophiles et absorbés dans le tractus gastro-intestinal. Ils se distribuent dans tous les tissus, incluant le cerveau et le fœtus. Après ingestion, leur concentration est plus élevée dans les érythrocytes que dans le plasma. Le méthylmercure se concentre surtout dans le cerveau, formant un complexe avec la L-cystéine qui imite la structure de la méthionine. Il traverse la barrière hémato-encéphalique par le système de transport des acides aminés de type L.

8.3. Métabolisme et excrétion

Le métabolisme du mercure, tant élémentaire qu'inorganique, suit un processus similaire chez l'homme et les animaux de laboratoire. Une fois absorbées, les différentes formes de mercure subissent des réactions d'oxydation et de réduction.

Le mercure élémentaire est transformé en cations divalents dans les globules rouges, puis réduit à nouveau et exhalé sous forme de vapeurs de mercure. L'élimination du mercure se produit

principalement par l'urine et les fèces, avec une excrétion fécale dominante à court terme et une excrétion urinaire dominante à long terme en cas d'exposition professionnelle prolongée.

Le méthylmercure, une forme organique du mercure, est principalement excrété par voie fécale, tandis que l'excrétion urinaire est négligeable. De plus, le méthylmercure est excrété dans le lait maternel. (Rani *et al.*, 2011)

Chapitre 2

Les reins

1. Définition et anatomie du rein

Les reins, deux organes pairs à la forme d'haricots, sont situés dans la partie postérieure de l'abdomen de part et d'autre de la colonne vertébrale respectivement. Moyennement longs de 12 cm et larges de 6 cm et pesant 160 grammes, ces organes sont essentiels à la vie en raison des fonctions de régulation qu'ils assurent (Raffray, 2021). Chez l'Homme, ils ont une structure cellulaire complexe qui comprend environ un million de néphrons (Bertram *et al.*, 2011).

Le rein est composé de deux parties :

- le cortex rénal, la partie la plus superficielle sous la capsule fibreuse qui l'entoure, où se trouvent principalement les glomérules et les tubes contournés proximaux et distaux ;
- la médulla, la partie plus profonde, qui regroupe principalement les anses ascendantes et descendantes de Henlé et les tubes collecteurs (figure 3).

Au niveau du bassinnet, tous les tubes collecteurs se rassemblent pour former l'uretère (figure 2). (Bessaguet et Desmoulière, 2020).

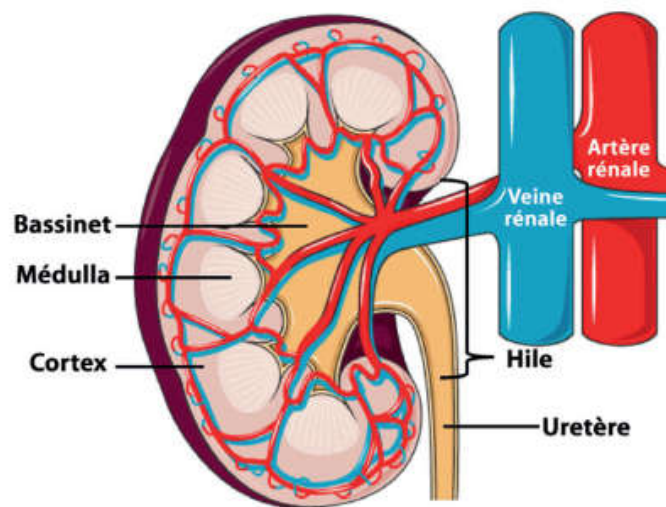


Figure 2. Anatomie du rein (Bessaguet et Desmoulière, 2020).

2. Les néphrons

Les unités fonctionnelles du rein, au nombre d'un million, sont responsables de la production d'urine à partir de la filtration du sang. Chaque néphron se compose de deux parties principales : un corpuscule rénal (le glomérule et la capsule de Bowman) et le tube rénal qui est composé de

trois parties (tube contourné proximal, l'anse de Henlé, tube contourné distal). (Bertin *et al.*, 2014), (figure 3).

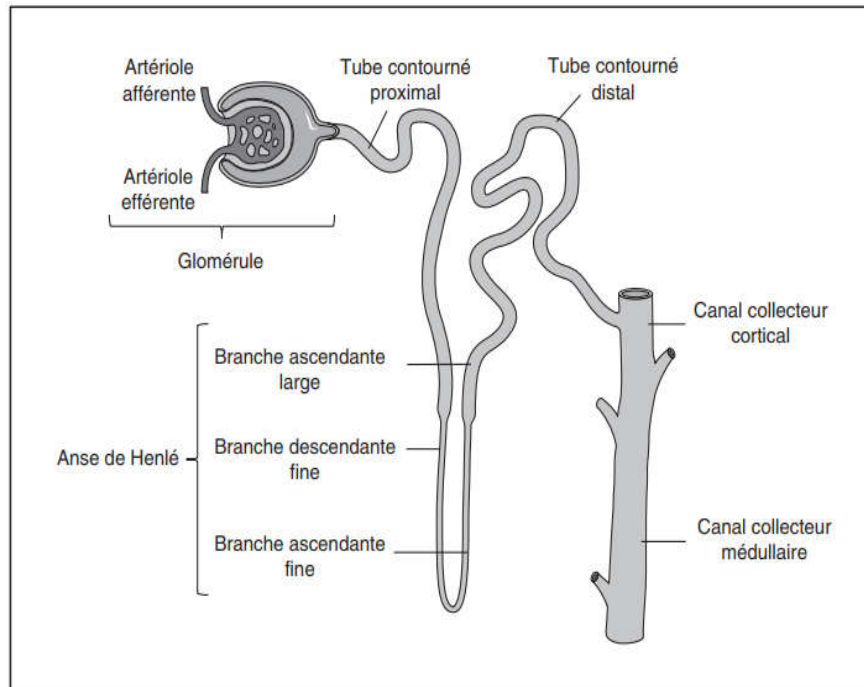


Figure 3. Schématisation d'un néphron. Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art. (Gueutin *et al.*, 2011).

3. Les fonctions du rein

Le rein joue un rôle crucial dans diverses fonctions de l'organisme. D'une part, il a pour objectif de purifier l'organisme de ses déchets métaboliques endogènes (l'urée, l'acide urique, la créatinine) ou exogènes (médicaments, drogues, substances toxiques). Par ailleurs, il est essentiel pour maintenir l'équilibre homéostatique de l'eau et de nombreux ions et solutés (sodium, potassium, calcium, phosphore et protons), ce qui permet notamment de réguler le pH et la pression sanguine. Finalement, le rein a plusieurs fonctions endocrines (Hélénon *et al.*, 2008 ; Le Moing, 2016).

4. L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est un dysfonctionnement rénal qui se manifeste principalement par un manque de filtration sanguine. Il existe deux types d'insuffisance rénale : l'insuffisance rénale chronique (IRC) et l'insuffisance rénale aiguë (IRA) (Malbos *et al.*, 2021).

5. Atteinte rénale

Au niveau des tubules proximaux du rein et de la surface de la médullaire externe, le mercure ionisé Hg^{2+} (inorganique) va s'accumuler. Des tubulopathies dose-dépendantes et des glomérulonéphrites extramembraneuses sont observées lors de fortes expositions au mercure inorganique. Il semblerait que les atteintes tubulaires se produisent au-delà d'un certain seuil d'exposition, généralement lorsque l'excrétion urinaire du Hg dépasse 50ug/g de créatinine. Une élévation de la production de N-acétyl-B-D-glucosaminidase (NAG) à partir de 25ug/g de créatinine de « Hg » urinaire indique une inflammation tubulaire en cours. D'autre part, il n'y a pas eu de limite de survenue des atteintes glomérulaires (Colas *et al.*, 2011).

Partie expérimentale

Chapitre 3

Matériels et Méthodes

1. Choix de l'étude

Nous avons réuni 15 articles dans notre recherche afin d'analyser les effets du mercure sur la fonction rénale chez les rats, que ce soit sur le plan biochimique, le stress oxydant ou sur le plan histologique. Ces recherches ont été réalisées sur des rats, en respectant la législation sur le bien-être animal et le guide pour les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire élaboré par l'Université Deen Dayal Upadhyaya de Gorakhpur et le Comité pour le Contrôle et la Surveillance des Expériences sur les Animaux en Inde (Joshi *et al.*, 2013), ainsi que par le Comité institutionnel d'éthique animale (Vijayaprakash *et al.*, 2013).

I. Paramètre biochimique

1. Matériels

1.1. Animaux

Des rats mâles pesant (150-170 g) de souche *Sprague-Dawley* (Joshi *et al.*, 2013 ; Joshi *et al.*, 2017), des rats *albinos* mâles adultes (150-200 g) (Uma *et al.*, 2012), des rats mâles pesant (120±10 g) de souche *Wistar albinos* (Vijayaprakash *et al.*, 2013), et des rats *albinos* suisses adultes mâles (30-35 g) (Brandao *et al.*, 2006). Les animaux ont été logés dans des cages à une température de 22-27°C et une humidité de 50-70% dans un cycle lumière-obscurité de 12-12 h (Brandao *et al.*, 2006 ; Joshi *et al.*, 2013 ; Joshi *et al.*, 2017). Ils ont reçu un mélange alimentaire standard sous forme de granulés (Dayal Industries, Lucknow, Inde ou de Lipton India Ltd., Mumbai) (Joshi *et al.*, 2013 ; Joshi *et al.*, 2017) et de l'eau à volonté. Les animaux (rats) sont répartis en 2 groupes : groupe témoin et groupe traité au Hg.

1.2. Produits chimiques

- Le mercure

Le chlorure mercurique (HgCl₂) a été acheté chez Sigma-Aldrich Co. (St Louis, MO, USA) (Joshi *et al.*, 2013 ; Joshi *et al.*, 2017), tandis que Vijayaprakash *et al.* (2013) ont acheté chez Hi-Media laboratories Ltd. (Mumbai, Inde) et auprès de Merck (Darmstadt, Allemagne) (Brandao *et al.*, 2006).

-Réactifs

Des kits autoanalyseur Merck (Micro Lab 200) (Joshi *et al.*, 2013 ; Joshi *et al.*, 2017), et kit commercial (LABTEST, Diagnostica S.A, Minas Gerais, Brésil) (Brandao *et al.*, 2006).

-Anesthésie

Dans la présente étude, nous avons deux types d'Anesthésie ; une légère à l'éther (Joshi *et al.*, 2013), et anesthésie au Chloroforme (Uma *et al.*, 2012).

2. Méthodes

2.1. Collecte du sang

Les animaux ont été euthanasiés sous anesthésie, après 24 heures du dernier traitement. L'échantillons de sang ont été prélevés directement au niveau du cœur (Brandao *et al.*, 2006) ou au niveau de l'œil (Joshi *et al.*, 2017). Le sang a ensuite été laissé à coaguler pendant 30 minutes à (25±2°C). Ces tubes ont ensuite été centrifugés pendant 20 minutes à 3000 tpm pour obtenir un sérum clair sans hémolyse et il a été stocké à (-15 à 20 °C), jusqu'à ce qu'il soit analysé (Joshi *et al.*, 2017). Toutefois, selon Vijayaprakash *et al.* (2013), tous les animaux ont subi une décapitation du cou, L'urine prélevée a été centrifugé afin de séparer les aliquotes. Une partie a été acidifiée avec du HCl concentré et a servi à l'analyse de l'urée, de l'acide urique et de la créatinine sérique.

Tableau 3. Tableau illustrant différents paramètres biochimiques analysées

Référence	Animale	Dose	Durée	Type d'Hg	Voie d'administration	Paramètres biochimique
(Brandao <i>et al.</i> , 2006)	Souris <i>albinos</i> adultes mâles	4.6 mg/kg	3 jours	Chlorure de mercure (HgCl ₂)	souscutané	-urée - créatinine
(Uma <i>et al.</i> , 2012)	Mal <i>Wistar Albino</i> Rats.	3 mg/kg	21 jours	Chlorure de mercure (HgCl ₂)	-Voie oral intragastrique -Injection intrapéritonéale	-urée - créatinine -acide urique
(Vijayaprakash <i>et al.</i> , 2013)	Mal <i>Wistar Albino</i> Rats.	1 mg/kg	30 jours	Chlorure de mercure (HgCl ₂)	-Injection intrapéritonéale	-urée - créatinine -acide urique
(Joshi <i>et al.</i> , 2013)	Male <i>Sprague Dawley</i> rats	(12 μmol kg ⁻¹)	3 jours	Chlorure de mercure (HgCl ₂)	Injection intrapéritonéale	-urée - créatinine -acide urique

(Joshi <i>et al.</i> , 2017)	Male <i>Sprague Dawley</i> rats	(12 $\mu\text{mol/}$ kg)	3 jours	Chlorure de mercure (HgCl ₂)	Injection intrapéritonéale	-urée - créatinine -acide urique
------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------	---------	--	-------------------------------	--

2.2. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques

2.2.1. Dosage de l'urée

Le niveau d'urée dans le plasma dépend de la balance entre la production et l'excrétion rénale. Il peut apparaître un taux d'urée élevé dans le sang (urémie) dans le cadre de régimes excessifs en protéines, de maladies d'insuffisances cardiaques, d'hémorragies, d'hypo volémie et d'obstructions rénales. L'urée est en effet excrétée à 90% par les reins et à 10% par le tractus intestinal et la peau. L'urée du sérum a été mesurée par la méthode du kit à l'aide d'un autoanalyseur Merck (Brandao *et al.*, 2006 ; Uma *et al.*, 2012 ; Vijayaprakash *et al.*, 2013 ; Joshi *et al.*, 2013 ; Joshi *et al.*, 2017).

- Kit de dosage enzymatique de l'Urée

La méthode enzymatique pour le dosage de l'urée dans les kits de diagnostic utilise une série de réactions catalysées par plusieurs enzymes pour permettre une mesure colorimétrique précise de la concentration d'urée dans les échantillons biologiques

- Le principe est le suivant

L'urée est hydrolysée en présence d'eau par l'enzyme uréase pour former du dioxyde de carbone et de l'ammoniac. L'ammoniac produit réagit avec le 2-oxoglutarate et le NADH en présence de la glutamate déshydrogénase (GLDH) pour former du glutamate et du NAD⁺. La diminution de l'absorbance du NADH est proportionnelle à la concentration d'urée initiale et est mesurée photométriquement.

Cette méthode enzymatique présente l'avantage d'être spécifique à l'urée et de ne pas être affectée par d'autres substances présentes dans les échantillons biologiques comme l'acide ascorbique ou le peroxyde d'hydrogène. Elle permet de quantifier précisément l'urée sur une large gamme de concentrations.

Les kits de dosage enzymatique de l'urée sont largement utilisés en routine dans les laboratoires d'analyses médicales pour le diagnostic et le suivi de diverses pathologies rénales (Hitam *et al.*, 2019 ; Nishiyamaa *et al.*, 2019 ; Blazheyevskiy, 2023).

2.2.2. Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine sérique est un dosage biologique. La fonction rénale est évaluée par la méthode du kit utilisé par (Brandao *et al.*, 2006 ; Josh *et al.*, 2013 ; Josh *et al.*, 2017) et la méthode de réaction de Jaffé (Vijayaprakash *et al.*, 2013).

a. Kit de dosage enzymatique de créatinine

❖ Préparation de l'échantillon

- 1- Utilisez du sérum, du plasma ou des urines pré diluées pour le test.
- 2- Mélangez le réactif de travail avec l'échantillon à analyser.

❖ Procédure d'analyse

- 1- Réalisez le test cinétique à une température constante de 37°C.
- 2- Après 30 secondes, lisez l'absorbance A1, puis exactement 120 secondes après, lisez l'absorbance A2 à 490 nm.
- 3- Procédez tube par tube en commençant par l'eau (Blanc), puis le calibrant, les contrôles et enfin les échantillons (Tirichine et Khoula, 2021).

b. Méthode de réaction de Jaffé

La méthode Jaffé est principalement utilisée pour déterminer les niveaux de créatinine dans les fluides corporels humains, en particulier l'urine et le sang. Elle doit son nom à Max Jaffé qui, en 1886, a découvert une réaction où la créatinine réagit avec l'acide picrique en milieu alcalin, formant une couleur rouge. Bien que Jaffé n'ait pas publié de méthode analytique, ses découvertes ont jeté les bases de la méthode de détermination de la créatinine. (Joris *et al.*, 2011)

2.2.3. Dosages de l'acide urique

Le dosage de l'acide urique a été mesurée par la méthode du kit à l'aide d'un autoanalyseur Merck (Joshi *et al.*, 2013 ; Joshi *et al.*, 2017).

a. Kit de dosage enzymatique de l'acide urique

Pour utiliser le kit de dosage de l'acide urique de Merck, il est important de suivre les instructions fournies avec le kit. Voici les étapes générales :

b. Préparation de l'échantillon

- 1- Collectez l'échantillon d'urine ou de sérum sanguin à analyser
- 2- Mélange des réactifs : Mélangez les réactifs fournis avec le kit, y compris l'enzyme uricase, la peroxydase, le 4-aminoantipyrine et l'acide 3,5-dichloro 2-hydroxy benzène sulfonique, dans les proportions indiquées
- 3- Ajout de l'échantillon : Ajoutez l'échantillon préparé au mélange des réactifs et mélangez soigneusement.
- 4- Incubation : Incubez le mélange à une température spécifique (généralement à environ 37°C) pendant un certain temps (généralement 10-30 minutes) pour permettre à l'enzyme uricase de transformer l'acide urique en allantoin et en peroxyde d'hydrogène
- 5- Mesure de l'absorbance : Mesurez l'absorbance du mélange à une longueur d'onde spécifique (généralement à 490 nm) à l'aide d'un spectrophotomètre. L'absorbance est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique dans l'échantillon
- 6- Calcul de la concentration : Utilisez une courbe d'étalonnage fournie avec le kit ou établie à partir de standards pour calculer la concentration d'acide urique dans l'échantillon en fonction de l'absorbance mesurée (Belaidi *et al.*, 2011 ; Fernández *et al.*, 2019).

L'étude de Vijayaprakash *et al.* (2013), l'acide urique sérique a été évalué par une autre méthode qui comprend les étapes suivantes :

- 1- Transférer 1,0 ml de sérum dans deux tubes, marqués « test » et « contrôle ».
- 2- Ajouter 1,0 ml d'une solution tamponnée au test et 1,0 ml de tampon borate au contrôle.
- 3- Mélanger et incuber dans un bain d'eau à 37°C pendant au moins 45 minutes.
- 4- Ajouter 8,0 ml d'acide tungstique concentré dans chaque tube, mélanger par inversion, puis centrifuger.
- 5- Transférer 5,0 ml de la solution claire du surnageant dans les tubes correspondants pour le test et le contrôle, et 5,0 ml de la solution de l'acide tungstique dans un troisième tube pour le blanc.
- 6- Dans chaque tube, ajouter 1,0 ml de carbonate de sodium à 10 %, mélanger, puis ajouter 1,0 ml d'acide phosphotungstique dilué, remélanger et laisser reposer pendant 30 minutes.
- 7- Mesurer l'absorbance du test et du contrôle dans les 20 minutes suivants par rapport au blanc dans un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 700 nm.

- 8- Les valeurs pour le test et le contrôle, exprimées en acide urique en mg/100 ml de sérum, sont obtenues par référence aux étalons (Caraway et Marable, 1966).

II. Le stress oxydatif

1- Matériels

1.1 Animaux

Des rats pesant (100-270g) de souche *Wistar albinos* (Aqeel *et al.*, 2019 ; Bharathi et Jagadeesan, 2014 ; Othman *et al.*, 2014 ; Yadav *et al.*, 2019), et de la souche *Sprague Dawley* (Caglayan *et al.*, 2019). Les contrôles environnementaux de la salle des animaux ont été maintenus 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité, une température contrôlée de 24-28°C et une humidité relative de $(40-45) \pm 5\%$. Tous les rats ont été nourris avec un régime alimentaire équilibré et de l'eau à volonté. Toutes les études animales menées ont été approuvées par le Comité institutionnel d'éthique animale (IAEC), In vivo Biosciences [Approval No. In vivo/IAEC/038/2018], Bengaluru, conformément aux directives prescrites par le Comité pour le contrôle et la supervision des expériences sur les animaux (CPCSEA), Gouvernement de l'Inde (Aqeel *et al.*, 2019) et par le Comité d'éthique de l'Université Ataturk pour les expériences sur les animaux (Numéro de permis : 2016-8/161) (Caglayan *et al.*, 2019). Les rats ont été divisés en 2 groupes : groupe témoin et groupe traité au Hg.

1.2. Les produits chimiques

- Le mercure

Le chlorure mercurique (HgCl_2) a été obtenu auprès de Sigma-Aldrich Chemical Company St. Louis, MO, USA (Othman *et al.*, 2014 ; Aqeel *et al.*, 2019 ; Caglayan *et al.*, 2019) et de Hi-Media laboratories Ltd, Mumbai, Inde (Bharathi et Jagadeesan, 2014) et le dernier a été acheté auprès de Sisco Research Laboratories (SRL) Pvt.Ltd. Mumbai, Inde (Yadav *et al.*, 2019).

- Autres produits et Matériels utilisés

-Solution saline normale (NaCl), tampon phosphate de pH 7,0

-Kit de dosage colorimétrique BioVision. Les kits ELISA Therat Kim-1 et L-FABP ont été achetés à Sincere Biotec Company China. Tous les autres produits chimiques ont été achetés localement et sont de la plus haute pureté (Yadav *et al.*, 2019).

- Anesthésie

Les rats ont été anesthésiés par injection intramusculaire de chlorhydrate de kétamine (24 mg/kg de poids corporel) (Bharathi et Jagadeesan, 2014) ou sous anesthésie légère au sévoflurane (Caglayan *et al.*, 2019) ou à l'éther (Othman *et al.*, 2014).

2- Méthodes

2.1. Prélèvement d'échantillon

À la fin de la période expérimentale et après le dernier traitement, tous les rats ont été sacrifiés sous anesthésie. Les reins ont été prélevés rapidement et transférés dans une solution saline à base de tampon phosphate (pH=7), pour la préparation de l'homogénat rénal qui a été utilisé pour mesurer l'activité antioxydante des enzymes (Aqeel *et al.*, 2019 ; Bharathi et Jagadeesan, 2014 ; Caglayan *et al.*, 2019). Tandis que selon Othman *et al.* (2014) Le rein droit a été disséqué et fixé immédiatement dans du formaldéhyde tamponné au phosphate à 10 %. Les reins gauches ont été pesés et homogénéisés immédiatement pour obtenir un homogénat à 50 % (p/v) dans un milieu glacé contenant 50 mM de Tris-HCl, pH 7,4. Les homogénats ont été centrifugés à 3000 tours/minute pendant 10 minutes à 4 °C. Par contre Yadav *et al.* (2019) ont montré que Les reins de rats ont été enlevés chirurgicalement, pesés et placés dans 10 fois (w/v) de tampon de phosphate de sodium 0,1 M (pH 7,4), puis homogénéisés dans un tube d'homogénéisation à 800-900 tours/minute pendant 10 minutes.

Tableau 4. Tableau illustrant différents paramètres du stress oxydatif analysés.

Référence	Echantillon	Dose	Durée	Type d'Hg	Paramètres de stress oxydatif	Voie d'administration
(Bharathi et Jagadeesan, 2014)	12 rats mâles <i>albinos</i> (150-200 g)	1,23 mg/kg	7 jours	HgCl ₂	SOD, GSH, GPx, CAT	1/jour par voie intrapéritonéale
(Othman <i>et al.</i> , 2014)	14 rats <i>Wistar albinos</i> (120-150g)	0,4mg/kg	7 jours	HgCl ₂	LPO, SOD, CAT, GPx, GSH	1/jour par voie orale

(Caglayan <i>et al.</i> , 2019)	14 rats mâles <i>Sprague Dawley</i> (250-270 g, 10-12 semaines)	1,23 mg/kg	7 jours	HgCl ₂	MDA, SOD GSH, GPx, CAT	1/jour par voie intrapéritonéale
(Aqeel <i>et al.</i> , 2019)	12 mâles <i>Wistar albinos</i> (150-175 g)	2mg/kg/jour dissous dans 0,5 ml de NaCl 0.9%)	5 jours	HgCl ₂	SOD, GST, CAT	1/jour par voie intrapéritonéale
(Yadav <i>et al.</i> , 2019)	12 rats <i>Wistar albinos</i> (200-250g)	5 mg/ kg	7 jours	HgCl ₂	MDA, SOD, GSH, GPx,	1/jour par voie intrapéritonéale

2.2. Détermination de l'activité du Glutathion (GSH)

Le niveau de glutathion réduit dans le tissu rénal a été estimé par la méthode d'Ellaman en 1959 (Bharathi *et Jagadeesan*, 2014 ; Othman *et al.*, 2014 ; Yadav *et al.*, 2019), Un poids connu de tissu a été homogénéisé dans un tampon phosphate (0,1 M. pH=7,0) et centrifugé à 2500 rpm pendant 5 minutes. De plus, 0,2 ml de l'échantillon (surnageant) a été prélevé dans un tube à essai propre et 1,8 ml de solution d'EDTA a été ajouté. On y ajoute 3,0 ml de réactif de précipitation, on mélange soigneusement et on laisse reposer pendant 5 minutes avant de centrifuger à 3000 rpm pendant 10 minutes. Dans un tube à essai propre, 2,0 ml du mélange contenu ont été prélevés et 4,0 ml de solution d'hydrogénophosphate disodique 0,3 M et 1,0 ml de réactifs DTNB ont été ajoutés. L'apparition de la couleur jaune a été lue à 412 nm dans un spectrophotomètre UV-visible. Un ensemble de solutions étalons contenant 20-100 µg de glutathion réduit a été traité de la même manière. Les valeurs sont exprimées en µg/100 mg de protéines. (Bharathi *et Jagadeesan*, 2014). Il existe également d'autres méthodes de dosage du taux du GSH tel que la méthode de Sedlak et Lindsay en 1968 utilisé dans l'étude de (Caglayan *et al.*, 2019).

2.3. Dosage de l'activité du Glutathion peroxydase (GPx)

L'activité de la GPX dans le tissu rénal a été mesurée par la méthode de Rotruck en 1973. La quantité connue de tissu rénal entier a été homogénéisée avec un tampon tris. Après homogénéisation, le contenu a été centrifugé à 2500 rpm pendant 5 minutes. De plus, 0,2 ml de surnageant a été prélevé dans un tube à essai propre, puis 0,2 ml d'EDTA et 0,1 ml d'acide de sodium ont été ajoutés. En agitant latéralement le tube à essai, les réactifs susmentionnés ont été bien mélangés. Au mélange, on a ajouté 0,2 ml de GSH suivi de 0,1 ml de réactifs H₂O₂. Les contenus ont été bien mélangés et incubés à 37°C pendant 10 minutes, puis 0,5 ml de TCA à 10 % a été ajouté. Simultanément, un blanc de réactif a été utilisé, contenant tous les réactifs sauf l'homogénat de tissu. L'activité a été exprimée en μmol de GSH consommé/min/mg de tissus protéiques (Bharathi et Jagadeesan, 2014). Il existe une autre méthode de détermination de l'activité de la GPx à l'aide d'un kit de dosage (Biovision, Milpitas, Californie) (Yadav *et al.*, 2019).

2.4. Dosage de l'activité du superoxyde dismutase (SOD)

Pour mesurer l'activité de la SOD, le kit de dosage SOD-WST de Sigma a été utilisé. Une unité d'activité SOD a été définie sur la base de la quantité d'enzyme qui présentait 50 % de dismutation du radical superoxyde. En tant qu'activité d'inhibition, l'activité de la SOD a été calculée en évaluant la réduction de l'avancement de la couleur à 440 nm (Aqeel *et al.*, 2019). Tandis que la méthode de mesure de (SOD), telle que décrite par Sun, Oberley et Li en 1988, implique un test spectrophotométrique qui utilise la réduction du nitro bleu tétrazolium (NBT) pour mesurer l'activité de la superoxyde dismutase de manganèse (MnSOD) (Caglayan *et al.*, 2019).

La méthode employée par Bharathi *et* Jagadeesan. (2014) est celle de Kakkar en 1984. Le tissu rénal a été homogénéisé avec 2,0 ml de solution de saccharose 0,25 M et le contenu a été centrifugé à 10 000 rpm pendant 30 minutes dans une centrifugeuse froide. Après la centrifugation, le surnageant a été prélevé dans un tube à essai propre et le contenu a été dialysé dans le tampon Tris-HCl, puis mélangé soigneusement. Le contenu a été à nouveau centrifugé à 3000 rpm pendant 15 minutes. Le surnageant a été prélevé dans un tube à essai propre, puis 1,2 ml de tampon pyrophosphate de sodium, 0,1 ml de méthosulfate de phénazine et 0,3 ml de réactifs de nitrobleu de tétrazolium ont été ajoutés. Le mélange d'échantillons (préparation enzymatique) a été maintenu dans un bain-marie à 30°C pendant 90 secondes et la préparation enzymatique a été diluée de manière appropriée dans un volume total de 3 ml avec de l'eau distillé deux fois. La réaction a été

amorcée par l'ajout de 0,2 ml de NADH. Après avoir terminé la période d'incubation, la réaction a été arrêtée par l'ajout de 1 ml d'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel a été agité vigoureusement et secoué avec 4 ml de n-butanol. Le mélange a été laissé au repos pendant 10 minutes, puis centrifugé à 3000 rpm pendant 5 minutes et la couche de n-butanol a été séparée. La densité de couleur du chromogène dans le n-butanol a été mesurée dans un spectrophotomètre UV à 510 nm. Un système dépourvu d'enzyme a servi de contrôle. La concentration d'enzyme nécessaire pour inhiber de 50 % le chromogène produit en une minute dans des conditions standard a été considérée comme une unité. L'activité spécifique de l'enzyme a été exprimée en unités/min/mg de protéines pour les tissus.

2.5. Dosage des Hydroperoxyde lipidique ou Lipoperoxydes (LPO)

La concentration de TBARS signifie Thiobarbituric Acid Reactive Substances (substances réactives à l'acide thiobarbiturique). dans le tissu rénal a été estimée en adoptant la méthode de Nichans et Samuelsen. Une quantité connue d'homogénat de tissu rénal entier a été préparée dans un tampon Tris-HCl (pH 7,5). Un millilitre de l'homogénat de tissu a été prélevé dans un tube à essai propre et 2,0 ml de réactif TBA-TCA-HCL ont été ajoutés, puis mélangés soigneusement. Le mélange a été maintenu dans un bain d'eau bouillante (60 °C) pendant 15 minutes. Après refroidissement, le mélange a été pris pour lire l'absorbance du chromophore à 535 nm par rapport au blanc de réactif dans un spectrophotomètre UV-visible. Le 1, 1', 3, 3' tétra méthoxy propane a été utilisé pour construire le graphique standard. Les valeurs ont été exprimées en n moles de MDA libéré/100 mg (Bharathi *et* Jagadeesan, 2014). Tandis que Othman *et al.* (2014) ont utilisés la méthode de dosage des LPO par réaction de l'acide thiobarbiturique (Ohkawa *et al.*, 1979), qui utilise un homogénat de tissu de 10 % (wv) mélangé avec du dodécyl sulfate de sodium, un tampon d'acétate (pH 3,5) et une solution aqueuse d'acide thiobarbiturique. Après chauffage à 95°C pendant 60 minutes, le pigment rouge produit a été extrait avec un mélange n-butanol-pyridine et estimé par l'absorbance à 532nm. Le tétraméthoxy-propane a été utilisé comme étalon externe et le niveau de peroxyde lipidique a été exprimé en termes de nmol de malondialdéhyde.

2.6. Dosage du Malondialdéhyde (MDA)

Les niveaux de malondialdéhyde (MDA), indices de la peroxydation lipidique (LPO) dans les tissus rénaux, ont été mesurés selon la méthode de Placer, Cushman et Johnson en 1966. Une nouvelle méthode à base d'acide thiobarbiturique pour l'estimation du malonyl dialdéhyde produit

à la suite de la peroxydation des lipides est décrite dans laquelle la substance colorée à la triméthine est estimée en solution alcaline. Le mélange alcalin pyridine-butanol dissout à la fois les protéines et les lipides qui sont précipités ou opalescents au cours de la réaction, ce qui permet une estimation plus précise du MDA et simplifie la procédure. (Caglayan *et al.*, 2019). Même si elle a été mesurée dans l'article de (Yadav *et al.*, 2019) selon la méthode décrite par (Ohkawa *et al.*, 1979).

2.7. Dosage du Catalase (CAT)

Selon Aqeel *et al.* (2019) et Bharathi et Jagadeesan (2014), L'activité de la catalase a été évaluée par méthode de Sinha en 1972, une unité d'activité catalase (CAT) est définie comme la quantité de l'enzyme qui catalyse la décomposition de 1,0 μmol de H_2O_2 en 1 minute. Pour l'expérience, 20 μL d'homogénats rénaux dilués ont été ajoutés à 2,98 ml d'une solution de H_2O_2 à 30 mM dans un tampon de phosphate de potassium 50 mM (pH=7,0). Les changements d'absorption ont été observés spectrophotométriquement à 240 nm. L'activité de la catalase a été exprimée en unités par milligramme de protéine.

III. Etude histologique

1. Matériels

1.1. Animaux

Des rats mâles et femelles de la souche *Wistar* albinos utilisé dans l'étude d'Agrawal *et al.*,(2010) et d'Aslanturk *et al.*, (2014)des rats mâles et femelle de souche *Spargue dawly* utilisé dans l'étude de Fouda *et al.*,(2008) et de Haleem *et al.*, (2015) et la souche *TR* dans l'étude de Zalups *et al.*,(2014). Les animaux pesants entre 150 à 320g ont été maintenus à température et l'humidité relative ont été contrôlées pour rester dans les fourchettes cibles de 17-25 °C et une humidité optimale et un cycle de lumière de 12 h / obscurité de 12 h.

La nourriture et l'eau potable ont été fournies ad libitum depuis l'arrivée des rats jusqu'à la fin de l'étude. Toutes les expériences sur ses animaux ont été approuvées par le Comité d'éthique de l'expérimentation animale.

1.2. Produits chimiques

-Le mercure a été administré sous forme de chlorure mercurique (HgCl_2).

-Formaldéhyde, glutaraldéhyde, l'éthanol, paraffine, xylène, éther, l'hématoxyline et à l'éosine, Bouin.

Tableau 5. Tableau récapitulatif de différentes études histologiques réalisées

Références	Animal	Dose	Durée	Type de Hg	Voie d'administration
(Fouda <i>et al.</i> , 2008)	24 rats males adults <i>Sprague-Dawley</i> (200-250 g)	3 mg/kg Dissous dans NaCl (0.9%)	72 heures	HgCl ₂	Sous-cutané
(Agarwal <i>et al.</i> , 2010)	30 rats <i>Wistar</i> males adults (150±10 g),	12mol/kg	24 heures	HgCl ₂	Injection Sous-péritonéale
(Zalups <i>et al.</i> , 2014)	Rats mâles <i>Wistar</i> et TR (250-275 g)	1.5 mol/ kg ⁻¹ 2.25 mol /kg	48 heures	HgCl ₂	Injection intraveineuses
(Aslanturk <i>et al.</i> , 2014)	48 rats males albinos <i>Wistar</i> pesant (300-320 g)	1 mg/kg	4 semaines	HgCl ₂	Voie orale
(Haleem <i>et al.</i> , 2015)	60 rats adults males <i>Sprague Dawley</i> (250-300 g)	0.02 mg/kg Dissous dans l'eau	30 jours	HgCl ₂	Sous-cutané

2. Méthodes

2.1. Prélèvement des échantillons

Après vingt-quatre heures de l'administration finale de HgCl₂, tous les rats ont été anesthésiés soit par une forte dose d'éther ou par injections intra péritonéales de kétamine (70 mg kg⁻¹) et de xylazine (30 mg kg⁻¹) (Zalups *et al.*, 2014). Après décapitation des rats, les reins ont été mis dans une solution fixatrice afin de réaliser la partie histologique.

L'étude histologique s'est déroulée selon les étapes suivantes :

a. Fixation

Le rein est d'abord fixé avec 50% de glutaraldéhyde et 40% de formaldéhyde pendant 48 heures à 4°C (Zalups *et al.*, 2014) soit par solution saline de formol tamponné (Fouda *et al.*, 2008 ; Haleem *et al.*, 2015) ou Bouin alcoolique (Aslanturk *et al.*, 2014) pendant 24 heures.

b. Déshydratation

Les échantillons des reins ont été déshydratés par une série ascendante de l'éthanol dans l'ordre suivant 70 %, 95 %, 100 % pendant 30 minutes (deux fois), (Zalups *et al.*, 2014 ; Aslanturk *et al.*, 2014).

c. Inclusion

L'Inclusion se fait dans la paraffine, les échantillons ont été coupés en tranches de 5 μm d'épaisseur à l'aide d'un microtome rotatif, (6-7 μm) (Aslanturk *et al.*, 2014) pour les observations au microscope optique.

d. Coloration et observation

Les coupes ont été colorées à l'hématoxyline et à l'éosine (méthode H+E) puis observé à l'aide d'un microscope optique.

IV. Analyse statistique

Les données ont été collectées et étudiées à l'aide d'une analyse de la variance (ANOVA bilatérale) pour comparer les différents groupes à l'aide du logiciel statistique SPSS, et aussi été analysées à l'aide du test de comparaison multiple post-hoc de Tukey.

Chapitre 4

Résultats et Discussion

I. Evaluation de l'effet d'Hg sur les paramètres biochimiques

1. Résultats

Les paramètres biochimiques ont été étudiés pour évaluer les changements dans la fonction rénale. Cette dernière a été évaluée en mesurant, urée, créatinine et l'acide urique.

1.1. Taux d'urée

Le traitement des rats par HgCl₂ (tableau 6) a induit une augmentation de l'urée par rapport au groupe témoin.

Tableau 6. Effet du HgCl₂ sur le taux d'urée chez les rats.

Paramètres	Groupe témoin	Groupe traité par HgCl ₂	Dose Durée	Références
urée	54.86 ± 3.30 mg /dl	76.16 ± 10.89 mg /dl	4.6 mg/kg 3 jours	(Brandao <i>et al.</i> , 2006)
	25.13±0.040 mg/dl	46.11±0.281 mg/dl	3 mg/kg 21 jours	(Uma <i>et al.</i> , 2012)
	19 mg/dl	95 mg/dl	12 µmol/kg 3 jours	(Joshi <i>et al.</i> , 2013)
	22 mg/dl	35 mg/dl	1 mg/kg 30 jours	(Vijayaprakash <i>et al.</i> , 2013)
	18 mg/dl	100 mg/dl	12 µmol/kg 3 jours	(Joshi <i>et al.</i> , 2017)

1.2. Taux de créatinine

D'après les résultats (tableau 7), l'Hg semble avoir un effet sur le taux de créatinine. On note une augmentation du taux de la créatinine chez les groupes traités par HgCl₂ par rapport le groupe témoin.

Tableau 7. Effet du HgCl₂ sur le taux de créatinine chez les rats.

Paramètres	Groupe témoin	Groupe traité par HgCl ₂	Dose Durée	Références
Créatinine	0.24±0.023 mg/dl	0.51±0.158 mg/dl	4.6 mg/kg 3 jours	(Brandao <i>et al.</i> , 2006)
	0.932±0.033 mg/dl	2.58±0.049 mg/dl	3 mg/kg 21 jours	(Uma <i>et al.</i> , 2012)
	0.3 mg/dl	2.3 mg/dl	12 µmol/kg 3 jours	(Joshi <i>et al.</i> , 2013)
	24 mg/dl	37 mg/dl	1 mg/ kg 30 jours	(Vijayaprakash <i>et al.</i> , 2013)
	0.3 mg/dl	2.8 mg/dl	12µmol/ kg 3 jours	(Joshi <i>et al.</i> , 2017)

1.3. Taux d'acide urique

D'après les résultats (tableau 8), l'Hg semble avoir un effet sur le taux d'acide urique. On note une augmentation du taux d'acide urique chez les groupes traités par HgCl₂ par rapport le groupe témoin.

Tableau 8. Effet du HgCl₂ sur le taux d'acide urique chez les rats.

Paramètres	Groupe témoin	Groupe traité par HgCl ₂	Dose Durée	Références
Acide urique	4.1±0.089 mg/dl	5.9±0.268 mg/dl	3 mg/kg 21 jours	(Uma <i>et al.</i> , 2012)
	1.8 mg/dl	4.3 mg/dl	12 µmol/kg 3 jours	(Joshi <i>et al.</i> , 2013)
	2 mg/dl	2.5 mg/dl	1 mg/ kg 30 jours	(Vijayaprakash <i>et al.</i> , 2013)
	1.8 mg/dl	5.5 mg/dl	12 µmol/kg 3 jours	(Joshi <i>et al.</i> , 2017)

2. Discussion.

Le mercure et ses composés sont extrêmement toxiques, même à faible concentration. Indépendamment de la voie d'ingestion (Joshi *et al.*, 2013), il se déplace facilement entre les compartiments de l'organisme et provoque donc une toxicité après avoir pénétré dans l'organisme. Le mercure est distribué de manière asymétrique dans tous les types de tissus et s'accumule principalement dans les reins (Zhaofaxu *et al.*, 2007). L'urée, la créatinine et l'acide urique sont des déchets du métabolisme qui doivent être excrétés par les reins (Tootian *et al.*, 2012), ils sont utilisés aujourd'hui comme marqueurs cliniques de la fonction rénale (Joshi *et al.*, 2013) car tout changement dans ces paramètres, il s'agit de dysfonctionnement rénal.

Le taux d'urée, créatinine et l'acide urique

Tous les résultats précédents suggèrent une augmentation significative des taux d'urée, de créatinine et d'acide urique chez le groupe traité au HgCl₂ par rapport au groupe témoin. On sait que le mercure peut s'accumuler dans les tissus rénaux (Franciscato, 2011 ; Siouda *et al.*, 2015), cela entraîne une augmentation du taux d'urée, de créatinine et de l'acide urique (Zalups *et al.*,

2014). Cette élévation indique une insuffisance rénale aiguë, une diminution du taux de filtration glomérulaire et altération de la fonction rénale (Brandao *et al.*, 2006 ; Uma *et al.*, 2012 ; Joshi *et al.*, 2013 ; Joshi *et al.*, 2017)

La créatinine est un produit final du catabolisme musculaire, qui est éliminé à un rythme constant par les reins. La concentration de créatinine dans le sérum est la mesure de la fonction rénale la plus utilisée et le plus communément acceptée en médecine clinique. L'utilité clinique de la concentration de créatinine sérique est centrée sur sa relation avec le taux de filtration glomérulaire. Le taux de créatinine sérique est plus significatif que le taux d'urée dans la phase initiale de l'atteinte rénale (Vijayaprakash *et al.*, 2013).

El-Demerdash *et al.* (2004) ont rapporté qu'une urée sanguine élevée est connue pour être corrélée à un catabolisme protéique accru chez les mammifères et/ou à la conversion de l'ammoniaque en urée suite à une synthèse accrue de l'enzyme arginase impliquée dans la production d'urée.

II- Evaluation de l'effet de Hg sur les paramètres du stress oxydatif

1. Résultats.

1.1. Evaluation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx), de la catalase (CAT) et du superoxyde dismutase (SOD)

La GPx, la CAT et la SOD ont été déterminées comme trois enzymes antioxydantes endogènes importantes dans le rein.

D'après les résultats (tableau 9, 10 et 11), l'Hg semble avoir un effet sur l'activité GPx, de la CAT et de la SOD. On note que les activités antioxydantes ont été réduites dans les tissus rénaux chez les groupes traités par HgCl₂ par rapport aux groupes témoins dans tous les travaux mentionnés dans le tableau. Contrairement aux résultats précédents, et d'après les recherches menées par Aqeel *et al.* (2019), il a été constaté qu'il y avait une augmentation significative des niveaux de CAT chez les rats traités au HgCl₂ par rapport au groupe témoin.

Tableau 9. Effet du HgCl₂ sur l'activité de la GPx chez les rats.

Paramètre	Groupe Témoin	Groupe traité par Hg	Dose Durée	Références
GPx (µmol/mg protéine).	6.716 ± 0.36	3.128 ± 0.04	1,23 mg/kg 7jour	Bharathi et Jagadeesan, 2014
GPx (U/mg protéine)	0.65 ± 0.07	0.56 ± 0.03	0,4mg/kg 7jour	Othman <i>et al.</i> , 2014
GPx (U/g protéine)	33.63 ± 1.34	13.39 ± 1.39	1,23 mg/kg 7jour	Caglayan <i>et al.</i> , 2019
GPx (mU/mg tissu)	23	2.5	5 mg/ kg 7 jours	Yadav <i>et al.</i> , 2019

Tableau 10. Effet du HgCl₂ sur l'activité de la CAT chez les rats.

Paramètre	Groupe témoin	Groupe traité par HgCl ₂	Dose Durée	Références
CAT(µmol/min/mg de protéines)	34.71 ± 1.85	20.61±1.66	1,23 mg/kg pendant 7jour	Bharathi et Jagadeesan ., 2014
CAT(U/mg protéines)	0.102 ± 0.009	0.062±0.002	0,4mg/kg pendant 7jour	Othman <i>et al.</i> , 2014
CAT (katal/g de protéines)	30.64 ± 1.15	17.75 ± 1.01	1,23 mg/kg pendant 7jour	Caglayan <i>et al.</i> , 2019
CAT(µmol/min/mg de protéines)	237.79±13.26	351.06±14.47	2 mg/kg pendant 5jour	Aqeel <i>et al.</i> , 2019

Tableau 11. Effet du HgCl₂ sur l'activité de la SOD chez les rats.

Paramètre	Groupe témoin	Groupe traité par HgCl ₂	Dose Durée	Références
SOD (U/min/mg)	4.734 ± 0.44	2.793 ± 0.48	1,23 mg/kg 7jour	Bharathi et Jagadeesan, 2014
SOD (U/mg protéines)	1918.6±73.3	1353.3±126.1	0,4mg/kg 7jour	Othman <i>et al.</i> , 2014
SOD (U/g protéines)	26.24 ± 1.27	13.07 ± 0.75	1,23 mg/kg 7jour	Caglayan <i>et al.</i> , 2019
SOD (U/mg)	48.56± 3.94	36.28± 3.15	2 mg/kg 5 jours	Aqeel <i>et al.</i> , 2019
SOD (%)	55	24	5 mg/ kg 7 jours	Yadav <i>et al.</i> , 2019

1.2. Evaluation du taux du Glutathion (GSH)

Les résultats obtenus dans le tableau (12) montrent que toutes les études ont signalé une diminution de la teneur en GSH dans les tissus rénaux des rats exposés au HgCl₂ par rapport au groupe témoin.

Tableau 12. Effet du HgCl₂ sur le taux du GSH chez les rats.

Paramètre	Groupe témoin	Groupe traité par HgCl ₂	Dose Durée	Références
GSH (µg/100 mg de protéines)	46.93 ± 11.2	20.27 ± 6.94	1,23 mg/kg 7jour	Bharathi et Jagadeesan, 2014
GSH (mmol/mg de protéines)	0.029 ± 0.001	0.015 ± 0.002	0,4mg/kg 7jour	Othman <i>et al.</i> , 2014
GSH (nmol/g tissu)	3.16 ± 0.08	1.60 ± 0.08	1,23 mg/kg 7jour	Caglayan <i>et al.</i> , 2019
GSH (µmol/g tissu)	0.91	0.48	5 mg/ kg 7 jours	Yadav <i>et al.</i> , 2019

1.3. Evaluation de la valeur de la peroxydation lipidique

Selon les recherches menées par Bharathi et Jagadeesan (2014) et Othman *et al.* (2014), le HgCl₂ a augmenté la peroxydation lipidique (LPO) significativement dans le rein par rapport à leur contrôle respectif.

Les teneurs en MDA ont été mesurées comme une production représentative de peroxydation lipidique dans le rein. Le niveau de MDA après l'exposition au HgCl₂ dans l'étude de (Caglayan *et al.*, 2019 ; Yadav *et al.*, 2019) a augmenté de manière évidente comparativement au témoin.

Tableau 13. Effet du HgCl₂ sur LPO/ MDA chez les rats.

Paramètres	Groupe témoin	Groupe traité par HgCl ₂	Dose Durée	Références
LPO (nmol/mg protéines)	1.506 ± 0.01	3.317 ± 0.01	1,23 mg/kg 7jour	Bharathi et Jagadeesan, 2014
LPO (nmol/mg protéines)	1.213 ± 0.09	2.083 ± 0.14	0,4mg/kg 7jour	Othman <i>et al.</i> , 2014
MDA (nmol/g tissue)	33.78 ± 2.05	116.40 ± 5.43	1,23 mg/kg 7jour	Caglayan <i>et al.</i> , 2019
MDA (nmol/g tissue)	80	225	5 mg/ kg 7 jours	Yadav <i>et al.</i> , 2019

2. Discussion

Le stress oxydatif est causé par la production de ROS tels que les peroxydes, les radicaux anions superoxydes, et il peut conduire à la peroxydation des lipides membranaires, à la dénaturation des protéines, à des dommages à l'ADN et à des lésions cellulaires (Caglayan *et al.*, 2019).

2.1. La glutathion peroxydase et superoxyde dismutase

L'augmentation du stress oxydatif et l'épuisement des antioxydants tels que le GSH diminuent les niveaux et l'activité des enzymes SOD et GPx, qui jouent un rôle dans la défense contre l'oxydation, comme mentionné dans les résultats de (Othman *et al.*, 2014 ; Bharathi et Jagadeesan, 2014 ; Aqeel *et al.*, 2019 ; Caglayan *et al.*, 2019 ; Yadav *et al.*, 2019). En outre, le GPx et la SOD jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre oxydant/antioxydant dans les cellules (Ghanbari *et al.*, 2016). Par exemple, les enzymes SOD et GPx éliminent respectivement les radicaux superoxydes et peroxydes, protégeant ainsi les cellules des dommages oxydatifs

(Armstrong *et al.*, 2002 ; Kuyumcu et Aycan, 2018 ; Yadav *et al.*, 2019). Ces résultats indiquent également que les radicaux libres générés par le chlorure mercurique altèrent l'activité antioxydant endogène et induisent des dommages oxydatifs dans les tissus (Naveen *et al.*, 2005 ; Agarwal *et al.*, 2010 ; Sankarsamipillai *et al.*, 2011). L'augmentation d'activité de la SOD et de la GPx se sont probablement produites comme une réponse de défense contre le peroxyde d'hydrogène généré par le HgCl₂, car du mercure a également été détecté dans les tissus rénaux (Sharma *et al.*, 2005). La SOD catalyse la dismutation du radical anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Par conséquent, quel que soit le mécanisme sous-jacent, l'inhibition de la SOD peut contribuer à l'augmentation de l'oxydation observée chez les rats exposés au mercure (Kavitha et Jagadeesan, 2006 ; Sener *et al.*, 2007 ; Soumya *et al.*, 2011). Le radical superoxyde (O₂⁻), connu pour être très nocif pour les composants cellulaires en tant que précurseur des espèces oxygénées plus réactives, contribue à la détérioration des tissus et à diverses maladies. Dans un système biologique, son rôle toxique peut être éliminé par le superoxyde dismutase (Bharathi et Jagadeesan, 2014).

2.2. La catalase rénale

Le HgCl₂ a provoqué une augmentation de l'activité enzymatique de la CAT par rapport au groupe témoin, cette augmentation est induite contre le H₂O₂ de manière perverse (Girardi et Elias, 1995 ; Aqeel *et al.*, 2019). D'autre part, les études de Bharathi et Jagadeesan (2014), Othman *et al.* (2014) et Caglayan *et al.* (2019) ont marqué une diminution chez les rats exposés au mercure par rapport aux témoins. La diminution de l'activité des enzymes antioxydantes CAT dans les tissus rénaux des rats traités au chlorure mercurique peut être due à la formation de H₂O₂ et d'oxyde nitrique (NO) (Sener *et al.*, 2007 ; Uma *et al.*, 2012). On sait que le NO et le H₂O₂ sont impliqués dans les lésions rénales aiguës induites par le mercure. Il s'est avéré qu'un niveau élevé de LPO altère la structure de la membrane et perturbe fortement les enzymes de neutralisation des radicaux libres telles que CAT (Sharma *et al.*, 2005 ; Bharathi *et al.*, 2012 ; Bharathi et Jagadeesan, 2014).

2.3. La teneur en GSH rénale

A marqué une réduction chez les rats exposés au mercure par rapport aux témoins dans la plupart des travaux analysés.

Il a été rapporté que l'administration de mercure provoque des altérations de la membrane interne des mitochondries, entraînant une formation accrue de H₂O₂ dans la chaîne de transport d'électrons des mitochondries et une diminution des niveaux de GSH dans les mitochondries

(Kalender *et al.*, 2013). Le mercure est notamment capable d'interagir avec le principal thiol antioxydant, le GSH, ce qui entraîne la formation d'un complexe excrétable de GSH et de mercure. Le processus de conjugaison du métal GSH est souhaitable dans la mesure où il entraîne l'excrétion du métal toxique par les tissus rénaux. Le Hg épuise le GSH de la cellule et diminue le potentiel antioxydant par conséquent, le rapport glutathion induit/oxydé (GSH/GSSG), ce qui contribue à l'apparition d'un stress oxydatif (Farina *et al.*, 2011 ; Farina *et al.*, 2013). Le GSH sert de première ligne de défense cellulaire contre les composés de Hg. Les quantités excessives d'ions Hg accumulées dans les tissus rénaux perturbent le métabolisme du GSH et endommagent les cellules rénales (Jagadeesan et pillai, 2007 ; Sugunavarman *et al.*, 2010). La formation de complexes glutathion-mercure réduit également les dommages intracellulaires en empêchant le mercure de pénétrer dans les tissus et les cellules (Jagadeesan, 2004 ; Magarat et Jgadeesan, 2000). (Bharathi et Jagadeesan, 2014 ; Caglayan *et al.*, 2019).

2.4. Le taux de LPO et du Malondialdéhyde (MDA)

D'après Aqeel *et al.* (2019) et Patrick (2002) ont montré que les radicaux réactifs réduisent les activités enzymatiques vitales et endommagent les bicouches des lipides membranaires et des acides nucléiques. Dans les études de Caglayan *et al.* (2019) et Yadav *et al.* (2019), il a été observé qu'une exposition au mercure chez les rats entraîne un niveau élevé de (MDA) Et peroxydation lipidique (LPO) dans les tissus rénaux. La LPO est un processus dans lequel les lipides, notamment les lipides membranaires, sont endommagés par des ROS, notamment le H₂O₂, généré en grande partie par le mercure et ses composés, ce qui entraîne la production de MDA. Cette peroxydation lipidique peut altérer la structure des membranes cellulaires et interférer avec les enzymes antioxydants, telles que la (CAT, SOD et GPx), qui sont essentielles pour neutraliser les radicaux libres et maintenir l'homéostasie cellulaire (Othman *et al.*, 2014 ; Bharathi et Jagadeesan, 2014).

III. Evaluation de l'effet de Hg sur l'histologique rénale

1. Résultats

Les études histopathologiques du rein sont présentées dans le tableau (14). Le rein des rats témoins avait une structure histologique régulière avec un motif caractéristique de glomérule bien développé avec des cellules tubulaires normales, et ne présente aucun signe de changement structurel ni de lésion tissulaire.

Les résultats de Fouda *et al.* (2008), montrent qu'après administration de HgCl₂ pendant 3 jours, des lésions des cellules tubulaires, de nécrose tubulaire focale et de nécrose tubulaire complète a été mis en évidence dès le premier jour après l'attaque néphrotoxique. Le deuxième jour, $67,3 \pm 22,4$ % des tubules présentaient une nécrose complète avec rupture de la membrane basale tubulaire. Le stroma présentait également un engorgement, un œdème et une infiltration neutrophile et lymphocytaire focale. Au troisième jour, $45,2 \pm 17,5$ % des tubules présentaient toujours une nécrose complète avec rupture de la membrane basale.

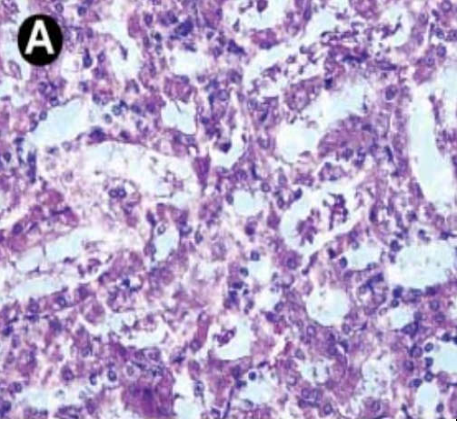
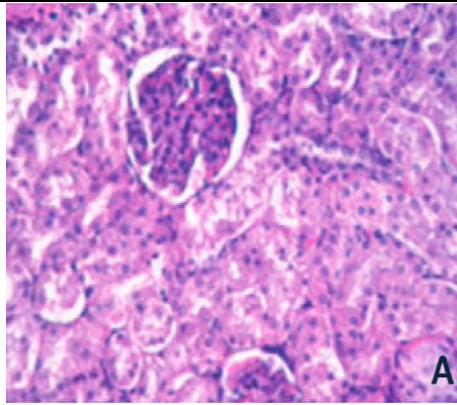
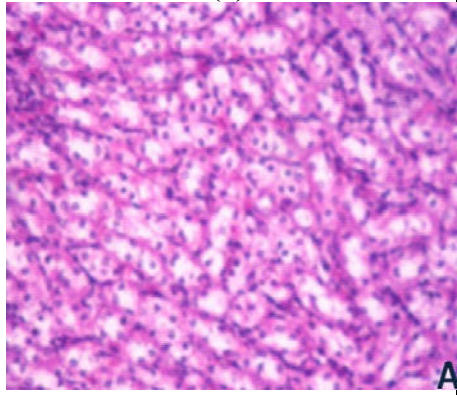
Les études histopathologiques de Agarwal *et al.* (2010), confirme que le rein (cortex) a montré une atrophie glomérulaire, une dilatation de la capsule de Bowman et une dégénérescence des cellules tubulaires avec des noyaux pycnotiques. Tandis que les sections transversales du rein (médullaire) ont montré une dégénérescence des cellules tubulaires avec des noyaux pyknose et une perte de noyau dans la région médullaire du rein.

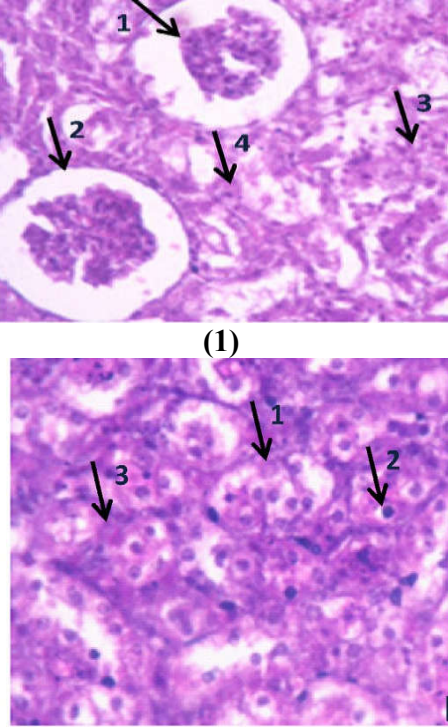
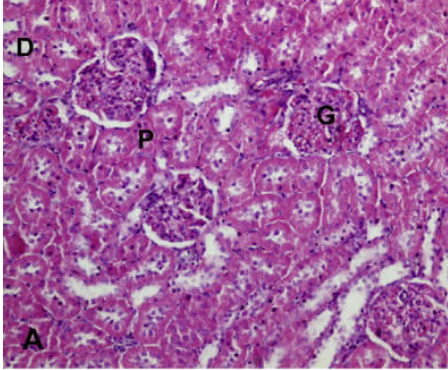
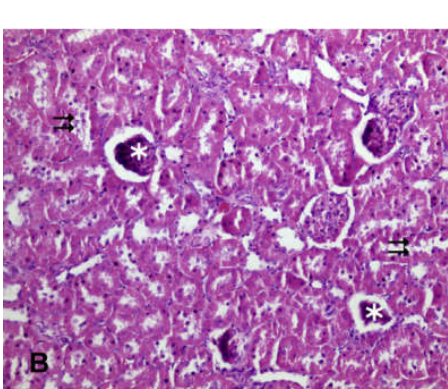
Le changement histologique du rein est caractérisé par une atrophie glomérulaire et une dégénérescence tubulaire ont été observées dans les tissus rénaux des rats du groupe traité au chlorure mercurique d'après l'étude de (Aslanturk *et al.*, 2014).

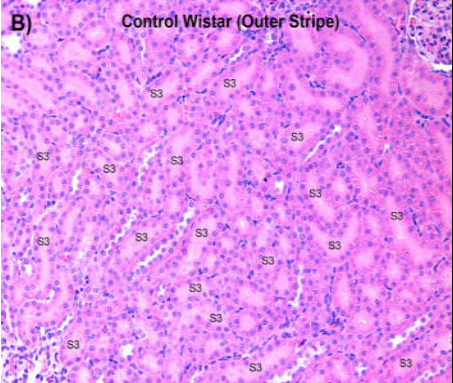
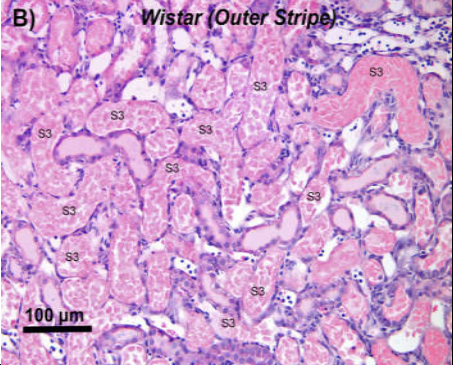
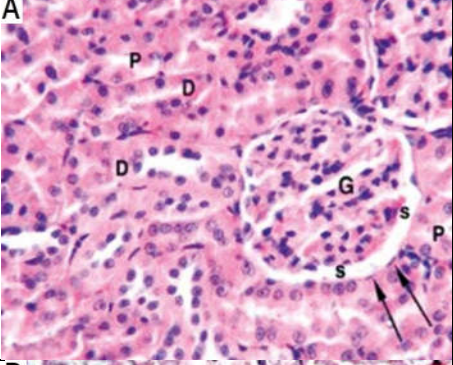
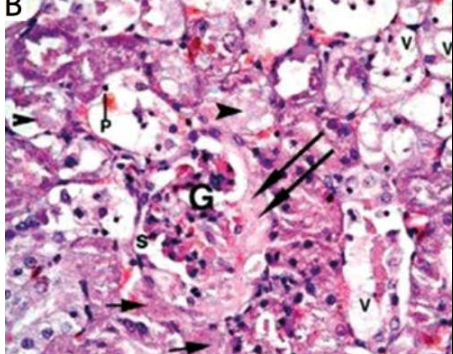
D'après les études histopathologiques menées par Zalups *et al.* (2014), la néphropathie se caractérisait principalement par des lésions et une mort cellulaire dans les segments pars recta du tubule proximal situés à la jonction cortico-médullaire et dans l'OSOM. La mort cellulaire semblait sur toute la longueur des segments S3.

Et enfin, les résultats histologiques de l'étude de Haleem *et al.* (2015), ont montrés dans le cortex des rats du groupe traités, la présence d'anomalies, notamment des glomérules rétrécis présentant un exsudat liquide remplissant les espaces urinaires. De plus, une dégénérescence des tubules rénaux a été observée sous différentes formes, telles que la vacuolisation cytoplasmique de l'épithélium tubulaire et des noyaux pycnotiques.

Tableau 14. Tableau récapitulatif des différentes coupes histologiques réalisés chez les rats témoins et traités au Hg.

Groupes	Image microscopique	Dose Durée	Abréviation	Référence
Témoin (X200)				
Hg (X400)		3 mg/kg 72 heures		Fouda <i>et al.</i> , 2008
Témoin (X254)	 (1)		(T.S.) : sections transversales (1) : cortex (2) : médulla	Agarwal <i>et al.</i> , 2010
	 (2)			

<p>Hg (X254)</p>	 <p>(1)</p> <p>(2)</p>	<p>12 mol/kg 24 heures</p>	<p>(1) 1 : atrophie du glomérule 2 : dilatation de la capsule de Bowman 3 : Dégénérescence des cellules tubulaires 4 : noyaux pycnotiques (2) 1 : dégénérescence des cellules tubulaires 2 : noyaux pycnotiques 3 : perte du noyau</p>	
<p>Témoin (X200)</p>			<p>P : tubules proximaux D : tubules distaux G : glomérules</p>	
<p>Hg (X200)</p>		<p>1 mg/kg 4 semaines</p>	<p>(*) : atrophie glomérulaire (=) : dégénérescence tubulaire</p>	<p>Aslanturk <i>et al.</i>, 2014</p>

<p>Témoin</p>	 <p>B) Control Wistar (Outer Stripe)</p>		<p>S3 des tubules proximaux des néphrons corticaux et juxtamédullaires</p>	
<p>Hg</p>	 <p>B) Wistar (Outer Stripe)</p> <p>100 µm</p>	<p>1.5 mol/kg 2.25 mol/kg 48 heures</p>	<p>S3 des tubules proximaux</p>	<p>Zalups <i>et al.</i>, 2014</p>
<p>Témoin (X400)</p>	 <p>A)</p>		<p>G : Glomérule normal P : la normalité de la PCT (protéine produite dans les tubules rénaux) D : DCT (tubule contourné distal) ↑ couche pariétale de la capsule de Bowman et espaces urinaires</p>	
<p>Hg (X400)</p>	 <p>B)</p>	<p>0.02 mg/kg (Dissous dans l'eau) 30 jours</p>	<p>G : glomérules rétrécis V : Vacuolisation cytoplasmique P : noyau pyknotique ↓ formation d'une coulée intraluminale de l'épithélium tubulaire</p>	<p>Haleem <i>et al.</i>, 2015</p>

2. Discussion

Une intoxication aiguë au mercure inorganique peut rapidement entraîner une insuffisance rénale aiguë, avec des dommages histologiques observables dès les premières heures après l'exposition. L'apoptose des cellules tubulaires rénales, induite par le mercure, est un mécanisme bien documenté, impliquant des altérations de la membrane cellulaire et un dysfonctionnement mitochondrial (Rosales *et al.*, 2005 ; Fouda *et al.*, 2008). L'accumulation d'ions mercuriques dans les reins, en particulier dans certains segments du tubule proximal, aggrave les effets néphrotoxiques du mercure, principalement dans les cellules épithéliales de certaines parties spécifiques des reins (Zalups *et al.*, 1991 ; Zalups, 2000 ; Bridges et Zalups, 2010).

Des études ont montré que l'exposition au HgCl_2 entraîne une réduction du poids absolu des reins et peut causer des lésions glomérulaires, telles que l'atrophie glomérulaire et la dégénérescence tubulaire. Ces effets peuvent être attribués à l'augmentation des niveaux intracellulaires des ROS et à l'induction d'un stress oxydatif, provoquant des dommages aux tissus rénaux (Stajn *et al.*, 1997 ; Hussain *et al.*, 1999 ; Reus *et al.*, 2003 ; Aslanturk *et al.*, 2014).

Conclusion

Dans la présente analyse, nous avons démontré que l'exposition au mercure induit une réponse néphrotique au stress oxydatif caractérisée par des lésions histopathologiques et des altérations des paramètres biochimiques sériques. En effet, les résultats obtenus, montrent une augmentation des paramètres suivants : l'urée, la créatinine, l'acide urique, des lipoperoxydes (LPO) et du Malondialdéhyde (MDA). Aussi, nous avons remarqué la diminution du taux du Glutathion (GSH), de l'activité de Glutathion peroxydase (GPx), superoxyde dismutase (SOD) et de la Catalase (CAT). En conclusion, l'exposition au mercure peut avoir des conséquences graves sur la santé rénale. Ces résultats soulignent l'importance de limiter l'exposition au mercure pour prévenir les dommages rénaux.

Bibliographie

1. -Agarwal R., Goel S. K., Chandra R., Behari J. R. 2010. Role of vitamin E in preventing acute mercury toxicity in rat. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 29 (1):70-78.
2. -Agarwal R., Behari J. R. 2007. Role of selenium in mercury intoxication in mice. *Industrial health* 45(3):388-395.
3. -Agarwal R., Goel S. K., Behari J. R. 2010. Detoxification and antioxidant effects of curcumin in rats experimentally exposed to mercury. *Journal of Applied Toxicology* 30(5):457-468.
4. -Al-Attar A. M. 2011. Vitamin E attenuates liver injury induced by exposure to lead, mercury, cadmium and copper in albino mice. *Saudi journal of biological sciences* 18(4):395-401
5. -Alonso-Fernandez C., Calvo-Morata A., Freire M., Martinez-Ortiz I., Fernandez-Manjon B. 2019. Applications of data science to game learning analytics *Computers et Education* 141:103-612.
6. -Apaydın F. G., Baş H., Kalender S., Kalender Y. 2016. Subacute effects of low dose lead nitrate and mercury chloride exposure on kidney of rats. *Environmental toxicology and pharmacology* 41:219-224.
7. -Aqeel T., Chikkalakshmi G., Gurumallu S., Hashimi S. M., AlQurashi N., Javaraiah R. 2019. Evaluation of protective efficacy of flaxseed lignan-Secoisolariciresinol diglucoside against mercuric chloride-induced nephrotoxicity in rats. *Molecular Biology Reports* 46:6171-6179.
8. -Armstrong J. S., Steinauer K. K., Hornung B., Irish J. M., Lecane P., Birrell G. W., Knox S. J. 2002. Role of glutathione depletion and reactive oxygen species generation in apoptotic signaling in a human B lymphoma cell line. *Cell Death & Differentiation* 9(3):252-263.
9. -Aslanturk A., Uzunhisarcikli M., Kalender S., Demir, F. 2014. Sodium selenite and vitamin E in preventing mercuric chloride induced renal toxicity in rats. *Food and chemical toxicology* 70:185-190.
10. -ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 1999. Toxicological Profile for Mercury. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
11. -Bashandy S. A., Alhazza I. M., El-Desoky G. E., Al-Othman Z. A. 2011. Hepatoprotective and hypolipidemic effects of *Spirulina platensis* in rats administered mercuric chloride. *Afr J Pharm Pharmacol* 5(2):175-182.
12. -Bensefa-Colas L., Andujar P., Descatha A. 2011. Intoxication par le mercure. *32(7):416-424.*
13. -Bertram J F., Douglas-denton R N., Diouf B., Hughson M D., Hoy W E. 2011. Human nephron number: implications for health and disease. *Pedia. Nephrol* 26 :1529–1533

14. -Bessaguet F., Desmoulière A. 2020. Les reins. *Actualités pharmaceutiques* 59(595-596):57-60.
15. -Bertin A., Carrerer C., Delomel M., Maillet V., Rmiki N. E. 2014. *Biologie Microbiologie*. Editions Foucher-Malakoff. pp60-70.
16. -BELAIDI .F. 2011. Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène) PEDOT pour l'élaboration de microcapteur spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés antioxydants du sérum sanguin. Thés doctorat , l'Université Toulouse III - Paul Sabatier, Lyon, 212 p.
17. -Bharathi E., Jagadeesan G., Manivasagam T. 2012. Influence of s-allyl cysteine against mercuric chloride induced nephrotoxicity in albino rats. *J Chem Pharm Res* 4(3):1470-1474.
18. -Bharathi E., Jagadeesan G. 2014. Antioxidant potential of hesperidin and ellagic acid on renal toxicity induced by mercuric chloride in rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition* 4(2):131-136.
19. -Blazheevskiy M ., Kovalska V . 2023. Application of Enzymatic Photometric Kinetic Method for Determi-nation of Benzalkonium Chloride in Various Dosage Forms *Methods* 18(1) : 5–12.
20. -Bose-O'Reilly S., Schierl R., Nowak D., Siebert U., William JF., Owi FT., Ir YI. 2016. A preliminary study on health effects in villagers exposed to mercury in a small-scale artisanal gold mining area in Indonesia. *Environmental Research* 149 : 274-281.
21. -Brandao R., Francielli W. , Santos., Zeni G., Joao B.T., Rocha., Cristina W., Nogueira .2006. DMPS and N-acetylcysteine induced renal toxicity in mice exposed to mercury *BioMetals* 19:389–398.
22. -Brandão R., Santos F. W., Zeni G., Rocha J. B., Nogueira C. W. 2006. DMPS and N-acetylcysteine induced renal toxicity in mice exposed to mercury. *Biometals*, 19, 389-398.
23. -Bridges C. C., Zalups, R. K. 2010. Transport of inorganic mercury and methylmercury in target tissues and organs. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 13(5) : 385-410.
24. -Budtz-Jorgensen E., Grandjean P., Jorgensen P.J., Weihe P., Keiding N. 2004. Association between mercury concentrations in blood and hair in methylmercury-exposed subjects at different ages. *Environmental research* 95(3): 385-93.
25. -Caglayan C., Kandemir F. M., Yildirim S., Kucukler S., Eser G. 2019. Rutin protects mercuric chloride-induced nephrotoxicity via targeting of aquaporin 1 level, oxidative stress, apoptosis and inflammation in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 54:69-78.

26. -Caraway W. T. , Marable H.1966. Comparison of Carbonate and Uricase-Carbonate Methods for the Determination of Uric Acid in Serum. *Clinical Chemistry*12(1) :19-24.
27. -Cobbina S. J., Chen Y., Zhou Z., Wu X., Zhao T., Zhang Z., Yang L. 2015. Toxicity assessment due to sub-chronic exposure to individual and mixtures of four toxic heavy metals. *Journal of Hazardous materials* 294:109-120.
28. -Crespo-Lopez M.E., Macedoa G.L., Pereirab S.I., Arrifanoa G.P., Picanco-Diniz D.L., do Nascimento J.L. , Herculano, A. M .2009. Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms. *Pharmacological Research*, 60(4): 212–220.
29. -Degila H.W.,Azon N.B., Adoukpe J.G., Akowanou A.O., Aina M.P.2019. Mercure: sources d'émission, toxicité, contamination du milieu aquatique et particularité du Benin . *International Journal of Biological and Chemical Sciences* 13(7): 3429-3448 .
30. -dos Anjos Vieira J. V., Marques V. B., Vieira L. V., de Oliveira Crajoinas R., Shimizu M. H. M., Seguro A. C., Dias Carneiro M. T. W., Girardi A. C. C., Vassallo D.v., Dos Santos L. 2021. Changes in the renal function after acute mercuric chloride exposure in the rat are associated with renal vascular endothelial dysfunction and proximal tubule NHE3 inhibition. *Toxicology Letters* 341:23-32.
31. -Durak D., Kalender S., Uzun F. G., Kalender Y. 2010. Mercury chloride-induced oxidative stress in human erythrocytes and the effect of vitamins C and E in vitro. *African Journal of Biotechnology*, 9(4).
32. -El-Demerdash F. M., Yousef, M.I., Kedwany, F.S., Bghdadi, H.H., 2004. Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and b-carotene. . *Food and chemical toxicology* 42 (10): 1563–1571.
33. -Emsley J. 2011. *Nature's building blocks: an AZ guide to the elements*. Oxford University Press, USA.
34. -Emanuelli T., Rocha J. B. T., Pereira M. E., Porciuncula L. O., Morsch V. M., Martins A. F., Souza D. O. G. 1996. Effect of Mercuric Chloride Intoxication and Dimercaprol Treatment on σ -Aminolevulinatase Dehydratase from Brain, Liver and Kidney of Adult Mice. *Pharmacology & Toxicology* 79(3):136-143.
35. -Farina M., Aschner M., Rocha J. B. 2011. Oxidative stress in MeHg-induced neurotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology* 256(3):405-417.

36. -Farina M., Avila D. S., Da Rocha J. B. T., Aschner M. 2013. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochemistry international* 62(5):575-594.
37. -Fishman D., Donzé N., Tschudi-Monn F. Augsburger M. 2014. Intoxication au mercure.
38. -Fouda A-M .M., Daba M-HY., Dahab G .M., Sharaf el-Din OA .2008.Thymoquinone Ameliorates Renal Oxidative Damage and Proliferative Response Induced by Mercuric Chloride in Rats. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology* 103(2):109-118.
39. -Jagadeesan G., Pillai S. S. 2007. Hepatoprotective effects of taurine against mercury induced toxicity in rat. *Journal of Environmental Biology* 28(4):753-756.
40. -Jagdeesan G. 2004. Mercury poisoning and its antidotes—A review. *Biochem Cell Arch* 4(2):61-66.
41. -Jeanneret B. 2021. Mercure et santé, quel est aujourd’hui l’impact des amalgames dentaires? (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
42. -Johnsson P., Kamal-Eldin A., Lundgren L. N., Åman P. 2000. HPLC method for analysis of secoisolariciresinol diglucoside in flaxseeds. *Journal of agricultural and food chemistry* 48(11):5216-5219.
43. -Joris R., Delanghe M., Marijn M. Speeckaert .2021. Creatinine determination according to Jaffe—what does it stand for? *nephrology Dialysis Transplantation Plus* 4(2): 83–86.
44. -Joshi D., Mittal D.K., Kumar R., Kumar Srivastav A., Srivastav S.K. .2013.Protective role of Curcuma longa extract and curcumin on mercuric chloride-induced nephrotoxicity in rats: evidence by histological architecture. *Toxicological Environmental Chemistry* 95(9): 1581-1588.
45. -Joshi D., Srivastav S.K., Belemkar S., Dixit V.A .2017. Zingiber officinale and 6-gingerol alleviate liver and kidney dysfunctions and oxidative stress induced by mercuric chloride in male rats: A protective approach. *Biomedicine Pharmacotherapy* 91:645-655.
46. -Haleem N.Y.A., El-Aasar H.M., Zaki S.M., Sabry S.M., El-Zainy A.,W.2015. Concomitant protective and therapeutic role of verapamil in chronic mercury induced nephrotoxicity in the adult rat: histological, morphometric and ultrastructural study. *Archives of Medical Science* 11(1): 199–209.
47. -Harari R, Harari F, Gerhardsson L, Lundh T, Skerfving S, Strömberg, Broberg K. 2012. Exposure and toxic effects of elemental mercury in gold-mining activities in Ecuador. *Toxicology Letters* 213: 75-82.

48. HÉLÉNON O., DEKEYSER E., CORREAS JM. 2008. Exploration par écho-Doppler de la vascularisation rénale et de l'appareil urinaire normaux et pathologiques. *Néphrologie & thérapeutique* 4(5):350-376
49. -Hitam N. A. N., Kadir I. A., Jalil, J. A. 2019. Habib, A. Verification of Quantitative Measurement of Urinary Creatinine Enzymatic Method Kit by DIRUI CS-T240 Clinical Chemistry Analyser.
50. -Hussain I., Powell, D., Howlett D. R., Tew D. G., Meek T. D., Chapman C., Christie G. (1999). Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as β -secretase. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 14(6) :419-427.
51. -Hussain S., Rodgers D., Duhart, H.M., Ali S.F., 1997. Mercuric chloride-induced reactive oxygen species and its effect on antioxidant enzymes in different regions of rat brain. *Journal of Environmental Science and Health Part B* 32(3):395-409.
52. -INRS 2014. Fiche toxicologique Mercure et composés minéraux. Institut national de recherche et de sécurité.
53. -Gado A. M., Aldahmash B. A. 2013. Antioxidant effect of Arabic gum against mercuric chloride-induced nephrotoxicity. *Drug design, development and therapy* 1245-1252.
54. -Gardner R.M., Nyland J.F., Silbergeld E.K. 2010. Differential immunotoxic effects of inorganic and organic mercury species in vitro. *Toxicology Letter* 198 (2):182-190.
55. -Ghanbari A., Zare F., Khazaei M., Moradi M., Raoofi A. 2016. Tribulus terrestris Hydroalcoholic Extract Effect on Cisplatin-Induced Apoptosis in Mice Kidney. *International Journal of Morphology* 34(2):713–718.
56. -Girardi G., Elias M. M. 1995. Mercuric chloride effects on rat renal redox enzymes activities: SOD protection. *Free Radical Biology and Medicine* 18(1):61-66.
57. -Grandjeana P., Weihec P., Frodi D., Anna L., Choib., BudtzJørgensen E. 2014. Neurotoxicity from prenatal and postnatal KG. 2014. Mercury exposure and health impacts among individuals in the artisanal and small-scale gold mining community. *Environmental health perspectives* 122(7) : 667–672.
58. -Gueutin V., Deray G., Isnard-Bagnis C., Janus N. 2011. La physiologie rénale. *Journal de Pharmacie Clinique* 30(4):209-214.

59. -Kalender S., Uzun F. G., Demir F., Uzunhisarcıklı M., Aslanturk A. 2013. Mercuric chloride-induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E. *Food and chemical toxicology* 55:456-462.
60. -Kavitha A. V., & Jagadeesan G. 2006. Role of *Tribulus terrestris* (Linn.)(Zygophyllacea) against mercuric chloride induced nephrotoxicity in mice, *Mus musculus* (Linn.). *Journal of environmental biology* 37(2):397-400.
61. -Kessler R. (2013). The Minamata Convention on Mercury: a first step toward protecting future generations.
62. -Khan H., Singh R. D., Tiwari R., Gangopadhyay S., Roy S. K., Singh D., Srivastava V. 2017. Mercury exposure induces cytoskeleton disruption and loss of renal function through epigenetic modulation of MMP9 expression. *Toxicology* 386:28-39.
63. -Kudo A., Fujikawa Y., Miyahara S., Zheng J., Takigami H., Sugahara M., & Muramatsu, T. (1998). Lessons from Minamata mercury pollution, Japan—After a continuous 22 years of observation. *Water Science and Technology*, 38(7), 187-193.
64. -Kuyumcu F., & Aycan A. 2018. Evaluation of oxidative stress levels and antioxidant enzyme activities in burst fractures. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 24:225–234.
65. -LE MOING É. 2016. Prévention de l'insuffisance rénale aiguë par l'optimisation de la prise des médicaments inhibiteurs du système rénine angiotensine et aldostérone et des diurétiques. Thèse de Doctorat en ligne.
66. -Liu J., Shi, J. Z., Yu L. M., Goyer R. A., Waalkes M. P. 2008. Mercury in traditional medicines: is cinnabar toxicologically similar to common mercurials?. *Experimental biology and medicine* 233(7):810-817.
67. -Lubick N., Malakoff ., D. 2013. With pact's completion, the real work begins. 1443-1445.
68. -Malbos D., Maisons V., Fougere É. (2021). L'insuffisance rénale. *Actualités Pharmaceutiques* 60 (611):41-44.
69. -Magos L., Clarkson T .W. 2006. Overview of the clinical toxicity of mercury. *Annals of clinical biochemistry* 43(4), 257-268.
70. -Margarat A., Jagadeesan G. 2000. Effect of *Tribulus terrestris* extract on mercuric chloride poisoning in mice, *Mus musculus*-a biochemical study. *Ind J Env Toxicol* 10:14-15.
71. -Margaret A., Coulter.2016. Minamata Convention on Mercury .*toxicology* 55(3):582-616.

72. -Miquel G. (2001). Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.
73. -Moriyama H., Hannaga k.2013. The Minamata Convention on Mercury A First Step toward Protecting Future Generations *Environmental Health Perspectives* 121(10) :304-309.
74. -Mostafalou S., Abdollahi M. 2013. Environmental pollution by mercury and related health concerns: renote of a silent threat. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 64(1):179-181.
75. -Naveen T., Sangeeta P., Anurag K., Kanwaljit C. 2005. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC Pharmacol.* 5:2.
76. -Nishiyama T., Sulistyaningdyah W. T., Ueda K., Kusakabe, H. (2019). GABA enzymatic assay kit. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 84(1) : 118-125.
77. -Nyland J .F, Fillion M, Barbosa F.J, Shirley D.L, Chine C, Lemire M, Mergler D, Silbergeld E.K. 2011. Biomarkers of methylmercury exposure immunotoxicity among fish consumers in Amazonian Brazil. *Environ. Health Perspect* 119(12): 1733-1748.
78. -Ohkawa H., Ohishi N., Yagi, K. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry* 95(2):351-358.
79. -OMS. 2003. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects.
80. -Othman M. S., Safwat G., Aboulkhair M., Moneim A. E. A. 2014. The potential effect of berberine in mercury-induced hepatorenal toxicity in albino rats. *Food and Chemical Toxicology* 69:175-181.
81. -Raffray M. 2021 Étude des parcours de soins des insuffisants rénaux chroniques terminaux ayant démarré la dialyse en urgence par une approche méthodologique mixte. Thèse de Doctorat en ligne
82. -Rao M. V., Chhunchha B. 2010. Protective role of melatonin against the mercury induced oxidative stress in the rat thyroid. *Food and chemical toxicology* 48(1):7-10.
83. -Sharma M. K., Kumar M., & Kumar A. 2005. Protection against mercury-induced renal damage in Swiss albino mice by *Ocimum sanctum*. *Environmental toxicology and pharmacology*, 19(1), 161-167.
84. -Sankar Samipillai S., Jagadeesan G., Thanizh Selvi K., Sivakumar K. 2010. Protective effect of taurine against mercury induced toxicity. *Int J Curr Res* 1:023-029.

- 85.** -Sarangi S. C., Reeta K. H., Dinda A. K., Gupta Y. K. 2010. Protective effect of mycophenolate mofetil on mercuric chloride-induced nephrotoxicity in rats. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology* 32(4):219-225.
- 86.** -Şener G., Sehirli Ö., Tozan A., Velioglu-Övünç A., Gedik N., Omurtag G. Z. 2007. Ginkgo biloba extract protects against mercury (II)-induced oxidative tissue damage in rats. *Food and chemical toxicology* 45(4):543-550.
- 87.** -Soumya P. S., Poornima K., Ravikumar G., Kalaiselvi M., Gomathi D., Uma C. 2011. Nephroprotective effect of *Aerva lanata* against mercuric chloride induced renal injury in rats. *Journal of Pharmacy Research* 4(8):2474-2476.
- 88.** -Štajn, A., Žikić, R. V., Ognjanović B., Saičić, Z. S., Pavlović, S. Z., Kostić, M. M., Petrović, V. M. 1997. Effect of cadmium and selenium on the antioxidant defense system in rat kidneys. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 117(2):167-172.
- 89.** -Sugunavarman T., Jagadeesan G., Samipillai S. S. 2010. *Tribulus terrestris* extract protects against mercury-induced. *Journal of Ecobiotechnology* 2(1):59-65
- 90.** -Tanaka-Kagawa T., Suzuki M., Naganuma A., Yamanaka N., Imura N. 1998. Strain difference in sensitivity of mice to renal toxicity of inorganic mercury. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 285(1):335-341.
- 91.** -Tirichine A.Z., Khouil .K. 2021. dosage de la créatinine : la méthode de jafée modifiée versus la méthode enzymatique (étude comparative) ,pharmacologie.thèse doctora d'état ,université de saad dahlab, Algérie ,143p .
- 92.** -Tsurumi, Y. (2007). *Minamata's Moyainaoshi Movement and Sustainable Development: Recovery from Division. Education for Sustainable Development. Tokyo: The ESD Study Group for the Asia-Pacific Region.*
- 93.** -Tomicic C .1., Vernez D., Belem T., Berode M. 2011. Human mercury exposure associated with small-scale gold mining in Burkina Faso. *Int Arch Occup Environ Health* 84(5): 539-546.
- 94.** -Tootian Z., Louei, Monfared A., Fazelpour S., Shybani, M.T., Rouhollah, F., Sasani,F., Molaemi, E., 2012. Biochemical and structural changes of the kidney in mice exposed to phenol. *Turk. Journal of Medical Sciences* 42(4) : 695–703.

- 95.** -Uma, C., Poornima, K., Surya, S., Ravikumar, G., & Gopalakrishnan, V. K. 2012. Role of Antioxidants in Mercuric Chloride Induced Renal Damage Treated With the Ethanolic Extract of *Tabernaemontana Coronaria* in Wistar Albino Rats. In *Int Conf Nut Food Sci* 39:67-70.
- 96.** -Uma C., Poornima K., Surya S., Ravikumar G., Gopalakrishnan V.K .2012. Nephroprotective Effect of Ethanolic Extract of *Tabernaemontana Coronaria* in Mercuric Chloride Induced Renal Damage in Wistar Albino Rats. *International Journal of Chemical Engineering and Applications* 3(4):269-273.
- 97.** -Vijayaprakash S., Langeswaran K., Kumar S.G., Revathy R., Balasubramanian M.P .2013. Nephro-protective significance of kaempferol on mercuric chloride induced toxicity in wistar albino rats. *Biomedicine Aging Pathology* 3(3):119-124.
- 98.** -WHO (World Health Organisation). 2003. Elemental Mercury and Inorganic Mercury Compounds: Human health aspects. Concise International Chemical Assessment Document. CICAD 50. WHO, Geneva.
- 99.** -Wilhelm S. M., Bloom N. 2000. Mercury in petroleum. *Fuel Processing Technology*, 63(1), 1-27.
- 100.** -Xu Z., Yang J., Yu J., Yin Z., Sun W., Li J.2007. Effects of BSO, GSH, Vit-C and DMPS on the nephrotoxicity of mercury . *Toxicology* 23(7): 403–410.
- 101.** -Yadav H. N., Sharma U. S., Singh S., Gupta Y. K. 2019. Effect of combination of *Tribulus terrestris*, *Boerhavia diffusa* and *Terminalia chebula* reverses mercuric chloride-induced nephrotoxicity and renal accumulation of mercury in rat. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine* 19(4):497-507.
- 102.** -Yard E.E., Horton J., Schier J.G., Caldwell K., Sanchez C., Lewis L., Gastañaga C. 2012. Mercury exposure among artisanal gold miners in Madre de Dios, Peru: A Cross-sectional study. *Jornale Medicine Toxicology* 8(4): 441-448.
- 103.** -Zahir F., Rizwi J.S., Haq.S.K.,khan.K.H.2005. Low dose mercury toxicity and human health .*Toxicology and Pharmacology* 20 (2):351–360.
- 104.** -Zalups R. K., Joshee L., Bridges C. C. 2014. Novel hg²⁺-induced nephropathy in rats and mice lacking mrp2: evidence of axial heterogeneity in the handling of hg²⁺ along the proximal tubule. *Toxicological Sciences* 142(1) :250-260.

105. -Zalups R. K. (1991). Autometallographic localization of inorganic mercury in the kidneys of rats: Effect of unilateral nephrectomy and compensatory renal growth. *Experimental and molecular pathology*, 54(1), 10-21.

106. -Zalups RK (2000) Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacologie* 52(1): 113-143.

Résumés

Résumé

Le mercure est un métal lourd très répandu, un polluant naturel ou anthropique qui existe sous différentes formes : métallique, organique et inorganique. Il pénètre dans l'organisme par différentes voies (pulmonaire, digestive ou cutanée). Le rein est considéré comme le principal site de dépôt du mercure inorganique et l'organe cible de sa toxicité. Dans ce travail nous avons étudié la néphrotoxicité du chlorure de mercure (HgCl₂), en analysant 15 articles sur ce sujet à travers plusieurs expériences menées sur des rats. D'après les résultats, le HgCl₂ a provoqué une altération des fonctions biochimiques (urée, créatinine et acide urique), la détérioration des antioxydants de la cellule tels que GSH, GPx, SOD, CAT ainsi qu'une augmentation de la peroxydation lipidiques (LPO, MDA). Enfin, sur le plan histologique, le stress oxydatif induit par le Hg a provoqué des lésions glomérulaires, telles que l'atrophie glomérulaire et la dégénérescence tubulaire.

Mots clés : mercure, reins, paramètres biochimiques, stress oxydatif, histologie.

Abstract

Mercury is a widespread heavy metal, a natural or anthropologic pollutant that exists in various forms: metallic, organic and inorganic. It enters the body by various routes (pulmonary, digestive or cutaneous). The kidney is considered to be the main site of deposition of inorganic mercury and the target organ for its toxicity. In this work, we studied the nephrotoxicity of mercury chloride (HgCl₂), analysing 15 articles on the subject through several experiments conducted on rats. The results showed that HgCl₂ altered biochemical functions (urea, creatinine and uric acid), damaged cellular antioxidants such as GSH, GPx, SOD and CAT, and increased lipid peroxidation (LPO, MDA). Finally, histologically, oxidative stress induced by Hg caused glomerular lesions such as glomerular atrophy and tubular degeneration.

Key words: mercury, kidneys, biochemical parameters, oxidative stress, histology.

المخلص

الزئبق هو معدن ثقيل واسع الانتشار، وهو ملوث طبيعي أو من صنع الإنسان يوجد في أشكال مختلفة: معدني وعضوي وغير عضوي. ويدخل الجسم عن طريق مسارات مختلفة (رئوية أو هضمية أو جلدية). تعتبر الكلية الموقع الرئيسي لترسب الزئبق غير العضوي والعضو المستهدف لسميته. في هذا العمل، قمنا بدراسة السمية الكلوية لكلوريد الزئبق، حيث قمنا بتحليل 15 مقالة حول هذا الموضوع من خلال عدة تجارب أجريت على الفئران. أظهرت النتائج أن كلوريد الزئبق غير الوظائف الكيميائية الحيوية (اليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك)، وأضر بمضادات الأكسدة الخلوية مثل لجلوتاثيون والجلوتاثيون بيروكسيداز وسوبروكسيدديسموتاز والكاتالاز، وزاد من بيروكسيد الدهون (بيروكسيد الدهون والمالونديالدهيد). أخيراً، من الناحية النسيجية، تسبب الإجهاد التأكسدي الناجم عن الزئبق في حدوث آفات كبيبية مثل ضمور الكبيبات والتتكس الأنوبي.

الكلمات المفتاحية: الزئبق، الكلى، البارامترات الكيميائية الحيوية، الإجهاد التأكسدي، علم الأنسجة.