

Année : 2022

Thèse N° : 12

INTOXICATIONS AUX ÉLÉMENTS TRACES MÉTALLIQUES ET CONCEPT DU PROFIL MÉTALLIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Mlle **ELMANIRA Imane**

Née le

09/06/1997

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Eléments traces métalliques; ETM essentiels ; ETM non-essentiels; ICP-MS; Intoxication ; Profil métallique

Membres du Jury :

Pr. Yasser BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Pr. Rachid EL JAUDI

Professeur de Toxicologie

Pr. Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Pr. Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية (31)

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003- 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité
des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BENRAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

*Enseignant militaire

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie –Obstétrique

Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*

Pédiatrie

Traumatologie – Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie *Directeur HMI MohammedV*

Gynécologie-Obstétrique

*Enseignant militaire

Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie-*Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie

*Enseignant militaire

Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam

Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique

*Enseignant militaire

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
*Enseignant militaire
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun

Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie

Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

*Enseignant militaire

Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *

Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria

Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam

Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique

*Enseignant militaire

Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad

Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie

*Enseignant militaire

Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIENE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUEH SAAD*

Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BARKIYOU Malika
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
 Pr. RIDHA Ahlam
 Pr. TOUATI Driss
 Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
 Biochimie-chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Physiologie *Vice-Doyen chargé la Rech. et de la Coop.*
 Pharmacologie
 Biologie moléculaire/Biotechnologie
 Chimie Organique
 Chimie
 Pharmacognosie
 Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane
 Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
 Pr. DOUKKALI Anass

Chimie
 Biochimie-chimie
 Chimie Analytique

*Enseignant militaire

Pr .EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Chimie
Histologie-Embryologie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

Je dédie cette thèse à

Louange à Allah, le Tout Puissant, le Très
Miséricordieux,

Merci Allah de m'avoir orienté vers ce cursus, de
m'avoir donné la force et la patience dans les
moments de faiblesse. Merci d'avoir accepté mes
prières et celles de mes proches. Ô Allah ouvre
moi et à tous les étudiants les portes de la
connaissance et de la subsistance.



A la mémoire de mon grand-père,

Je dédie ce travail à mon cher grand-père, qu'Allah lui accorde sa miséricorde, tu es ma source d'inspiration. Tu étais un homme de valeur, respectueux, correct, rigoureux dans ton travail, généreux et très gentil. Que cette thèse soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir.



A ma très chère mère,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. Merci maman pour tes prières, ton affection et tes sacrifices depuis mon enfance. Je te dédie se travail en signe de reconnaissance et d'amour éternel. Puisse Allah, le Tout Puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon cher père,

Merci pour tes sacrifices, tes prières et tes encouragements. Je te dédie se travail en témoignage de ma reconnaissance envers ta confiance et tes sacrifices. Puisse Allah, le Tout Puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.



A ma très chère famille,

A ma deuxième maman, ma chère tante adorée et à ma chère grand-mère. Merci pour votre soutien et vos prières, merci pour votre amour et votre tendresse, merci d'avoir été à mes côtés depuis mon enfance. A mes deux chers oncles et à leurs petites familles. Je vous remercie pour m'avoir accompagné tout au long de mon éducation, par vos prières, vos encouragements et vos instructions. Veuillez retrouver en ce modeste travail l'expression de ma gratitude et mon amour. Qu'Allah vous protège et vous accorde santé, longue vie et bonheur.

A toutes mes amies,

Merci pour votre aide et vos encouragements. Puisse Allah vous protéger et vous procurer une longue vie pleine de bonheur et de succès.





Remerciements

*À Notre maître et président de jury
le Professeur Bousliman Yassir.
Professeur de Toxicologie*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de
présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement
et nous vous prions, cher Maître, d'accepter ce travail en
témoignage à notre grande estime et profonde gratitude.*



*À Notre maître et Rapporteur de thèse
le Professeur Eljaoudi Rachid.
Professeur de Toxicologie*

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse. Vos qualités professionnelles sont pour moi exemplaire. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.



*À Notre Maître et Juge de Thèse
le Professeur Bouatia Mustafa.
Professeur de Chimie Analytique*

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre profond respect de notre sincère reconnaissance.



*À Notre Maître et Juge de Thèse
le Professeur Elharti Jaouad.
Professeur de Chimie Thérapeutique*

Votre présence au sein de notre jury de thèse est un grand honneur pour moi. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.



LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

Ag: Argent

Al: Aluminium

ALT : Alanine aminotransférase

ANR : Apport nutritionnel recommandé

Anti-H2 : Bloqueurs de l'histamine de type 2

ARN : Acide ribonucléique

As : Arsenic

AST : Aspartate aminotransférase

B : Bore

Ba : Baryum

BAL : 2,3-dimercaptopropanol ou British Anti Lewisite

Be : Béryllium

Bi : Bismuth

BPCO : Bronchopathie chronique obstructive

Br : Brome

C : Carbone

Ca : Calcium

Cd : Cadmium

CIRC: Centre International de Recherché sur le Cancer

Cl : Chlore

Co : cobalt

CO : Monoxyde de carbone

Cr : Chrome

Cs : Césium

CT : Cholestérol total

Cu : Cuivre

DMA: Diméthylarsénate

DMPA : Acétate de Médroxyprogestérone

DMPS : Acide 2,3-Dimercapto-1-Propane Sulfonique

DMT1 : Divalent Metal Transporter

DT2 : Diabète de type 2

DTPA : Acide Diéthylène Triamine Penta Acétique

EC : Electrophorèse capillaire

ECG : Electrocardiogramme

EDTA : Acide éthylènediaminetétraacétique

EPO: Erythropoïétine

ET : Eléments traces

ETM : Eléments traces métalliques

F : Fluor

FAAS : Spectroscopie d'absorption atomique à flamme

Fe: Fer

Ga : Gallium

GC: Chromatographie en phase gazeuse

Ge : Germanium

GFAAS : Spectrométrie d'absorption atomique en four graphique

GPx : Glutathion peroxydases

GR : Globule rouge

H : Hydrogène

HbA1C : Hémoglobine glyquée

HDL : Lipoprotéines de haute densité

HFE : Protéine de l'Hémochromatose Humaine

Hg : Mercure

HPLC-ICP-MS : Couplage d'une séparation par chromatographie en phase liquide haute performance avec une détection par spectrométrie de masse à plasma induit.

I : Iode

IAEA : International Atomic Energy Agency

ICP-MS : Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif, (en anglais : Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry)

ICP-OES : Spectroscopie d'émission optique au plasma à couplage inductif

IM : Voie intramusculaire

IMC : Indice de masse corporelle

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry

K : Potassium

LDL : Lipoprotéines de basse densité

L-dopa : Lévodopa

Li : Lithium

Mg : Magnésium

MMA: Monométhylarsénate

MMT : Méthylcyclopentadiényle Tricarbonyle de Manganèse

Mn : Manganèse

Mo : Molybdène

MP : Maladie de parkinson

N : Azote

Na : Sodium

NFS : Numération de Formule Sanguine

Ni : Nickel

NPT : Nutrition parentérale totale

O : Oxygène

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPA: Œdème pulmonaire aigue

P : Phosphore

Pb : Plomb

Pbs : Plombémie

PET : Polyéthylène téréphtalate

PM : Profil métallique
PPZ: Protoporphyrine zinc
PT-INR : Taux de prothrombine
Rb : Rubidium
RBP: Retinol Binding Protein
Rh: Rhodium
S: Soufre
SAA : Spectrométrie d'absorption atomique
SAA-ET : Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique
Sb : Antimoine
Sc : Scandium
Se : Sélénium
SeCyst : Sélénocystéine
Si : Silicium
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise
SMR: Standardized Mortality Ratio
Sn: Etain
SNC : Système nerveux central
Sr : Strontium
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par émission de positons
Th : Thorium
Ti: Titane
TMAH: Tetramethylammonium hydroxide
TR: Thiorédoxines Réductases
U : Uranium
ZFP : Zinc Finger Proteins
Zn : Zinc
Zr : Zirconium

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Abondance en masse des éléments majeurs et mineurs dans le corps humain(9).6	6
Tableau II: Abondance de certains ETM dans le corps d'un adulte moyen (avec une masse de 80 kg).(9)	7
Tableau III: Critères définissant les ETM essentiels (11).	10
Tableau IV: Contenu en fer des aliments (mg/100g) (31).	14
Tableau V: Les composés du plomb, leurs formes physique et leurs usages (76).	51
Tableau VI: Les sels de cadmium et leurs différentes utilisations (102).	63
Tableau VII: Effets observés chez l'homme et les animaux de laboratoire après exposition chronique à l'arsenic (121).	76
Tableau VIII: Datation d'un double empoisonnement criminel à l'arsenic	93
Tableau IX: Strontium et noyade vitale en eau de mer	93
Tableau X: Dosage du plomb dans un cas d'exposition familiale d'origine domestique à ce métal (135).	94
Tableau XI: Cas de saturnisme révélant un profil d'exposition polymétallique (5).	95
Tableau XII: Modalités de préparation des échantillons.(137)	115
Tableau XIII: Profil métallique plasmatique normal. Le sang est recueilli dans des tubes pour éléments traces en verre BD référence 367 735 (n=100) et en PET, BD référence 368 921 (n=53). Les résultats sont exprimés en µg/L. (138)	116
Tableau XIV: Profil métallique sanguin normal. Le sang est recueilli sur tube pour éléments traces en verre BD référence 367 735 (n=100) et en PET, BD référence 368 921 (n=53). Les résultats sont exprimés en µg/L (138).	117
Tableau XV: Profil métallique urinaire chez 100 sujets volontaires des deux sexes. Les résultats sont exprimés en microgrammes par gramme (µg/g) de créatinine (138).	118
Tableau XVI: Profil métallique capillaire chez 45 volontaires des deux sexes. Les résultats sont exprimés en µg/g (138).	120
Tableau XVII: Profil métallique dans les ongles de la main chez 130 volontaires. Les résultats sont exprimés en µg/g (138).	123

Tableau XVIII: Profil métallique dans les ongles de la main et de pied chez 53 volontaires. Les résultats sont exprimés en $\mu\text{g/g}$ (138).	124
Tableau XIX: Résultats des ETM étudiés (149).	127

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Tableau périodique des éléments ou tableau périodique de Mendeleïev (7).	5
Figure 2: Diagramme dose-effet pour un élément essentiel (16).	9
Figure 3: Cycle cuprique dans le corps humain (54).	31
Figure 4: Les anneaux de Kayser-Fleischer (53).	32
Figure 5: Tagine avec glaçure au plomb.	50
Figure 6: Khôl à base de plomb.	50
Figure 7: Absorption, distribution et élimination du plomb. (85)	53
Figure 8: Liseré de Burton (94).	56
Figure 9 : Victime de la maladie de Itaï-Itaï (108).	66
Figure 10 : Flacon de liqueur de Fowler. (119)	73
Figure 11: Les dérivés d'arsenic classées en fonction de leur toxicité (120).	74
Figure 12: Maladie du pied noir lésions cutanées dues à une exposition chronique à l'As présent dans l'eau de boisson (123).	76
Figure 13: Réaction d'électrolyse pour fabrication de chlore , eau de javel et soude (127).	79
Figure 14: Schéma général du couplage HPLC – ICP-MS (139).	97
Figure 15: Principe de fonctionnement de la SAA.(143)	105
Figure 16: Schéma du principe de l'ICP (Inductively Coupled Plasma) (145).	106
Figure 17: Torche à plasma (145).	107
Figure 18: Torche à plasma reliée à un détecteur de masse ou spectrométrie de masse à couplage inductif (ICP-MS) (147).	108
Figure 19: Schéma général du couplage GC – ICP-MS (139).	111
Figure 20: Schéma général du couplage EC–ICP-MS (139).	112
Figure 21: Schéma général d'un système d'ablation laser (139).	113

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PARTIE 1 : INTOXICATIONS AUX ELEMENTS TRACES METALLIQUES :.....	4
1 Généralités :.....	5
2 Définitions :.....	7
2.1 Eléments traces :.....	7
2.2 Notion de « métaux lourds » :.....	8
3 Classification des éléments traces métalliques :.....	8
1 Fer :.....	12
1.1 Généralités :.....	12
1.2 Rôle physiologique :.....	13
1.3 Besoins et apports nutritionnels en fer :.....	13
1.4 Métabolisme du fer :.....	14
1.5 Carence en fer :.....	15
1.6 Surcharge en fer :.....	16
1.7 Intoxication au fer :.....	16
1.7.1 Intoxication aiguë :.....	16
1.7.2 Intoxication chronique :.....	19
2 Zinc :.....	21
2.1 Généralités :.....	21
2.2 Rôle physiologique :.....	21
2.3 Besoins journaliers et apports alimentaires:.....	22
2.4 Métabolisme du zinc :.....	22
2.5 Carence :.....	23
2.6 Intoxication au zinc :.....	24
2.6.1 Exposition par inhalation:.....	24
2.6.2 Exposition par ingestion:.....	25
2.6.3 Diagnostic de l'intoxication au zinc :.....	26
2.6.4 Traitement :.....	27
3 Cuivre :.....	28
3.1 Généralités :.....	28
3.2 Rôle physiologique :.....	28
3.3 Source et apport :.....	29
3.4 Carences en cuivre :.....	29
3.5 Homéostasie du cuivre :.....	30
3.6 Surcharge en cuivre :.....	32
3.7 Intoxication au cuivre :.....	32
3.7.1 Toxicité aiguë.....	32
3.7.2 Toxicité chronique :.....	33
3.7.3 Diagnostic biologique :.....	34
3.7.4 Traitement :.....	34
4 Sélénium :.....	35

4.1	Généralités :.....	35
4.2	Besoins et apports alimentaires :.....	35
4.3	Rôles biologiques :	36
4.4	Carence en sélénium :.....	36
4.5	Métabolisme :.....	38
4.6	Intoxication au sélénium :	38
4.6.1	<i>Mécanisme de toxicité:</i>	39
4.6.2	<i>Toxicité aiguë :</i>	39
4.6.3	<i>Toxicité chronique :</i>	40
4.6.4	<i>Traitement :</i>	40
5	<i>Manganèse :</i>	41
5.1	Généralités :.....	41
5.2	Usage et exposition :.....	41
5.3	Rôle physiologique :	42
5.4	Apports alimentaires :.....	42
5.5	Métabolisme :.....	42
5.6	Carence :.....	43
5.7	Intoxication au manganèse:.....	43
5.8	Diagnostic de l'intoxication professionnelle:	44
5.9	Traitement du manganisme:	45
1	<i>Plomb :</i>	49
1.1	Propriétés physicochimiques et usage :.....	49
1.2	Source d'exposition :.....	49
1.3	Toxicocinétique:.....	52
1.4	Intoxication au plomb :.....	53
1.4.1	<i>Histoire :</i>	53
1.4.2	<i>Mécanisme d'action toxique :</i>	54
1.4.3	<i>Toxicité aiguë :</i>	55
1.4.4	<i>Toxicité chronique :</i>	56
1.4.5	<i>Diagnostic de l'intoxication :</i>	57
1.4.6	<i>Traitement :</i>	58
1.4.7	<i>Prévention :</i>	58
2	<i>Cadmium :</i>	61
2.1	Caractéristiques physicochimiques :.....	61
2.2	Usages :.....	61
2.3	Exposition de l'homme au cadmium :.....	61
2.4	Toxicocinétique :.....	64
2.5	Intoxication au cadmium :.....	64
2.5.1	<i>Histoire :</i>	64
2.5.2	<i>Mécanisme d'action toxique :</i>	66
2.5.3	<i>Toxicité aiguë :</i>	66
2.5.4	<i>Toxicité chronique :</i>	67

2.5.5	<i>Effets cancérogènes</i> :	69
2.5.6	<i>Traitement</i> :	69
3	<i>Arsenic</i> :	70
3.1	Propriétés physicochimiques :	70
3.2	Usages :	71
3.3	Sources et voies d'exposition :	71
3.4	Toxicocinétique :	72
3.5	Intoxication à l'arsenic :	72
3.5.1	<i>Histoire</i> :	72
3.5.2	<i>Mécanisme de toxicité</i> :	74
3.5.3	<i>Toxicité aiguë</i> :	74
3.5.4	<i>Toxicité chronique</i> :	75
3.5.5	<i>Cancérogénicité</i> :	76
3.5.6	<i>Effets sur la reproduction</i> :	77
3.5.7	<i>Traitement</i> :	77
3.5.8	<i>Prévention</i> :	77
4	<i>Mercur</i> e :	78
4.1	Caractéristiques physicochimiques:	78
4.2	Usages et sources d'exposition:	79
4.3	Toxicocinétique :	80
4.4	Intoxication au mercure :	81
4.4.1	<i>Histoire</i> :	81
4.4.2	<i>Mécanisme de toxicité</i> :	83
4.4.3	<i>Intoxication aiguë</i> :	83
4.4.4	<i>Intoxication chronique</i> :	85
4.4.5	<i>Tératogénécité et effets sur la reproduction</i> :	87
4.4.6	<i>Cancérogénécité et effets mutagènes</i> :	87
4.4.7	<i>Traitement</i> :	87
4.4.8	<i>Prévention</i> :	88
PARTIE 2 : PROFIL METALLIQUE		90
1	<i>Introduction</i> :	91
2	<i>Principe et intérêt du profil métallique</i> :	91
2.1	Intérêt du PM en toxicologie :	92
2.2	Intérêt du PM en biologie clinique :	95
2.3	Autres applications du PM :	96
2.3.1	<i>Mercur</i> e plasmatique et amalgame dentaire :	96
2.3.2	<i>Spéciation de l'arsenic</i> :	96
3	<i>Phase pré-analytique</i> :	97
3.1	Matrices et conditions de prélèvements :	97
3.1.1	<i>Sang et urines</i> :	97
3.1.2	<i>Phanères et autres types de matrices</i> :	98

3.2 Méthodes de préparation des échantillons :	100
3.2.1 Minéralisation :	100
3.2.2 Dilution	102
3.2.3 Chélation-extraction.....	103
4 Techniques analytiques :	104
4.1 Spectroscopie d'absorption atomique:	104
4.2 Spectroscopie d'émission atomique :	105
4.3 Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) :	107
4.4 Techniques de spéciation :	109
4.4.1 Couplage HPLC – ICP-MS :	110
4.4.2 Couplage GC - ICP-MS.....	110
4.4.3 Couplage EC-ICP-MS.....	111
4.4.4 Couplage ablation laser - ICP-MS :	112
5 Exemples d'études :	114
5.1 Expérience française :	114
5.1.1 Objectif :	114
5.1.2 Prélèvements :	114
5.1.3 Préparation des échantillons :	114
5.1.4 Instrumentation :	115
5.1.5 Résultats et applications biologiques :	115
5.2 Expérience marocaine :	125
5.2.1 Objectif :	125
5.2.2 Population et prélèvements :	126
5.2.3 Préparation des échantillons et techniques analytiques :	126
5.2.4 Résultats et discussion :	127
6 Conclusion :	128
CONCLUSION	129
RESUMES	131
REFERENCES	135

INTRODUCTION

Les éléments traces métalliques (ETM) sont des éléments chimiques naturellement présents dans la nature, mais en quantités très faibles. On dit que les métaux sont présents "en traces". Ils sont aussi "la trace" du passé géologique et de l'activité de l'homme (1). Depuis le début de l'ère industrielle, la consommation de métaux a augmenté de 300 % et les relargages anthropogéniques d'éléments métalliques tels que le plomb (Pb), le mercure (Hg), le zinc (Zn), le cadmium (Cd), le cuivre (Cu) et le chrome (Cr) ont été multipliés par trois (2).

Certains ETM sont essentiels à l'organisme, ils contribuent à ses fonctions vitales, notamment la fonction métabolique, la réparation des tissus, la croissance et le développement. Comme le corps humain ne peut pas synthétiser naturellement ces éléments, il est essentiel que les humains les consomment par le biais de leur alimentation ou en supplémentation. Parmi les ETM essentiels le fer, le cuivre, le cobalt, le zinc, le sélénium, le chrome, l'iode et le manganèse ; d'autres n'ont aucune fonction biologique décrite, comme le plomb, le mercure, l'arsenic et le cadmium, ils peuvent au contraire induire de graves maladies. Mais même indispensables, les ETM peuvent s'avérer toxiques à forte concentration. Leur toxicité ne dépend pas seulement de cette concentration, elle est aussi fonction de leur spéciation, c'est-à-dire de la forme chimique sous laquelle ils sont présents dans notre environnement (3).

L'intoxication aiguë ou chronique aux ETM peut conduire à des effets néfastes pour la santé humaine. Ainsi, l'exposition aiguë ou répétée aux ETM peut induire des dommages par stress oxydatif de la cellule (arsenic, plomb, chrome, cadmium), des dommages neurologiques (mercure, plomb), des dommages de l'ADN (chrome, arsenic), une perturbation du métabolisme du glucose (arsenic) ou du calcium (plomb, cadmium). Certains éléments peuvent de plus interférer avec des éléments essentiels (cadmium, mercure). Une exposition aux métaux et métalloïdes peut affecter le système immunitaire, neurologique, rénal, endocrine et de la fertilité, ainsi que les fonctions placentaires. En effet, pendant la grossesse, le placenta se comporte comme un transporteur très actif des éléments essentiels (cuivre, zinc et fer) et des éléments toxiques (cadmium, mercure, nickel) vers le fœtus. Il a été montré que le placenta, bien qu'il soit une barrière de protection, permet le passage des éléments et l'accumulation de ceux-ci dans le fœtus (4).

Etant donné l'impact majeur des ETM sur l'environnement et la santé humaine, leur analyse constitue une étape indispensable en analyses biologiques en vue de rechercher une carence

ou une surcharge. La méthode de spectrométrie par plasma à couplage inductif avec détecteur de masse (ICP-MS) supprime progressivement la spectrométrie d'absorption atomique (SAA) utilisée pour le dosage des éléments inorganiques. L'ICP-MS est une technique plus sensible, elle permet de quantifier simultanément trente éléments du tableau périodique dans le sang total, le plasma, les urines, les cheveux ou les ongles, voire des biopsies. Une détermination semi-quantitative d'une trentaine d'éléments supplémentaires est possible avec une précision suffisante pour mettre en évidence une intoxication ou une exposition à un métal. Cette technique de dosage ouvre de nouvelles perspectives d'exploration biologique des ETM dans des domaines variés de la biologie clinique et de la toxicologie, qu'elle soit clinique, judiciaire, professionnelle ou environnementale. De plus, elle est parfaitement adaptée aux études épidémiologiques. Enfin, avec son grand panel d'éléments, cette méthode d'analyse permet de développer un nouveau concept biologique, celui du profil métallique (PM) (5).

Dans la première partie de ce travail, nous allons traiter cinq ETM essentiels : le fer, le zinc, le cuivre, le sélénium et le manganèse ; et les quatre ETM non essentiels qui sont considérés comme les plus toxiques pour l'être humain et l'environnement: le plomb, le mercure, l'arsenic, le cadmium. Nous allons décrire leurs propriétés physico-chimiques, leurs utilisations, leur métabolisme dans l'organisme humain. Seront également traités les intoxications par ces ETM, les principaux signes cliniques de ces intoxications, leurs diagnostics ainsi que le traitement et prévention. Dans la deuxième partie, nous allons aborder le concept du PM et les différentes techniques d'analyse des ETM, ainsi que des exemples d'études de ce concept.

Partie 1 :
Intoxications aux éléments traces
métalliques :

I - ELEMENTS TRACES METALLIQUES

1 GENERALITES :

La matière est composée de substances fondamentales appelées éléments. Ces éléments ont la particularité de ne pas pouvoir être décomposés en substance simple (6). Actuellement, 118 éléments chimiques sont classés en fonction de leur numéro atomique (le nombre de protons contenus dans le noyau de l'atome) dans le tableau périodique, également appelé tableau de Mendeleïev (figure 1).

Le tableau périodique des éléments chimiques est présenté avec une légende indiquant les propriétés physiques et chimiques des groupes :

- Sym** : Symbole chimique
- n^o** : Numéro atomique
- Solide** (rouge)
- Liquide** (orange)
- Gazeux** (jaune)
- Inconnu** (bleu)
- Métaux alcalins** (rouge)
- Métaux alcalino-terreux** (orange)
- Métaux de transition** (jaune)
- Métaux pauvres** (vert)
- Lanthanides** (bleu)
- Actinides** (violet)
- Métalloïdes** (jaune)
- Non-métaux** (vert)
- Halogènes** (bleu)
- Gaz rares** (violet)

Figure 1: Tableau périodique des éléments ou tableau périodique de Mendeleïev (7).

On peut classer ces éléments chimiques, en fonction de leur quantité dans l'organisme des humains et autres mammifères, en 3 groupes :

Le premier groupe de cette classification est celui des "macroéléments", dont la concentration dans l'organisme dépasse 0,01%. Il s'agit de : l'oxygène (O), le carbone (C), l'hydrogène (H), l'azote (N), le calcium (Ca), le phosphore (P), le potassium (K), le sodium (Na), le soufre (S), le chlore (Cl), le magnésium (Mg). La teneur corporelle absolue de ces éléments (pour un être humain de 70 kg) varie de quelques grammes (magnésium) à plus de quarante kilogrammes (oxygène). Certains éléments de ce groupe sont appelés "organogènes" (O, H, C, N, P, S) en raison de leur rôle majeur dans la formation des tissus et des organes (8).

Tableau I: Abondance en masse des éléments majeurs et mineurs dans le corps humain(9).

Eléments	Pourcentage massique	Eléments	Pourcentage massique
Oxygène (O)	65,0	Magnésium (Mg)	0,50
Carbone (C)	18,0	Potassium (K)	0,34
Hydrogène (H)	10,0	Soufre (S)	0,26
Azote (N)	3,0	Sodium (Na)	0,14
Calcium (Ca)	1,4	Chlore (Cl)	0,14
Phosphore (P)	1,0	-----	-----

Le deuxième groupe est celui des ETM (oligoéléments), et leur concentration varie de 0,00001% à 0,01%. Ce groupe comprend : fer (Fe), zinc (Zn), fluor (F), strontium (Sr), molybdène (Mo), cuivre (Cu), brome (Br), silicium (Si), césium (Cs), iode (I), manganèse (Mn), aluminium (Al), plomb (Pb), cadmium (Cd), bore (B), rubidium (Rb). Ces éléments sont présents dans l'organisme en quantités allant de centaines de milligrammes à plusieurs grammes (8).

Le troisième groupe est celui des "éléments ultratrace", dont la concentration est inférieure à 0,000001%. Il s'agit du sélénium (Se), cobalt (Co), vanadium (V), chrome (Cr), arsenic (As), nickel (Ni), lithium (Li), baryum (Ba), titane (Ti), argent (Ag), étain (Sn), béryllium (Be), gallium (Ga), germanium (Ge), mercure (Hg), scandium (Sc), zirconium (Zr), bismuth (Bi), antimoine (Sb), uranium (U), thorium (Th), rhodium (Rh). Leur teneur dans l'organisme est mesurée en milligrammes ou en microgrammes (8).

Tableau II: Abondance de certains ETM dans le corps d'un adulte moyen (avec une masse de 80 kg).(9)

Eléments	Pourcentage massique	Eléments	Pourcentage massique
Arsenic	0,000026	Manganèse	0,000017
Brome	0,00029	Molybdène	0,000013
Cobalt	0,0000021	Nickel	0,000014
Chrome	0,0000024	Sélénium	0,000019
Cuivre	0.0001	Silicium	0,00002
Fluor	0,0037	Etain	0,000024
Fer	0,006	Tungstène	0,00008
Iode	0,000016	Vanadium	0,000026
Lithium	0,009	Zinc	0,0032

2 DEFINITIONS :

2.1 Eléments traces :

Le terme oligoélément avait été introduit par le chimiste français Gabriel Bertrand au début du XX^e siècle. Puis le terme « oligo » qui signifie rare, est devenu à « l'état de trace », et comme le terme anglo-saxon est « trace element », on parle maintenant d'élément trace dans les zones francophones (10).

Les ETM ou par extension les éléments traces (ET), sont des éléments chimiques présents naturellement dans la croûte terrestre et utilisés massivement dans l'industrie. Ce sont des nutriments sans valeur énergétique propre, constituant moins de 0,01 % du poids corporel, certains sont essentiels à l'organisme, d'autres n'ont aucune fonction biologique décrite (11). Métaux ou métalloïdes, ces éléments ont un large éventail de rôles; dans certains cas, ils font partie de molécules biologiques d'intérêt vital (par exemple, le fer dans l'hémoglobine et l'iode dans les hormones de la thyroïde); ils peuvent également faire partie d'enzymes ou agir comme cofacteurs dans les réactions à médiation enzymatique (12).

2.2 Notion de « métaux lourds » :

Le terme métaux lourds est souvent utilisé comme synonyme d'ETM, mais cela est scientifiquement incorrect. De nombreux ETM ne possèdent pas les propriétés typiques des métaux et sont, d'un point de vue strictement chimique, des métalloïdes, comme l'As ou le Se. De plus, les « métaux lourds » au sens strict du terme sont des métaux ayant un poids spécifique élevé qui doit dépasser une valeur limite pour être qualifié de « lourds ». Cependant, cette limite varie d'une source à l'autre et peut varier de $> 3\text{g/cm}^3$ à $> 7\text{g/cm}^3$ et plus. Il est donc difficile de déterminer si un métal est « lourd » ou non. C'est pourquoi l'appellation ETM est plus correcte (13).

3 CLASSIFICATION DES ELEMENTS TRACES METALLIQUES :

Plusieurs classifications des ETM ont été proposées, on utilisera dans ce travail celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette classification comprend 19 éléments qui sont basés sur l'importance nutritionnelle. Dans chacun de ces groupes, les éléments pour lesquels il est clairement prouvé qu'une carence ou un excès entraîne un problème de santé important sont considérés en premier (14).

1- Les éléments essentiels : zinc, cuivre, sélénium, chrome, iode, cobalt, molybdène.

2- Les éléments probablement essentiels : fluor, manganèse, silicium, bore, vanadium.

3- Les éléments potentiellement toxiques : plomb, cadmium, mercure, lithium, arsenic, aluminium, étain (15).

Cependant, il faut noter que les éléments toxiques (arsenic, mercure, cadmium, etc.) peuvent avoir un effet bénéfique pour la santé du corps humain à faible concentration, tandis que les éléments essentiels tels que le fer, le zinc, l'iode peuvent avoir des effets toxiques à forte dose. Pour chaque élément, il existe une gamme optimale de concentrations pour assurer les fonctions vitales (8).

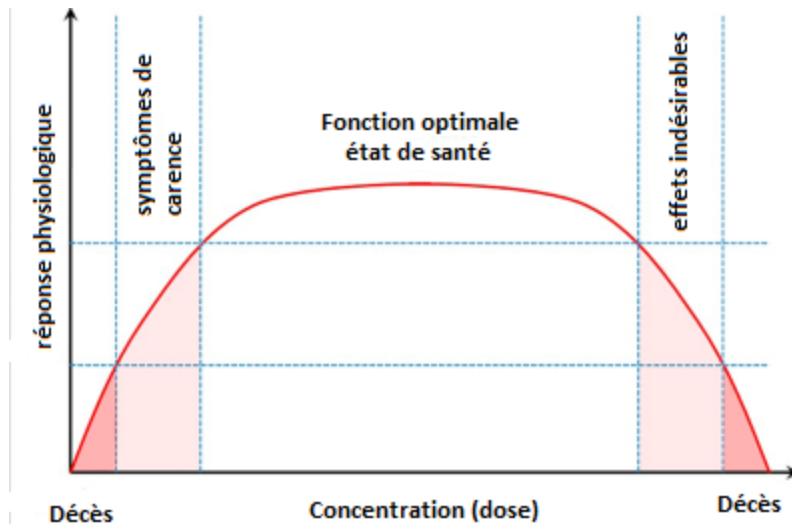


Figure 2: Diagramme dose-effet pour un élément essentiel (16).

II - ELEMENTS TRACES METALLIQUES ESSENTIELS.

Selon la définition de l'OMS de 1996, un élément est considéré comme essentiel à l'organisme lorsque sa réduction en-dessous d'une certaine limite altère une fonction physiologiquement importante, ou lorsque l'élément fait partie d'une structure organique ayant une fonction vitale pour l'organisme. C'est ainsi qu'un certain nombre d'éléments tels que le Fe, le Zn, le Cu, le Se, le Mn, etc., sont considérés comme des éléments essentiels, sur le plan vital, à notre organisme (10). Les ETM essentiels sont nécessaires à l'homme dans des quantités allant de 50 microgrammes à 18 milligrammes par jour. Agissant comme catalyseurs ou composants structurels de molécules plus importantes, ils ont des fonctions spécifiques et sont indispensables à la vie. Les déséquilibres marginaux ou sévères en ETM peuvent être considérés comme des facteurs de risque pour plusieurs maladies d'importance pour la santé publique, mais la preuve des relations de cause à effet dépendra d'une compréhension plus complète des mécanismes d'action de base et de meilleures procédures analytiques et tests fonctionnels pour déterminer le statut marginal en ETM chez l'homme.(17)

Tableau III: Critères définissant les ETM essentiels (11).

- Concentration dans les tissus relativement constante ($< 50 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
- Développement d'un défaut structural et/ou fonctionnel reproductible en cas de carence
- Intervention dans une réaction biochimique précise
- Prévention ou correction des perturbations secondaires à une carence par l'apport de ce seul élément.

Dans ce chapitre nous avons choisi de traiter cinq ETM essentiels :

Le fer, c'est un ETM essentiel impliqué dans de nombreuses fonctions biologiques tels que le transport de l'oxygène, le métabolisme cellulaire, le métabolisme énergétique, la respiration mitochondriale, la synthèse de l'ADN, la croissance et la différenciation cellulaires (8). Utilisé en thérapeutiques depuis l'antiquité, aujourd'hui le fer est un médicament qui constitue la cause la plus fréquente de décès par intoxication chez les jeunes enfants, mais également chez l'adolescent et l'adulte (18). Selon le bureau des compléments alimentaires américain, l'ingestion de doses de fer supérieures à 35 milligrammes par kilogramme de poids corporel (mg/kg) a entraîné la mort de 43 enfants américains entre 1983 et 2000 (19). Les produits contenant du fer demeurent un danger toxicologique permanent pour l'enfant. D'après les données recueillies dans l'État de l'Arizona, les comprimés de sulfate ferreux et les vitamines contenant du fer figurent parmi les 10 principales substances ingérées par les enfants de moins de 5 ans (20).

Le zinc qui est un élément essentiel dont l'importance pour la santé de l'être humain a été reconnue en 1961, sa carence peut jouer un rôle important dans l'apparition de maladies tels que la dermatite, l'anorexie, le retard de croissance et du développement sexuel, les troubles de la fonction immunitaire ainsi que la dépression mentale (21). Le Zn est nécessaire à la fonction de nombreuses enzymes telles que l'alcool déshydrogénase, la phosphatase alcaline, l'anhydrase carbonique et la superoxyde dismutase. Le Zn est un composant intégral de l'ADN polymérase et de l'ARN polymérase. Il joue également un rôle essentiel dans le maintien de la structure de l'acide nucléique des gènes (phénomène du doigt de zinc) (22). Les intoxications aiguës au zinc sont peu fréquentes. Plusieurs cas d'intoxication alimentaire résultant du stockage d'aliments ou de boissons dans des récipients galvanisés ont été décrits. L'ingestion

ou l'administration de quantités même très importantes de Zn et de tous ses composés n'a pas de conséquences néfastes à long terme. Chez l'homme, les réactions systémiques indésirables ne sont observées que dans de très rares cas, soit lors de l'inhalation de fumées d'oxyde de zinc (fièvre des fumées métalliques), soit lors de l'ingestion accidentelle de grandes quantités de ce métal (23).

Après le fer et le zinc, le cuivre est le troisième ETM le plus abondant dans l'organisme. Le Cu est un métal noble, comme l'argent et l'or. C'est un ETM essentiel, qui constitue un catalyseur important pour la synthèse de l'hème et l'absorption du Fe. La toxicité chronique du Cu est rare et touche principalement le foie. La maladie de Wilson et la cirrhose infantile indienne sont des exemples de maladies chroniques graves du foie qui résultent d'une prédisposition génétique à l'accumulation hépatique de Cu. La cirrhose infantile indienne touche les enfants, qui vivent principalement dans les zones rurales de l'Inde et sont âgés de 6 mois à 5 ans. Jusqu'aux années 1970, la cirrhose infantile indienne était une cause fréquente de décès chez les enfants en Inde, mais aujourd'hui cette maladie est rare. La réduction de l'incidence de cette maladie a été associée à une réduction de l'utilisation de récipients en laiton pour stocker la nourriture et le lait (24). La contamination par le Cu des aliments et des boissons provoque une maladie gastro-intestinale aiguë. Les sources d'intoxication au Cu comprennent les boissons provenant de distributeurs automatiques, les récipients en Cu ou en laiton et, rarement, l'eau potable. En Inde, le Cu est un agent suicidaire courant. L'utilisation médicinale du Cu comme émétique a été abandonnée en raison de sa toxicité (24).

Le sélénium, dont l'essentialité pour l'être humain a été démontrée par de nombreuses études. Au début des années 1970, des expériences ont révélé que le Se était un composant essentiel de la glutathion peroxydase, une enzyme importante dans le processus qui protège les lipides membranaires polyinsaturés de la dégradation oxydative (25). Le statut du Se en tant qu'ETM essentiel a été confirmé par la découverte d'une condition clinique en Chine appelée maladie de Keshan qui résultait de niveaux inadéquats de Se dans l'alimentation. La carence en Se est présente dans les zones géographiques où apparaît la néphropathie balkanique, mais il n'existe aucune preuve directe que la carence en Se contribue au développement de cette maladie rénale chronique et progressive (25). La toxicité du Se dépend de sa forme chimique, la plupart des formes de Se ont une faible toxicité. L'ingestion aiguë d'acide sélénieux est

mortelle, précédée d'hypotension et de dépression respiratoire. Une intoxication chronique au Se a été signalée en Chine, où des modifications des cheveux et des ongles résultaient d'une exposition environnementale excessive au Se. Le programme national de toxicologie américain classe le sulfure de Se parmi les substances cancérigènes pour les animaux, mais rien ne prouve que les autres composés du Se soient cancérigènes (25).

Le manganèse, qui est abondant dans l'environnement, est un ETM essentiel nécessaire à de nombreux processus biochimiques indispensables dans tout le corps humain. Sans sa présence, la fonction immunitaire du corps humain, la régulation biochimique de la consommation d'énergie, le potentiel de croissance, la coagulation et la fonction hémostatique, ainsi que les mécanismes d'élimination des sous-produits du stress oxydatif seraient considérablement diminués (26). L'intoxication du Mn (manganisme) est rare, pourtant il est important de reconnaître les conséquences des expositions professionnelles, accidentelles ou iatrogènes au Mn. Les principaux effets toxiques attribuables à cet élément sont des effets secondaires extrapyramidaux qui ressemblent beaucoup aux symptômes du syndrome de Parkinson. Ces effets sont secondaires à son dépôt dans des composants spécifiques des ganglions de la base et à l'altération de l'activité enzymatique des neurones dopaminergiques. D'autres effets importants sont la cardiotoxicité, l'hépatotoxicité et l'augmentation de la mortalité chez les nourrissons. Les étiologies les plus souvent documentées pour le développement du manganisme comprennent l'utilisation chronique de la nutrition parentérale totale (NPT) chez les patients gravement malades, la consommation d'eau de puits contaminée et l'exposition par le travail dans la soudure, la fusion et l'exploitation minière. Le métal est facilement absorbé par le tractus intestinal, et l'absorption est variable en fonction du niveau d'apport alimentaire, le métabolisme biliaire et pancréatique affectant l'excrétion (26).

1 FER :

1.1 Généralités :

Le fer (numéro atomique 26, de symbole Fe) est le plus important de tous les métaux et le quatrième élément le plus abondant dans la croûte terrestre, il peut exister dans des états d'oxydation allant de -2 à +6. Dans les systèmes biologiques, toutefois, ces états d'oxydation se limitent principalement aux états ferreux (+2), ferrique (+3) et ferryle (+4). Le Fe est un

métal blanc argenté dont les principaux minerais sont la magnétite, l'hématite et la sidérite. L'organisme renferme environ 4g de Fe majoritairement dans l'hémoglobine (60%). En moyenne les apports alimentaires de Fe sont évalués entre 10 et 18 mg/j. En milieu professionnel l'exposition est en lien avec les poussières ou fumées de fer. Les propriétés biochimiques du Fe lui permettent d'avoir une variété de fonctions biologiques; une régulation stricte de l'homéostasie du Fe est vitale pour maintenir ces fonctions tout en évitant les dommages oxydatifs aux cellules (9,27,28).

1.2 Rôle physiologique :

Le Fe est un ETM essentiel au transport et au stockage de l'oxygène dans l'organisme. C'est un constituant de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges (GR) (ou hématies ou érythrocytes) qui transportent l'oxygène des poumons vers les tissus. Par ailleurs, il entre dans la composition de la myoglobine qui transporte et assure le stockage de l'oxygène dans les muscles. Le Fe entre également dans la composition d'enzymes qui interviennent dans des réactions métaboliques tels que la synthèse de l'ADN ou de certains neurotransmetteurs comme la dopamine et l'adrénaline. Le Fe joue également un rôle dans le processus de division cellulaire. Il contribue au métabolisme énergétique normal, au fonctionnement normal du système immunitaire et à une fonction cognitive normale (29).

1.3 Besoins et apports nutritionnels en fer :

Un adulte moyen stocke environ 1 à 3 g de Fe dans son organisme. Un équilibre subtil entre l'absorption et la perte par l'alimentation maintient cet équilibre. Environ 1 mg de Fe est perdu chaque jour par la desquamation des cellules de la peau et des surfaces muqueuses, y compris la muqueuse du tractus gastro-intestinal. Les menstruations augmentent la perte quotidienne moyenne de Fe à environ 2 mg par jour chez les femmes adultes pré-ménopausées. L'augmentation de la masse corporelle pendant les poussées de croissance néonatale et infantile accroît transitoirement les besoins en Fe. Un apport alimentaire en Fe est nécessaire pour remplacer le Fe perdu dans les selles et l'urine ainsi que par la peau (30).

On distingue le Fe héminique bivalent d'origine animale (viande, poisson, volaille) et le Fe non héminique trivalent d'origine végétale dont l'absorption est faible (tableau IV). Le rendement de l'absorption du Fe, qui se fait dans le duodénum en milieu acide, n'est que de 5

à 10 %. L'absorption est augmentée par la vitamine C qui facilite la réduction de Fe ferrique en Fe ferreux. Diverses substances réduisent l'absorption en créant des complexes insolubles : phytates, tannins (thé noir), oxalates. Au total, un apport de 10 à 20 mg de Fe permet d'assurer les besoins quotidiens de 1 à 2 mg/j selon le sexe (31).

Tableau IV: Contenu en fer des aliments (mg/100g) (31).

Origine animale		Origine végétale	
Aliment	Fer (mg/100g)	Aliment	Fer (mg/100g)
Boudin noir	7	Légumes secs	7
Foie de veau	5	Pain	5
Viandes rouges	3	Pruneaux	2,9
Œufs	2,1	Epinards	2,4
Volailles	1,3	Pâtes crues	1,3
Moules	7	Fruits rouges	1,2
Huîtres	6	Riz	0,6
Thon	1,3	Vin rouge	0,4
Fruits	0,3		

1.4 Métabolisme du fer :

Le métabolisme du Fe se fait en circuit fermé, l'organisme étant incapable d'éliminer un surplus martial.

Absorption : Environ 10 % du Fe alimentaire est absorbé dans le duodénum. Ce taux d'absorption peut s'adapter, du moins en partie, aux besoins de l'organisme et augmenter lors de la croissance, la grossesse et l'allaitement. Le Fe est libéré des protéines alimentaires et réduit à l'état ferreux par les sécrétions intestinales, biliaires et pancréatiques. Deux étapes conditionnent l'absorption du Fe :

- Sa fixation par les cellules de l'apex villositaire, principalement dans le duodénum ;
- La sortie du Fe au pôle basal de l'entérocyte et son relargage dans la circulation générale, impliquant au moins deux protéines : l'héphaestine, nécessaire à la sortie entérocytaire du Fe, et la ferroportine, assurant son transport de l'entérocyte vers le plasma.

Transport : Pour parvenir aux différents sites, le Fe est transporté sous forme ferrique, lié à la transferrine qui est la principale protéine de transport plasmatique du Fe ; la transferrine est synthétisée par le foie. Le Fe transporté provient de l'absorption digestive et surtout des sites d'utilisation et de stockage, notamment du foie et des macrophages spléniques qui ont préalablement phagocyté les hématies sénescents.

Distribution : Le Fe^{3+} , véhiculé dans le plasma associé à la transferrine, est internalisé dans les cellules par interaction avec des récepteurs membranaires spécifiques. La majorité du Fe plasmatique est utilisée pour la synthèse de l'hémoglobine dans les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse. Le Fe non utilisé immédiatement peut être stocké dans les cellules. Le foie joue un rôle majeur dans le stockage du Fe au cours des pathologies de surcharge. C'est la ferritine qui est la principale protéine impliquée dans ce phénomène de stockage.

Élimination : Il n'existe aucun mécanisme actif d'excrétion du Fe. Les pertes en Fe proviennent principalement de la desquamation des cellules intestinales et des cellules de la peau ainsi que des menstruations chez la femme. (32)

1.5 Carence en fer :

L'épuisement des réserves en Fe, constituant majeur de l'hème, entraîne une diminution de la synthèse de l'hémoglobine dans les GR et la production de GR de petite taille peu chargés en hémoglobine. Il en résulte une anémie microcytaire hypochrome. Une carence martiale profonde a des répercussions sur les muscles (myoglobine), les muqueuses, les phanères et perturbe l'activité physique et intellectuelle. Les symptômes sont dominés par l'anémie chronique (asthénie, fatigabilité) et accompagnés des témoins d'une hyposidérémie chronique: peau sèche et rugueuse, troubles des phanères avec koïlonychie (ongles striés, cassants et concaves) et alopecie diffuse modérée, glossite avec une langue dépapillée et dysphagie (31).

La diminution de la ferritinémie est le témoin principal des carences en fer. Cependant, elle peut être prise en défaut en cas d'inflammation ou d'insuffisance rénale. Il est alors utile de doser le fer et la transferrine pour calculer le coefficient de saturation de la transferrine. En dehors du traitement étiologique d'une déperdition chronique et après s'être assuré que les apports alimentaires sont suffisants, le traitement se fonde sur la prescription de sels ferreux pour recharger les stocks. Le traitement est traditionnellement poursuivi au moins 3 mois

après la normalisation de l'hémoglobine qui augmente de 1 gramme par semaine. La correction de la ferritinémie est un bon indicateur de la réparation des stocks (31).

1.6 Surcharge en fer :

Les surcharges en Fe peuvent être génétiques ou acquises. Les surcharges génétiques sont rares. Elles se répartissent en surcharges hémochromatosiques qui procèdent d'une même physiopathologie par un défaut de production ou d'action de l'hepcidine lié à une atteinte du gène de l'hepcidine ou d'un des gènes impliqués dans sa régulation (HFE, hémojuvéline, récepteur de la transferrine 2), présentent, de ce fait, un phénotype commun (surcharge des parenchymes, notamment hépatique, pancréatique et cardiaque, et augmentation de la saturation de la transferrine) et correspondent à un groupe d'affections largement dominé par l'hémochromatose HFE, elle-même quasi exclusivement liée à l'homozygotie pour la mutation C282Y ; et les surcharges non hémochromatosiques liées à un trouble de la sortie cellulaire du Fe par atteinte des gènes de la ferroportine ou de la céruloplasmine. Les surcharges acquises, bien plus fréquentes, sont le fait d'affections hématologiques (dysmyélopoïèses, porphyrie cutanée tardive), métaboliques (syndrome métabolique) ou hépatiques (virose C, maladie alcoolique du foie) impactant le métabolisme du Fe. L'hyperferritinémie est le mode d'expression biologique le plus commun de l'excès de Fe. Les saignées demeurent le traitement de référence des hémochromatoses. Le recours à une chélation orale par le déférasirox permet de contrôler les surcharges d'origine hématologique(33).

1.7 Intoxication au fer :

1.7.1 Intoxication aiguë :

La majorité des intoxications aiguës résulte d'une ingestion de comprimés ou de sirop de sels de Fe destinés au traitement de la carence martiale, soit accidentellement chez les enfants, soit plus rarement dans un but suicidaire chez l'adulte. Ces intoxications sont potentiellement graves. La dose minimale à partir de laquelle ont été observés des symptômes est de 20 mg/kg de Fe élément. Une toxicité systémique est notée à partir de 60 mg/kg. Pour faire une première évaluation de la gravité potentielle de l'intoxication, il est donc indispensable de calculer (en mg/kg) la dose supposée ingérée en Fe élément (32):

- < 20 mg/kg : risque faible ;
- 20-60 mg/kg : risque modéré ;
- > 60 mg/kg : risque important ;
- > 200 mg/kg : risque vital.

1.7.1.1 Signes cliniques :

L'état clinique du patient peut être examiné en cinq phases :

- La phase gastro-intestinale qui se développe entre 30 minutes et 6 heures après l'ingestion : on observe des signes d'irritation locale tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales. Les nausées sont l'un des signes les plus importants de l'intoxication ferrique. En outre, des œdèmes, des inflammations transmuraux, des ulcères, des hémorragies et, dans les cas graves, des infarctus et des nécroses peuvent apparaître au niveau de l'appareil digestif.
- La phase de latence qui apparaît après 6-24 heures : au cours de cette phase les symptômes gastro-intestinaux régressent mais les effets systémiques n'apparaissent pas encore. L'effet toxique peut se poursuivre au niveau cellulaire et, par conséquent, provoquer une tachycardie, une léthargie et une acidose métabolique chez le patient. Les patients dont les constantes vitales et l'état sont stables après la régression des symptômes gastro-intestinaux ont généralement un bon pronostic.
- La phase d'acidose métabolique et de choc qui peut être observée après 6-72 heures : Les performances tissulaires se détériorent, une acidose métabolique se produit en raison de l'hypovolémie provoquée par la perte de liquide due à la vasodilatation, la diminution du débit cardiaque, la diarrhée et les vomissements. La léthargie, le coma, l'hyperventilation ou les convulsions peuvent se développer en raison de la toxicité systémique.
- La phase de nécrose hépatique qui peut survenir après 12-96 heures : Une hépatotoxicité et, progressivement, une insuffisance hépatique peuvent être observées en raison des dommages oxydatifs causés par l'accumulation d'un excès de Fe dans le foie.
- La phase d'obstruction intestinale qui peut se développer après 2-8 semaines : elle est caractérisée par l'iléus qui peut être causé par une sténose pendant le processus de réparation du système gastro-intestinal et se forme à cause du tissu cicatriciel. Toutefois, des cas

d'obstruction intestinale ont été signalés dans la semaine suivant l'intoxication ferreuse par des comprimés de Fe (34).

1.7.1.2 Diagnostic et évaluation de la gravité de l'intoxication :

Hormis l'anamnèse et la clinique qui sont primordiales, le diagnostic et la gravité de l'intoxication peuvent être confirmés par certains examens complémentaires.

Dosage sérique du Fe : Il est important de souligner la nécessité de faire préciser les unités des valeurs du dosage sérique du Fe. En effet, selon les laboratoires, l'expression des résultats peut se faire en mg/l ou en µg/dl ou en µmol/l. Les valeurs normales de la sidérémie sont : 0,5 à 1,5 mg/l soit 50 à 150 µg/dl soit 11 à 34 µmol/l.

Habituellement, la concentration sérique maximale est atteinte 4 à 6 heures après l'ingestion. Une concentration supérieure à 300 µg/dl (54 µmol/l) peut faire craindre une intoxication sévère. Par ailleurs, une concentration supérieure à 700 µg/dl (128 µmol/l) dans les 12 premières heures est prédictive d'une toxicité hépatique, laquelle sera sévère lorsque la concentration est supérieure à 1 000 µg/dl (182 µmol/l).

Radiographie de l'abdomen pour visualisation des comprimés : Elle n'est positive que dans 30% des cas et l'absence de comprimés visibles ne permet pas d'exclure une intoxication grave.

Bilan biologique : L'évaluation biologique doit comporter ionogramme, gazométrie, numération, bilan hépatique et prothrombinémie. Une hyperleucocytose ainsi qu'une hyperglycémie sont souvent notées au stade initial. L'existence d'une acidose métabolique ainsi que d'une hypoprothrombinémie sont en faveur d'une intoxication sévère. (32)

1.7.1.3 Prise en charge :

Lorsque la quantité ingérée est entre 10 et 20 mg/Kg de Fe élément, une surveillance clinique pendant 6 heures ainsi qu'une surveillance biologique (NFS, Fe sérique, capacité de fixation et coefficient de saturation de la sidérophiline, glycémie) sont exigées (35).

Lorsque la quantité ingérée est supérieure à 20 mg/Kg de Fe élément, et/ou des signes cliniques graves tel que des diarrhées sanglantes, choc, convulsions, troubles de la conscience sont observés, et/ou des signes biologiques (acidose métabolique, élévation du Fe sérique supérieur à la capacité de fixation de la sidérophiline, augmentation du coefficient de

saturation, hyperleucocytose supérieure à 15 G/L, hyperglycémie supérieure à 8,3 mmol/L) sont retrouvés , un lavage gastrique avec de l'eau bicarbonatée à 1% doit être réalisé ; en pratique bicarbonate de sodium 14 pour 1000 (1,4%) dilué et une radiographie de l'abdomen sans préparation après le lavage afin de visualiser des comprimés radio-opaques résiduels, ainsi qu'une fibroscopie digestive. Le Fe est chélaté par la Déféroxamine mais il n'est pas adsorbé par le charbon activé (35).

1.7.2 Intoxication chronique :

Contrairement à l'intoxication aiguë, l'exposition chronique au Fe se rencontre principalement en milieu professionnel.

- Effets pulmonaires :

Sur le lieu de travail, l'inhalation de poussières ou de fumées contenant des particules ou des oxydes de Fe (FeO_2 et Fe_2O_3) peut provoquer une pneumoconiose par surcharge ou sidérose. La radiographie pulmonaire montre un syndrome interstitiel réticulo-micro-nodulaire diffus, l'examen de tomodensitométrie (TDM) permet une détection plus précoce des lésions. Les explorations fonctionnelles respiratoires sont généralement normales ou montrent un syndrome restrictif modéré ou obstructif notamment en cas de co-expositions. Chez le soudeur à l'arc on parle de pneumoconiose du soudeur qui survient après une exposition prolongée aux fumées de soudage (10 à 15 ans) dans une atmosphère confinée. Diverses études ont également rapporté des cas de fibrose pulmonaire, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d'emphysème.

- Sidérose oculaire

La pénétration et la persistance d'un corps étranger ferrique dans le globe oculaire peuvent provoquer une dégénérescence de la cornée ou de la rétine, une cataracte ou un glaucome. L'élimination du corps étranger ferrique à un stade précoce permet de stabiliser les lésions.

- Effets cancérogènes

L'effet cancérogène reste encore débattu. Plusieurs études ont trouvé un excès de cancer broncho-pulmonaire chez les mineurs de fer, les soudeurs et les employés des fonderies de Fe et d'acier sans que l'on puisse évaluer précisément l'impact des co-expositions dans ces

activités (silice, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), cadmium, radon, fumées diesel...) (27).

Prévention :

La prévention de la sidérose pulmonaire est avant tout une prévention technique collective visant à faire disparaître ou à limiter l'exposition aux poussières et oxydes de fer. Chez les soudeurs, notamment, le travail en milieu bien ventilé avec aspiration des fumées de soudage chaque fois que c'est possible a prouvé son efficacité. À défaut d'une prévention collective efficace, le port d'un masque de protection respiratoire est nécessaire. Enfin, la surveillance médicale doit permettre notamment une information des salariés exposés et un dépistage précoce des lésions radiologiques. Dans le cadre de la prévention de la sidérose oculaire, le port de lunettes de sécurité et l'extraction immédiate des corps étrangers oculaires sont essentiels (32).

2 ZINC :

2.1 Généralités :

Le zinc (Zn) est le 23^e élément le plus abondant de la croûte terrestre, son numéro atomique est 30 et son poids atomique 65,37. Le Zn pur est un métal brillant de couleur blanc-bleu et est de nature amphotère (36). C'est un élément ubiquitaire que l'on trouve dans tous les tissus et sécrétions de l'organisme à des concentrations relativement élevées. La quantité moyenne de Zn dans le corps d'un adulte est d'environ 1,4 à 2,3 g. Il s'agit du deuxième ion de métal de transition le plus abondant dans les organismes vivants, après le Fe ; toutefois, si l'on ne tient pas compte du Fe lié à l'hémoglobine, le Zn devient alors le métal de transition le plus abondant (37). Le Zn est utilisé comme revêtement protecteur pour d'autres métaux, dans la coulée de colorants et l'industrie de la construction, dans les alliages non corrosifs et dans le laiton. L'oxyde de Zn est utilisé dans la fabrication du caoutchouc et du pigment blanc. Les composés inorganiques du Zn sont utilisés dans les équipements automobiles, les accumulateurs et les piles sèches, ainsi que dans des applications dentaires, médicales et domestiques. Les composés organiques du Zn sont utilisés comme fongicides, antibiotiques topiques et lubrifiants (38).

2.2 Rôle physiologique :

Le Zn est le seul métal qui est un cofacteur de plus de 300 enzymes, et son rôle principal est la stabilisation de la structure d'un grand nombre de protéines, y compris les enzymes de signalisation à tous les niveaux de la transduction du signal cellulaire et les facteurs de transcription. Contrairement à d'autres ions de métaux de transition, comme le Cu et le Fe, le Zn ne subit pas de réactions d'oxydoréduction en raison de sa coquille d remplie. Il s'agit d'un ETM biologiquement essentiel, indispensable à la croissance, au développement, à la différenciation et à l'homéostasie des cellules, à la croissance et à l'entretien du tissu conjonctif, à la synthèse de l'ADN, à la transcription de l'ARN, à la division cellulaire et à l'activation cellulaire. Il est également essentiel à la cicatrisation des plaies, à l'acuité gustative, au fonctionnement du système immunitaire, à la production de prostaglandines, à la minéralisation osseuse, au bon fonctionnement de la thyroïde, à la coagulation sanguine, aux

fonctions cognitives, à la croissance fœtale et à la production de sperme. Il régule le pH des fluides corporels, il favorise la formation de collagène pour la fabrication des cheveux, de la peau et des ongles, il contribue à renforcer la mémoire et à améliorer le développement mental, il maintient le fonctionnement normal de la prostate et il a une implication importante dans la sécrétion de testostérone. De plus, le Zn est impliqué dans les réponses immunitaires, dans le stress oxydatif, dans l'apoptose et dans le vieillissement (37).

2.3 Besoins journaliers et apports alimentaires:

Les besoins sont en fonction des facteurs pouvant perturber l'absorption du Zn. Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) sont chez :

- L'homme adulte : 12 mg/jour
- La femme adulte : 10 mg/jour
- Les femmes enceintes et allaitantes ainsi que chez les personnes âgées : entre 15 et 23 mg/jour

Les aliments les plus riches en Zn sont : les huîtres (21mg/100g), les protéines animales, notamment le bœuf et le fromage (9mg/100g), de même que le poulet et le veau (3,5mg/100g). Viennent ensuite les œufs (1,1mg/100g). Les sources végétales sont moins riches : par exemple le cacao pur (8,6mg/100g), les légumineuses et en particulier les lentilles (3,6mg/100g poids cru, soit environ 1,2mg/100g en poids cuit) et le germe de blé (2,5mg/100g). (39,40)

2.4 Métabolisme du zinc :

Absorption digestive

Le mécanisme d'absorption du Zn n'est pas complètement élucidé, le Zn est absorbé au niveau du jéjunum. Le Zn, peut-être sous forme d'un complexe, est fixé par la bordure en brosse des entérocytes. Après pénétration à l'intérieur des entérocytes, il se fixe à des métallothionéines et est ensuite transféré vers le sang par un mécanisme d'excrétion active. Il peut y avoir compétition pour l'absorption intestinale entre le Zn et le Cu : l'excès de l'un réduit l'absorption de l'autre (41).

Distribution

La concentration normale de Zn dans le plasma est d'environ 1 mg/L. Il est lié irréversiblement à l'albumine et à l' α_2 -macroglobuline, et réversiblement à la transferrine, à la transthyrétine, à des petites protéines et des acides aminés comme l'histidine et la cystéine. Il y a peu ou pas de Zn à l'état libre dans les milieux biologiques. Dans les GR, la concentration normale en Zn est élevée, environ 12 à 15 mg/L. Le Zn pénétrerait dans le GR sous forme anionique $[\text{Zn}(\text{HCO}_3)_2 \text{Cl}^-]$. Dans les tissus, le foie et le rein sont les plus riches en Zn. Lors d'un stress ou d'une infection, le foie capte une partie du Zn plasmatique qui s'abaisse sans qu'il s'agisse pour autant d'une déficience. Les métallothionéines dont la synthèse est induite par les glucocorticoïdes, les endotoxines et l'interleukine 1, semblent jouer un rôle déterminant dans la fixation du Zn par le foie (41).

Élimination

Le tube digestif est la principale voie d'élimination du Zn. Toutes les sécrétions digestives, notamment celles du pancréas, sont riches en Zn, dont une partie peut ensuite être réabsorbée. L'élimination urinaire correspond à environ 5% de l'apport quotidien (41).

2.5 Carence :

Les carences en Zn peuvent avoir de nombreuses causes, y compris des maladies telles que les troubles gastro-intestinaux, les maladies rénales, l'anémie falciforme, l'alcoolisme, certains types de cancer, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), les brûlures, le vieillissement, etc. Le manque de Zn entraîne l'anorexie, la perte d'appétit, la défaillance de l'odorat et du goût, ainsi que d'autres symptômes chez l'homme et peut affecter le système immunitaire, déclenchant l'artériosclérose et l'anémie. La carence en Zn entraîne des troubles de l'hémostase dus à une agrégation plaquettaire défectueuse, une diminution du nombre de lymphocytes T et une réponse réduite des lymphocytes T aux phyto-mitogènes. En fait, le Zn est le seul mitogène lymphocytaire naturel. Chez la femme enceinte, une carence en Zn peut entraîner une diminution des cellules cérébrales du fœtus et affecter son développement. Chez les enfants, une carence en Zn peut entraver la croissance normale, le développement intellectuel et la santé du système reproducteur. Chez les hommes adultes, une carence en Zn peut entraîner une hyperplasie de la prostate, affectant ainsi la fonction reproductive et la

fertilité. Néanmoins, la supplémentation en Zn est un outil thérapeutique puissant pour gérer une longue liste de maladies (37).

2.6 Intoxication au zinc :

Il existe trois voies d'exposition au Zn : la voie respiratoire par inhalation, la voie cutanée et la voie orale par ingestion.

2.6.1 Exposition par inhalation:

L'inhalation de fumées contenant du Zn provient généralement de procédés industriels comme la galvanisation, et touche principalement les ouvriers de fabrication. En outre, les bombes fumigènes militaires contiennent de l'oxyde de Zn ou du chlorure de Zn, ce qui fait des soldats un groupe au sein duquel plusieurs cas d'inhalation de fumées contenant du Zn ont été décrits. L'effet le plus connu de l'inhalation de fumées contenant du Zn est « la fièvre des métaux », qui est principalement causée par l'inhalation d'oxyde de Zn.

Fièvre des métaux :

Le syndrome aigu de la « fièvre des métaux » ou « fièvre des soudeurs » est une maladie industrielle qui survient principalement par l'inhalation de fumées métalliques fraîches dont la taille des particules est $<1 \mu\text{m}$ dans des situations professionnelles telles que la fusion du Zn ou le soudage (42).

Les symptômes de la « fièvre des métaux » sont : 4 à 8 heures après le début de l'exposition, le patient présente une irritation au niveau de la gorge, un goût métallique dans la bouche, parfois des démangeaisons. Puis un malaise général s'installe avec une sensation de soif intense, une asthénie, des céphalées, parfois une confusion mentale, et des douleurs lombaires. Une toux sèche accompagnée de douleurs thoraciques complète ces symptômes ; 10 à 12 heures après l'exposition, une fièvre importante apparaît, pouvant dépasser les 40 °C. Elle s'accompagne des signes classiques d'un syndrome grippal (frissons, myalgies, irritation pharyngo-laryngée avec sensation de gêne respiratoire, constriction thoracique, toux non productive, céphalées). Des troubles gastriques avec douleurs, nausées et vomissements peuvent compléter le tableau. L'accès de fièvre dure 6 à 12 heures, plus rarement 24 heures. L'ensemble des symptômes disparaît en 24 à 48 heures. Le tableau clinique n'est pas toujours complet.

L'examen clinique est généralement normal. L'auscultation pulmonaire peut parfois retrouver des râles humides aux bases, plus rarement étendus dans les deux champs pulmonaires. La radiographie pulmonaire est le plus souvent normale. Elle peut montrer, dans certains cas, de discrètes images interstitielles ou un syndrome alvéolaire. Biologiquement, on note une leucocytose, accompagnée d'une hyperlymphocytose ou d'une hyperéosinophilie. Au lavage broncho-alvéolaire, on a pu observer une augmentation des polynucléaires. Il semble exister un état de tolérance, ces fièvres survenant plus fréquemment après une période sans exposition (week-end, vacances). Il s'agit d'affections en général bénignes. La guérison est généralement rapide et sans séquelles (43). Le traitement de l'inhalation de fumées métalliques est un traitement de soutien, axé sur les antipyrétiques, l'hydratation orale et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les bronchodilatateurs et l'oxygène d'appoint peuvent également être utilisés si nécessaire (44).

2.6.2 Exposition par ingestion:

Les causes d'une intoxication au Zn par voie orale sont multiples les plus répandues sont : l'ingestion de forte dose de comprimé de sulfate de Zn, l'utilisation excessive de crème pour prothèses dentaires, qui peut entraîner l'ingestion d'une quantité excessive de Zn ou encore un appauvrissement des niveaux de Cu.

Exposition aiguë : Après l'ingestion de fortes doses de composés du Zn, des vomissements se produisent, accompagnés de douleurs abdominales et de diarrhée. Une hématurie peut se développer dans les cas graves, en particulier avec les composés corrosifs, comme le chlorure de Zn. Les composés du Zn produisent des symptômes gastro-intestinaux plus importants que le Zn élémentaire. Une léthargie, une légère ataxie et des difficultés d'écriture se sont développées après l'ingestion aiguë de 12 g de Zn élémentaire pendant 2 jours sans l'apparition de symptômes gastro-intestinaux. Le chlorure de Zn est un corrosif, en particulier à des concentrations supérieures à 20 %, qui produit des brûlures d'épaisseur partielle ou totale de la muqueuse buccale, du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac et de l'arbre bronchique. Les données animales et humaines indiquent que le foie n'est pas un organe cible primaire de la toxicité du Zn (45).

Exposition chronique : L'ingestion chronique de composés du Zn entraîne fréquemment une carence en Cu et une anémie. En outre, l'ingestion de quantités excessives de zinc a été associée à une altération des réponses immunitaires et inflammatoires dans des études expérimentales sur l'homme (45).

Exposition cutanée :

En général, les lésions cutanées sont rares après une exposition au Zn et aux composés du Zn, malgré l'utilisation de ces derniers pour traiter les lésions cutanées. Dans une étude expérimentale, aucune irritation cutanée n'est apparue chez des volontaires après l'application d'une pommade d'oxyde de Zn à 25 % sur la peau pendant 48 heures. Certaines études plus anciennes sur des travailleurs, mais pas toutes, ont associé l'exposition à l'oxyde de Zn au développement d'une éruption prurigineuse et pustuleuse. Cependant, le rôle de l'hygiène personnelle et d'autres facteurs ne peut être exclu en tant que facteurs de causalité de ces éruptions. Le chlorure de Zn et l'acétate de Zn sont plus irritants pour la peau que le sulfate de Zn et l'oxyde de Zn. Un seul rapport de cas suggère que l'urticaire et l'angioedème peuvent se développer après une exposition aux fumées de Zn dans une usine de fusion du Zn (45).

2.6.3 Diagnostic de l'intoxication au zinc :

Un contact rapide avec un centre antipoison ou un médecin toxicologue est essentiel pour orienter la prise en charge d'une exposition spécifique. L'obtention des taux de Zn, de Cu et de céruloplasmine est la première étape lorsqu'on soupçonne une intoxication au Zn, quelle qu'en soit la source. Le bilan d'une toxicité aiguë causée par l'ingestion comprend des tests de la fonction hépatique tels que l'Aspartate aminotransférase (AST), l'Alanine aminotransférase (ALT), le taux de prothrombine (TP-INR), la lipase, un hémogramme complet pour la numération plaquettaire, la créatinine et l'urée sanguines pour la fonction rénale et, si l'on soupçonne l'ingestion de Zn solide, une radiographie abdominale pour vérifier la présence éventuelle de corps étrangers radio-opaques. Une radiographie du thorax est une option lorsqu'on soupçonne une toxicité par inhalation, bien qu'elle soit susceptible d'être négative. Lorsqu'on soupçonne une toxicité chronique au Zn, l'évaluation des taux de Zn, de Cu et de

céruleoplasmine constitue la première approche, suivie éventuellement d'études de la moelle osseuse (44).

2.6.4 Traitement :

Le traitement primaire de la toxicité aiguë secondaire à l'ingestion orale est un traitement de soutien. Il faut administrer des antiémétiques et des liquides, ainsi que des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou des bloqueurs de l'histamine de type 2 (anti-H₂). En plus de soulager les symptômes, les IPP et les anti-H₂ peuvent contribuer à réduire la production d'acide gastrique, ce qui minimise la digestion des corps étrangers contenant du Zn (par exemple, les pièces de monnaie) et la libération de Zn qui en résulte. Si une radiographie abdominale confirme une charge intestinale importante dans le cadre d'une toxicité, l'irrigation de l'intestin entier peut être envisagée. En outre, le contrôle de la source par une intervention chirurgicale peut être une option dans le cas d'ingestions massives de corps étrangers. La chélation avec de l'édétate disodique de calcium (CaNa₂EDTA) ou de l'acide diéthylène triamine penta acétique (DTPA) s'est également avérée efficace pour diminuer les taux de zinc chez les patients présentant une toxicité. Enfin, la toxicité chronique du Zn est principalement traitée par le sulfate de Cu, bien que les cas graves puissent également nécessiter une chélation. Bien entendu, il est vital d'identifier et d'éliminer la source d'exposition (44).

3 CUIVRE :

3.1 Généralités :

Le cuivre (Symbole : Cu Numéro atomique : 29) est un métal de couleur rouge ou orange, malléable et ductile. Il présente une conductivité électrique très élevée et une relative résistance à la corrosion. Il est également connu pour ses propriétés anti-salissures. Le Cu est utilisé dans la fabrication de nombreux alliages, par exemple dans les radiateurs et les échangeurs de chaleur. Son excellente conductivité électrique et thermique en fait un matériau de choix en télécommunications, dans le bâtiment, les transports ou encore le domaine de l'énergie (46). Connu pour ses propriétés antibactériennes, il est employé dans l'industrie pharmaceutique dans la fabrication d'antiseptiques, d'antifongiques ainsi que dans les produits cosmétiques (47).

Le Cu est un ETM essentiel que l'on trouve, sous forme oxydée (Cu II) et réduite (Cu I), dans tous les organismes vivants. Il est indispensable pour une meilleure assimilation du Fe et, surtout, il joue le rôle de cofacteur dans les réactions d'oxydo-réduction qui interviennent dans la croissance et le développement (48). Le Cu fait partie de la structure d'un certain nombre d'enzymes et qui est impliqué dans la régulation du métabolisme, la respiration des tissus, la biosynthèse des hormones et les cofacteurs qui favorisent l'absorption du Fe. Par conséquent, le maintien d'un statut adéquat en Cu est nécessaire pour la gestion de la santé d'un individu (8).

3.2 Rôle physiologique :

Le rôle du Cu est essentiellement catalytique, il agit comme cofacteur pour de nombreuses enzymes comme la superoxyde dismutase Cu/Zn (une protéine cytosolique qui accélère la dismutation du superoxyde), la cytochrome c oxydase (le terminal de la conversion de la tyrosine en mélanine), la céruloplasmine (une glycoprotéine plasmatique, peut fonctionner comme un transport de Cu et comme un antioxydant), la lysyl oxydase (responsable de la désamination oxydative de la peptidyl lysine), etc. Le Cu agit également comme un ligand pour diverses autres protéines nécessaires à la respiration, au transport et au métabolisme du Fe, à la croissance cellulaire et à l'hémostase. En outre, le Cu joue un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques des systèmes nerveux, hématologique, cardiovasculaire,

reproductif et immunitaire, et favorise le bon développement des anticorps et des globules blancs, ainsi que la production d'enzymes antioxydantes (49).

3.3 Source et apport :

Le Cu ne peut être produit par l'organisme et doit donc être apporté par des sources alimentaires externes. Les différents aliments qui contiennent une quantité considérable de Cu comprennent principalement la viande, les fruits de mer, les haricots, les céréales complètes, la farine de soja, le son de blé, les amandes, les avocats, l'orge, l'ail, les noix, l'avoine, la mélasse noire, les betteraves et les lentilles. Les huîtres sont la source la plus riche. Certains rapports suggèrent que le Cu peut également pénétrer dans le corps humain en buvant de l'eau dans des tuyaux en Cu et en utilisant des ustensiles de cuisine en Cu (49). Autres sources d'apport en Cu est l'utilisation des dispositifs médicaux (couronnes dentaires et contraceptifs intra-utérins) contenant du Cu, ainsi que la consommation de compléments alimentaires contenant des sels de Cu.

Les apports moyens en Cu alimentaire des adultes de différents pays européens ont été estimés de 1,0-2,3 mg/jour pour les hommes et de 0,9-1,8 mg/jour pour les femmes. Plusieurs études ont montrées que les apports en Cu chez les adultes étaient d'environ 1 à 1,5 mg/jour dans les régimes omnivores. Les régimes végétariens fournissaient des apports alimentaires en Cu plus importants, de l'ordre de 2,1 à 3,9 mg/jour (50). L'utilisation fréquente de compléments nutritionnels peut augmenter significativement les apports en Cu, jusqu'à des doses estimées à 2 mg Cu/jour (51).

3.4 Carences en cuivre :

La maladie de Menkès

La maladie de Menkès est une maladie génétique liée au chromosome X caractérisée par un déficit en Cu, d'évolution fatale en l'absence de traitement efficace. Cette maladie dépend de mutations dans le gène codant la protéine de Menkès (ATP7A), avec perte de fonction de ce transporteur, entraînant un déficit en Cu sévère. C'est une maladie rare dont l'incidence estimée est de 1/40 000 à 1/350 000. Les symptômes de la maladie correspondent aux conséquences de la carence en Cu par défaut d'absorption intestinale, se traduisant par une perte de fonction des nombreux cupro-enzymes. La maladie se manifeste souvent par un

retard de croissance intra-utérin. L'aspect des cheveux chez l'enfant (garçon dans la majorité des cas) est assez évocateur, rares, raides et cassants. Il existe souvent une hyper laxité ligamentaire, une hypo pigmentation, une hypothermie et un retard de croissance. Les symptômes neurologiques associent crises d'épilepsie, hypotonie et retard mental. Du fait d'un développement anormal de la paroi des vaisseaux, des anévrismes artériels peuvent se former et se compliquer d'hémorragies, en particulier cérébrales. L'évolution est fatale dans les premières années de vie, le plus souvent avant trois ans. Le traitement de la maladie de Menkès repose sur l'administration de Cu sous forme de Cu-histidine par voie parentérale(52).

Carences acquises en cuivre

Un déficit acquis en Cu se manifeste essentiellement par des symptômes neurologiques. L'origine du déficit doit être recherchée : Origine médicamenteuse, liée à un traitement par des sels de Zn perturbant l'absorption du cuivre; malabsorption, liée à une chirurgie digestive antérieure ou à une pathologie digestive comme la maladie cœliaque, la maladie de Biermer ou une maladie inflammatoire digestive. Des signes biologiques sont parfois observés, principalement une anémie normo- ou macrocytaire, une leucopénie et une thrombopénie. Le déficit peut être associé à d'autres carences comme la vitamine B12. Sur le plan neurologique le tableau clinique le plus souvent rapporté est celui d'une myélonéuropathie, semblable à une carence en vitamine B12. Des troubles sensitifs profonds associés à une spasticité pyramidale d'installation progressive entraînent des troubles de la marche. Il a été également décrit des atteintes du motoneurone périphérique avec amyotrophie, déficit moteur, crampes et fasciculations .Les symptômes neurologiques peuvent être présents en l'absence de troubles hématologiques (52).

3.5 Homéostasie du cuivre :

L'équilibre entre la résorption par le système gastro-intestinal et l'excrétion biliaire maintient le taux du Cu dans l'organisme à un niveau constant. La figure 3 illustre le cycle du Cu dans le corps humain. Le Cu alimentaire absorbé dans l'intestin grêle est pompé dans la veine porte par l'ATPase à Cu ATP7A puis acheminé vers le foie. A partir du foie, le cuivre est principalement remis en circulation via l'ATPase ATP7B, en liaison avec la céruloplasmine, et distribué dans les tissus périphériques. C'est également l'ATP7B qui se charge d'évacuer le

Cu excédentaire vers la bile, et la même pompe à Cu sert à évacuer le Cu vers le lait. L'ATP7A, quant à elle, se charge d'approvisionner le cerveau en Cu et d'excréter le Cu et/ou les enzymes cupriques hors de toutes les cellules, sauf les hépatocytes. Une anomalie de l'ATP7A chez les patients atteints de la maladie de Menkès empêche le Cu de passer dans la circulation systémique et d'atteindre l'encéphale. Il en résulte une accumulation de Cu dans les entérocytes et une carence systémique en Cu. Dans la maladie de Wilson, la sécrétion du Cu dans la circulation systémique et son excrétion via la bile sont inhibées en raison d'une anomalie de l'ATP7B. L'accumulation du Cu dans le foie conduit finalement à une défaillance hépatique (53).

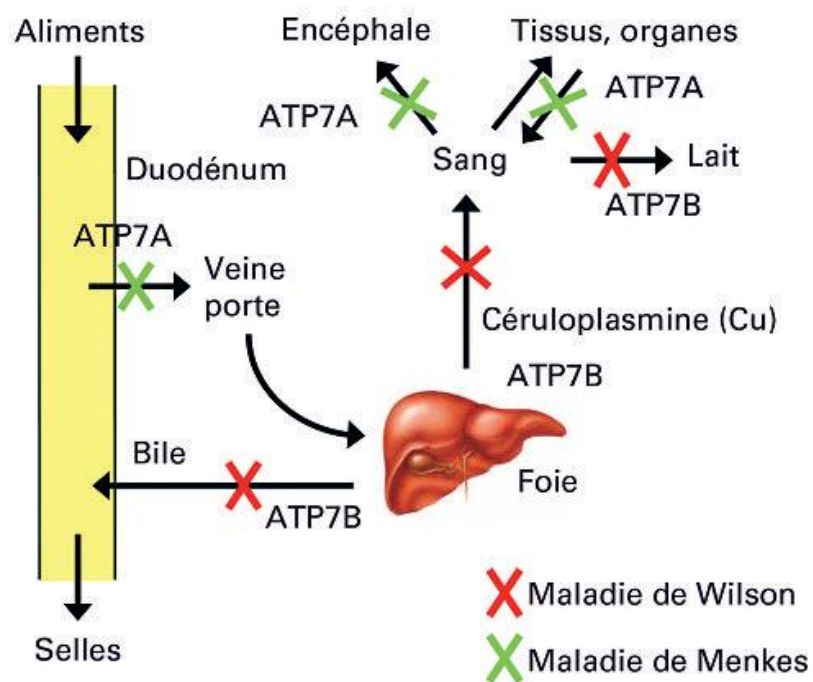


Figure 3: Cycle cuprique dans le corps humain (54).

3.6 Surcharge en cuivre :

Surcharge en cuivre génétique : la maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une affection héréditaire de l'excrétion hépatique du Cu, amenant à son accumulation toxique dans le foie ainsi que le cerveau, la cornée et d'autres organes. Elle est due à des mutations du gène ATP7B. Les manifestations hépatiques sont très variables et comprennent l'hépatite chronique et la cirrhose ainsi que l'insuffisance hépatique aiguë. L'anneau de Kayser-Fleischer (indiqués par la flèche noire dans la figure 4, sont des anneaux dorés ou d'un doré verdâtre autour de la cornée. Ils se développent quand le cuivre s'accumule) est pathognomonique mais souvent absent dans les présentations hépatiques sans atteinte neurologique ou psychiatrique manifeste. Le diagnostic est basé sur des taux sériques de céruloplasmine diminués, une cuprurie élevée ainsi que sur d'autres investigations. Le traitement consiste en chélateurs du Cu. La transplantation hépatique constitue une approche thérapeutique en présence d'une insuffisance hépatique aiguë ou d'une cirrhose avancée (55).

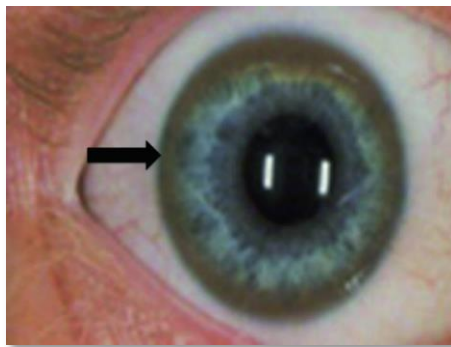


Figure 4: Les anneaux de Kayser-Fleischer (53).

3.7 Intoxication au cuivre :

3.7.1 Toxicité aiguë

Inhalation : L'inhalation des fumées d'oxydes de Cu chez les soudeurs est susceptible d'entraîner le syndrome de la fièvre des métaux précédemment décrit (voir intoxication au Zn).

Voie cutanée : Les solutions concentrées des sels hydrosolubles du Cu, dont le sulfate de Cu, ont des propriétés caustiques pour les muqueuses. Quelques rares cas de dermatites de contact

ont été décrits chez des travailleurs exposés au Cu métallique et à ses composés. Un cas d'eczéma siégeant à l'extrémité des doigts a été rapporté chez un électricien, il présentait exclusivement une réaction positive lors d'un test cutané au chlorure de Cu à 5%. Plusieurs études ont montré que les réactions de sensibilisation au Cu sont extrêmement rares. Les patients qui réagissent positivement étaient également sensibilisés au nickel ou à d'autres métaux. Un grand nombre de tests positifs n'ont pas de pertinence clinique et correspondent plutôt à de faux positifs par irritation.

Voie orale : L'intoxication aiguë par voie orale se rencontre rarement en dehors des ingestions volontaires suicidaires ou dans la maladie de Wilson. L'ingestion de sels de Cu, parmi lesquels le sulfate est le plus fréquemment incriminé, entraîne des troubles digestifs sévères de type nausées, vomissements, douleurs épigastriques, parfois hématomèse, diarrhée et méléna pouvant provoquer une déshydratation avec hypotension ; survient ensuite une atteinte hépatique avec hépatomégalie, ictère de sévérité variable, élévation des transaminases, hyperbilirubinémie, traduisant une nécrose centrolobulaire. Hémolyse et atteinte rénale glomérulaire et tubulaire peuvent compliquer l'évolution. Celle-ci est fréquemment fatale en cas d'ingestion de doses massives (56).

3.7.2 Toxicité chronique :

L'inhalation chronique de fumées ou de poussières de Cu entraîne une irritation des voies aériennes supérieures de sévérité variable, pouvant aller jusqu'à provoquer des ulcérations ou des perforations de la cloison nasale. L'exposition respiratoire répétée et sans protection à la bouillie bordelaise peut provoquer l'apparition d'une pneumoconiose appelée « Vineyard sprayers's lung » ou poumon du viticulteur, comme cela a été décrit chez des applicateurs portugais. Certains travailleurs peuvent rester asymptomatiques, avec, à la radio pulmonaire, quelques rares opacités nodulaires aux bases. D'autres sujets présentent des accès de fatigue, perte d'appétit, perte de poids, accompagnés d'une dyspnée, avec un aspect micronodulaire diffus ou de miliaire à la radio. Dans les formes aiguës, les infiltrats nodulaires évoluent vers la formation de cavités et sont accompagnés de fièvre, de toux, d'expectorations purulentes et hémoptoïques. Ces lésions nodulaires interstitielles vont confluer puis évoluer vers des lésions granulomateuses et une fibrose massive dans les formes chroniques. Une atteinte hépatique -

fibrose, cirrhose micronodulaire, angiosarcome - a été décrite également. Des dépôts de Cu sont fréquemment retrouvés dans le matériel de biopsie pulmonaire et hépatique (56).

3.7.3 Diagnostic biologique :

La mesure des taux de Cu urinaire et sanguin, en plus des taux sériques de céruloplasmine, reste le pilier des évaluations initiales de la toxicité au Cu si l'histoire et l'examen physique soulèvent des soupçons cliniques. Une évaluation fécale des taux de Cu peut également être obtenue dans l'évaluation d'une intoxication aiguë au Cu. Les autres tests d'évaluation en laboratoire comprennent des mesures de la fonction rénale, de l'hémolyse et des lésions hépatiques (à savoir les tests de la fonction hépatique, y compris l'ASL/ALT, qui seront probablement augmentés). Pendant la crise hémolytique, on observe souvent une méthémoglobinémie, d'autres mesures de la lyse des GR et une diminution du glutathion sanguin (57).

3.7.4 Traitement :

L'absorption orale de doses toxiques de sels de Cu doit idéalement être traitée immédiatement par un lavage gastrique, suivi de l'instillation d'une solution de ferrocyanure de potassium ou de charbon actif pour minimiser l'absorption. En cas de signes systémiques d'empoisonnement, un remplacement adéquat des liquides, des électrolytes et/ou du sang est important, et un traitement vasopresseur peut être nécessaire. Les corticostéroïdes peuvent être efficaces dans les cas graves avec ictère, hémoglobinurie et hématurie. L'hémoglobinurie est due à une hémolyse intravasculaire et peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Dans de tels cas, l'hémodialyse a été utilisée. Les antidotes chélateurs traditionnels que sont l'édétate de calcium disodique (ou CaNa_2EDTA) et le 2,3-dimercaprol (ou anti-Lewisite britannique) sont maintenant dépassés dans le traitement de l'intoxication au Cu en raison de leurs effets secondaires. Le premier antidote de choix pour l'intoxication aiguë au Cu est la triéthylènetétramine (TETA), mais la d-pénicillamine reste une alternative utile (18).

4 SELENIUM :

4.1 Généralités :

Le sélénium (Se) de masse atomique 79 est un métalloïde dont les propriétés physicochimiques sont proches de celles du soufre, il appartient à la famille des chalcogènes. Les chalcogènes réunissent les éléments de la colonne 16 du tableau de Mendeleïev ; le Se se trouve entre l'oxygène et le soufre d'une part et d'autre part, le tellure suivi du polonium, (élément radioactif) et de l'ununhexium. Le Se inorganique possède six isotopes stables et quatre états de valence : -2 (séléniure), 0 (sélénium élémentaire), + 4 (sélénite), + 6 (sélénate). Dans l'organisme, il est présent sous forme de séléno (R-Se-H) ou de sélénoéther (R-Se-R). Il peut également se combiner au soufre (R-S-Se-H ou R-S-Se-S-R) ou se substituer au soufre dans les acides aminés soufrés pour former les composés analogues séléniés : sélénométhionine (Se-Met) et sélénocystéine (Se-Cys) (58,59).

Le Se a eu de nombreuses applications en relation avec ses propriétés photosensibles et semi-conductrices. On l'a utilisé pour des générateurs photovoltaïques, des posemètres photographiques, comme redresseur de courant alternatif (jusqu'à l'emploi du silicium en 1970), et actuellement encore dans les limiteurs de tension, sans oublier les tambours de lecture des photocopieurs et imprimantes laser. Les disulfures de sélénium sont utilisés dans les shampooings antipelliculaires, comme inhibiteurs de polymérisation. Dans les industries du verre et des feux d'artifice, on utilise les séléno-sulfures de cadmium dits rouges de cadmium comme colorants (59).

4.2 Besoins et apports alimentaires :

Le Se un ETM vital dont l'apport nutritionnel recommandé (ANR) établi est d'environ 70 µg/jour. Les meilleures sources alimentaires de Se sont les fruits de mer, les viandes, les céréales complètes et certains légumes. Il a été constaté que les aliments crus contenaient considérablement plus de Se que les aliments cuits et transformés (60). Selon l'OMS l'apport maximal tolérable de Se chez les adultes de 19 ans ou plus est de 400 µg ou 5,1 µmole par jour. Les niveaux supérieurs sont considérés comme toxiques (61).

4.3 Rôles biologiques :

Le Se alimentaire est incorporé sous forme de sélénocystéine (SeCyst) dans les sélénoprotéines. Les sélénoprotéines jouent un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due aux glutathion peroxydases (GPx), aux thiorédoxines réductases (TR) et aux sélénoprotéines P. L'activité antioxydante maintient l'intégrité membranaire et réduit la probabilité de propagation de lésions oxydatives à des biomolécules telles que les lipides, les lipoprotéines et l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'activité anti radicalaire est complétée par les propriétés immuno-modulatrices du Se. Son rôle de modulateur de la réponse inflammatoire et immunitaire passe par son action sur la phagocytose aussi bien que par l'activation, la prolifération et la différenciation des lymphocytes. Le Se est également nécessaire à l'action des hormones thyroïdiennes, car les trois désiodases (5'DI, 5'DII et 5'DIII), essentielles pour la régulation des taux de tri-iodothyronine (T3), sont des sélénoprotéines. Les rôles essentiels précédemment décrits sont complétés par d'autres fonctions essentielles du Se, telles que son rôle de détoxification des métaux dits « lourds » (cadmium, mercure, plomb) et son rôle dans la régulation du métabolisme de l'acide arachidonique (62).

4.4 Carence en sélénium :

La carence en Se survient lorsque l'apport alimentaire en Se est insuffisant, généralement en raison de la rareté des sources de Se dans une région donnée. Il est intéressant de noter que de nombreuses maladies liées à une carence en Se sont associées à une carence simultanée en vitamine E.

Système cardiovasculaire :

La maladie de Keshan est une cardiomyopathie congestive associée à une insuffisance cardiaque, une hypertrophie cardiaque, des anomalies à l'électrocardiogramme (ECG), un rythme de galop, voire un choc cardiogénique. Elle se manifeste généralement chez les enfants et les femmes en âge de procréer. Identifiée pour la première fois dans les régions endémiques de Chine, associée à une carence en Se, elle entraînait une morbidité de 50% et la mortalité n'était pas rare. D'autres facteurs de stress tels que l'exposition à des produits chimiques ou la présence du Cocksackievirus étaient également souvent présents. On a

constaté que la supplémentation en Se, sous forme de sel enrichi, diminuait l'incidence de cette affection (61).

Système endocrinien :

Sur les 35 sélénoprotéines qui ont été identifiées jusqu'à présent, 3 d'entre elles sont appelées Iodothyronine déiodinases et jouent un rôle dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes. La thyroïde contient la concentration maximale de Se de tous les organes de notre corps. L'une des iodothyronine déiodinases convertit la thyroxine inactive en sa forme active. La seconde est abondante dans le système nerveux central (SNC), la graisse brune et les muscles squelettiques et joue également un rôle dans l'activation des hormones thyroïdiennes. La troisième a un rôle dans la désactivation des hormones thyroïdiennes (61).

Système immunitaire et défense de l'hôte :

La glutathion peroxydase (G-Px) est une enzyme dépendant du Se qui protège les membranes cellulaires et les organites contenant des lipides des dommages peroxydatifs par inhibition et destruction. Elle agit en association avec la vitamine E pour maintenir l'intégrité des membranes cellulaires, en participant à des réactions d'oxydoréduction avec le glutathion producteur de peroxyde d'hydrogène. Une carence en Se exacerbe la toxicité des sous-produits d'oxydoréduction et les lésions oxydatives des membranes cellulaires.

En outre, il a été démontré que la carence en Se transforme des virus inoffensifs chez l'hôte en agents pathogènes virulents, une étiologie probable dans le développement de la maladie de Keshan. L'émergence fréquente de nouvelles souches du virus de la grippe en Chine, où la ceinture de Se est déficiente, donne de nouvelles connotations au lien entre immunité et carence en Se (61).

Système musculo-squelettique :

La maladie de Kashin-Beck est une déformation invalidante des os, du cartilage et des articulations qui entraîne un élargissement des articulations et une limitation des mouvements. Observée principalement dans certaines régions du Tibet, de la Chine, de la Sibérie et de la Corée du Nord, elle a une pathogénie multifactorielle parmi laquelle la carence en Se est l'une des causes impliquées. La maladie de Keshan et le syndrome musculaire ont été décrits chez des patients sous nutrition parentérale totale (NPT) auxquels on n'avait pas ajouté de Se dans

leur supplémentation. Les symptômes décrits comprenaient des myalgies et des sensibilités intermittentes ainsi que d'éventuels lits d'ongles blancs (61).

Systèmes neurologiques et psychiatriques :

Des études ont montré que la privation de Se peut entraîner une humeur dépressive et un comportement plus hostile. Pendant l'état de privation de Se, le cerveau est alimenté en priorité, ce qui indique l'importance du Se dans la santé du cerveau. On a également constaté que le taux de renouvellement de certains neurotransmetteurs est affecté par une carence en Se. Une étude a révélé que la concentration de Se dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer représentait environ 60 % de celle des témoins (61).

4.5 Métabolisme :

La voie pulmonaire est la principale voie d'entrée en milieu industriel, mais l'absorption dépend de la forme sous laquelle se trouve l'élément Se. De la même façon, l'absorption digestive varie avec les dérivés : elle est plus importante pour les dérivés organiques (sélénométhionine, sélénocystéine) que pour les dérivés minéraux (sélénites et séléniates). L'absorption cutanée est possible. Le Se est transporté fixé aux GR et aux protéines plasmatiques. Il se distribue dans le foie, les reins et la rate : 40 à 50 % du pool total de l'organisme sont incorporés dans les muscles striés sous forme de sélénométhionine. La teneur du corps humain en Se varie entre 6 et 20 mg. Le métabolisme est variable en fonction de la forme chimique : réduction du sélénite en séléniure par le glutathion cellulaire, incorporation du séléniure aux sélénoprotéines via la sélénocystéine, méthylation du séléniure en divers métabolites ensuite éliminés. Les demi-vies d'élimination varient en fonction de la forme chimique : après ingestion de sélénite à dose thérapeutique, l'élimination est triphasique (1 jour, 8-20 jours, 68-116 jours). Cependant la voie d'élimination semble dépendre de la quantité absorbée : urinaire, fécale et pulmonaire, sous forme libre ou méthylée (63).

4.6 Intoxication au sélénium :

Chez l'homme, les intoxications au Se sont rares, seuls quelques cas ont été rapportés. Les principaux signes cliniques observés lors d'intoxication chez les ouvriers exposés à des

fumées riches en Se sont des irritations bronchiques et dermiques, des troubles gastro-intestinaux et une odeur spécifique de la peau et de l'haleine (odeur d'ail).

4.6.1 Mécanisme de toxicité:

Le rôle principal du Se est une activité antioxydante sous forme de coenzyme de la glutathion-peroxydase, responsable de la détoxification des peroxydes. La toxicité du Se est attribuée à son interférence avec le métabolisme et la fonction des composés sulfurés. Il affecte les systèmes enzymatiques associés à la respiration cellulaire et remplace les groupements thiols (-SH) des déshydrogénases par des groupements (SeH) avec inhibition subséquente de l'enzyme (64).

4.6.2 Toxicité aiguë :

Quelques cas d'intoxications ont été décrits lors d'ingestion de denrées issues de régions sélénifères, ou lors d'ingestions accidentelles ou volontaires de suppléments diététiques ou de produits pour nettoyage de fusils ; les symptômes associent diversement des troubles digestifs (diarrhées) et des signes neurologiques (convulsions, coma). Lors d'expositions professionnelles au Se et à ses composés, les intoxications peuvent faire suite à une inhalation massive de gaz, voire de vapeurs ou de poussières ou à une projection sur la peau. Les principaux symptômes décrits sont des signes d'irritation cutanée, oculaire ou respiratoire, variables en fonction des produits, la pigmentation rose des phanères et l'odeur alliagée de l'haleine étant caractéristiques de ce type d'intoxication. Le Se élémentaire peut entraîner, lors d'inhalation de fortes concentrations de poussières ou de fumées, des signes d'irritation nasale et pulmonaire avec toux, dyspnée voire douleur thoracique, une épistaxis voire une anosmie, le plus souvent réversibles après cessation de l'exposition. Quant au séléniure d'hydrogène, il peut être responsable de signes d'irritations pulmonaire et oculaire, voire d'un œdème pulmonaire lésionnel d'apparition retardée (latence de 2 à 8 heures) et d'évolution le plus souvent favorable bien que des séquelles fonctionnelles respiratoires soient possibles ; des troubles digestifs complètent souvent ce tableau. L'oxychlorure de Se peut être à l'origine de brûlures cutanées avec bulles et nécrose, et également d'atteinte pulmonaire moins sévère qu'avec le séléniure d'hydrogène. Enfin, le dioxyde de Se est fortement irritant pour les voies aériennes supérieures, entraînant une toux parfois accompagnée d'une dyspnée et d'un

syndrome bronchique, mais aussi pour les yeux (conjonctivite avec coloration rose de la paupière, blépharoconjonctivite) ; lors d'un contact avec la peau, peuvent apparaître des signes d'irritation cutanée associés parfois à une nécrose, mais aussi une dermite eczématiforme ou un rash urticarien, voire des douleurs unguéales avec périonyxis (64).

4.6.3 Toxicité chronique :

Les cas d'intoxication professionnelle concernent des expositions principalement par inhalation. Ils associent des symptômes non spécifiques : asthénie, irritabilité, perte de poids, tremblements, parfois anosmie (gênant la détection olfactive) ; très fréquemment, des troubles gastro-intestinaux avec nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, douleurs gastriques complètent le tableau ; des signes d'irritation cutanée (érythème, coloration rose...), nasale ou oculaire (conjonctivite, blépharite) sont souvent présents. D'autres symptômes seront plus évocateurs d'intoxication par le Se, comme l'odeur alliacée de l'haleine et de la sueur, le goût métallique dans la bouche, la sudation excessive ainsi que la coloration rose de la paupière, les modifications des phanères (ongles cassants, striés ou mous, alopecie, coloration rose des phanères, perte de cheveux), la pâleur ou l'ictère cutané. Ces symptômes sont le plus souvent réversibles en quelques semaines (64).

4.6.4 Traitement :

Malheureusement, aucun traitement entièrement satisfaisant de l'intoxication au Se n'est disponible. La prise en charge de l'intoxication aiguë et chronique au Se est une prise en charge de soutien et comprend l'élimination de la source de Se. Le traitement est expectatif (surveillance cardio-pulmonaire dans un environnement de soins intensifs pour l'ingestion d'acide sélénieux) et de soutien (perfusion intraveineuse, oxygène supplémentaire et ventilation si nécessaire) (25).

5 MANGANESE :

5.1 Généralités :

Le manganèse (Mn) est un élément chimique de numéro atomique 25 et de poids atomique 54,9, il est assez stable et relativement abondant dans la croûte terrestre. C'est le plus fréquent des métaux de transition, après le Fe et le titane; il peut se présenter dans les composés à divers degrés d'oxydation, dont les plus fréquents sont + 2, + 3 et + 7. C'est un ETM essentiel à la fois pour l'homme et pour les animaux et qui se trouve dans les cellules de tous les organismes vivants. On a montré qu'il est associé à la formation du tissu conjonctif et du tissu osseux ainsi qu'à la croissance, au métabolisme des glucides et des lipides, au développement embryonnaire de l'oreille interne, aux fonctions de reproduction et, probablement, au fonctionnement du cerveau. Une carence en manganèse est tout à fait improbable chez l'homme car l'apport alimentaire de ce métal est suffisant. En revanche, on connaît depuis les années 30 des cas d'intoxication par le manganèse (65,66).

5.2 Usage et exposition :

Le Mn et certains de ses composés sont utilisés dans différents procédés industriels. Les formes les plus courantes sont le Mn métallique, le Mn^{+2} , Mn^{+3} et Mn^{+4} retrouvés principalement sous forme de $MnCl_2$, $MnSO_4$, $MnPO_4$, MnO_2 et Mn_3O_4 . Sous forme d'alliages avec différents métaux, principalement le Fe, le Mn confère à ces produits une dureté accrue. Le chlorure de Mn est utilisé comme catalyseur mais aussi comme supplément alimentaire animal. Le dioxyde de Mn de même que le chlorure entrent tous deux dans la fabrication de piles sèches. Le dioxyde de Mn trouve aussi plusieurs autres applications: feux d'artifice, allumettes et porcelaine. Le sulfate de Mn sert de fertilisant, dans la céramique, les glaçures et les vernis, comme supplément alimentaire ainsi que comme fongicide. Les composés organiques du Mn ont trois principales utilisations: le méthylcyclopentadiényle tricarbonyle de Mn (MMT) comme additif antidétonant dans l'essence, deux pesticides, le manèbe et le mancozèbe ainsi que le mangafodipir utilisé dans le diagnostic de certaines formes de cancers hépatiques. Les expositions professionnelles aux composés inorganiques du Mn se produisent presque uniquement par inhalation de poussières et de fumées contenant du Mn. Elles sont surtout reliées aux émissions des véhicules automobiles et des camions lors de l'entretien de

même qu'aux poussières de minerais lors de l'extraction et du traitement, aux opérations de préparation d'acier au Mn, dans les usines de fabrication de piles sèches de même que dans les opérations de soudage d'acier au Mn et utilisant des électrodes à fortes teneurs en Mn (67).

5.3 Rôle physiologique :

Le Mn joue le rôle de cofacteur enzymatique de certaines hydrolases et de certaines transférases (glycosyl-transférase, pyruvate-carboxylase, phosphoénolpyruvate-carboxylase, glutamine-synthétase) et des enzymes de la synthèse des acides nucléiques. Il est nécessaire à la reproduction, à la croissance osseuse (en relation avec l'activité d'enzymes gouvernant la synthèse de la chondroïtine-sulfate). Il joue aussi un rôle important dans le fonctionnement cérébral. Par son action dans la néoglucogenèse, il semble posséder une propriété hypoglycémiant. Le Mn à l'état bivalent stimule la transformation de la mono-iodo-tyrosine en di-iodo-tyrosine. Par ailleurs, il inhibe l'activation de l'adénynylate-cyclase par l'hormone antidiurétique et interviendrait aussi dans la coagulation (68).

5.4 Apports alimentaires :

La consommation alimentaire est la principale voie d'exposition au Mn pour la majorité des gens. L'eau potable contient des niveaux de Mn allant de 1mg/L à 2 mg/L selon les endroits et la contamination. Dans l'alimentation quotidienne de l'homme, le riz, les noix (noisettes, amandes et noix de pécan), les céréales complètes (germe de blé, avoine et son) et les légumineuses contiennent les niveaux les plus élevés de Mn, les légumes verts à feuilles, le thé, le chocolat et les fruits de mer sont également abondants en Mn (69).

5.5 Métabolisme :

Les principales voies d'absorption du Mn sont : l'appareil respiratoire et le tractus gastro-intestinal. On ignore la quantité de Mn inhalée. Une fraction des particules de Mn inhalées sont éliminés sous l'action combinée des cils vibratiles et des cellules muqueuses puis avalées de façon qu'elles puissent être absorbées au niveau gastro-intestinal. Chez l'adulte sain, le taux d'absorption est inférieur à 5%, bien qu'il puisse être plus élevé chez les sujets anémiques. Le transport du Mn dans le plasma s'effectue par liaison à une β_1 -globuline, ce qui assure une importante distribution dans l'organisme. Le Mn se concentre dans des tissus riches en mitochondries, et la concentration la plus élevée s'observe au niveau du foie, du pancréas, des

reins et des intestins. Il peut également franchir la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. L'hémikrèse du Mn est de 37 jours environ pour l'ensemble de l'organisme mais semble plus longue pour le cerveau. Les concentrations tissulaires sont stables chez l'homme, tout au long de sa vie. L'élimination du Mn minéral s'effectue principalement par les selles. Le principal véhicule d'excrétion est la bile dont une partie est réabsorbée dans la circulation entéro-hépatique. Il y a également excrétion de Mn avec le suc pancréatique et à travers la paroi intestinale. Seulement 0,1-1,30% de l'apport quotidien de Mn minéral est normalement excrété dans les urines. En contrepartie, l'excrétion est plus élevée au niveau du rein après exposition à des dérivés organiques du manganèse-tricarbonyle, ce qui démontre que ces composés, employés comme additifs dans l'essence, sont métabolisés dans l'organisme (70).

5.6 Carence :

Les états de carences en Mn sont très rares chez l'humain. Les études qui ont été réalisées chez l'animal montrent des anomalies du squelette, des défauts posturaux, des troubles de la croissance, des troubles de la fonction de reproduction et des perturbations du métabolisme des lipides et des glucides. Une condition génétique commune causée par une carence en Mn produit une perturbation de l'otolithe dans l'oreille interne pendant la gestation (71).

5.7 Intoxication au manganèse:

Les rapports sur la toxicité du Mn due à l'ingestion orale sont relativement rares. La toxicité du Mn est généralement causée par une exposition chronique des travailleurs dans les usines sidérurgiques, les mines, la soudure, les usines chimiques, les batteries sèches et l'industrie du mazout. Les premiers rapports sur la toxicité du Mn ont été rédigés en 1837, un état similaire à la paralysie agitante a été décrit chez les ouvriers des usines de pyrolusite. La toxicité du Mn a fait l'objet d'une plus grande attention dans les années 1930 et 1940, à la suite de plusieurs rapports faisant état de conditions similaires chez des mineurs. Les symptômes de la toxicité du Mn ont été décrits en trois degrés. La toxicité légère produit une psychose au Mn et comprend les symptômes suivants : asthénie, anorexie, insomnie, douleurs musculaires, excitation mentale, hallucinations, rires inexplicables, troubles de la mémoire et actions compulsives. Les symptômes de toxicité modérée comprennent des troubles de la parole, des mouvements maladroits, une démarche anormale, un mauvais équilibre, une hyperréflexie des

membres inférieurs et des tremblements fins. Les signes graves comprennent la rigidité, le rire spasmodique et le visage masqué, tous semblables aux symptômes de la maladie de Parkinson (MP). Le mécanisme de la neurotoxicité du Mn semble être dû à une dégénérescence neuronale dans diverses zones du cerveau et à des anomalies des neurotransmetteurs. Les facteurs susceptibles d'accroître la susceptibilité à la toxicité du Mn sont la carence en Fe, l'alcoolisme, les infections chroniques et la diminution de l'excrétion (71).

5.8 Diagnostic de l'intoxication professionnelle:

Dans une première étape où un travailleur est présumé être atteint de manganisme d'origine professionnelle, le médecin du travail devrait en premier lieu réaliser une anamnèse complète qui comportera les éléments suivants : les renseignements sur la symptomatologie clinique actuelle, les renseignements sur les problèmes cliniques antérieurs de même que les antécédents cliniques familiaux. Il peut alors effectuer un examen physique complet en mettant l'accent sur l'examen neurologique en vue d'identifier les signes cliniques de parkinsonisme. Le médecin consignera en détail l'exposition professionnelle aux contaminants neurotoxiques, en étant très attentif au Mn. Un examen du foie et de la formule sanguine de même que les réserves en Fe peuvent également lui être utiles. Selon la relation temporelle entre l'exposition au Mn et ce premier examen, le taux de Mn sanguin et urinaire, ainsi qu'une imagerie de résonance magnétique (IRM) pourraient être demandées de même que d'autres tests en fonction des antécédents cliniques. Après cette première collecte de données, le médecin du travail peut référer le travailleur à un neurologue spécialiste des troubles du mouvement si une exploration supplémentaire est pertinente (72).

Dans une seconde étape, le neurologue spécialiste des troubles du mouvement utilisera son expertise à l'occasion de l'examen neurologique afin d'évaluer en profondeur la question de savoir si le profil clinique présenté constitue vraiment un cas de manganisme. Il possède l'expertise nécessaire pour demander les tests et les examens requis pour compléter son investigation, au besoin. Lors de la troisième et dernière étape, une investigation complémentaire pourrait inclure une évaluation neuropsychologique plus élaborée, une IRM (si ce n'est déjà fait et si elle est pertinente en fonction du temps écoulé), un essai de médication à la L-dopa, une tomographie par émission de positons (TEP) à la fluoro-dopa ou tout autre imagerie permettant de déterminer l'intégrité de système nigro-strié. Le processus

entrepris par le neurologue lui permettra de renforcer son opinion selon laquelle un cas donné est un cas de manganisme (72).

5.9 Traitement du manganisme:

La similarité du manganisme avec la MP a incité des chercheurs à administrer les acides aminés 1-3,4-dihydroxyphénylamine (lévodopa, L-dopa) et 5-hydrox tryptophane - précurseurs de la dopamine et de la sérotonine, respectivement - pour le traitement de l'empoisonnement chronique au Mn. Des chercheurs ont également rapporté que la L-dopa orale peut améliorer temporairement les symptômes de la neurotoxicité induite par le Mn. La thérapie par agents chélateurs a également été essayée, mais principalement sans succès. Néanmoins, des rapports récents indiquent que le traitement par chélation peut améliorer les caractéristiques cliniques des soudeurs surexposés, lorsqu'il est administré dans les premières phases de l'apparition des symptômes (18).

III - ELEMENTS TRACES METALLIQUES NON-ESSENTIELS :

Les ETM non essentiels n'ont aucun rôle biologique, connu à ce jour, pour l'homme. Ces éléments sont des polluants particulièrement toxiques pour la santé humaine. Cette toxicité est amplifiée par un phénomène d'assimilation et de concentration dans l'organisme appelé la bioaccumulation. Les ETM non essentiels présents dans les micro-organismes, les algues, les végétaux, les poissons et les autres animaux sont ingérés et s'accumulent dans l'organisme des animaux puis des humains à chaque étape de la chaîne alimentaire. En bout de chaîne, certains ETM, notamment le Pb et surtout l'Hg sous forme méthylée, se retrouvent en quantité concentrée dans l'organisme du consommateur final (73). Les ETM non essentiels entraînent des nuisances plus ou moins graves pour l'être humain, la faune et la flore. Les activités industrielles ont provoqué un changement dans la répartition de ces ETM et leur concentration en certains lieux, mais elles n'ont pas modifié les quantités présentes sur terre. Les métaux sont émis dans l'atmosphère (Pb des gaz d'échappement, Cd et Pb issus du stockage de batteries et accumulateurs dans des décharges à ciel ouvert, etc.), dans le sol et dans l'eau (rejets de l'industrie métallurgique et minière par exemple) (74). Grâce à leurs propriétés spécifiques (malléabilité, conductivité, solidité, etc.), les ETM non essentiels sont employés dans de nombreuses applications: galvanisation (Cr, Zn), fabrication d'alliages métalliques (Cu, Cr), de pigments (Cr) ou d'agents tannants pour le cuir (As, Cr), production de semi-conducteurs (As) ou d'objets en acier (Zn, Cd) (74).

Dans ce chapitre on va traiter les quatre ETM les plus toxiques : le Pb, l'As, le Cd et l'Hg.

Le Pb qui est un constituant normal de la croûte terrestre, dont on trouve des traces à l'état naturel dans le sol, les plantes, et l'eau. Cependant, une fois extrait et transformé dans des produits fabriqués par l'homme, qui sont dispersés dans l'environnement, le Pb devient hautement toxique. Du seul fait de l'action de l'homme, le Pb est devenu le métal toxique le plus répandu dans le monde. Il a une longue persistance dans l'environnement et ne perd jamais son potentiel toxique. Le Pb dispersé par les échappements d'essence, les émissions des fonderies, les peintures écaillées, etc. ne disparaît jamais complètement de notre environnement (75). Les composés du Pb sont généralement classés reprotoxiques, nocifs par inhalation et dangereux pour l'environnement (76).

L'As qui a longtemps été la base des insecticides ou des produits de type "mort-aux-rats", c'est le poison choisi par les empoisonneurs depuis l'Antiquité pour son efficacité et son absence de goût (77). Il était utilisé autrefois pour traiter diverses conditions, dont la syphilis et la tuberculose ou encore comme pigment dans la peinture (78). Les êtres humains sont exposés à l'As principalement par l'eau potable, l'air, les aliments, la profession et d'autres sources environnementales. L'As présent dans les fruits de mer se présente souvent sous des formes organiques (arsénobétaïne, arsénosucres, etc.), qui sont considérées comme non toxiques ou beaucoup moins toxiques que l'As inorganique (par exemple, l'arséniate et l'arsénite) qui est la forme la plus toxique et que l'on trouve dans l'eau potable contaminée dans de nombreuses régions du monde. On estime que 200 millions de personnes dans le monde risquent de subir des effets sur la santé liés à de fortes concentrations d'As dans leur eau de boisson (79).

Le Cd est classé par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme cancérigène pour l'homme (groupe 1), et provoque le cancer du poumon chez les travailleurs exposés avec quelques preuves de cancer de la prostate (80). Les aliments contaminés par le Cd, les feuilles de tabac ainsi que les bijoux et les jouets sont les principales sources d'exposition (80). L'exposition au Cd sous de nombreuses formes différentes a été signalée au cours du siècle dernier. Des dommages aux poumons chez des travailleurs exposés au Cd ont été signalés dès les années 1930. De plus, au cours des décennies suivantes, certains cas de toxicité osseuse et rénale de l'exposition au Cd ont été décrits. Après la Seconde Guerre mondiale, dans les années 1960 et 1970, les Japonais ont souffert de différents niveaux de pollution. La maladie d'Itai-Itai était l'une de ces affections causées par la contamination chronique des rizières par le Cd. Le nombre de patients touchés par la maladie a été estimé à environ 400 patients entre 1910 et 2007 (81).

L'Hg est un ETM qui présente des caractéristiques rares : c'est le seul métal liquide à température ambiante (entre -10° et $+40^{\circ}\text{C}$), une propriété d'où est tiré son symbole chimique Hg, du mot grec latinisé *hydrargyrum*, argent liquide (82). C'est un métal toxique, cette toxicité vient de son extrême volatilité, de sa relative solubilité dans l'eau et les graisses, et de sa capacité à se lier avec d'autres molécules, qu'il va modifier ou dont il va transformer les fonctions (83). La toxicité des vapeurs d'Hg est connue depuis l'Antiquité et l'hydrargyrisme

fait l'objet depuis 1919 d'un tableau de maladie professionnelle. La diminution de moitié depuis 1980 de la consommation mondiale d'Hg et les efforts portés sur la prévention, notamment en milieu professionnel, font que l'intoxication mercurielle grave revêt un caractère exceptionnel. Cependant, les niveaux d'Hg rejetés dans l'environnement ont considérablement augmenté depuis le début de l'avènement de l'industrie, avec notamment une intoxication au méthylmercure (MeHg) possible par voie alimentaire. Il persiste une exposition humaine sous-estimée, pas seulement professionnelle, mais aussi extraprofessionnelle, notamment alimentaire lors de la consommation de poissons, et dans une moindre mesure par les amalgames dentaires et certains vaccins contenant du Hg (84).

1 PLOMB :

1.1 Propriétés physicochimiques et usage :

Le plomb (symbole : Pb) est un élément métallique de masse atomique 207,2. Son numéro atomique est de 82 dans le tableau périodique des éléments, il comporte trois principaux isotopes stables (206, 207, 208) et peut présenter les valences 2 ou 4. C'est un élément considéré comme lourd, de masse volumique $11,4 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Sa température de fusion est de $327,5 \text{ }^\circ\text{C}$ et d'ébullition de $1\ 620 \text{ }^\circ\text{C}$. Lorsqu'il est soumis à une température supérieure à 500°C , il devient très toxique pour l'homme, ce qui est le cas dans le décapage thermique de peintures au Pb (85). Le Pb est un élément qu'on trouve dans la nature mais rarement sous forme libre, il est présent dans divers minéraux dont les plus importants sont la galène (PbS), la cérusite (PbCO₃) et l'anglésite (PbSO₄). Il existe majoritairement sous forme inorganique, contrairement à ses formes organiques (principalement le Pb tétraéthyle et tétraméthyle (86)) (tableau VI). Le Pb a été longtemps employé dans les carburants et les peintures, il est aujourd'hui principalement utilisé dans les batteries automobiles, dans les pigments, les munitions, les alliages, l'enrobage de câbles, la protection contre les rayonnements et la soudure (76).

1.2 Source d'exposition :

Les émissions industrielles, les activités minières, la pollution de l'essence au Pb et les peintures à base de Pb sont les principales sources d'exposition au Pb. Au Maroc, en plus des causes communes à l'exposition au Pb, vient s'ajouter des causes spéciales comme l'utilisation d'ustensiles de cuisine à base de Pb (figure 5 (87)), l'utilisation de remèdes et cosmétiques contenant le Pb notamment le Khôl (figure 6 (88)), l'existence des anciennes canalisations qui peuvent également dans certaines conditions, entraîner des niveaux d'exposition dangereux de l'eau de boisson. D'autre part, la présence d'usines utilisant le recyclage du Pb d'une façon non réglementaire, constitue une source majeure d'intoxication chez les habitants autour des sites industriels, surtout chez l'enfant (89).



Figure 5: Tagine avec glaçure au plomb.



Figure 6: Khôl à base de plomb.

Tableau V: Les composés du plomb, leurs formes physique et leurs usages (76).

composé chimique		Forme physique	Usages
Plomb élémentaire	Plomb Pb	Solide (structure cubique)	Les batteries électriques (de démarrage pour automobile, de traction pour chariots automoteurs, batteries stationnaires), radiateurs d'automobiles, munitions, alliages, enrobage de câbles, produits extrudés, feuille de plomb (protection contre les rayonnements), soudure, céramique, masses de lestage, tuyaux, réservoirs. Protection contre l'exposition aux rayonnements dans le domaine de l'imagerie médicale, des techniques de radiothérapie, de la technologie nucléaire utilisée à des fins médicales et militaires, Supraconducteurs permettant le développement de calculateurs hyper-rapides, d'équipements de diagnostic médical plus sensible.
Composés inorganiques	Acétate de plomb $Pb(C_2H_3O_2)_2$	Solide cristallisé	Teinture coton, peintures antisalissure, colorant capillaire, henné, peinture et encres
	Carbonate de plomb $PbCO_3$ (cérusite)	Solide cristallisé (structure rhombique)	Ciments, mastic et céramiques
	Carbonate basique de plomb ($PbCO_3$) ₂ , $Pb(OH)_2$ (céruse)	Solide cristallisé (structure hexagonale) ou poudre amorphe	catalyseur dans la préparation de polyesters, constituant de céramique vitreuse, pigment pour la fabrication des encres thermo-sensibles, constituant de graisses lubrifiantes, peintures réfléchissant la lumière ultraviolette. stabilisateur des polymères PVC et pour renforcer le nylon des filets de pêche.
	Oxyde de plomb PbO	Solide cristallisé deux formes : structure tétragonale (litharge) ou orthorhombique (massicot)	Fabrication des batteries électriques, fabrication de tubes cathodiques pour téléviseurs et moniteurs informatiques, en cristallerie, fabrication de céramiques, de pigments et de produits chimiques, verres optiques de précision (lasers, rayons X, fibres optiques, dispositifs de vision de nuit...).
	Dioxyde de plomb PbO ₂	Solide cristallisé (structure hexagonale)	Fabrication d'électrodes de batteries électriques, d'allumettes, de pigments, de teintures pour textiles, de produits pyrotechniques, d'explosifs, d'intermédiaires chimiques et est utilisé en chimie analytique et comme catalyseur pour certaines réactions.
	Tétraoxyde de plomb Pb_3O_4 (Minium)	Ecailles cristallines ou poudre amorphe	Fabrication de tubes cathodiques pour téléviseurs et moniteurs informatiques, en cristallerie. Employé dans les peintures anti-corrosion pour le fer et l'acier et dans la fabrication des plaques de batteries électriques.
	Sulfure de plomb PbS (Galène)	Solide cristallisé (structure cubique)	Production de plomb métal
	Sulfate de plomb PbSO ₄	Solide cristallisé (structure rhombique ou monoclinique)	Aucune application significative
Composés organiques	Plomb tétraéthyle	Liquide incolore, huileux, d'odeur caractéristique	Antidétonants dans les carburants (n'est plus utilisé)
	Plomb tétraméthyle		

1.3 Toxicocinétique:

Absorption :

L'absorption digestive du Pb se situe essentiellement au niveau de l'intestin grêle et concerne la fraction solubilisée. Chez l'adulte, 5% à 15% du métal ingéré sont absorbés, moins de 5 % de la fraction absorbée étant retenue, alors que chez l'enfant l'absorption est beaucoup plus importante (42 %) avec une fraction retenue extrêmement importante (32 %). Quant à l'absorption respiratoire, elle est en fonction de la taille des particules, seules les particules inférieures à 1 µm sont susceptibles de traverser la paroi alvéolo-capillaire. En moyenne, 30% du Pb inhalé sont absorbés, la proportion pouvant atteindre 70% sous l'effet de la température lors du décapage thermique de peintures anciennes.

Distribution :

Il existe cinq compartiments : un compartiment sanguin de demi-vie 35 jours (95% du Pb sanguin est fixé aux GR) ; un compartiment constitué par les tissus « mous » avec une demi-vie identique ; trois compartiments osseux (Pb échangeable rapidement de localisation trabéculaire, Pb à échange lent et Pb à échange très lent dans la partie corticale) avec des demi-vies beaucoup plus longues, de 5 à 20 ans. Le stock de Pb osseux, contrairement au Pb tissulaire, chez un individu exposé à un environnement normal, augmente avec l'âge : à 20 ans l'os représente 78% du contenu du corps, à 80 ans 96%. Les fractions osseuses à échange lent ou très lent sont extrêmement difficiles à chélater. La diffusion dans le lait est faible ; en revanche le passage à travers la barrière placentaire est assez important (sang du cordon : Pb = 50% du sang maternel).

Élimination :

La principale voie d'élimination du Pb est le rein (environ 70 %). L'excrétion fécale via la bile concerne environ 30% du métal absorbé. (85)

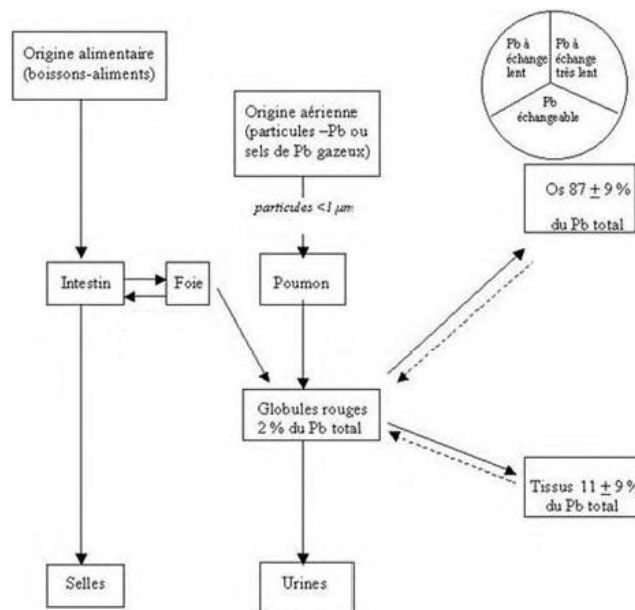


Figure 7: Absorption, distribution et élimination du plomb. (85)

1.4 Intoxication au plomb :

1.4.1 Histoire :

Le Pb est l'un des métaux les plus anciennement exploités, utilisé dès l'âge du bronze et jusqu'à nos jours, il est facile à extraire et très malléable. Le Pb est un ETM bioaccumulable responsable du saturnisme et de l'augmentation de la pollution de l'environnement (77). Des traces d'intoxication au plomb ont été retrouvées dans les squelettes découverts dans les catacombes datant de l'époque romaine. Les Romains utilisaient de l'acétate de Pb pour adoucir le vin qu'ils fabriquaient car l'une des caractéristiques du Pb est sa douceur au goûter (90). Ils l'utilisaient comme vaisselle et se maquillaient avec de la céruse (77). L'intoxication au plomb a augmenté pendant la révolution industrielle, car l'industrie lourde a entraîné la fonte du minerai de Pb. Comme les usines continuaient à rejeter des fumées de Pb dans l'air, dans les années 1920, du Pb a été ajouté à l'essence pour faciliter la combustion. Ces fines particules ont fini par se déposer dans le sol et pouvaient être transportées dans les maisons ou ingérées par contact entre les mains et la bouche (91). Le premier cas de saturnisme infantile par ingestion de peinture à Pb a été identifié en 1891 en Australie (à Brisbane, dans le Queensland). On y avait l'habitude de traiter le bois des vérandas au moyen de peintures

résistantes à la chaleur grâce à leur forte teneur en Pb. Les peintures, en s'écaillant, contaminaient les jouets que les enfants portaient à la bouche. Le phénomène a commencé à être reconnu en Europe depuis la fin des années 1970, au Royaume-Uni d'abord, en Belgique ensuite dans des enquêtes ponctuelles : plus de 80 cas à Anvers et une quinzaine à Bruxelles (90). A partir des années 1960, la présence de Pb dans les habitations a été reconnue comme problème de santé publique. Jusqu'alors, l'intoxication au Pb, encore appelée saturnisme, était surtout considérée comme maladie professionnelle atteignant essentiellement des ouvriers de l'industrie des métaux non ferreux. Il a été reconnu au début des années 1900 que la peinture contenant du Pb était une source principale de saturnisme chez les enfants et l'utilisation de peintures à l'intérieur et sur des produits tels que les jouets pour enfants ou les berceaux a été interdite dans plusieurs pays à la fin des années 1920. Pourtant le Pb restera utilisé massivement aux 19e et 20e siècles, dans les canalisations, la peinture et l'essence... Il est interdit dans les réseaux d'eau courante en 1995. Même si son utilisation a été réglementée, voire interdite, on dénombre toujours des milliers de cas annuels de saturnisme en France et dans le monde (77).

1.4.2 Mécanisme d'action toxique :

Le Pb interfère avec de nombreux processus biochimiques notamment l'interaction avec plusieurs protéines par l'intermédiaire de leurs groupements thiols (SH), l'inhibition de l'initiation de la synthèse protéique au niveau des ribosomes, l'effet oxydant direct ou indirect par l'intermédiaire de l'accumulation de précurseurs de l'hème et la perturbation de l'homéostasie calcique. Cette interférence est due à la similarité des cations de Pb Pb^{2+} avec Ca^{2+} également Zn^{2+} et probablement les Mg^{2+} .

Le Pb est un poison thioloprive qui bloque certaines enzymes impliquées dans la synthèse de l'hémoglobine, principalement la Δ amino-levulino-synthétase et la δ amino-levulino-déhydrase. Il en résulte une diminution de la formation du porphobilinogène, un déficit d'incorporation du Fe dans la protoporphyrine III (d'où augmentation des protoporphyrines Zn [PPZ]). Enfin apparaît une anémie ferriprive. Des travaux récents établissent une relation entre une baisse significative de la synthèse de l'érythropoïétine (EPO) et des taux élevés de Pb dans le sang, cette inhibition étant en relation avec l'atteinte rénale et l'anémie.

Le Pb possède également une action neurotoxique périphérique, polynévrite saturnine, au niveau du système nerveux central le Pb conduit à une encéphalopathie. Il a été démontré que le Pb interfère avec la libération d'acétylcholine. Il inhiberait également l'adénylate cyclase du SNC.

A long terme le Pb entraîne une néphropathie interstitielle chronique. Les ions Pb^{2+} sont rapidement absorbés par les cellules des tubules proximaux où ils endommagent la mitochondrie.

Le Pb possède un effet génotoxique indirect en altérant les systèmes de réparation de l'ADN, le maintien de la structure de l'ADN et l'expression de certaines kinases régulant le contrôle du cycle cellulaire (92,93).

1.4.3 Toxicité aiguë :

L'intoxication aiguë par le Pb est rare. Elle ne peut résulter que d'une ingestion massive ou d'une administration parentérale.

L'intoxication aiguë au Pb se passe en deux phases : De 2 à 48 heures après la consommation surviennent des vomissements, des douleurs abdominales et parfois des diarrhées. Ces troubles digestifs sont d'intensité modérée et de brève durée. Ils s'accompagnent d'une hémolyse, d'une cytolyse hépatique et d'une atteinte tubulaire rénale dépendante de la dose : elles sont généralement modérées après une ingestion ; elles peuvent être plus sévères après une administration parentérale. Exceptionnellement, des arthralgies et/ou des céphalées, agitation, délire, hallucinations sont également observés.

La plombémie (Pbs) initiale est toujours très élevée. Lorsqu'elle est supérieure à 1000 $\mu\text{g/l}$ le lendemain de la prise, un traitement chélateur est nécessaire, même en l'absence de complication cliniquement ou biologiquement décelable, à ce stade précoce de l'intoxication. En effet, une Pbs aussi élevée indique que la contamination a été assez forte pour qu'en l'absence de traitement, apparaisse progressivement la deuxième phase de l'intoxication aiguë : une intoxication chronique, développée à partir du stock de Pb constitué par une prise unique massive (86).

1.4.4 Toxicité chronique :

L'intoxication chronique par le Pb est un réel problème de santé publique chez l'enfant. Les intoxications les plus sévères proviennent de l'ingestion d'écaillés de peinture et de plâtre ou de poussières riches en Pb dans des logements anciens (antérieurs à 1945) et dégradés (90). Le saturnisme peut se manifester de façon extrêmement différente d'une personne à l'autre, chaque atteinte viscérale pouvant être inaugurale.

- Les manifestations digestives se traduisent par la "colique de Pb" ou "colique saturnine", qui se traduit par une crise abdominale douloureuse très violente évoluant par paroxysmes. Elle peut paraître comme une urgence chirurgicale mais il n'y a pas de contracture et les douleurs s'accompagnent d'un pouls calme, bien frappé, d'une élévation modérée de la tension artérielle et d'une constipation. La radiographie de l'abdomen sans préparation montre une distension colique purement aérienne. Deux signes rares permettent d'orienter vers l'intoxication par le Pb : un liseré gingival bleu grisâtre au collet des incisives et des canines (liseré de Burton) (figure 8) ou des taches de même couleur de la muqueuse jugale (taches de Gübler).



Figure 8: Liseré de Burton (94).

- Les atteintes neurologiques se manifestent par une encéphalopathie saturnine qui associe apathie, céphalées, troubles de conscience, convulsions et éventuellement des signes de localisation ; une atteinte du système nerveux périphérique qui est classiquement une paralysie antibrachiale pseudo-radiale touchant le territoire C7 et prédominant initialement sur

l'extenseur commun des doigts (le malade «fait les cornes»); et une atteinte de la corne antérieure de la moelle peut réaliser un tableau semblable à celui de la sclérose latérale amyotrophique qui régresse à l'arrêt de l'intoxication. Les effets hématologiques se traduisent par une anémie le plus souvent normocytaire à ferritine normale ou élevée.

- L'atteinte rénale tardive dans le saturnisme, réalise une insuffisance rénale chronique par néphropathie tubulo-interstitielle. Alors que l'hypertension artérielle est liée à l'action du métal sur la musculature vasculaire. Pour les effets ostéo-articulaires : chez l'enfant, l'imprégnation saturnine se traduit à la radiologie par des bandes radio-opaques denses métaphysaires au niveau des os longs ; et chez l'adulte, des crises de goutte peuvent s'observer car le Pb augmente la réabsorption tubulaire de l'acide urique.

- Les effets sur la reproduction : Le Pb peut affecter la fertilité chez l'homme par oligospermie. Son effet tératogène n'est pas démontré dans l'espèce humaine. Il est foeto-toxique et peut être responsable de mort in utéro, de prématurité ou de troubles du développement cérébral.

- Effet cancérigène: En 1987, le CIRC a considéré les dérivés organiques du Pb comme cancérigène pour l'espèce humaine. Une méta-analyse des études épidémiologiques indique un risque relatif modérément élevé de cancer broncho-pulmonaire et de cancer gastrique lié à l'exposition au Pb. Il n'y a pas d'augmentation des risques de cancers rénaux et cérébraux (89).

1.4.5 Diagnostic de l'intoxication :

Le diagnostic repose essentiellement sur le dosage de la Pbs sur sang total. En effet, 99% du Pb sanguin est lié aux GR.

- Taux toxiques:

Ces taux ont été constamment réévalués ces dernières années, surtout chez les jeunes enfants, en raison de la mise en évidence de troubles cognitifs et comportementaux chez des enfants qui avaient des Pbs autrefois considérées comme non toxiques. Actuellement (mais cela pourrait encore être réévalué dans les prochaines années) on considère que les taux sont toxiques quand:

- Chez les enfants: Pbs $\geq 10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.
- Chez les adultes non exposés professionnellement: $\geq 20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.
- Chez les adultes exposés professionnellement: plombémie $\geq 40 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

En cas de Pbs élevée, il est indispensable de vérifier la Pbs chez les autres membres de la famille ou chez les collègues de travail du patient.

D'autres analyses ou examens sont nécessaires si les Pbs sont anormalement élevées (96):

- Hématologie: GR, hémoglobine, hématocrite.
- Radiographie de l'abdomen à blanc à la recherche de corps étrangers radio-opaques.
- Urée, créatinine, analyse d'urines.
- Vérification de la tension artérielle.
- Test cognitif et comportemental chez les enfants.

1.4.6 Traitement :

Le traitement de l'intoxication au Pb doit comprendre à la fois l'élimination du Pb sous une forme non toxique et un traitement symptomatique.

- Le traitement spécifique est fondé sur le principe de la fixation du Pb sous une forme non toxique et à son élimination sous contrôle méthodique. Pour cela, on dispose de chélateurs capables de mobiliser le Pb fixé dans les tissus. Actuellement, il y'a trois agents chélateurs efficaces dans le traitement du saturnisme : le BAL (British anti-Lewisite) ou Dimercaprol mobilisant le Pb des tissus mous, l'Acide éthylène diamine tétraacétique (EDTA) calcique actif sur le Pb osseux, le DMSA (acide dimercaptosuccinique) qui favorise comme le BAL l'excrétion du Pb à partir des tissus mous (97).

- Pour le traitement symptomatique des douleurs abdominales, on peut utiliser l'injection intraveineuse lente d'atropine ou de la chlorpromazine par voie intramusculaire ou une perfusion de soluté glucosé isotonique. Pour les accidents neurologiques, rénaux, on utilise des méthodes classiques non particulières au saturnisme. (97)

1.4.7 Prévention :

Les principales mesures de prévention contre l'exposition au Pb en milieu professionnel sont :

- L'utilisation de procédés limitant les émissions de fumées et poussières ou réalisation des opérations en enceinte fermée ou captation des émissions au plus près de leur

source. Ces dispositifs ont pour rôle d'une part d'éviter l'inhalation des poussières et fumées par les salariés et d'autre part d'éviter la pollution de l'atelier limitant ainsi les risques de contaminations par l'intermédiaire des mains ou des vêtements souillés.

- Le maintien des locaux de travail dans un bon état de propreté.
- Le respect des règles d'hygiène strictes.
- Lorsque les mesures de prévention collective ne permettent pas de supprimer l'exposition au plomb, des appareils de protection respiratoire peuvent être utilisés pour se protéger des aérosols et des poussières. Les appareils filtrants doivent être équipés de filtres de type P3.
- Dans le cas du bâtiment, toute intervention sur des peintures contenant du plomb (ou dans lesquelles on peut soupçonner la présence de Pb) nécessite des mesures de prévention spécifiques adaptées au niveau de risque. Cela peut aller de mesures très simples pour des interventions limitées (comme le perçage de trous pour le passage de câbles ou de tuyaux) jusqu'à des mesures lourdes pour des chantiers d'enlèvement de peintures.(98)

En ce qui concerne l'exposition domestique au Pb, les gestes préventifs qui permettent d'éviter les intoxications au plomb, surtout chez les enfants sont :

- Si l'habitation a été construite avant 1949, il est possible que les peintures contiennent du Pb. Par conséquent, il faut éviter de faire des travaux par soi-même sur les parties du logement concernées par la présence de Pb et il faut souvent nettoyer les sols avec une serpillère mouillée et aérer le logement pour chasser l'humidité.
- Si les canalisations sont probablement en Pb, lorsque l'eau a stagné dans les canalisations, laisser couler l'eau pendant une à deux minutes avant de la consommer ou l'utiliser pour d'autres usages, vaisselle. Ne pas utiliser l'eau chaude du robinet pour la boisson, la préparation ou la cuisson des aliments, car une température élevée favorise la solubilité du plomb dans l'eau.
- Eviter l'utilisation de céramiques d'origine artisanale émaillées avec des sels de Pb comme certains tajines pour cuisiner ou stocker des aliments ou des boissons.
- Ne pas utiliser de cosmétiques traditionnels (khôl, surma, tiro, etc. pouvant être à base de Pb) ou des remèdes traditionnels (le plomb et d'autres métaux sont fréquemment

utilisés par diverses médecines traditionnelles, par exemple la médecine ayurvédique), sans en connaître la composition.

- Si l'habitat se trouve à proximité d'un site industriel pollué par le Pb, il faut nettoyer le logement à l'aide d'une serpillière humide pour limiter l'accumulation de poussières riches en Pb, ne pas laisser l'enfant jouer à l'extérieur sur un sol nu, veiller à une hygiène stricte de l'enfant (lavage des mains fréquent, ongles courts) et à son équilibre alimentaire riche en fer et en calcium pour éviter que le Pb ne se fixe dans l'organisme.(99)

2 CADMIUM :

2.1 Caractéristiques physicochimiques :

Le cadmium (Cd) est un ETM appartenant au groupe IIB des métaux de transition dans le tableau périodique des éléments avec un numéro atomique 48 et une masse atomique d'environ 112,4 g/mol, c'est un métal dit « lourd » de masse volumique d'environ 8,7 g.cm⁻³. Le Cd est un métal de couleur blanc et bleuâtre, mou, malléable, ductile et résistant à la corrosion. Son point de fusion est d'environ 321°C et son point d'ébullition d'environ 765°C. Le Cd possède la propriété d'émettre des vapeurs bien en dessous de son point d'ébullition, et cela, même à l'état solide, se transformant rapidement dans l'air sous forme d'un oxyde métallique. Il est insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques. Le Cd est rencontré sous forme métallique (Cd) ou de sels (oxyde de Cd (CdO), chlorure de Cd (CdCl₂), sulfure de Cd (CdS) et sulfate de Cd (CdSO₄). Les sels de Cd (tableau VII) ont une très grande stabilité thermique et chimique (100).

2.2 Usages :

Les utilisations du Cd sont multiples, il entre dans la fabrication des écrans de télévision, les barres de contrôles des réacteurs nucléaires, les colorants (émail, glaçure). Il entre dans la composition de nombreux alliages à bas point de fusion (soudures, brasures) et permet la fabrication de certaines batteries d'accumulateurs (piles rechargeables). Mais ses principales utilisations sont celles de ses composés (tableau VII) qui concernent les revêtements anticorrosion ou encore la fabrication de pigments de couleurs jaune et rouge (101).

2.3 Exposition de l'homme au cadmium :

La voie orale est la principale voie d'exposition au Cd chez la population générale, notamment par l'alimentation mais aussi par l'eau de boisson. Les aliments qui contribuent le plus à l'exposition au Cd sont les mollusques et crustacés, les pains, les pommes de terre et dérivés, les légumes, les végétaux à feuillage vert, les céréales ou encore le riz. Les fumeurs sont également exposés au Cd par voie respiratoire dans la mesure où une cigarette contient environ 2 µg de Cd. En ce qui concerne l'exposition professionnelle, la voie respiratoire est la principale voie d'exposition, les personnes travaillant dans les industries de la métallurgie du

Zn, de la production de pigments, de la fabrication d'accumulateurs, du décapage de peintures..., sont susceptibles d'être exposées au Cd par voie respiratoire par l'intermédiaires de fumées ou poussières issues des procédés industriels (103).

Tableau VI: Les sels de cadmium et leurs différentes utilisations (102).

Sels de cadmium	Usage
Chlorure de cadmium	Production de stabilisants pour matières plastiques et de pigments, préparation du sulfure de cadmium, en analyse chimique, en photographie, dans la teinture et l'impression des textiles, dans la fabrication de miroirs spéciaux, de tubes pour le vide et employé comme lubrifiant.
L'oxyde de cadmium	Fabrication de batteries nickel- cadmium, utilisation dans les stabilisants de PVC, dans la fabrication d'émaux résistants, de plastiques thermo- résistants, dans les bains d'électroméallisation, la métallisation des plastiques et dans la catalyse de réactions d'oxydo-réduction.
Sulfate de cadmium	Utilisation en électroméallisation et comme produit de base dans la fabrication de pigments et de stabilisateurs pour matières plastiques. Il sert également à fabriquer d'autres composés de cadmium et des matériaux fluorescents.
Sulfure de cadmium	Utilisation dans les pigments, notamment les pigments fluorescents et phosphorescents, comme colorant pour les textiles, le papier, le caoutchouc, les plastiques, les verres et les émaux. Il est également utilisé dans la fabrication des cellules photo-électriques et dans l'industrie électronique.

2.4 Toxicocinétique :

L'absorption digestive est de localisation gastro-intestinale, elle est relativement faible, voisine de 5 %. L'absorption respiratoire quant à elle est principalement fonction de la taille des particules ainsi que de la forme chimique, on admet qu'elle est comprise entre 5 et 35 % de la quantité inhalée et peut atteindre 50 % pour la fumée de cigarette. Quant à la distribution, l'une des particularités du Cd est qu'il s'agit d'un élément cumulatif, en effet, une fois absorbé, il est essentiellement stocké. Le Cd circulant est pour 90 % érythrocytaire. Au niveau hépatique et rénal, il se fixe sur une petite protéine, la métallothionéine. Le métal s'accumule principalement au niveau de la zone corticale des reins, ainsi que du foie, ces organes représentant environ 60 % du stock de l'organisme. À la naissance, le stock total de métal est voisin de 1 µg, elle peut atteindre à l'âge adulte 300 mg chez un sujet exposé professionnellement. L'élimination du métal fixé dans l'organisme est faible pour cet élément cumulatif. Elle s'effectue essentiellement par voie urinaire. La quantité quotidienne excrétée ne représente qu'environ 0,005 % du contenu de l'organisme. La demi-vie est estimée entre 10 et 30 ans. (85)

2.5 Intoxication au cadmium :

2.5.1 Histoire :

Le Cd fut découvert en 1809 par Magnus Martin Pontin, mais c'est en 1817 que l'Allemand Friedrich Stromeyer le prépara pour la première fois. Le nom de Cadmium vient du latin *cadmia*, «calamine», ancien nom donné au carbonate de Zn – le Cd était extrait de ce minerai aux environs de la ville de Thèbes, qui fut fondée par Cadmos, et dont la citadelle porte le nom de *kadmeia*, en français Cadmée (104). La toxicité du Cd n'était pas largement connue jusqu'à ce que la révolution industrielle accélère l'extraction et la production du métal et que l'exposition humaine au Cd augmente. Bien que le métal n'ait jamais été utilisé comme un poison, il a été utilisé en médecine. Malgré sa toxicité, le British Pharmaceutical Codex de 1907 a répertorié le composé iodure de Cd comme un médicament pour combattre "les articulations hypertrophiées, les glandes scrofuleuses et les engelures". Le premier incident enregistré d'exposition professionnelle au Cd s'est produit en Belgique en 1858. Des ouvriers

polissant de l'argent avec du carbonate de Cd ont inhalé de la poussière de Cd. Ce type d'exposition peut avoir de graves conséquences sur la santé, allant de la nausée et des problèmes respiratoires à la mort. Mais les effets toxiques de l'exposition au Cd n'ont pas fait l'objet d'un véritable examen approfondi avant 1945, lorsque les retombées d'incidents d'empoisonnement chronique au Cd au Japon ont provoqué un tollé autour de ce métal. (105)

En 1912, dans la ville de Toyoma, au Japon, la maladie de Itai-Itai (qui veut dire «j'ai mal, j'ai mal»), elle a été nommée ainsi par la population locale à cause des violentes douleurs aux articulations et à la colonne vertébrale. Elle est apparue en raison d'une intoxication au Cd. Cet ETM a été rejeté en grande quantité par l'exploitation minière massive entre 1910 et 1945, notamment pour satisfaire la production d'armement. Ainsi, Jinzu, la rivière locale, ainsi que ses affluents ont été très fortement pollués en Cd durant cette période. Or cette rivière était à cette époque utilisée pour irriguer les cultures de riz mais aussi comme source d'eau de lavage et d'eau potable. Ainsi : la mortalité des poissons de la rivière a augmenté ; le riz consommé par les habitants contenait une concentration très importante en Cd. Les premiers cas de maladie dus à l'intoxication au Cd ont été signalés en 1912. Cette maladie provoque un ramollissement des os et une insuffisance rénale (figure 10) (106). Les résultats radiographiques comprenaient des pseudo-fractures de Milkman (zones de Looser's) dans les os longs, des changements caractéristiques de l'ostéomalacie. Il y avait également une décalcification et des fractures d'autres os, y compris des fractures de compression de la colonne vertébrale. Les résultats biochimiques étaient caractéristiques de l'ostéomalacie avec une augmentation des taux sériques de phosphatase alcaline et une diminution du calcium et du phosphate. L'anémie et le dysfonctionnement gastro-intestinal et rénal étaient d'autres résultats moins importants. Dans ces cas, on a trouvé des niveaux élevés de Cd dans l'urine et en 1968, la maladie a été déclarée par le gouvernement japonais comme étant une maladie liée à la pollution environnementale (107). Les études et les mesures réglementaires concernant le Cd ont explosé après cet incident, et les recherches menées aux États-Unis dans les années 1960 ont confirmé les effets cancérigènes du métal par des études sur les rongeurs et des études épidémiologiques.(105)



Figure 9 : Victime de la maladie de Itai-Itai (108).

2.5.2 Mécanisme d'action toxique :

Le Cd affecte la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules. Ces activités interagissent avec le mécanisme de réparation de l'ADN, la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et l'induction de l'apoptose. Le Cd se lie aux mitochondries et peut inhiber à la fois la respiration cellulaire et la phosphorylation oxydative à faible concentration (81). La métallothionéine, synthétisée suite à la pénétration du Cd dans les cellules, protège celle-ci de la toxicité du métal. Lorsque le mécanisme de synthèse est dépassé, le Cd est responsable de lésions cellulaires, qui expliquent par exemple, l'effet tubulo-toxique du Cd aboutissant à l'altération de la fonction tubulaire rénale. Le Cd interférerait également avec le métabolisme de certains métaux, à l'état de trace dans l'organisme (Cu, Co et Zn). De plus, le Cd freine l'absorption intestinale du calcium et prévient son dépôt dans le tissu osseux (109).

2.5.3 Toxicité aiguë :

L'ingestion accidentelle de sels minéraux de Cd est rapidement suivie de troubles digestifs intenses : nausées, vomissements importants, douleurs abdominales, diarrhées ; l'effet émétisant puissant peut être observé après une dose unique de 10 mg de Cd. Ces premiers

symptômes sont souvent accompagnés de crampes musculaires et d'une hypersalivation. À doses élevées, les pertes digestives sont responsables d'une hypovolémie, de troubles hydroélectrolytiques et de troubles hémodynamiques qui, associés à un effet toxique direct du Cd sur les tubules rénaux, conduisent à une insuffisance rénale. Une cytolysé hépatique modérée est parfois observée. Aux doses massives, la mort peut survenir en 24 heures, dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire avec acidose métabolique intense et coagulopathie de consommation (110).

Par voie respiratoire, une intoxication aiguë peut être provoquée par une brève exposition à une forte concentration de vapeurs passée inaperçue des travailleurs (pas d'odeur marquée ni d'effet irritant immédiat), par exemple lors du soudage ou du découpage d'un métal cadmié. Après une période asymptomatique de 4 à 10 heures, apparaissent des signes d'irritation intense des voies respiratoires (toux, douleurs thoraciques, dyspnée), des signes digestifs (nausées, vomissements), accompagnés de frissons, de fièvre, de céphalées, de courbatures et d'une hyperleucocytose. Le tableau peut s'aggraver rapidement vers un œdème aigu pulmonaire sévère susceptible d'entraîner la mort de l'intoxiqué (110).

2.5.4 Toxicité chronique :

Le Cd est un toxique cumulatif : l'élimination très lente du produit explique l'évolution progressive des manifestations pathologiques, même après l'arrêt de l'exposition. Les principaux organes atteints sont les reins, les poumons et le tissu osseux.

Manifestations rénales : Le rein est l'organe le plus sensible chez l'homme. Le signe le plus précoce de l'intoxication cadmique est un dysfonctionnement des tubules proximaux, se traduisant par une élévation de l'excrétion urinaire des protéines de faible masse molaire telles que la β 2-microglobuline ou la N-acétyl- β -glucosaminidase. Cette protéinurie peut apparaître après plusieurs années d'exposition à des concentrations de fumées ou de poussières de 0,1 ou 0,2 mg Cd/min pendant 5 ans ou 0,05 mg Cd/min pendant 10 ans ; la concentration critique de métal dans le cortex rénal pour ce phénomène est estimée à 0,2-0,4 g Cd/kg d'organe frais. L'évolution de la tubulopathie proximale peut être responsable d'une hypercalcinurie (parfois compliquée de lithiase urinaire), d'une hyperphosphaturie, d'une glycosurie et d'une

aminoacidurie, réalisant un syndrome de Fanconi. Le dysfonctionnement glomérulaire est rare et généralement discret. (110)

Manifestations respiratoires : Elles sont caractérisées par un emphysème clinique et radiologique, de type centrolobulaire, ainsi que par l'apparition d'un trouble ventilatoire obstructif objectivé par les explorations fonctionnelles respiratoires. Elles ont été rapportées après inhalation répétée ou prolongée de fumées d'oxyde (par exemple 10 ans d'exposition à 1 mg Cd/min). Les enquêtes épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation significative de la mortalité par maladies respiratoires chez des travailleurs exposés, de façon répétée ou prolongée, à de très fortes concentrations de fumées (plusieurs mg Cd/min). Les poussières respirables sont beaucoup moins nocives à cet égard (effets modérés après 20 ans à 3 - 15 mg Cd/min). La survenue de cas de rhinite, d'hyposmie et de bronchite chronique est également rapportée. (110)

Manifestations osseuses : Les lésions d'ostéomalacie entraînées par les pertes rénales phosphocalciques sont rarement décrites en cas d'exposition professionnelle. Quand elles existent, le tableau est assez typique : douleurs du bassin (ceinture pelvienne) et des membres inférieurs, avec parfois fractures spontanées (au niveau des côtes notamment) et mise en évidence aux examens radiographiques d'une déminéralisation diffuse du squelette et surtout de stries (de Looser-Milkman) localisées habituellement au bassin, col du fémur et omoplates. L'association tubulopathie et ostéomalacie sévère a été observée au Japon (maladie de Itai-itai) lors d'intoxications alimentaires provoquées par la pollution des eaux d'irrigation des cultures. (110)

Manifestations cardio-vasculaires : Différentes études épidémiologiques anciennes n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la pression artérielle ou une fréquence accrue d'affections cardio-vasculaires lors de l'exposition au Cd. Plus récemment, plusieurs études ont mis en évidence un lien entre les niveaux de cadmium urinaires et la survenue d'une athérosclérose, une élévation de la pression artérielle ou la survenue d'infarctus du myocarde chez les femmes mais pas chez les hommes. (110)

Autres manifestations : Certaines constituent d'avantage des signes d'exposition ou d'imprégnation ; c'est le cas de la « dent jaune cadmique » (coloration jaunâtre du collet et de l'émail des dents), de certains troubles digestifs (perte d'appétit, nausées...), de signes

d'irritation chronique des voies aériennes supérieures (laryngite, rhinite).L'existence d'anémies liées à l'exposition au cadmium est également discutée. (110)

2.5.5 Effets cancérigènes :

Le Cd est classé dans le groupe 1 par le CIRC depuis 1993. Les cancers associés sont ceux de l'appareil respiratoire. En milieu respiratoire, les résultats d'études de cohortes ont établi un lien entre l'exposition au Cd et la survenue de cancers pulmonaires. Le cancer bronchique provoqué par l'inhalation de poussières ou de fumées de Cd est pris en charge au titre de maladie professionnelle (111). En ce qui concerne l'exposition au Cd par voie orale, celle-ci peut induire l'apparition d'autres cancers notamment les cancers hormono-dépendants tels que la prostate, le sein et les cancers de l'endomètre (111).

2.5.6 Traitement:

Aucun traitement n'est disponible pour les dommages pulmonaires ou rénaux. L'intervention la plus importante est l'arrêt de l'exposition au Cd. Lorsque l'ostéomalacie complique le tableau clinique, la vitamine D est prescrite. Chez les patients atteints de la maladie d'Itaï-Itaï, la vitamine D2 est administrée par voie orale (100 000 UI/jour) en plus de 600 000 UI une fois par semaine par injection intramusculaire. Une fois que les symptômes subjectifs se sont atténués, l'administration orale de 50 000 à 100 000 UI/jour est poursuivie. En cas d'intoxication chronique, l'utilisation d'agents chélateurs, tels que le Ca-EDTA, ne peut être recommandée. Même avec l'arrêt de l'exposition au Cd, les manifestations des lésions pulmonaires et rénales peuvent progresser, et le pronostic vital est également affecté (18) .

3 ARSENIC :

3.1 Propriétés physicochimiques :

L'arsenic (As) dont le numéro atomique est de 33 et la masse atomique relative de 74,92 possède des propriétés chimiques et physiques intermédiaires entre celles d'un métal et d'un non-métal, il est donc qualifié de métalloïde ou de semi-métal. Il appartient au groupe VA du tableau périodique et peut présenter les valences 3 ou 5. C'est un élément lourd, de masse volumique $5,72 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Sa température de fusion est de $817 \text{ }^\circ\text{C}$ à 36 atmosphères. Il existe naturellement sous forme de sels: sulfures, arséniures (112,113). L'As se présente ordinairement sous la forme d'un solide gris. Il possède également trois formes allotropiques : gris, jaune et noir. Ses propriétés sont très proches de celles du phosphore, élément situé dans la case au-dessus de l'As dans le tableau périodique des éléments (114). En raison de ses différents degrés d'oxydo-réduction, l'As existe sous de multiples formes qui ont chacune diverses dénominations.

- **Valence 0** : l'As métallique qui existe sous forme de poudre.
- **Valence -3** : l'arsine AsH_3 , gaz d'odeur alliacée, très toxique.
- **Valence +3** : Acide arsénieux $\text{As}(\text{OH})_3$; Arsénite AsO_3^{3-} , arsénite de sodium, liqueur de Fowler (KAsO_2) qui a été utilisée en médecine humaine et l'est parfois encore en médecine vétérinaire en tant que tonique ; Trioxyde d'As As_2O_3 (anhydride arsénieux) dont l'aspect rappelle celui du sucre et de la farine, il est utilisé en verrerie et comme insecticide, dans l'eau il se transforme en acide arsénieux. Le trioxyde d'As est utilisé dans le traitement de certaines leucémies ; Dérivés halogénés : trichlorure d'As (AsCl_3) qui est liquide huileux, fumant très toxique ; Dérivés organométalliques : triméthylarsine, triphénylarsine, acide méthylarsénieux, acide diméthylarsénieux, Lewisite (dérivé halogéné, huileux, vésicant, très toxique.).
- **Valence +5** : Acide arsénique, arsénate, pentoxyde d'As As_2O_5 ; Dérivés halogénés : pentachlorure d'As (AsCl_5), pentafluorure d'As (AsF_5); Dérivés organométalliques : arséniate méthylique monosodique (MMA), méthanearséniate disodique (DMA), acide cacodylique.
- **Valence +4** : Arsénobétaine.(115)

3.2 Usages :

L'usage de l'As remonte à l'antiquité ; il fut jusqu'à la fin du XIXe siècle le poison le plus utilisé, d'où son appellation de « poison roi et roi des poisons ». Aujourd'hui, l'As et ses dérivés sont de moins en moins utilisés, tant en thérapeutique, dentisterie que dans l'agriculture, limitant ainsi le nombre d'intoxications. Il connaît encore un usage industriel dans divers domaines d'activité : métallurgie (alliages), industrie du verre... Il entre dans la composition de catalyseurs et de pigments. Il sert à traiter les peaux d'animaux en taxidermie et à préserver les bois. Ses dérivés organiques sont employés comme antiparasites vétérinaires ou comme appât contre les fourmis. L'As n'est plus utilisé comme pesticide en agriculture et depuis 2001 son usage est interdit en viticulture. (113)

3.3 Sources et voies d'exposition :

La principale source d'exposition à l'As inorganique est l'eau souterraine contaminée L'As inorganique est naturellement présent à des teneurs élevées dans les eaux souterraines d'un certain nombre de pays. Les sources d'exposition sont l'eau de boisson, les cultures irriguées par de l'eau contaminée et les aliments préparés avec ces eaux (116). Les fumeurs peuvent s'exposer à l'As inorganique naturel contenu dans le tabac, car les plants absorbent cet élément quand il est présent dans les sols (116).

Dans l'alimentation, les principales sources d'As sont les fruits de mer, le riz, les champignons et la volaille. Les fruits de mer contiennent de l'As sous forme organique appelée arsénobétaine, qui est beaucoup moins nocive que les autres. La plupart du temps, l'intoxication à l'As est due à une exposition industrielle, à du vin ou de l'alcool de contrebande contaminés, ou à une administration malveillante. Très récemment, il a été signalé que les produits traditionnels à base de plantes chinoises, délibérément enrichis en As à des fins thérapeutiques, pouvaient représenter un grave danger pour la santé. Les pigments utilisés dans l'industrie cosmétique pour la production d'ombres à paupières contiennent souvent des éléments toxiques, dont l'As. (117)

3.4 Toxicocinétique :

Absorption :

Par voie digestive, les dérivés inorganiques qui sont hydrosolubles sont bien absorbés, environ 80 % pour As_2O_3 (As^{3+}) et 90 % pour As_2O_5 (As^{5+}) davantage hydrosoluble. L'arsénobétaïne qui est un arsénosucré hydrosoluble est également bien absorbée. Les sulfures et les dérivés peu hydrosolubles sont moins bien absorbés. Par voie pulmonaire, en milieu de travail, l'absorption est fonction de la taille des particules (moins de 1 μm) et de la solubilité du sel, pour As_2O_3 , 30 à 35 % de la dose inhalée pénètrent par voie pulmonaire. Par voie cutanée, les dérivés As^{3+} franchissent la barrière cutanée.

Distribution et métabolisme :

Une fois absorbé, l'As est véhiculé vers le foie par la veine porte. Il se lie aux protéines plasmatiques et à la globine dans les hématies. La distribution est rapide vers les organes et tissus : foie, rein, rate. L'As montre une très forte affinité pour les phanères, cheveux, ongles. L'As qui se concentre dans les mitochondries présente un métabolisme hépatique. La méthylation de l'As au niveau du foie constitue un mécanisme de détoxification car les dérivés méthylés sont environ 50 fois moins toxiques que l'As de départ.

Élimination

Quels que soient le type et la nature de l'exposition, la distribution relative moyenne des métabolites de l'As dans les urines semble être relativement constante : 10 à 30 % d'As inorganique et 60 à 70 % d'As organique. L'élimination de l'As minéral est lente. La demi-vie est de 40 à 60 heures à faible dose (1 mg, correspondant à la capacité quotidienne maximale de méthylation chez l'homme). L'excrétion urinaire, voisine de 50 à 60 % de la dose initiale en 5 jours est totale en 10 jours. La durée d'élimination augmente avec la dose ingérée. Les dérivés organiques provenant de l'alimentation sont plus rapidement éliminés en l'état dans les urines. (113)

3.5 Intoxication à l'arsenic :

3.5.1 Histoire :

L'As est un ETM extrêmement toxique, naturellement présent dans l'environnement. Son origine latine « *arsenicum* » est tirée du grec « *arsenikon* » (« qui dompte le mâle ») en raison

de sa forte toxicité (114). Depuis longtemps l'As était le poison parfait pour les meurtriers vu qu'il était très difficile à repérer. L'As avait de multiple 'avantages', il était simple à produire, peu coûteux et facile à se procurer comme produit utilisé pour lutter contre les rats et autres ravageurs. De plus, il ressemblait beaucoup au sucre, ce qui le rendait peu suspect. Il pouvait être ajouté à la nourriture sans en modifier l'odeur ou la couleur. (118).

L'As était aussi important sur le plan militaire. Il était manipulé pour produire des gaz de guerre, notamment le gaz d'éternuement et la Lewisite, dérivés de l'As. Dans le passé, des dérivés de l'As étaient entre autres utilisés dans la colle à papier peint et la peinture. Mais lorsque certains micro-organismes rentraient en contact avec ces produits, ils produisaient un gaz très toxique qui a coûté la vie à de nombreuses personnes (118).

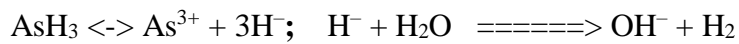
Durant des siècles, l'As a été utilisé pour soigner les ulcères cutanés, notamment par Hippocrate, ou encore la syphilis, le cancer, la tuberculose et le paludisme. L'As est d'ailleurs encore utilisé comme tonique pour les chevaux. Il l'était également pour les humains à la fin du XIXe siècle sous forme de solution d'As (+II) dans du bicarbonate de potassium nommée liqueur de Fowler (Figure 11). Même de nos jours où le trioxyde d'As est reconnu pour ses propriétés létales, les recherches sur ce composé le présentent comme un possible médicament.(119)



Figure 10 : Flacon de liqueur de Fowler. (119)

3.5.2 Mécanisme de toxicité :

Les différentes formes chimiques de l'As possèdent différents effets et propriétés. La toxicité de l'hydrure d'As, l'AsH₃ et l'arsine est liée à la molécule AsH₃ qui est très réactive et non pas à l'As lui-même.



L'ion hydrure, H⁻, est donc à la fois basique car il entraîne la production d'ion OH⁻ et libération d'hydrogène qui est un réducteur très puissant. L'arsine est un gaz qui diffuse rapidement et, est très réactif, dans le sang il lyse les GR. Son inhalation entraîne de nombreux symptômes : difficulté respiratoire, vomissements, douleurs abdominales, hémoglobinurie colorant les urines en rouge-violet, puis anurie. La figure 12 montre certaines formes d'As et la très faible toxicité des dérivés méthylés et l'absence de toxicité des dérivés de la bétaine. Les dérivés de l'As liés aux sucres sont également très peu toxiques. L'arsénite, As trivalent, a une grande affinité pour les groupes SH et il inhibe diverses enzymes où le groupe SH joue un rôle essentiel. Il s'accumule dans les tissus qui contiennent des groupes SH (kératine) comme la peau les poils. L'arsénate, As pentavalent, ayant de grande ressemblance avec le phosphate, entre en compétition avec ce dernier et intervient dans des phénomènes de phosphorylations qui sont extrêmement nombreux et dans la synthèse d'ATP par les mitochondries (115).

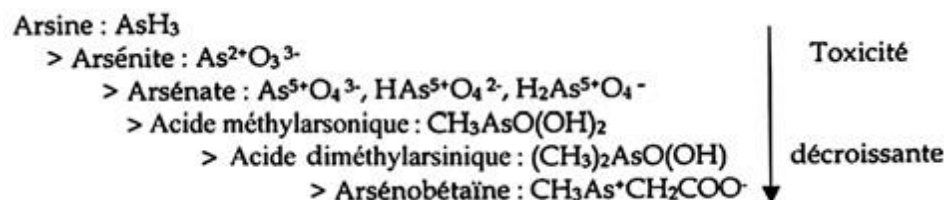


Figure 11: Les dérivés d'arsenic classés en fonction de leur toxicité (120).

3.5.3 Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë de l'As est liée à sa forme chimique et à son état d'oxydation. La toxicité aiguë de l'As trivalent est supérieure à celle de l'As pentavalent. Par exemple, chez la souris, la DL₅₀ orale du trioxyde d'As est plus de 36 fois inférieure à celle de l'acide

monométhylarsonique (MMAsV). Chez l'adulte humain, la létalité de l'As inorganique est estimée à une dose de 1 à 3 mg As/kg.

Les caractéristiques d'une toxicité aiguë grave de l'As chez l'homme sont les suivantes : vomissements, douleurs abdominales, diarrhée souvent hémorragique. Les pertes digestives peuvent se compliquer d'une chute tensionnelle et d'un état de choc avec anurie. Dans les formes suraiguës, la mort survient rapidement sans que d'autres symptômes puissent apparaître. Dans les formes moins importantes, on peut noter en plus une encéphalopathie parfois convulsive, des troubles cardiovasculaires (insuffisance circulatoire par défaillance cardiaque et par pertes liquidiennes), une hépatonéphrite et des anomalies de la coagulation. Dans les suites de ces intoxications, il se produit une dépilation et une alopécie associée à une polynévrite. Dans les formes les moins intenses, on peut noter une atteinte hépatique, rénale, une polynévrite et des troubles cutanés (mélanose, hyperpigmentation). Après inhalation, les sujets présentent une irritation du tractus respiratoire (nez, trachée, bronches) qui se traduit par une toux, une dyspnée et des douleurs thoraciques. Une irritation des conjonctives est également notée. Après exposition cutanée, des intoxications subaiguës peuvent survenir : elles se manifestent essentiellement par des signes neurologiques.(121,122)

3.5.4 Toxicité chronique :

De nombreux systèmes de l'organisme sont affectés par une exposition chronique à l'As inorganique. Certains de ces systèmes et leurs effets toxiques associés à une exposition chronique à l'As sont énumérés dans le tableau VIII. L'une des caractéristiques de la toxicité chronique chez l'homme due à une exposition orale à l'As sont les lésions cutanées, qui se caractérisent par une hyperpigmentation et une hyperkératose. Au Taïwan, la maladie du pied noir (figure 13), une maladie vaso-occlusive qui conduit à la gangrène des extrémités, observée chez des individus exposés de façon chronique à l'As présent dans leur eau de boisson. (121)



Figure 12: Maladie du pied noir lésions cutanées dues à une exposition chronique à l'As présent dans l'eau de boisson (123).

Tableau VII: Effets observés chez l'homme et les animaux de laboratoire après exposition chronique à l'arsenic (121).

Système	Effet
Peau	Lésions cutanées
Cardiovasculaire	Maladie du pied noir
Nerveux	Neuropathie périphérique
Hépatique	Hépatomégalie, cirrhose, altération du métabolisme de l'hème.
Hématologique	Dépression de la moelle osseuse
Endocrinien	Diabète
Rénal	Dégénérescence des tubules proximaux, nécrose papillaire et corticale.

3.5.5 Cancérogénicité :

L'As et ses composés inorganiques sont classés cancérogènes avérés pour l'homme par le CIRC (groupe 1) depuis 1980. Cette cancérogénicité est due à la formation d'espèces

réactives de l'oxygène qui favorisent la mutagénèse. Des études épidémiologiques ont montré que l'exposition chronique à l'As par inhalation est à l'origine des cancers bronchiques primitifs. Alors que l'exposition chronique par ingestion d'eau contaminée est à l'origine de cancers du poumon, de la peau et de la vessie. D'autres études suggèrent l'existence d'une association entre l'exposition à l'As dans l'eau de boisson et le développement de cancers de la prostate, du foie et du rein, mais les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure définitivement sur ces associations (124).

3.5.6 Effets sur la reproduction :

Une étude effectuée chez des employés exposés à l'As, mais aussi à d'autres toxiques, a mis en évidence des effets tératogène et embryotoxique : augmentation des avortements spontanés ; petits poids à la naissance ; malformations...etc (122).

3.5.7 Traitement :

Le traitement de l'intoxication à l'As comporte l'utilisation de chélateurs, comme le BAL, qui s'administre par voie intramusculaire. Il est également possible de recourir à l'acide dimercaptosuccinique et par voie orale à la pénicillamine (115).

3.5.8 Prévention :

Dans les communautés affectées, la mesure de prévention la plus importante consiste à mettre fin à l'exposition à l'As en les alimentant en eau potable pour la boisson, la préparation des aliments et l'irrigation des cultures. Les mesures à plus long terme imposent de réduire également les expositions professionnelles inhérentes aux procédés industriels. L'éducation et l'engagement des communautés sont des facteurs cruciaux pour garantir le succès des interventions. Les membres des communautés doivent comprendre les risques de l'exposition à de fortes concentrations d'As, les causes de cette exposition, y compris l'absorption dans les cultures (par exemple le riz) à partir des eaux d'irrigation et l'absorption dans les aliments à partir de l'eau de cuisson. Il faut également contrôler dans les populations à haut risque l'apparition des signes précoces d'intoxication, en général des problèmes cutanés (116).

4 MERCURE :

4.1 Caractéristiques physicochimiques:

L'Hg est un ETM présent naturellement dans l'environnement, il existe sous 3 formes: l'Hg métallique (également appelé Hg élémentaire), l'Hg inorganique et l'Hg organique.

L'Hg élémentaire (Hg^0), également appelé Hg colloïdal, argent liquide, argent rapide (quick-silver) et hydrargyre, est un métal blanc argenté, brillant, liquide à température ambiante. Il a une masse moléculaire relative de 200,59, un point de fusion à moins $38,87^\circ\text{C}$, un point d'ébullition de $356,72^\circ\text{C}$ et une densité de $13,534 \text{ g.cm}^{-3}$ à 25°C . L'Hg élémentaire est la forme la plus volatile du Hg. Il a une pression de vapeur de 0,3 Pa à 25°C et se transforme en phase vapeur à des températures ambiantes typiques. Il est relativement insoluble dans l'eau ($56 \mu\text{g/litre}$ à 25°C). Le Hg^0 est soluble dans les lipides et l'acide nitrique, soluble dans le pentane ($2,7 \text{ mg/litre}$), insoluble dans l'acide chlorhydrique et soluble dans l'acide sulfurique à l'ébullition.(125)

L'Hg inorganique existe sous forme de sels de ses formes cationiques bivalentes et monovalentes. Les composés inorganiques les plus utilisés sont : Le chlorure mercurique (HgCl_2) qui a une masse moléculaire relative de 271,52, un point de fusion de 277°C et un point d'ébullition de 302°C . Il se présente sous forme de cristaux, de granules ou de poudre blanches, de cristaux rhombiques ou d'un solide cristallin. Le chlorure mercurique a une pression de vapeur de 0,1 kPa à $136,2^\circ\text{C}$ et une solubilité dans l'eau de $28,6 \text{ g/litre}$, qui passe à 476 g/litre dans l'eau bouillante et dont la solubilité dans l'alcool est de 263 g/litre ; Le chlorure mercureux (Hg_2Cl_2) également nommé calomel, il a une masse moléculaire relative de 472,09 et un point d'ébullition de 384°C , et il sublime à $400\text{-}500^\circ\text{C}$ sans fondre. Il se présente sous forme de poudre blanche lourde, de cristaux rhombiques ou de poudre cristalline. La solubilité du chlorure mercureux est de 2 mg/litre à 25°C . Il est insoluble dans l'alcool et l'éther ; Le sulfure mercurique (HgS) dont la masse moléculaire relative est de 232,68, il se présente sous forme de poudre amorphe lourde, de cristaux cubiques noirs ou de poudre, de morceaux ou de cristaux hexagonaux rouges. Le sulfure mercurique passe du rouge au noir à 386°C . Le HgS noir se sublime à 446°C , et le HgS rouge, également connu sous le nom de vermillon et de cinabre artificiel, à 583°C . Le sulfure mercurique noir est insoluble dans l'eau, l'alcool et les acides minéraux dilués. Le sulfure de Hg rouge est

insoluble dans l'eau, mais se dissout dans l'eau régale (avec séparation du soufre) et dans l'acide iodhydrique chaud (avec dégagement de sulfure d'hydrogène) ; L'acétate mercurique ($\text{HgC}_4\text{H}_6\text{O}_4$), également connu sous le nom d'acide acétique, de sel de mercure (2+) et d'acétate de mercure (II), a une masse moléculaire relative est de 318,70. Il est de couleur blanche et se présente soit sous forme de cristaux, soit sous forme de poudre cristalline. Il est soluble dans l'eau (250 g/litre à 10 °C ; 1000 g/litre à 100 °C) et dans l'alcool ou l'acide acétique.(125)

Les composés organiques du Hg également appelés organomercuriels se forment lorsque le Hg se combine au carbone. On retrouve plusieurs composés organiques du Hg comme le phénylmercure autrefois employé dans certains produits commerciaux ou le diméthylmercure utilisé comme norme de référence pour certains tests chimiques , cependant le composé organique du Hg le plus courant dans l'environnement est le méthylmercure (MeHg) également nommé monométhylmercure (126).

4.2 Usages et sources d'exposition:

En industrie chimique l'Hg est utilisé pour la fabrication de tubes fluorescents, thermomètres, procédés d'électrolyse pour la fabrication de chlore, soude et eau de javel grâce à une cathode mobile en mercure (figure 14), et procédés de catalyse dans l'industrie des matières plastiques (contamination de la baie de Minamata). En agriculture : on utilise les propriétés fongicides des composés organomercuriels dans le traitement des semences. L'usage de ces produits a diminué depuis les intoxications collectives en Iraq en 1956, 1960 et 1972 par du pain fait à partir de graines de semence traitées. L'Hg est également utilisé dans les peintures et en tant que fongicides contre les moisissures des pulpes de cellulose et de pâte à papier. En industrie pharmaceutique, on retrouve quelques antiseptiques mercurochromes, des crèmes dépigmentantes à base de biodure de Hg pour blanchir la peau ainsi que les amalgames Hg-Ag ou Hg-Sn en dentisterie (127).

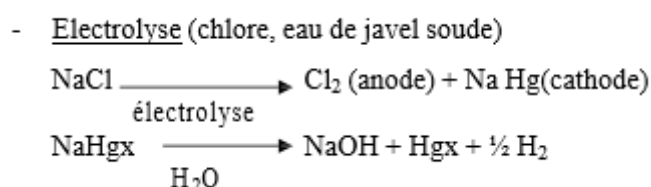


Figure 13: Réaction d'électrolyse pour fabrication de chlore , eau de javel et soude (127).

L'apport d'Hg est principalement alimentaire par consommation de poissons, en moyenne 2 à 20 µg/j avec des variations interindividuelles. Les vapeurs d'Hg et le relargage d'Hg métal et d'Hg inorganique par les amalgames dentaires représentent une source d'exposition jugée comme relativement faible, généralement inférieure à 5 µg/j pour l'Hg inorganique. Dans l'air ambiant, l'Hg se trouve principalement sous forme élémentaire et résulte de l'émission du métal à partir des sources anthropiques, mais aussi industrielles. Le MeHg présent dans l'environnement résulte de la méthylation de l'Hg inorganique. L'Hg provenant principalement de sources de combustion, telles que des centrales électriques au charbon et des incinérateurs d'ordures, se dépose dans des lacs et cours d'eau où il est transformé en MeHg par des bactéries sédimentaires. Ce dernier possède la capacité de s'accumuler dans les organismes (bioaccumulation) et de se concentrer tout au long des chaînes alimentaires (bioamplification), en particulier dans la chaîne alimentaire aquatique : les poissons (surtout les truites, brochets et perches d'eau douce), et mammifères marins prédateurs (requins, grands thons et espadons d'eau de mer). Plus un poisson se situe à un niveau élevé de la chaîne alimentaire, plus il a tendance à avoir un taux élevé d'Hg. La consommation de poissons et de mammifères marins contaminés représente la principale source d'exposition humaine au MeHg, notamment chez les populations dont l'alimentation repose largement sur ce type de nourriture. La concentration d'Hg présent dans les poissons varie selon l'espèce entre 0,05 et 1,4 mg/kg. (84)

4.3 Toxicocinétique :

Mercure élémentaire :

A l'état de vapeur, l'Hg est résorbé à 80% dans les poumons après inhalation. En revanche, l'absorption digestive est très faible (moins de 0,01%). Dans le sang, l'Hg est lié aux GR, environ 30% est fixé aux protéines plasmatiques. La distribution tissulaire concerne le rein (50 à 90% de la charge corporelle), le foie et le cerveau, siège d'un stockage prolongé (demi-vie de plusieurs années). L'Hg élémentaire passe facilement la barrière placentaire. Dans la cellule, l'Hg est rapidement oxydé par les catalases en ion mercurique (Hg^{2+}). Celui-ci est la forme active et possède une forte affinité pour les groupements thiols des protéines. L'ion mercurique est en grande partie lié à une protéine, la métallothionéine (forme de stockage),

dont la synthèse est induite par l'Hg lui-même. L'élimination de la fraction non accumulée est lente (demi-vie de 6 à 10 semaines), urinaire et intestinale (128).

Composés inorganiques du mercure :

La pénétration des sels mercurieux (Hg^+) et mercurique (Hg^{2+}) est possible par toutes les voies: respiratoire par inhalation de poussières ou aérosols (absorption d'environ 45% de la dose inhalée), digestive par déglutition de microparticules inhalées (5 à 10% de la dose ingérée ; plus importante chez les jeunes enfants) et percutanée. L'Hg inorganique est lié pour 75% aux protéines plasmatiques, il est peu diffusible : la distribution tissulaire prédomine au niveau du rein, la fixation cérébrale est peu importante. L'élimination est urinaire et intestinale. (128)

Composés organiques du mercure :

La pénétration dans l'organisme est possible par toutes les voies : orale (absorption portant sur 90% de la dose ingérée pour les dérivés alkylés (ex : méthylmercure, éthylmercure...) à chaîne courte, respiratoire et percutanée. Dans le sang les dérivés organiques sont essentiellement liés aux GR. La distribution des dérivés alkylés prédomine au niveau du cerveau, siège d'un stockage. Le méthylmercure passe les barrières hémato-encéphalique et placentaires. Les dérivés alkylés sont très lentement métabolisés, par désalkylation. L'élimination est principalement biliaire, avec cycle entéro-hépatique, la demi-vie est voisine de 2 mois. Les dérivés arylés (ex : diphenylmercure...) et alkoxyalkylés (ex. : chlorure et silicate de méthoxyéthylmercure) sont partiellement hydrolysés en Hg inorganique, éliminé par voies urinaire et intestinale ; leur demi-vie est nettement plus courte. Tous les dérivés organiques ont une excrétion lactée importante (128).

4.4 Intoxication au mercure :

4.4.1 Histoire :

Depuis l'Antiquité, l'Hg est réputé pour sa toxicité. Dans les années 1500 il était utilisé en thérapeutique pour le traitement de la syphilis et de la constipation (129). On a constaté auparavant que les personnes qui travaillaient avec du Hg, dans les mines par exemple, présentait plusieurs problèmes de santé. D'autres métiers qui exposaient les gens à l'Hg étaient les miroitiers et les chapeliers (personnes qui fabriquaient des chapeaux). Les

problèmes liés à cette dernière profession resteront à jamais gravés dans la mémoire de l'un des personnages centraux du roman *Alice au pays des merveilles* de Lewis Carroll, le chapelier fou. Les chapeaux étaient fabriqués en feutre, qui est un textile non tissé de poils d'animaux. La laine s'imbrique naturellement grâce à la texture de la surface des poils de lapin et de castor, mais les poils doivent être rendus artificiellement rugueux. Ce processus était généralement réalisé avec de l'acide nitrique (HNO₃). On a découvert que si l'on ajoutait de l'Hg à l'acide nitrique, on obtenait un feutre de meilleure qualité. Malheureusement, lorsque le feutre était séché, une fine poussière contenant De l'Hg se formait. Les chapeliers qui façonnaient le feutre inhalaient de grandes quantités de cette poussière et souffraient de salivation excessive, d'une timidité excessive, de tremblements des membres, connus sous le nom de tremblements du chapelier. La folie observée est à l'origine de l'expression "fou comme un chapelier" « *mad hatter* » en anglais (129).

L'Hg a été longtemps responsable de plusieurs catastrophes écologiques l'intoxication entre 1953 et 1956 de villageois de la Baie de Minamata au Japon. Elle faisait suite à la consommation de poissons et coquillages contaminés par le MeHg formé à partir du sulfate mercurique rejeté par une usine de production d'acétaldéhyde. L'apport quotidien en Hg total par les poissons frais consommés a été estimé entre 2 et 5 mg pendant plusieurs mois, voire plusieurs années (84). Les animaux puis les habitants de la baie de Minamata ont présenté des signes cliniques neurologiques : ataxie (trouble de la coordination des mouvements), difficultés d'élocution, troubles visuels et auditifs, convulsions, voire coma convulsif pouvant mener à la mort. L'ensemble de ces symptômes sont appelés « maladie de Minamata » Le traitement de ce syndrome étant limité, celui-ci peut laisser des séquelles neurologiques importantes telles que de multiples paralysies motrices et des retards mentaux. A l'époque, les seuls individus qui n'ont pas contracté de tels symptômes étaient les femmes enceintes, protégées par leurs enfants à naître qui eux, une fois mis au monde, ont présenté des troubles importants. Rapidement, les médecins ont identifié ce syndrome comme étant celui d'un hydrargyrisme, c'est-à-dire d'une intoxication au Hg Au début des années 2000, le gouvernement japonais annonce ainsi que sur les 2265 victimes de cette intoxication, 1784 auraient trouvé la mort. Les conséquences humaines, économiques et sociales de ce drame sont telles qu'une *Convention de Minamata* visant à réduire les émissions mondiales d'Hg est

adoptée à Genève en janvier 2013 (130). Le même scénario s'est produit à Niigata le long du fleuve Agano en 1964-1965 (84). Un autre grand désastre a eut lieu en Irak, à l'automne de 1971, quand la contamination de grains utilisés pour l'alimentation par un fongicide à base de méthylmercure provoqua un empoisonnement massif de la population. Plus de 6 000 personnes furent hospitalisées et au moins 450 d'entre elles décédèrent (131). Actuellement, le méthylmercure est considéré comme étant un risque environnemental mondial.

4.4.2 Mécanisme de toxicité:

L'ion mercurique se combine aux groupements SH et, par conséquent, interfère avec l'activité de nombreuses enzymes et coenzymes contenant ce groupement : comme le Pb, l'Hg inhibe l'acide δ-amino-lévulinique-déshydratase et interfère avec la voie de synthèse de l'hème. Dans les cellules nerveuses, l'Hg inhibe la synthèse des protéines. Il a été démontré l'action catalytique du méthylmercure sur un phospholipide membranaire entraînant la lyse membranaire. De même, le méthylmercure exerce une action antimitotique en inhibant la polymérisation des microtubules et en interférant avec la formation du fuseau au cours de la mitose (132).

4.4.3 Intoxication aiguë :

Elle est exceptionnelle dans l'industrie et peut être provoquée par :

4.4.3.1 Inhalation de vapeurs de mercure :

A fortes concentrations atmosphériques de 1 à 3 mg/m³ cela peut survenir de façon accidentelle dans les espaces mal ventilés, lors de l'extraction du métal de son minerai ou le chauffage d'alliages à base de mercure (amalgame or-mercure). Les troubles concernent :

L'appareil respiratoire : ils peuvent se traduire par une simple irritation trachéo-bronchique avec toux et dyspnée, accompagnée d'une hyperthermie et de frissons. Cependant, à concentration plus élevée, on peut observer une pneumopathie chimique (pneumopathie mercurique) avec toux, dyspnée et oppression thoracique. Ces symptômes surviennent quelques heures après l'exposition et évoluent vers un OPA lésionnel (œdème alvéolaire et infiltration interstitielle) dont l'évolution peut être favorable ou, dans les formes majeures, aboutir à un syndrome de détresse respiratoire aiguë et à la constitution d'une fibrose voir au décès.

D'autres appareils, plus rarement, avec manifestations digestives : hypersialorrhée, goût métallique, stomatite, douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, atteinte hépatique (cytolyse), lésions cutanéomuqueuses (érythème prurigineux scarlatiniforme), atteinte neurologique pouvant persister quelques temps après l'intoxication (céphalées, tremblements, perturbations sensorielles, motrices et cognitives, troubles de la personnalité, confusion et, quelquefois, coma convulsif) ainsi qu'une atteinte tubulaire rénale modérée. (133)

4.4.3.2 Ingestion accidentelle de sels mercuriques et de composés organiques :

Cela est rare et entraîne une atteinte digestive avec goût métallique dans la bouche, brûlures bucco-pharyngées et œsogastriques puis douleurs abdominales avec vomissements et diarrhées sanglantes traduisant une gastro-entérite ulcéro-hémorragique due à l'action directe du produit et se complétant par des signes généraux sévères en particulier signes de déshydratation pouvant entraîner la mort par collapsus. Elle entraîne également une atteinte rénale avec dégénérescence voire nécrose des tubes contournés proximaux évoluant vers une insuffisance rénale aiguë aboutissant au décès en quelques jours. De nombreux cas d'empoisonnement, suite à une ingestion de pains préparés accidentellement avec des graines de céréales destinées à des semences et traitées par des organomercuriels ont eu lieu en Irak (1956, 1960, 1972), au Pakistan (1961) et au Guatemala (1963, 1964, 1965). (133)

4.4.3.3 Voie parentérale et contact cutané :

L'injection sous-cutanée volontaire ou accidentelle d'Hg entraîne des lésions locales inflammatoires. Les risques d'intoxication systémique sont rares. En cas de passage intraveineux, le métal peut se répandre dans l'organisme et causer des lésions nécrotiques. Le principal risque est constitué par l'embolisation pulmonaire qui peut être fatale ; Le fulminate d'Hg peut provoquer une dermatite avec un érythème, un prurit, des réactions pustuleuses et ulcéreuses. L'Hg métal et ses sels peuvent être responsables d'allergie cutanée. Les composés organiques sont responsables de lésions caustiques de type d'érythème et de brûlures. (133)

4.4.4 Intoxication chronique :

Il s'agit de la forme la plus fréquente en pathologie professionnelle et elle est le plus souvent due à une exposition prolongée à des vapeurs d'Hg et / ou à des poussières de dérivés mercuriels.

4.4.4.1 Vapeurs de mercure et dérivés minéraux :

Une exposition prolongée à des vapeurs d'Hg et / ou à des dérivés minéraux entraîne des manifestations diverses regroupées sous la dénomination d'hydrargyrisme.

Atteinte du système nerveux central : dont le tremblement dit mercuriel, est le signe essentiel. Une encéphalopathie d'installation insidieuse se développe avec troubles du comportement de type hyperexcitabilité avec irritation, hyperactivité mentale, insomnie, rêves. Ou, au contraire, de type dépressif, avec asthénie, anxiété, angoisse, troubles de la mémoire, difficultés de concentration, diminution de la libido. Une atteinte cérébelleuse à type d'ataxie associée à un tremblement dit mercuriel peut être observée. C'est un tremblement intentionnel qui débute généralement au niveau de la face, c'est-à-dire lèvres (commissures labiales, langue), paupières puis qui s'étend aux membres supérieurs, doigts, entraînant une modification particulière de l'écriture.

Atteinte du système nerveux périphérique : Des polynévrites sensitivomotrices ont été décrites, souvent infra cliniques, se traduisant par une diminution de la vitesse de conduction de certains nerfs à l'EMG.

Atteinte rénale : Cette atteinte rénale serait plus fréquente avec les composés minéraux, sous forme d'une glomérulonéphrite extra membraneuse généralement réversible à l'arrêt de l'exposition. Elle consiste en une simple protéinurie isolée avec possibilité d'évolution vers un syndrome néphrotique, l'atteinte tubulaire étant d'origine toxique alors que l'atteinte glomérulaire résulterait d'un processus immunologique.

Atteinte cutanée : Elle se traduit par une dermatose eczématiforme de contact et / ou aéroportée et une dermatose allergique.

Atteinte digestive : Elle comporte des troubles à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhées (moins intenses par rapport à l'intoxication aiguë). Une gingivostomatite liée à l'élimination salivaire du métal et favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire : goût métallique dans la bouche, hyper sialorrhée avec haleine fétide, tuméfaction de l'ensemble des muqueuses buccales et gingivales avec apparition d'ulcérations douloureuses et saignantes ainsi qu'une parodontolyse avec déchaussement dentaire.

Atteinte oculaire : Une atteinte oculaire est observée avec des opacités ponctiformes disséminées dans le cristallin ainsi que des dépôts brunâtres au niveau de la capsule antérieure du cristallin.

Atteinte du système immunitaire : Il est décrit une interférence avec le système immunitaire dont les conséquences demandent à être précisées. (133)

4.4.4.2 Dérivés organiques :

Si dans l'industrie, les voies pulmonaire et cutanée constituent les voies d'absorption les plus fréquentes (en raison respectivement d'une grande volatilité et d'une bonne liposolubilité), des épisodes extra-professionnels d'intoxication massive ont pu résulter de l'ingestion d'aliments contaminés par ces dérivés et en particulier le diméthylmercure.

La cause de la « Maladie de Minamata » survenue dans une communauté de pêcheurs située dans la baie de Minamata au Japon fut finalement attribuée à la consommation de poissons contaminés par le méthylmercure suite au déversement dans la baie des déchets d'une usine utilisant du dichlorure et du sulfate de mercure. Le méthylmercure peut contaminer la chaîne alimentaire selon le processus suivant : dans les conditions anaérobiques existant au fond des rivières et des lacs, le mercure inorganique est transformé en méthylmercure par l'action de micro-organismes.

Les alkyl-mercures se fixent de manière sélective sur le système nerveux entraînant une encéphalopathie de gravité variable. Les symptômes apparaissent progressivement après plusieurs semaines de latence. Le début est marqué par un désintérêt, une apathie, une asthénie, des paresthésies des doigts et des lèvres lorsque les concentrations sanguines en méthylmercure atteignent 20 µg/100 ml. Il s'installe alors une ataxie cérébelleuse avec dysarthrie, tremblements, mouvements anormaux de type choréiforme et athétosique. Une atteinte sensorielle est fréquente avec diminution de l'acuité visuelle et rétrécissement visuelle entraînant une vision tunnelaire, avec surdité. Des troubles comportementaux avec dysphonie, indifférence totale, complètent le tableau. Celui-ci aboutit à une grabatisation du patient puis au décès. (133)

4.4.5 Tératogénéicité et effets sur la reproduction :

Une augmentation de l'incidence des avortements spontanés a été signalée chez des femmes exposées à des vapeurs d'Hg. Des anomalies du cycle menstruel et une baisse de la fécondité ont été constatées. Des cas d'oligospermie et de stérilité ont été observés chez des travailleurs exposés à l'oxyde mercurique dans une fabrique des batteries. Le méthylmercure est tératogène et traverse le placenta. Les enfants nés de mères consommant du poisson contenant du méthylmercure pendant leur grossesse à Minamata présentaient de graves lésions neurologiques irréversibles (133).

4.4.6 Cancérogénicité et effets mutagènes :

Le mercure métallique et les composés minéraux sont classés 3 et le méthylmercure 2B par le C.I.R.C. Un nombre anormalement élevé d'aberrations chromosomiques a été observé chez des travailleurs professionnellement exposés au mercure. (133)

4.4.7 Traitement :

Le traitement initial aux urgences consiste à éloigner le patient de l'exposition et à le décontaminer. Une fois que le patient et le service sont à l'abri de l'exposition, les mesures de soutien doivent commencer, y compris l'oxygène et les fluides intraveineux. Toutes les complications de la toxicité doivent être surveillées et prises en charge telles que la détresse respiratoire, les saignements gastro-intestinaux, l'insuffisance rénale et la perforation

intestinale. La décontamination gastro-intestinale doit être tentée si possible, bien qu'il existe des risques de perforation.

Le charbon, qui n'est pas très efficace pour fixer les métaux, doit être utilisé, en plus de l'irrigation de l'intestin entier, même si son efficacité est minime. La chélation doit être initiée tôt dans les cas d'exposition à l'Hg car elle peut diminuer les effets toxiques. Le mercure inorganique et l'Hg élémentaire peuvent être traités par un traitement initial au dimercaprol intramusculaire, suivi d'un succimer oral. Le schéma posologique du dimercaprol commence par 5 mg/kg par dose toutes les 4 heures pendant 48 heures, suivi de 2,5 mg/kg par dose toutes les 6 heures pendant 48 heures, puis de 2,5 mg/kg par dose toutes les 12 heures pendant 7 jours. Le succimer oral suit ce traitement à une dose de 10 mg/kg par dose par voie orale 3 fois par jour pendant 5 jours puis 2 fois par jour pendant 14 jours. Les expositions organiques ne doivent pas être traitées par le dimercaprol car il est prouvé qu'il peut exacerber la toxicité neurologique. Dans ces cas, le seul succimer doit être administré. Il est controversé de savoir si la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse est bénéfique en raison du haut degré de liaison et de distribution des protéines ; bien que la dialyse puisse être nécessaire en raison d'une atteinte rénale. En outre, les transfusions d'échange doivent être tentées, mais il n'existe aucune preuve de l'amélioration des résultats (134).

4.4.8 Prévention :

Les états membres de l'Organisation de coopération et développement économiques ont interdit l'utilisation de composés organomercuriels pour l'enrobage de peintures et la fabrication des peintures. En France, l'obligation de récupérer les déchets d'amalgames dentaires issus des cabinets dentaires et l'interdiction de commercialisation de thermomètres à Hg vise à réduire l'utilisation et le rejet d'Hg dans l'environnement. Par ailleurs, des mesures techniques permettant la décontamination d'une zone de travail ou d'un ancien site pollué peuvent être mises en œuvre afin de prévenir la contamination dans le temps : récupération du mercure répandu, transformation en composés non volatils, etc.

En milieu professionnel, la conception adaptée des locaux permet de limiter l'exposition aux vapeurs de mercure et la diffusion environnementale secondaire : limitation de la température des locaux à 18–20 °C, dispositifs d'aspiration à la source d'émission des vapeurs de

mercure permettant de les piéger, ventilation permanente avec évacuation au sol, épuration des eaux usées et interdiction de rejet aux égouts des déchets contenant du mercure. L'hygiène des salariés et le port d'équipement de protection (vêtement de travail, gants et bottes) permettent de limiter le risque d'exposition.(84)

PARTIE 2 :
PROFIL MÉTALLIQUE.

1 INTRODUCTION :

Au cours de ces dernières années, l'homme est sujet à une importante exposition aux métaux et métalloïdes à cause de l'augmentation de l'activité industrielle, l'émergence des nouvelles technologies comme celles des nanoparticules ou encore la pollution naturelle de l'environnement par les métaux présents à l'état de traces (volcanisme, combustion des matières fossiles, altération des minéraux primaires). C'est pourquoi, l'analyse des ETM est essentielle pour rechercher une surcharge ou une carence en ETM. L'utilisation de la méthode de spectrométrie par plasma à couplage inductif avec détecteur de masse (ICP-MS) permet d'effectuer des dosages multiélémentaires d'une trentaine d'éléments du tableau de Mendeleïev dans du sang total, du plasma, des urines, des cheveux ou des ongles, voire des biopsies. Elle a permis ainsi, d'ouvrir de nouvelles perspectives d'exploration des métaux en biologie clinique et en toxicologie ; et de développer le nouveau concept médical du profil métallique.

2 PRINCIPE ET INTERET DU PROFIL METALLIQUE:

Le profil métallique (PM) est un nouveau concept médical conçu par le professeur Jean-Pierre Goullé et son équipe, c'est un bilan des concentrations en métaux et métalloïdes d'un individu. Ce concept a pu être établi grâce à la technique de l'ICP-MS qui permet le dosage simultané d'une trentaine d'éléments métalliques de la table périodique dans le sang, les urines et les phanères des sujets vivants ou décédés. Le PM peut être réalisé dans divers contextes cliniques en vue de rechercher une exposition professionnelle, domestique, environnementale ou criminelle aux éléments les plus toxiques (As, Be, Cd, Cr, Pb, Hg, Ni, Tl) ; des métaux dits essentiels mais présentant une toxicité potentielle (Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Cr, Zn) ; d'une accumulation liée à la thérapeutique (Al, Bi, Ga, Li, Au, Pt, Gd) ; de pathologies variées : agranulocytose (As, Au, Hg) ; granulomatose toxique (Be, Co, Ti, Al, Cu, Ba, Ni, Au) ; neuropathie médicamenteuse (Li, Au) ou toxique (Pb, As, Tl), fibrose systémique néphrogénique (Gd); de sources inhabituelles de métaux : médecines traditionnelles, cosmétiques, contenants à usage alimentaire (Pb, Hg, Cd, Ni) ; d'exposition à des pesticides dont les principes actifs contiennent des sels métalliques (Al, As, Ba, Br, Cu,

Hg, Se) (135). Le PM présente ainsi de nombreux intérêts en biologie clinique et en toxicologie clinique, médico-légale, professionnelle ou environnementale.

2.1 Intérêt du PM en toxicologie :

L'intérêt du PM est majeur en toxicologie médico-légale, professionnelle et environnementale. Il permet de rechercher ou de mettre en évidence une intoxication aux poisons dits « classiques » (As, Tl), aux métaux dits « lourds » (Pb, Hg, Cd), à divers métaux (Al, Co, Ni, Mo, W), à des médicaments (Li, Br, Pt, Al, Bi), à des pesticides (As, Pb, Al, Ba, Hg, Se, Cu, Br), à des bombes fumigènes (Zn, Al), à des halogénures (Br, I), à toute pollution comportant l'un des éléments du panel ou à une noyade en eau de mer (Sr, Br) (136).

Ainsi chez le sujet décédé, l'établissement d'un PM normal est extrêmement important. Il permet de documenter précisément toute exposition à l'un des éléments du profil. Cette étape préalable est d'autant plus importante, qu'après le décès la lyse cellulaire libère de nombreux éléments dans le torrent circulatoire conduisant à un PM différent de celui observé chez le sujet vivant. L'analyse du PM peut apporter des renseignements précieux sur les causes ou les circonstances du décès. C'est pour cela qu'il devrait être réalisé pour tout décès suspect sans cause anatomique à chaque fois que l'analyse toxicologique est négative (136). Les applications en toxicologie médico-légale sont nombreuses par exemple le cas d'une noyade vitale dans l'eau de mer : durant la noyade d'un sujet vivant, lorsque l'eau pénètre dans les poumons et avant que le sujet ne décède, des échanges ont lieu dans les alvéoles pulmonaires, entre le sang et l'eau de mer. Cela produit une hémodilution qui peut être concrétisée par une diminution de l'hémoglobine du sang provenant des poumons prélevé au niveau de l'oreillette gauche. Le dosage de certains ETM, comme le strontium, présent en faible concentration dans le sang ($N < 43 \mu\text{g/l}$ — 95e percentile), mais dont la teneur est massive dans l'eau de mer ($7\ 000 \mu\text{g/l}$ à $8\ 000 \mu\text{g/l}$), s'avère extrêmement précieux comme le montre le (tableau IX). Nous constatons que le sang provenant des poumons s'est considérablement chargé en strontium, preuve que le sujet était vivant lorsqu'il est tombé à l'eau. (137); et le cas du double empoisonnement criminel à l'arsenic : une femme de 65 ans décède après une courte hospitalisation. L'hypothèse évoquée est celle d'un choc septique. L'exploration biologique réalisée s'avère négative. L'analyse toxicologique de routine des prélèvements, comprenant des recherches par immunoanalyse, par chromatographie en phase gazeuse couplée à une

détection par espace de tête, par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse et par chromatographie en phase liquide couplée à une barrette de diodes, est négative. Le dosage des métaux et métalloïdes révèle une concentration sanguine en arsenic minéral de 41,1 mg/l. On admet que des valeurs sanguines de l'ordre de 1 mg/l sont susceptibles d'avoir une conséquence mortelle. Son époux est décédé de manière inexplicable il y a quelques mois. L'analyse toxicologique confirme le double empoisonnement criminel à l'arsenic. L'analyse des cheveux (tableau X) montre que la femme a été empoisonnée récemment, alors que l'époux était visé par l'assassin depuis de nombreux mois (137).

Tableau IX: Strontium et noyade vitale en eau de mer

Sang total		Sr (µg/l)	Hb (g% ml)
Témoins		16 (9-43)	----
Victime	Oreillette droite	60	23,7
	Oreillette gauche	192	20,3
	Aorte	103	----

Tableau VIII: Datation d'un double empoisonnement criminel à l'arsenic

As dans les cheveux (ng/mg)---- N = 0,1 – 1,0 ng/mg		
	Epouse	Epoux
2 cm (extrémité)		13,4
2 cm	1,3	13,0
2 cm		18,1
1 cm	1,0	21,4
1 cm		27,6
1 cm	6,5	43,3
1 cm		142,9
1 cm (racine)	108,7	293,6

L'intérêt du PM des phanères est également illustré par une observation familiale d'exposition au plomb liée à des opérations d'élimination de peintures anciennes sur des portes et des fenêtres à l'aide d'un décapeur thermique, dans un espace pourtant ventilé (Tableau XI). Contre toute attente, l'analyse des ongles du fils de sept ans, qui n'était pas censé avoir été exposé, a révélé à distance du décapage une teneur très élevée en plomb. Le dosage sanguin (95 µg/l), bien que réalisé plusieurs mois après ces opérations, a confirmé la contamination.

Un prélèvement plus précoce aurait vraisemblablement imposé la déclaration obligatoire de saturnisme chez l'enfant qui est obligatoire à partir de 100 µg/l.(135)

Tableau X: Dosage du plomb dans un cas d'exposition familiale d'origine domestique à ce métal (135).

Sexe (âge)	Date	Ongles (n<3,7µg/g)	Cheveux (n<4,6µg/g)	Plombémie (n adulte <63µg/L)
F (43 ans)	12/04/06			226
	01/02/07	Main 33,8		
	01/03/07			82
	12/05/07	Main 5,1 Pied 4,5		
M (41 ans)	15/05/06			191
	12/04/07		45,1	
M (7 ans)	01/02/07	Main 185		
	01/03/07			95
	11/04/07			81
	02/05/07	Main 20,4		

Chez un marin russe de passage au Havre, victime d'une intoxication par le plomb, la notion de PM prend toute sa signification. Il révèle de manière tout à fait inattendue, non seulement une exposition au plomb, mais également à d'autres éléments : nickel, antimoine, thallium (tableau XII). Dans cette observation, l'élévation de l'arsenic urinaire est compatible avec la consommation récente de produits de la mer, en raison de l'absence d'arsenic minéral lors de la spéciation (5).

Tableau XI: Cas de saturnisme révélant un profil d'exposition polymétallique (5).

	Sang total (µg/L)	Urines (µg/g créatinine)
Plomb	686 (N<63)	118,5(N<2,1)
Nickel	5,9 (N<4,2)	31,7 (N<161)
Arsenic	30,4 (N<18,5)	1100 (N<161)
Antimoine	1,56 (N<0,13)	212,5 (N<0,08)
Thallium	0,31 (N<0,04)	2,72 (N<0,84)

2.2 Intérêt du PM en biologie clinique :

La notion de PM se montre d'un grand intérêt en biologie clinique. En effet, à partir du PM sanguin normal diverses situations pathologiques peuvent être mises en évidence chez l'homme tel que l'insuffisance rénale chronique, en réanimation le PM a été comparé en cas de syndrome inflammatoire systémique sévère à celui de malades ne présentant pas de sepsis. Le taux de mortalité chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique est très élevé, raison pour laquelle leur PM a été étudié pour rechercher si certains ETM ne pouvaient contribuer à ce diagnostic péjoratif. Les résultats ont montré tant sur le plasma que sur le sang total des PM complètement différents pour les malades hémodialysés par rapport aux sujets indemnes de toute affection. Une augmentation plasmatique et sanguine du B, de l'As, du Sr, du Mo, du Cd, du Pb ainsi qu'une diminution du Zn, du Se et du Rb ont été observées. Les conséquences d'un certain nombre de ces anomalies restent à préciser. L'étude du PM de ces malades a permis de mettre en évidence des carences en Zn mais surtout en Se, métaux constituants respectifs de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase, enzymes majeures, toutes deux impliquées dans la lutte contre le stress oxydatif. Pour les malades adultes présentant un syndrome inflammatoire systémique sévère, des brûlures étendues, des traumatismes graves et soumis à une réanimation prolongée, les résultats montrent, malgré l'apport d'une supplémentation parentérale (Decan®), que les concentrations sanguines en Se sont extrêmement basses. Plusieurs études récentes tendent à confirmer que la supplémentation en Se, très utile en raison de la carence de cet élément chez ces malades, pourrait réduire de manière significative la mortalité de ces patients (138).

2.3 Autres applications du PM :

2.3.1 Mercure plasmatique et amalgame dentaire :

Une technique spécifique de dosage du Hg plasmatique a été développée dans le cadre des recommandations de l'AFSSAPS concernant le suivi de patients qui s'estiment victimes de troubles qu'ils attribuent à la présence de mercure dans leurs amalgames dentaires (5). A ce jour le dosage de l'Hg plasmatique n'a pas permis de mettre en évidence d'augmentation significative chez ces patients. Il faut rappeler que cet élément se trouve dans le sang sous deux formes principales. L'Hg organique qui reflète surtout l'apport alimentaire, essentiellement sous forme de méthylmercure, réparti inégalement entre les GR (90 %) et le plasma (10 %). L'Hg inorganique ou minéral est quant à lui un meilleur marqueur de l'exposition aux vapeurs du métal ou aux sels minéraux, sa concentration est identique dans les érythrocytes (50 %) et le plasma (50 %). Alors que le dosage de l'Hg dans le sang total est un bon témoin des apports alimentaires, la mesure dans le plasma est un bon reflet de l'exposition au métal non organique. Ainsi, le dosage du mercure plasmatique a été proposé comme marqueur biologique de l'Hg issu des amalgames dentaires. Il augmente en moyenne de 0,02 µg/L par surface d'amalgame (135).

2.3.2 Spéciation de l'arsenic :

La forme chimique d'un ETM joue un rôle fondamental sur sa toxicité, sa biodisponibilité et sa mobilité dans les différents compartiments de l'environnement. L'analyse de spéciation d'un élément permet de différencier ses formes toxiques et non toxiques. Ainsi, l'As minéral, longtemps utilisé comme pesticide, est un puissant toxique sous ses formes trivalentes et pentavalentes (As^{III} et As^{V}), alors que l'As organique provenant de l'alimentation (arsénobétaïne principalement) ne présente pas de toxicité. La séparation par chromatographie liquide préalable à l'analyse par ICP-MS permet de quantifier les espèces de l'As avec une excellente précision. Le couplage d'un chromatographe liquide haute performance à l'ICP-MS (figure 15) permet de séparer les formes organiques non toxiques de l'As provenant de l'alimentation, de ses formes minérales dont la toxicité est redoutable (5).

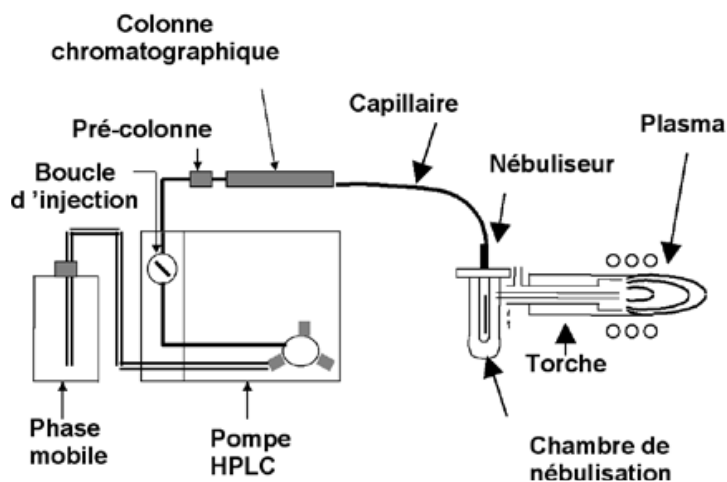


Figure 14: Schéma général du couplage HPLC – ICP-MS (139).

3 PHASE PRE-ANALYTIQUE :

3.1 Matrices et conditions de prélèvements :

3.1.1 Sang et urines :

Les prélèvements sanguins et urinaires constituent la majorité des analyses des ETM pour des raisons de praticabilité, d'intégrité et de standardisation. Pour le prélèvement sanguin, plusieurs précautions sont à prendre pour éviter le risque de contaminations telles que l'utilisation d'Hg et d'antiseptiques mercuriels, de Dakin pour la désinfection cutanée, l'utilisation d'aiguilles métalliques avec une utilisation privilégiée du cathéter en téflon pour le prélèvement et l'utilisation de tubes en plastique dits « spécifiques au dosage des ETM (les tubes en verre ordinaire et le caoutchouc sont à proscrire). Du fait de leur répartition inégale entre le plasma et les GR, les ETM sont dosés dans le sérum, le plasma, le sang total ou les GR. Le Pb et le Cd, à un moindre titre le Zn, sont fixés préférentiellement sur les érythrocytes, la répartition de l'Al étant au contraire essentiellement plasmatique. Le Ni et le Cu se répartissent quant à eux de façon homogène. L'utilisation d'un anticoagulant est exigée dans la majorité des cas, le citrate de sodium présente l'inconvénient d'être complexant, l'héparinate de Li (à l'exception du suivi de la lithiémie), l'EDTA sodique ou les autres héparinates sont à privilégier (140). Pour le sang de cadavre, en raison des difficultés à

obtenir des prélèvements destinés aux examens des métaux, deux types de contenant sont fréquemment utilisés : des flacons ronds en verre ordinaire de 15 ml contenant du fluorure de sodium, classiquement utilisés pour l'alcoolémie et des tubes en polyéthylène téréphtalate (PET) de 4 ml contenant du fluorure de sodium et de l'oxalate de potassium(140).

Pour les urines, on utilise classiquement des flacons en polystyrène transparent munis d'un bouchon à vis en polypropylène. Le recueil des urines est effectué en une seule fois le matin de préférence ou en fin et début de poste en santé au travail. Les résultats sont exprimés par gramme de créatinine. Il est souvent utile de rappeler qu'une mauvaise conservation peut modifier la composition du milieu et donc l'interprétation d'un résultat. La mauvaise conservation de l'Hg dans les urines est décrite depuis longtemps. Sans précaution particulière, près de 100 % de l'Hg disparaît après une conservation à +4 °C pendant 21 jours en flacons en polyéthylène. L'Hg peut être stabilisé dans le prélèvement par acidification nitrique et addition d'un oxydant (dichromate) qui limite la formation de HgO par réduction. De plus les ions $\text{Cr}_2\text{O}_2^{-7}$ très adsorbés sur les parois du contenant empêchent la fixation des ions Hg^{2+} . Pour la plupart des autres métaux dans les urines, l'acidification nitrique suffit à assurer une bonne conservation pendant quelques semaines à +4 °C (140).

3.1.2 Phanères et autres types de matrices :

Les cheveux présentent plusieurs avantages par rapport aux autres prélèvements biologiques, parmi lesquels peuvent être cités les facilités de recueil, de stockage et de conservation. Les concentrations en ETM sont souvent importantes, insensibles aux variations fugaces et il est possible d'obtenir une information rétrospective sur l'imprégnation métallique de l'organisme en raison de la pousse relativement lente des cheveux. En raison des problèmes de contamination par l'air ambiant et par les produits cosmétiques, l'étape de décontamination est primordiale. Actuellement, l'intérêt de cette analyse se retrouve plus en médecine légale, toxicologie aiguë ou dans le cadre de recherches toxicologiques en santé environnementale que dans des études de carences nutritionnelles à l'échelon individuel. De nombreuses procédures de lavage ont été proposées dans la littérature (tableau XIII), elles comprennent l'utilisation d'eau désionisée, de solvants (acétone et tétrachlorure de carbone), détergent non ioniques, détergents ioniques comme le sodium laurylsulfate, des agents chélateurs comme

l'EDTA. Ces méthodes utilisent des phases de rinçage avec de l'eau désionisée, des solutions chaudes, des acides dilués et de l'eau distillée froide ainsi que des bains aux ultrasons et des mélanges de ces différents produits. Il semble que l'utilisation des agents détergents pendant l'étape de lavage réduise les concentrations des éléments d'une façon plus importante que pour les solvants organiques. Cependant, pour les métaux dits « lourds », les étapes de lavage n'ont pas d'influence majeure en raison de leurs liaisons fortes avec les groupes disulfides dans les protéines de la kératine. Ainsi, l'IAEA (*International Atomic Energy Agency*) recommande une procédure de lavage utilisant acétone-eau-eau-acétone. L'utilisation de cette procédure montre qu'il n'y a pas de perte des ETM pendant le lavage à l'acétone. Après cette étape, les cheveux sont habituellement minéralisés avec de l'acide nitrique à 70 °C et une dilution en finale est réalisée (140). L'utilisation d'un mélange acide nitrique et eau oxygénée ou acide nitrique seul en vase clos est plus adaptée pour décomposer la matière organique pour les dosages des métaux et métalloïdes dans les cheveux. Une digestion acide en milieu ouvert n'est pas recommandée pour une analyse en ICP-MS en raison des contaminations par les particules de l'air ambiant et de la perte des éléments volatils. Dans certains cas, le traitement utilise un système comme celui de la méthode micro-ondes avec digestion en milieu acide nitrique (140).

Les ongles sont souvent utilisés pour le suivi des ETM dans le cadre d'expositions professionnelles. Il présente l'avantage d'être moins soumis à la contamination extérieure. Avant l'analyse, les échantillons sont minéralisés en milieu acide, par la méthode assistée par micro-ondes en milieu ouvert ou fermé. Des auteurs ont décrit une décontamination par de l'acétone et de l'eau tiède puis une minéralisation d'un échantillon de 20 mg (minimum 10 mg) par de l'acide nitrique suprapur pendant une heure à 70 °C dans un tube bouché. Après refroidissement, la solution acide est diluée en présence de triton et de butanol pour une analyse multiélémentaire de plusieurs éléments en ICP-MS. Néanmoins, d'autres auteurs décrivent une méthode alternative utilisant une solution alcaline d'hydroxyde de tétraméthyl ammonium (tetramethylammonium hydroxide, TMAH). Les ongles sont constitués par de la kératine et des molécules de cystéine reliées entre elles par des ponts disulfures responsables de la solidité de la structure. Ils sont résistants à l'action des acides mais les ponts disulfures peuvent être cassés par des solutions alcalines fragilisant les ongles. Ainsi, le TMAH peut être

utilisé dans le prétraitement comme méthode alternative à la méthode micro-ondes. Plusieurs études rappellent également que l'analyse des ongles de pieds doit être privilégiée car ils sont moins sensibles à la contamination que les ongles de mains. Cette matrice représente aujourd'hui une matrice intéressante mais il manque cependant encore de matériaux certifiés et de contrôles de qualité (140). Les os, les dents, le liquide céphalorachidien ou encore la salive et la sueur peuvent également servir de matrice à l'analyse des ETM.

3.2 Méthodes de préparation des échantillons :

3.2.1 Minéralisation :

L'analyse des ETM dans les matrices biologiques, par la SAA ou l'ICP nécessite des étapes préliminaires de décomposition de l'échantillon et de transformation en une phase liquide homogène. La méthode de digestion est particulièrement importante pour obtenir des résultats précis et reproductibles. La minéralisation est surtout utilisée pour des échantillons solides, elle permet de limiter ou d'éliminer les interférences liées aux matières organiques et de réaliser en outre une concentration qui améliore la sensibilité des mesures. La minéralisation peut être réalisée par deux voies, la voie sèche et la voie humide acides. Cette dernière est la plus utilisée actuellement car elle est bien adaptée à l'analyse en série. Il est ainsi aisé d'opérer à température contrôlée, simultanément sur de nombreux échantillons placés dans un thermostat. La minéralisation peut entraîner des pertes par volatilisation, absorption, adsorption, ou transformation. Cependant, c'est fréquemment la contamination (réactifs, matériels utilisés, air ambiant...) qui risque de gêner la détermination et oblige l'analyste à évaluer cette contamination par un blanc représentatif (140).

– Dans la digestion par voie sèche, les échantillons solides sont mélangés à différents types de réactifs et chauffés à hautes températures (supérieures à 600 °C). L'acide nitrique ou un autre acide est ensuite ajouté pour permettre l'analyse de l'échantillon. Cette méthode présente les inconvénients de conserver une quantité de particules non dissoutes qui augmente le bruit de fond, et d'entraîner la perte des métaux volatils. Elle reste peu utilisée.

– La digestion par voie humide par solubilisation par l'acide sulfurique (H_2SO_4) ou par les mélanges d'acides nitroperchloriques (HNO_3 , $HClO_4$) en présence d'agents oxydants comme

l'eau oxygénée impose l'utilisation de réactifs de qualité ultra pure (acides minéraux concentrés) afin d'observer des valeurs de blancs aussi faibles que possible.

Ces deux techniques présentent l'inconvénient d'être consommatrices de temps. Ainsi, une nouvelle alternative est actuellement largement utilisée:

– La calcination (minéralisation assistée par micro-ondes) : Les méthodes de digestion par microondes sont classées selon leur mode opérationnel. On décrit le mode «en réacteur ouvert» favorable à la contamination extérieure et à la perte de métaux volatils ou le mode «en réacteur fermé» sous pression plus rapide et plus efficace. La méthode de minéralisation assistée par micro-ondes peut être optimisée en faisant varier quelques paramètres comme le volume, la nature ou la concentration des acides et de l'agent oxydant ou en faisant varier les paramètres physiques des micro-ondes comme la pression, la température ou le temps de chauffage. Cependant, cette méthode n'est pas applicable à de grands nombres d'échantillons car un nombre peu important de réacteurs est placé dans chaque cycle. D'autre part, il est important d'alterner ces cycles avec des cycles de nettoyage indispensables pour éviter la contamination par effet mémoire. On privilégiera pour cette méthode de minéralisation les réacteurs en téflon. On prendra comme exemple celui de l'analyse des cheveux. Après des étapes de lavage primordiales, une minéralisation assistée par méthode micro-ondes est fréquemment décrite dans la littérature. Dans l'étude de Goullé et coll., les cheveux sont introduits dans des réacteurs de minéralisation en téflon (volume <10 ml) puis de l'acide nitrique supra pur (400 µl) et de l'eau oxygénée stabilisée supra pur (200 µl, 10 volumes à 3%) sont ajoutés. La qualité des solvants est essentielle dans cette étape de minéralisation et les réacteurs de minéralisation doivent avoir été préalablement décontaminés. En vase clos, les réacteurs sont placés dans l'étuve à une température pouvant varier entre 80 °C et 110 °C pendant une à deux heures. Les tubes sont ensuite laissés à refroidir pendant au moins deux heures à température ambiante ou placés à -20 °C. Les réacteurs sont ouverts sous hotte pour transférer le minéralisat dans des tubes en polypropylène (10 ml) décontaminés. L'échantillon est ensuite dilué dans de l'eau permutée (140).

Une méthode plus simple, alternative à la technique de minéralisation assistée par micro-ondes par l'utilisation d'une solution alcaline a été récemment décrite, au cours de laquelle le

TMAH est utilisé pour favoriser les coupures hydrolytiques, la méthylation des esters, amides et éthers et les coupures des ponts disulfures présents dans les protéines. Les échantillons biologiques tissulaires (75 mg) sont solubilisés en milieu alcalin (1 ml de TMAH, 50 % v/v) à température ambiante pendant 12h. Une dilution est ensuite réalisée (acide nitrique, triton X-100) et conservée à -20 °C pendant 72h avant l'analyse. Une technique très longue, qui permet d'obtenir de meilleurs résultats en termes de sensibilité avec une amélioration de la limite de détection en comparaison à celles obtenues en technique de minéralisation assistée par micro-ondes pour certains éléments comme l'As (140).

3.2.2 Dilution

Pour l'analyse des ETM dans les matrices biologiques liquides, une simple dilution de l'échantillon est dans la plus part des cas suffisante. Pour le plasma et le sérum, une dilution au 1/5e ou au 1/10e en milieu neutre ou acide (acide nitrique ou sulfurique dilué) est nécessaire pour diminuer la viscosité. La présence de triton assure en général une meilleure homogénéité de la solution. Pour le dosage du Fe dans les urines, l'échantillon peut être introduit directement dans le four graphite en spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET) et une simple dilution du sérum suffit à une analyse en SAA-ET ou en SAA flamme. Il sera préférable cependant de déprotéiniser l'échantillon par de l'HCl à 90 °C ou d'utiliser de l'acide trichloroacétique. Cette méthode permet la rupture des liaisons protéiques, la précipitation des protéines, la réduction de Fe^{III} en Fe^{II} et l'élimination du Cu. Mais elle reste peu utilisée car elle est délicate et difficilement automatisable. Une simple dilution en présence d'un modificateur chimique est également possible pour l'analyse de nombreux métaux en SAA. Le dosage du V par exemple, dans le sang ou dans le plasma, en présence d'un modificateur chimique sans minéralisation préalable par voie directe en SAA-ET, est facilement envisageable. Cependant, cette méthode n'est applicable que dans le cadre d'expositions en santé au travail, et pour des concentrations plus faibles une pré-concentration avec minéralisation ou extraction reste nécessaire (140).

Au contraire, pour le dosage d'autres métaux comme le Cd dans le sang par exemple, une méthode directe sans dé-protéinisation ou sans extraction sera déconseillée même en présence d'un effet Zeeman en SAA-ET. Citons en dernier exemple la technique de spéciation de l'As

qui est réalisée après injection directe d'un volume d'urine de 5 ou 10 μl ou après une simple dilution dans la phase mobile. Ces exemples montrent que ce mode de préparation, bien que très pratique, ne peut pas s'appliquer dans toutes les situations et qu'une procédure de minéralisation lors du traitement de l'échantillon sera indiquée lorsqu'on cherche à optimiser la sensibilité de la méthode de dosage (140).

3.2.3 Chélation-extraction

Une étape d'extraction est nécessaire dans certains cas, comme par exemple pour le dosage en SAA-ET de l'As total « non alimentaire » ou d'intérêt toxicologique dans les urines. L'extraction dans ce cas permet d'isoler les formes organiques et inorganiques d'intérêt toxicologique. C'est une méthode simple et rapide qui consiste en milieu acide en présence d'iodure de potassium à réduire les espèces arséniées sous formes correspondantes de complexes d'iodures d'arsines. Ces dernières sont extraites par le toluène puis reprises en milieux aqueux avant d'être dosées en SAA-ET. Seul l'arsenic minéral et ses métabolites méthylés sont extraits, et l'As alimentaire principalement sous les formes d'arsénobétaïne ou d'arsénocholine est éliminé (140).

4 TECHNIQUES ANALYTIQUES :

La spectroscopie atomique est une technique qui utilise le rayonnement électromagnétique ou le spectre de masse d'un échantillon pour déterminer la composition élémentaire. La longueur d'onde de l'énergie absorbée ou émise par les atomes est caractéristique de chaque élément et peut être utilisée pour l'identification et la quantification des éléments. Les secteurs de l'environnement, de l'alimentation, de la pharmacie, de la pétrochimie, de la chimie/industrie et de la géochimie utilisent tous la spectroscopie atomique pour la détermination des éléments de base sur un large éventail d'échantillons. Il existe trois méthodes d'analyse largement utilisées : l'absorption atomique, l'émission atomique et la spectrométrie de masse. Les techniques les plus courantes aujourd'hui sont la spectroscopie d'absorption atomique à flamme (FAAS), la spectroscopie d'absorption atomique au four graphite (GFAAS), la spectroscopie d'émission optique au plasma à couplage inductif (ICP-OES) et la spectrométrie de masse au plasma à couplage inductif (ICP-MS) (141).

4.1 Spectroscopie d'absorption atomique:

La spectrométrie d'absorption atomique (SAA) (figure 16) utilise l'absorption de la lumière pour déterminer la concentration d'atomes métalliques spécifiques dans un solide ou un liquide en vaporisant l'échantillon dans une flamme ou un four en graphite. Les atomes métalliques libres à l'état fondamental sont excités par une longueur d'onde spécifique de la lumière, la quantité d'énergie absorbée étant proportionnelle au nombre d'atomes de cet élément dans l'échantillon. La différence entre l'absorption de l'échantillon et celle du fond est ensuite mesurée et comparée à l'absorption d'une série de solutions standard (142). La spectrométrie d'absorption atomique est couramment utilisée pour l'analyse des métaux à l'état de traces dans un large éventail d'échantillons dans les secteurs des sciences de l'environnement, de l'alimentation et des boissons, de la chimie et de la pharmacie, pour la surveillance des impuretés ou de la contamination et le contrôle de la qualité, ainsi que pour l'évaluation rapide des matières premières. Elle est également utilisée dans un cadre clinique pour l'analyse des fluides biologiques, tels que le sang et l'urine (142).

Spectroscopie d'absorption atomique à flamme :

La FAAS est couramment utilisée pour déterminer la concentration de métaux en solution dans les gammes de parties par million (ppm) ou parties par milliard (ppb). Les ions

métalliques sont nébulisés sous forme d'un fin jet dans une flamme à haute température où ils sont réduits à leurs atomes qui absorbent sélectivement la lumière d'une lampe à cathode creuse spécifique à l'élément (142).

Spectroscopie d'absorption atomique en four graphite :

La GFAAS est une méthode plus sensible, généralement utilisée pour la détection de très faibles concentrations de métaux (>1 ppb) dans des échantillons de faible volume. Un tube de carbone étroit est utilisé pour atomiser l'échantillon au lieu d'une flamme, ce qui améliore la sensibilité et la limite de détection par l'absence de bruit spectral de la flamme et garantit que beaucoup plus de l'échantillon est atomisé (142).

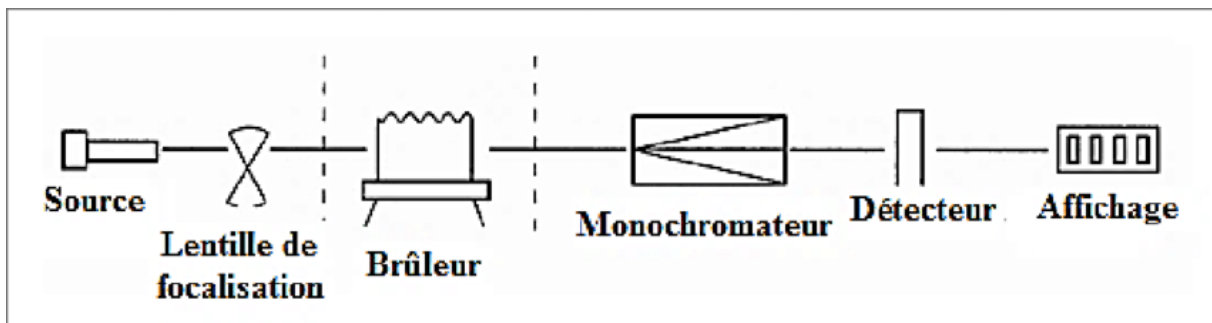


Figure 15: Principe de fonctionnement de la SAA.(143)

4.2 Spectroscopie d'émission atomique :

La spectroscopie d'émission atomique (AES), se basent sur le fait qu'une fois qu'un atome d'un élément spécifié est excité (comme dans l'absorption atomique), il émet de la lumière dans un schéma caractéristique de longueurs d'onde (un spectre d'émission) lorsqu'il retourne à l'état fondamental. La flamme n'est pas une source d'excitation idéale pour l'émission atomique. Des sources plus chaudes sont donc utilisées (144).

Spectroscopie d'émission atomique à plasma micro-ondes (MP-AES) :

Un plasma d'azote est utilisé pour desolvater, atomiser et exciter les atomes dans l'échantillon liquide qui a été nébulisé dedans. Le plasma d'azote est considérablement plus chaud (jusqu'à 5000 °K) que la flamme air-acétylène utilisée dans l'AA. L'émission atomique est assez forte pour la plupart des éléments, il en résulte une capacité de détection améliorée et une plus large gamme dynamique linéaire comparé à l'absorption atomique pour la plupart des éléments.

L'intensité de la lumière émise est mesurée en utilisant la détection optique aux longueurs d'onde caractéristiques des éléments d'intérêt (144).

Spectroscopie d'émission optique à plasma induit (ICP-OES) :

Un plasma d'argon induit (figure 17,18) (plus chaud que le plasma d'azote du MP, jusqu'à 10000 °K) est utilisé pour desolvater, atomiser et exciter les atomes dans l'échantillon liquide qui a été nébulisé dedans. L'intensité de la lumière émise est mesurée en utilisant la détection optique aux longueurs d'onde caractéristiques des éléments d'intérêt. L'ICP-OES est capable de mesurer l'émission atomique et ionique afin que plus de longueurs d'onde soient contrôlées. Ces mesures peuvent être comparées à un étalon pour quantifier la concentration des éléments dans l'échantillon (144).

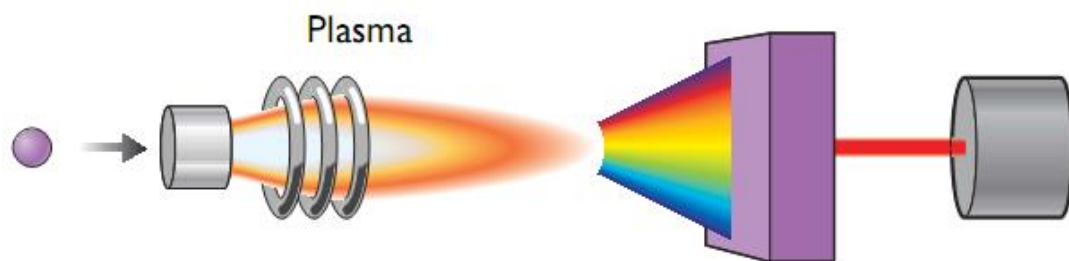


Figure 16: Schéma du principe de l'ICP (Inductively Coupled Plasma) (145).

Le plasma (torche à plasma), système d'atomisation et d'excitation, est un gaz d'argon ionisé mais électriquement neutre produit par induction haute fréquence (145).

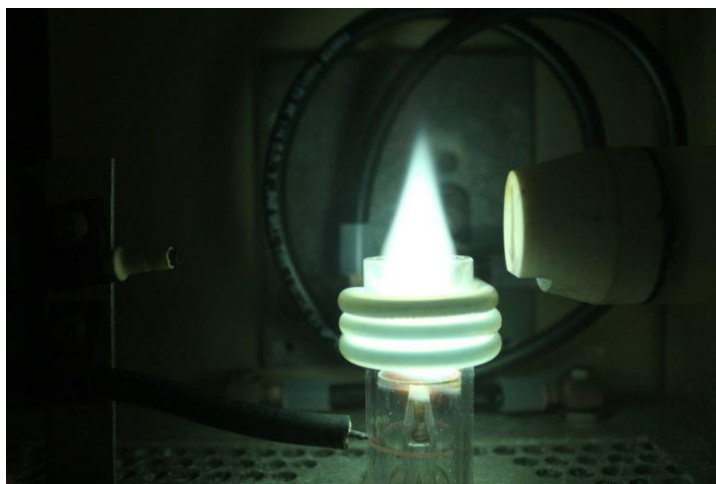


Figure 17: Torche à plasma (145).

4.3 Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) :

Cette méthode instrumentale d'analyse qualitative et quantitative repose sur la séparation, l'identification et la quantification des éléments constitutifs d'un échantillon en fonction du rapport de leur masse m à leur charge z . Elle associe donc à un spectromètre de masse (MS) une source d'ions formée d'une torche à plasma entretenu par couplage inductif avec un générateur haute fréquence (ICP) (146). La différence principale avec l'ICP-OES est d'analyser les ions atomiques. La plupart des éléments ont un premier potentiel d'ionisation de 4 à 10eV, et sont efficacement ionisés dans le plasma d'argon (144).

Le principe de la mesure repose sur le fait que l'échantillon est amené jusqu'à la torche à plasma par une pompe péristaltique puis nébulisé et atomisé à très haute température dans un plasma. Le plasma est généré par le couplage inductif d'électrons libres avec des oscillations rapides du champ électromagnétique à la fréquence de 27 Mhz dans l'argon. Ce gaz présente de nombreux avantages : il est relativement inerte chimiquement et s'obtient facilement avec un haut degré de pureté, limitant de ce fait les contaminations éventuelles. Au contact de l'argon, l'échantillon est nébulisé puis transporté jusqu'au centre du plasma où la température est proche de 8000K. Il est alors atomisé puis ionisé sous forme de cations monovalents. Dans ces conditions, les éléments métalliques, les métalloïdes, les alcalins, les alcalino-terreux, les lanthanides et les actinides sont ionisés à plus de 90%. Le C, N, O, S, l'Hg et les halogènes ne sont que partiellement ionisés. Cette ionisation partielle est malgré tout suffisante pour

quantifier le brome et l'iode dans les milieux biologiques. Dans l'appareil d'ICP-MS (figure 19), une interface composée de deux cônes de nickel et d'une série de lentilles permet de stopper les photons et de focaliser les ions pour les amener au quadripôle où ils sont séparés en fonction du rapport de leur masse atomique sur leur charge. Un détecteur permet de quantifier l'intensité du signal pour chaque masse. L'ensemble du système est piloté par une station informatique (137).

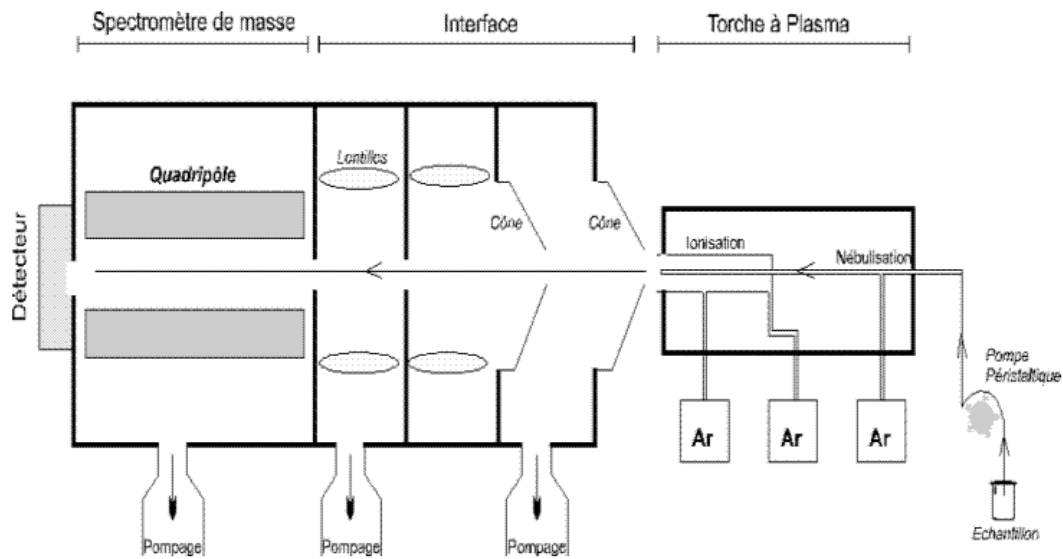


Figure 18: Torche à plasma reliée à un détecteur de masse ou spectrométrie de masse à couplage inductif (ICP-MS) (147).

En biologie clinique, le dosage des ETM à longtemps fait appel à la méthode de SAA, si la SAA avec flamme peut être facilement mise en œuvre pour traiter de grandes séries, pour l'immense majorité des éléments, sa sensibilité n'est pas suffisante. Le nombre d'éléments que l'on peut quantifier par cette méthode est de l'ordre de vingt. Quant à la SAA électrothermique, si elle dispose d'une sensibilité nettement supérieure permettant de quantifier environ quarante minéraux, celle-ci est encore insuffisante pour mesurer certains éléments comme le B, le Br, l'Sn ou l'I, par exemple (136). De plus, le dosage dans les milieux biologiques d'éléments réfractaires, comme les lanthanides ou les uraniumes, n'est accessible en routine que par ICP-MS. Enfin, la SAA est essentiellement conçue et utilisée

pour réaliser le dosage ciblé d'un élément. Sa cadence analytique est par ailleurs peu adaptée aux séries, en particulier dans le mode le plus sensible de SAA électrothermique qui nécessite souvent l'emploi d'ajouts dosés sur chaque échantillon, ce qui limite la cadence des analyses. Toutefois la SAA électrothermique avec correction électromagnétique reste la méthode de choix pour le dosage de l'Al (5).

Actuellement, la méthode de l'ICP-MS a remplacé la SAA pour les analyses ETM en biologie clinique et en toxicologie. L'ICP-MS présente de nombreux avantages par rapport à la SAA : Elle permet de mesurer simultanément environ 30 éléments à partir d'un échantillon unique (sang, plasma, urines, cheveux), avec une cadence analytique élevée. Grâce au détecteur de masse, les performances de la torche à plasma sont du plus haut niveau. Cette technique est caractérisée par d'excellentes précisions et exactitude, ainsi qu'une bonne spécificité pour la plupart des éléments. Le niveau moyen de sensibilité est nettement supérieur à la SAA électrothermique. Une des caractéristiques de l'ICP-MS est de présenter une gamme de linéarité beaucoup plus importante que la majorité des techniques utilisées en biologie clinique (10^8 contre 10^2 à 10^3) (137).

4.4 Techniques de spéciation :

Actuellement, le dosage des concentrations totales d'un élément n'est plus suffisant pour obtenir une information précise de son devenir dans l'environnement ou en physiologie humaine ou animale. Chacune des formes chimiques d'un élément présente une toxicité, une mobilité, une biodisponibilité ou une réactivité différente. Le Cr, par exemple, existe sous forme de Cr trivalent, espèce jouant un rôle physiologique, et de Cr hexavalent qui est considéré comme un agent carcinogène. L'As se présente également sous différentes formes; les formes inorganiques (As(III) et As(V)) qui sont considérées comme les plus toxiques, les formes méthylées peu toxiques, et les formes quaternaires considérées comme inoffensives. Les composés organométalliques de l'Hg et du Sn sont plus toxiques que les formes inorganiques en raison de leur grande liposolubilité qui leur permet de traverser les membranes biologiques et de bioaccumuler. Selon l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), la spéciation est définie comme étant la distribution d'un élément entre ses différentes espèces chimiques dans un échantillon donné. Les analyses de spéciation permettent donc de répondre à de nombreuses questions relatives à l'aspect bénéfice/risque. Il

est maintenant reconnu que les techniques d'analyses les plus pertinentes pour répondre à ces objectifs sont les méthodes associant en ligne une séparation et une détection par ICP-MS (148).

4.4.1 Couplage HPLC – ICP-MS :

Le couplage entre un système de séparation par chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) et une détection par ICP-MS (figure 15) est certainement l'un des plus aisés à mettre en œuvre, en raison de la simplicité de l'interface. En effet, le couplage est réalisé en connectant simplement la sortie de la colonne chromatographique avec l'entrée du nébuliseur. Cette opération est rendue possible du fait de la compatibilité entre le débit de sortie de la colonne chromatographique et le débit d'entrée d'un nébuliseur pneumatique classique (approximativement 1 ml/min). De plus, il est possible d'utiliser plusieurs mécanismes de séparation (ex. échange d'ions, chromatographie de phase inverse avec ou sans appariement d'ions, exclusion stérique) qui permettent l'analyse de composés chimiques très différents comme les espèces redox, les composés organométalliques, les biomolécules, des métabolites de xénobiotiques. La principale limitation de ce type de couplage est le manque de compatibilité de la phase mobile indispensable à l'HPLC avec l'ICP-MS (139).

4.4.2 Couplage GC - ICP-MS

Le couplage entre un chromatographe en phase gazeuse (GC) et un ICP-MS est composé de trois parties distinctes : le four de chromatographie équipé d'une colonne capillaire apolaire, une interface, et l'ICP-MS (figure 20). Dans tous les cas, les espèces volatiles, préalablement solubilisées dans un solvant organique au cours de la préparation de l'échantillon, sont introduites en tête de colonne par un port d'injection soit de manière manuelle, soit de manière automatique. Elles sont alors séparées et transportées par le gaz vecteur jusqu'au plasma de l'ICP-MS. Le débit du gaz vecteur étant insuffisant pour assurer l'introduction des espèces au cœur du plasma, un gaz additionnel (en général de l'argon à 0,3-1 l/min) est ajouté à l'entrée de l'interface. Un apport d'oxygène peut parfois aussi être nécessaire pour favoriser la combustion du carbone issu du solvant organique dans le plasma (139).

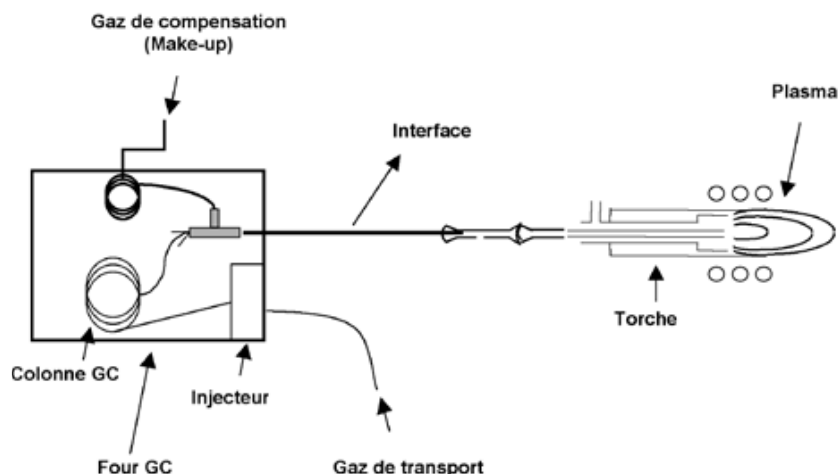


Figure 19: Schéma général du couplage GC – ICP-MS (139).

4.4.3 Couplage EC-ICP-MS

L'importance de l'électrophorèse capillaire (EC) a beaucoup augmenté ces dernières années du fait de sa complémentarité avec l'HPLC mais aussi d'un pouvoir de résolution extrêmement important. Le principe de cette séparation est basé sur les différentes propriétés migratoires d'espèces chargées le long d'un tube capillaire placé dans un champ électrique constant (Figure 21). Le capillaire est rempli avec un tampon conducteur adéquat et le champ électrique est établi en appliquant un gradient de tension via des électrodes en platine aux deux extrémités du capillaire flexible. Les capillaires sont réalisés en silice fondue et contiennent en surface des groupements silanol (SiOH). Typiquement, les capillaires ont un diamètre intérieur de 20 à 100 μm et une longueur de 20 à 100 cm. Les volumes injectés sont de quelques nano-litres. La connexion avec un ICP-MS présente un certain nombre de difficultés et actuellement, une seule interface commerciale est disponible. Dans tous les cas, l'interface en question doit s'adapter au faible débit de l'EC par l'utilisation d'un liquide d'appoint, du fait que la plupart des nébuliseurs pour ICP-MS sont étudiés pour fonctionner à des débits de l'ordre de dizaines de μl ou de ml/min . Un courant électrique stable est crucial pour des séparations reproductibles. Enfin, le volume mort de l'interface, qui pourrait causer des élargissements de pics, doit être minimisé au maximum (139).

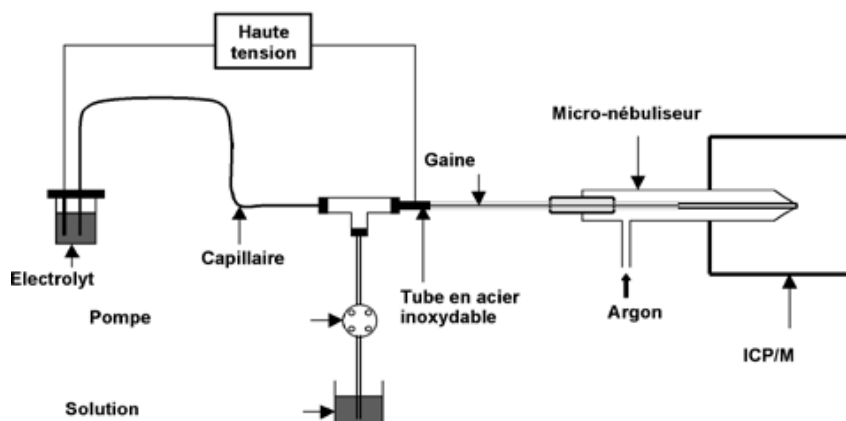


Figure 20: Schéma général du couplage EC-ICP-MS (139).

4.4.4 Couplage ablation laser - ICP-MS :

L'analyse par ablation laser-ICP-MS consiste à transférer, sous l'effet d'impulsions laser, une fraction de l'échantillon sous forme de fines particules ou de vapeurs dans le plasma (Figure 22). La taille des particules formées est très dépendante des propriétés du matériau et de la nature du faisceau laser, allant de quelques nanomètres (avec les lasers les plus performants) à quelques micromètres. Pour ce faire, l'échantillon est placé dans une cellule d'ablation balayée par un flux de gaz vecteur (Ar, He, etc.) transportant la matière ablatée jusqu'à l'ICP-MS. Un système optique permet de focaliser le faisceau laser sur la surface à analyser et de régler la taille du faisceau (dont dépend la quantité de matière ablatée).

L'ablation laser ne nécessitant pas de mise en solution préalable de l'échantillon, elle se révèle plus facile à mettre en œuvre, plus rapide et présente moins de risques des contaminations que les analyses conventionnelles par voie humide. Elle permet en outre de réaliser analyses microscopiques (typiquement 5 à 200 μm) pour cartographier la composition élémentaire de la surface de l'échantillon par exemple, ou bien pour déterminer sa composition élémentaire en profondeur. Ainsi, cette technique est devenue un outil intéressant pour l'identification de metalloprotéines séparées sur gel d'électrophorèse, avant leur analyse par ICP-MS (139).

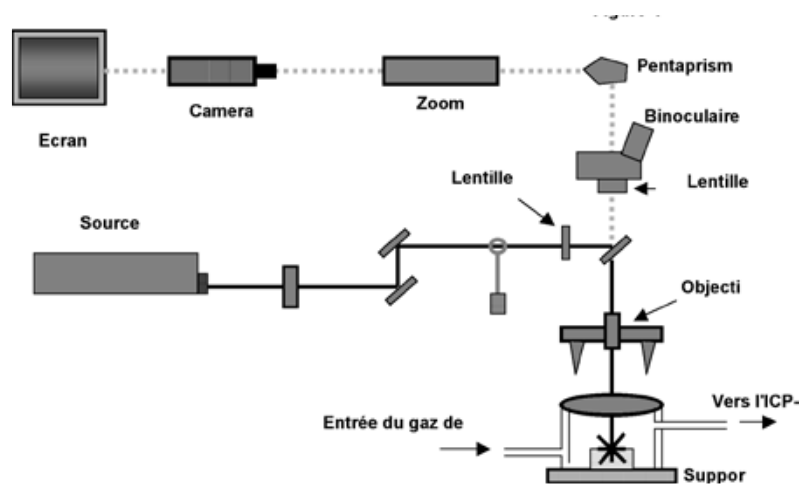


Figure 21: Schéma général d'un système d'ablation laser (139).

5 EXEMPLES D'ETUDES :

5.1 Expérience française :

5.1.1 Objectif :

L'objectif principal de cette étude effectuée par le professeur Goullé et son équipe au niveau du Groupe hospitalier du Havre, est de déterminer les valeurs de référence chez une population de français.

5.1.2 Prélèvements :

Du sang et des urines ont été prélevés chez des volontaires adultes des deux sexes indemnes de toute affection. Le sang est prélevé soit dans un tube sous vide hépariné pour ETM de type « Vacutainer® » de 7 ml, soit dans un tube sous vide en polyéthylène téréphtalate (PET) pour ETM contenant de l'EDTA de 4 ml pour les 53 sujets. La moitié de chaque prélèvement sanguin est décantée dans un tube en polystyrène de 5 ml puis centrifugée dans un délai de 2 heures après le prélèvement et le plasma immédiatement décanté. Le sang total et le plasma décantés sont congelés avant analyse. Un échantillon d'urines est recueilli dans un flacon en polystyrène transparent de 30 ml muni d'un bouchon à vis en polypropylène et également congelé avant analyse. Pour éviter la collecte sur une période de 24 heures, les résultats sont rapportés à la créatininurie (138). Pour les cheveux une mèche d'une vingtaine de cheveux a été prélevée au niveau du vertex postérieur en les coupant au ras du cuir chevelu avec des ciseaux, chez des volontaires indemnes de toute affection, non exposés professionnellement, des deux sexes. Des ongles des mains et des pieds ont été également coupés chez des volontaires indemnes de toute affection et non exposés en milieu industriel (138).

5.1.3 Préparation des échantillons :

Les échantillons plasmatiques sont préparés par dilution au dixième, dans une solution aqueuse composée d'acide nitrique à 0,144 M et de triton à 0,01 % (v/v), dans des tubes en polypropylène. Les échantillons de sang, préalablement congelés à -20°C puis décongelés, sont dilués au dixième dans une solution aqueuse composée d'acide nitrique à 0,144 M et de triton à 0,1 % (v/v) dans des tubes en polypropylène. Une fois l'hémolyse achevée, les mélanges sont centrifugés à 4 000 tours/min. Les urines sont préparées par dilution au 1 : 10

et au 1 : 5 dans de l'acide nitrique 0,216 M et du triton à 0,01 % v/v en fonction de l'élément à doser. Pour des raisons pratiques, les mesures sont réalisées sur une miction, les résultats étant rapportés à la créatinine déterminée par voie enzymatique. La quantité d'échantillon sanguin, plasmatique ou urinaire nécessaire est de 0,4 ml. (137)

Tableau XII: Modalités de préparation des échantillons.(137)

	Plasma (ml)	Urines 1 (ml)	Sang total (ml)	Urines 2 (ml)
Echantillon	0,4	0,4	0,4	0,4
HNO ₃ 0.65%				
Triton 0.01%	3,6	3,6	3,6*(triton 0,1%)	1,8
Rh (étalon interne)	-	-	Centrifugation après hémolyse	-
Etalonnage	Gamme aqueuse		Ajouts dosés dans la matrice	

5.1.4 Instrumentation :

L'appareil utilisé est une torche à plasma de type ThermoOptek X Series couplée à un spectromètre de masse, modèle X7/CCT (ThermoOptek, Courtaboeuf, France) (138).

5.1.5 Résultats et applications biologiques :

5.1.5.1 Profil métallique normal sanguin et urinaire

Les résultats sont exprimés en microgrammes par litre ($\mu\text{g/L}$) dans le plasma (tableau XV) et le sang total (tableau XVI) à la fois pour les 100 volontaires prélevés sur les tubes en verre pour éléments traces et pour les 53 sujets dont le sang a été recueilli sur les tubes en PET pour ETM. En ce qui concerne les urines des 100 volontaires, les résultats rapportés à la créatinine sont exprimés en $\mu\text{g/g}$ de créatinine (tableau XVII). Pour chaque milieu biologique et chaque élément, la concentration médiane, l'intervalle des concentrations est calculé pour 90 % de la population étudiée (du 5e au 95e percentile) (138).

Tableau XIII: Profil métallique plasmatique normal. Le sang est recueilli dans des tubes pour éléments traces en verre BD référence 367 735 (n=100) et en PET, BD référence 368 921 (n=53). Les résultats sont exprimés en µg/L. (138)

Plasma	Tube en verre BD 367 735 Héparinate de Na (n=100)		Tube en PET BD 368 921 EDTA di-K (n=53)	
Elément	Médiane (µg/l)	Dispersion (5 ^e - 95 ^e percentile)	Médiane (µg/l)	Dispersion (5 ^e - 95 ^e percentile)
Lithium	3,4	1,8 – 19	2,0	0,7 – 9,1
Béryllium	0,02	0,02 – 0,10	0,02	0,02 – 0,10
Bore	36	19 – 79	37	8 – 78
Aluminium	3,1	1,2 – 17	4,7	1,2 – 21
Manganèse	1,1	0,63 – 2,3	1,7	1,0 – 2,6
Cobalt	0,49	0,30 – 1,02	0,35	0,14 – 0,64
Nickel	2,2	0,04 – 5,3	1,6	0,8 – 3,8
Cuivre	1075	794 – 2023	1097	772 – 2400
Zinc	726	551 – 925	703	477 – 843
Gallium	NC		0,08	0,08 – 0,26
Germanium	5,1	3,7 – 6,2	2,3	0,5 – 3,9
Arsenic	6,2	4,4 – 14,2	2,1	0,7 – 16
Brome *	NM		2888	1947 – 4108
Sélénium	112	79 – 141	99	72 – 136
Rubidium	148	101 – 358	309	207 – 445
Strontium	29	18 – 75	34	19 – 93
⁹⁵ Molybdène	0,96	0,67 – 1,7	-	-
⁹⁸ Molybdène	-	-	0,78	0,39 – 1,7
Palladium	NM		0,10	0,05 – 0,17
Argent	NM		0,07	0,01 – 0,36
Cadmium	0,03	0,01 – 0,05	0,04	0,02 – 0,16
Etain	NC		0,15	0,15 – 0,50
Antimoine	0,11	0,03 – 0,15	NC	
Tellure	0,06	0,02 – 0,13	0,06	0,02 – 0,12
Baryum	NC		0,76	0,39 – 2,1
Lanthane gadolinium	NM		0,06	0,01 – 0,32
	NM		0,002	0,001 – 0,06
Tungstène	0,24	0,09 – 0,75	0,10	0,10 – 0,31
Platine	NM		0,005	0,005 – 0,010
Mercure	NM		0,66	0,19 – 1,85
Thallium	0,06	0,01 – 0,24	0,12	0,05 – 0,33
Plomb	0,062	0,014 – 0,25	NC	
Bismuth	0,002	0,002 – 0,401	0,002	0,002 – 0,012
Uranium	0,007	0,004 – 0,011	0,002	0,001 – 0,004

*dosage semi-quantitatif ; NC=tube non-conforme ; NM=non mesuré.

Tableau XIV: Profil métallique sanguin normal. Le sang est recueilli sur tube pour éléments traces en verre BD référence 367 735 (n=100) et en PET, BD référence 368 921 (n=53). Les résultats sont exprimés en µg/L (138).

Sang total	Tube en verre BD 367 735 Héparinate de Na (n=100)		Tube en PET BD 368 921 EDTA di-K (n=53)	
Elément	Médiane (µg/L)	Dispersion (5 ^e - 95 ^e percentile)	Médiane (µg/L)	Dispersion (5 ^e - 95 ^e percentile)
Lithium	NM		0,9	0,3 – 8,1
Béryllium	0,02	0,02 – 0,09	0,07	0,02 – 0,07
Bore	26	14 – 44	27	7,1 – 80
Aluminium	1,3	1,3 – 6,4	6,3	1,3 – 18
Manganèse	7,6	5,0 – 13	7,6	5,1 – 14
Cobalt	0,25	0,04 – 0,64	0,24	0,13 – 0,50
Nickel	2,1	0,10 – 4,2	2,5	0,30 – 5,5
Cuivre	NM		975	745 – 1683
Zinc	NM		5681	4300 – 7518
Gallium	NC		0,76	0,53 – 1,4
Germanium	16	11 – 20	16	12 – 23
Arsenic	5,0	2,6 – 18	3,2	12 – 14
Brome*	NM		1923	1281 – 2962
Sélénium	119	89 – 154	105	83 – 183
Rubidium	1680	1289 – 2358	1678	1126 – 2461
Strontium	16	9 – 41	18	10 – 54
⁹⁵ Molybdène	2,9	0,77 – 7,86	-	-
⁹⁸ Molybdène	-		0,46	0,28 – 1,0
Palladium	0,08	0,01 – 0,71	0,09	0,02 – 0,33
Argent	NM		0,071	0,071 – 0,31
Cadmium	0,31	0,15 – 2,0	0,45	0,16 – 1,4
Etain	NC		0,21	0,11 – 0,56
Antimoine	0,08	0,05 – 0,13	NC	
Tellure	0,16	0,11 – 0,45	0,17	0,09 – 0,47
Baryum	NC		0,28	0,08 – 0,81
Lanthane	NM		0,03	0,03 – 0,17
Gadolinium	NM		0,010	0,002 – 0,040
Tungstène	0,006	0,004 – 0,082	0,013	0,04 – 0,14
Platine	0,002	0,002 – 0,010	0,002	0,002 – 0,006
Mercure	3,0	0,94 – 8,1	2,4	0,64 – 7,4
Thallium	0,02	0,011 – 0,035	0,02	0,003 – 0,059
Plomb	26	11 – 63	19	8 – 75
Bismuth	0,001	0,001 – 0,007	0,001	0,001 – 0,032
Uranium	0,004	0,002 – 0,006	0,001	0,001 – 0,003

*dosage semi-quantitatif ; NC=tube non-conforme ; NM= non mesuré.

Tableau XV: Profil métallique urinaire chez 100 sujets volontaires des deux sexes. Les résultats sont exprimés en microgrammes par gramme (µg/g) de créatinine (138).

Urines	Médiane (µg/g créatinine)	Dispersion (5 ^e -95 ^e percentile)
Elément		
Lithium	12	4,6 – 219
Béryllium	0,01	0,008 – 0,042
Bore	647	282 – 2072
Aluminium	1,9	0,16 – 11,2
Vanadium	3,3	1,4 – 10,2
Manganèse	0,31	0,11 – 1,32
Cobalt	0,30	0,16 – 1,14
Nickel	1,8	0,59 – 4,06
Cuivre	6,9	4,3 – 12,1
Zinc	195	44 – 499
Gallium	0,07	0,02 – 0,28
Germanium	2,0	1,17 – 3,37
Arsenic	19	2,3 – 161
Sélénium	20	10,5 – 45,5
Rubidium	1211	433 – 2698
Strontium	90	20 – 413
Molybdène	20	7 – 50
Palladium	0,07	0,07 – 0,64
Cadmium	0,16	0,06 – 0,79
Etain	0,32	0,05 – 2,28
Antimoine	0,04	0,02 – 0,08
Tellure	0,23	0,10 – 0,52
Baryum	0,89	0,17 – 3,85
Tungstène	0,03	0,01 – 0,09
Platine	0,005	0,002 – 0,036
Mercure	0,59	0,14 – 2,21
Thallium	0,15	0,07 – 0,84
Plomb	0,55	0,01 – 2,14
Bismuth	0,001	0,0005 – 0,009
Uranium	0,002	0,0002 – 0,008

À partir du PM sanguin normal, plusieurs PM pathologiques ont été mis en évidence chez l'homme. Ainsi, les patients souffrant d'insuffisance rénale présentent une mortalité élevée, leur PM a été étudié en vue de rechercher les anomalies pouvant contribuer à ce diagnostic péjoratif. L'analyse statistique en composantes principales montre tant dans le plasma que dans le sang total, des PM complètement différents pour les malades hémodialysés,

comparativement à celui des 100 volontaires. Les résultats montrent une augmentation plasmatique et sanguine du B, de l'As, du Sr, du Mo, du Cd, du Pb et une diminution du Zn, du Se et du Rb. Les conséquences de ces anomalies restent à préciser. Des carences en Zn ont été mises en évidence, mais surtout en Se chez ces malades, métaux constituants respectifs de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase, enzymes majeures, toutes deux impliquées dans la lutte contre le stress oxydatif (138).

Le PM des malades adultes présentant un syndrome inflammatoire systémique sévère, des brûlures étendues, des traumatismes graves et soumis à une réanimation prolongée dans les services de réanimation médicale et de réanimation chirurgicale a également été examiné. Les résultats mettent en évidence un PM caractéristique. Malgré l'apport d'une supplémentation parentérale de nombreux oligo-éléments (Decan®), les concentrations sanguines de sélénium sont extrêmement basses. Plusieurs études récentes tendent à confirmer que la supplémentation en sélénium, très utile en raison de la carence de cet élément chez ces malades, pourrait réduire de manière significative leur mortalité (138).

Dans un contexte professionnel, le degré d'exposition à de nombreux autres éléments peut également être évalué grâce à l'ICP-MS pour l'Al, l'Sb, le Ba, le Be, le Co, l'Sn, le Cr, le Ni, le Mo ou le W par exemple, cette liste n'étant pas limitative. La prise de médicaments à base, ou contenant des métaux peut conduire à une intoxication au Li (Théralithe®), au Br, au Pt (Cisplatyl®), à l'Al (Phosphalugel®), au Bi, à l'Au (Allochrysine®). Le contact (ou l'ingestion) avec des pesticides ayant pour principe actif un sel métallique : d'As, de Pb, d'Al, de Ba, d'Hg, de Se, de Cu, de Br, même si les cas sont rares, ne doit pas être méconnu. Parmi les autres sources de métaux, figurent l'exposition à des bombes fumigènes contenant du Zn, de l'Al, qui présentent un danger pour l'homme ; sans oublier des halogénures tels le Br ou l'I. Enfin, la possibilité d'une pollution de l'environnement : air, nappes phréatiques, sols, comportant l'un des éléments du panel multiélémentaire doit être présente à l'esprit (138).

5.1.5.2 Profil métallique normal des cheveux

Dans les cheveux des 45 volontaires, les concentrations mesurées pour les trente-deux éléments sont exprimées en microgrammes par gramme ($\mu\text{g/g}$) (tableau XVIII).

Tableau XVI: Profil métallique capillaire chez 45 volontaires des deux sexes. Les résultats sont exprimés en $\mu\text{g/g}$ (138).

Cheveux Élément	Médiane ($\mu\text{g/g}$)	Dispersion (5 ^e -95 ^e percentile)
Lithium	0,016	0,003 – 0,042
Béryllium	0,007	0,003 – 0,012
Bore	0,54	0,26 – 1,87
Aluminium	1,63	0,26 – 5,30
Vanadium	0,016	0,001 – 0,051
Chrome	0,20	0,11 – 0,52
Manganèse	0,067	0,016 – 0,570
Cobalt	0,023	0,004 – 0,14
Nickel	0,23	0,08 – 0,90
Cuivre	20,3	9,0 – 61,3
Zinc	162	129 – 209
Gallium	0,011	0,002 – 0,068
Germanium	0,004	< 0,001 – 0,039
Arsenic	0,05	0,03 – 0,08
Sélénium	0,54	0,37 – 1,37
Rubidium	0,006	0,003 – 0,03
Strontium	0,89	0,17 – 4,63
Molybdène	0,021	0,010 – 0,028
Palladium	0,010	0,004 – 0,049
Argent	0,08	0,02 – 1,31
Cadmium	0,011	0,004 – 0,17
Etain	0,046	0,007 – 0,34
Antimoine	0,008	0,003 – 0,13
Tellure	0,0003	0,0003 – 0,001
Baryum	0,28	0,05 – 1,58
Tungstène	0,0013	0,0001 – 0,007
Platine	0,00035	0,00035 – 0,0008
Mercure	0,66	0,31 – 1,66
Thallium	0,0002	0,0001 – 0,0004
Plomb	0,41	0,13 – 4,57
Bismuth	0,009	0,0004 – 0,14
Uranium	0,009	0,002 – 0,03

Alors que l'analyse des médicaments et des stupéfiants dans les cheveux connaît de nombreuses applications, le dosage multiélémentaire des métaux dans les phanères, s'avère d'un intérêt plus limité. En effet, la contamination métallique des cheveux, par l'air ambiant, qui ne peut être totalement éliminée par les procédés de lavage, est susceptible de fausser l'interprétation des résultats. Par ailleurs, la quantité de mélanine contenue dans les cheveux influe de manière sensible sur l'incorporation des xénobiotiques. Enfin, l'analyse capillaire peut être faussée par divers traitements cosmétiques tels la coloration, la décoloration et les permanentes, voire les shampoings susceptibles d'éliminer une partie des xénobiotiques fixés, dont les métaux. Ces inconvénients majeurs limitent les applications médicales de telles analyses, surtout dans le cadre d'expositions professionnelles, réduisant ainsi l'intérêt du dosage multiélémentaire dans les cheveux. En revanche, en l'absence de contamination aérienne des cheveux, celle-ci intervenant le plus souvent dans le cadre d'une exposition professionnelle, le dosage de nombreux autres éléments peut présenter un intérêt clinique majeur (en dehors donc de la santé au travail). Celui-ci est d'autant plus important que l'élément s'accumule et se concentre davantage dans les cheveux. Ainsi, les concentrations du Si, du Be, du Tl, du Zn, du Cu, du Pt, du Mo, du Zr, de l'As et du Mn sont dix à 100 fois plus élevées dans les cheveux que dans le sang. Pour d'autres métaux, ce phénomène est encore plus important, puisque les teneurs capillaires sont 100 à 1000 fois plus élevées que celles du sang. C'est le cas pour le tantale, l'Hg, le Co, le W, le Ni, l'Al, le Cr, le Sn, le V, les terres rares, le Ti. Quatre métaux présentent des concentrations dans les cheveux 1000 fois supérieures à celles du sang : l'Au, le Bi, l'Ag, l'U. À titre d'exemple l'excellente corrélation entre la concentration en mercure capillaire et celle du sang chez les sujets exposés au méthylmercure est bien établie. Ce milieu concentre environ 250 fois l'Hg. Ainsi une mercurémie de 24 μ g/l (soit 0,024 μ g/ml) est typiquement associée à une teneur 250 fois plus élevée, soit de 6 μ g/g d'Hg dans les cheveux. Le dosage de l'Hg dans ce phanère est d'ailleurs reconnu par l'OMS, pour mettre en évidence une contamination chez les populations exposées au méthylmercure. Celle-ci a fixé la concentration en Hg sans effet toxique pour l'homme à 50 μ g/g de cheveux. Il est également démontré que l'As et le Tl capillaires constituent d'excellents marqueurs dans les empoisonnements. L'analyse

segmentaire de ces éléments permet de plus de préciser les périodes d'exposition ainsi que leur intensité. Leur dosage dans cette matrice biologique est pertinent à distance de l'intoxication, les dosages sanguins et urinaires pouvant s'être normalisés.(135)

5.1.5.3 Profil métallique normal des ongles

Les concentrations mesurées dans les ongles de la main des 130 volontaires (tableau XIX) et dans les ongles de la main et de pied de 50 sujets (tableau XX) sont également exprimées en µg/g.

Tableau XVII: Profil métallique dans les ongles de la main chez 130 volontaires. Les résultats sont exprimés en µg/g (138).

Ongles de la main	Médiane (µg/g)	Dispersion(5 ^e –95 ^e percentile)
Elément		
Lithium	0,021	0,006 – 0,087
Béryllium	0,004	0,001 – 0,011
Bore	0,43	0,07 – 3,14
Aluminium	19,5	4,00 – 76,2
Vanadium	0,051	0,027 – 0,114
Chrome	0,38	0,03 – 1,89
Manganèse	0,32	0,10 – 1,48
Cobalt	0,020	0,009 – 0,069
Nickel	0,94	0,22 – 8,34
Cuivre	6,1	3,9 – 12,4
Zinc	108	72 – 182
Gallium	0,035	0,012 – 0,142
Germanium	0,004	0,002 – 0,007
Arsenic	0,031	0,005 – 0,086
Sélénium	0,62	0,44 – 0,91
Rubidium	0,23	0,06 – 0,69
Strontium	0,61	0,28 – 1,64
Molybdène	0,012	0,005 – 0,034
Palladium	0,015	0,006 – 0,048
Argent	0,10	0,01 – 0,60
Cadmium	0,028	0,009 – 0,196
Etain	0,22	0,05 – 0,90
Antimoine	0,039	0,012 – 0,196
Tellure	0,0003	0,0003 – 0,0009
Baryum	0,66	0,21 – 3,07
Tungstène	0,003	0,001 – 0,027
Platine	0,0001	0,00005 – 0,0013
Mercure	0,29	0,06 – 0,83
Thallium	0,0004	0,0002 – 0,0012
Plomb	0,52	0,10 – 3,71
Bismuth	0,011	0,001 – 0,26
Uranium	0,003	0,001 – 0,01

*Tableau XVIII: Profil métallique dans les ongles de la main et de pied chez 53 volontaires.
Les résultats sont exprimés en µg/g (138).*

Ongles Élément	Main		Pied	
	Médiane (µg/g)	Dispersion (5° - 95° percentile)	Médiane (µg/g)	Dispersion (5° - 95° percentile)
Lithium	0,019	0,005 – 0,060	0,030	0,003 – 0,094
Béryllium	0,005	0,001 – 0,010	0,005	0,001 – 0,010
Bore	0,41	0,09 – 1,45	0,46	0,07 – 0,75
Aluminium	14,9	4,9 – 36,6	10,7	2,3 – 30,9
Vanadium	0,032	0,015 – 0,081	0,029	0,007 – 0,070
Chrome	0,42	0,18 – 0,76	1,14	0,11 – 8,75
Manganèse	0,36	0,14 – 1,67	0,36	0,12 – 2,08
Cobalt	0,017	0,008 – 0,043	0,013	0,006 – 0,033
Nickel	0,91	0,29 – 2,84	0,38	0,08 – 1,27
Cuivre	6,5	4,3 – 9,4	3,6	2,1 – 6,8
Zinc	108	83 – 143	83	63 – 105
Gallium	0,032	0,015 – 0,120	0,029	0,012 – 0,102
Germanium	0,004	0,003 – 0,010	0,003	0,002 – 0,008
Arsenic	0,072	0,024 – 0,404	0,086	0,033 – 0,413
Sélénium	0,74	0,47 – 1,06	0,68	0,37 – 0,88
Rubidium	0,17	0,05 – 0,45	0,48	0,24 – 1,21
Strontium	0,54	0,28 – 1,00	0,94	0,32 – 2,08
Molybdène	0,014	0,006 – 0,034	0,007	0,003 – 0,015
Palladium	0,044	0,011 – 0,072	0,040	0,011 – 0,067
Argent	0,17	0,04 – 1,55	0,028	0,009 – 0,137
Cadmium	0,031	0,011 – 0,137	0,011	0,003 – 0,042
Etain	0,35	0,16 – 0,68	0,10	0,03 – 0,35
Antimoine	0,028	0,014 – 0,086	0,026	0,009 – 0,083
Tellure	0,0003	0,0003 – 0,009	0,0003	0,0003 – 0,010
Baryum	0,65	0,26 – 2,44	0,56	0,20 – 1,98
Lanthane	0,033	0,004 – 0,17	0,022	0,003 – 0,11
Gadolinium	0,002	0,0003-0,011	0,002	0,0001 – 0,007
Tungstène	0,002	0,001 – 0,005	0,001	0,001 – 0,003
Platine	0,0002	0,0001 – 0,0005	0,0001	0,0001 – 0,0002
Mercure	0,20	0,09 – 0,56	0,16	0,07 – 0,38
Thallium	0,0003	0,0002 – 0,001	0,0005	0,0003 – 0,0009
Plomb	0,72	0,22 – 3,82	0,46	0,07 – 1,80
Bismuth	0,011	0,003 – 0,130	0,004	0,001 – 0,035
Uranium	0,003	0,001 – 0,005	0,002	0,001 – 0,006

En ce qui concerne les résultats du dosage multiélémentaire des ETM dans les ongles, les performances obtenues sont excellentes, offrant ainsi de nombreuses applications en pratique clinique pour la mise en évidence d'une intoxication à de nombreux métaux, comme par exemple l'As, le Tl, le Pb, le méthylmercure ou d'autres éléments. L'analyse des ongles présente un certain nombre d'avantages par rapport aux cheveux. Le risque de contamination externe est plus faible et la vitesse de pousse plus régulière. Il a été montré que les habitants d'une zone urbaine présentaient des concentrations plus élevées pour le Pb et le Cd au niveau capillaire que les sujets d'une zone non urbaine, alors que les concentrations dans les ongles des pieds étaient identiques. Pour mettre en évidence une exposition professionnelle, l'analyse des ongles de pied doit donc être privilégiée.

La contamination de certaines régions du globe peut également être mise en évidence par le dosage de certains éléments dans les ongles. Ainsi, l'arsenicisme chronique, constitue dans l'ouest du Bengale une véritable pandémie, puisque plus de 60% de la population vit dans des zones dont l'eau des puits est polluée. Cette pollution affecte la santé de plusieurs millions d'habitants, elle est responsable de centaines de milliers de décès dus à des cancers de la peau, de l'estomac, du poumon, du foie et du rein (135).

5.2 Expérience marocaine :

5.2.1 Objectif :

Entre mars et juillet 2019 une étude a été réalisée au niveau du département de médecine interne à l'Hôpital militaire universitaire Mohammed V de Rabat, chez des patients diabétiques marocains. Elle a pour but d'évaluer les concentrations sériques de Cu, Zn, Se, Cr et Mn chez le patient marocain atteint de diabète de type 2 (DT2) pour mettre en évidence le rôle de ces éléments traces dans la physiopathologie du diabète chez les patients marocains. En effet, plusieurs ETM sont impliqués dans l'étiologie du DT2, ils peuvent perturber le métabolisme normal du glucose et de l'insuline. Plusieurs études ont rapporté que le statut de

certaines ETM tels que le Zn, le Cu, le Cr, le Se et le Mn est altéré dans le diabète sucré et que ces déséquilibres influencent la pathogenèse et la progression de la maladie (149). En outre, l'homéostasie de ces ETM est fréquemment perturbée par le diabète sucré en raison d'une absorption digestive altérée et d'une excrétion urinaire accrue.

5.2.2 Population et prélèvements :

Cette étude a été menée chez 100 patients d'origine marocaine atteints de DT2 depuis au moins 3 ans, diagnostiqués sur la base d'une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l et d'une hémoglobine glyquée (HbA1C) supérieure ou égale à 6,5%. Quarante-vingt-dix volontaires cliniquement et biologiquement sains ont également été recrutés comme groupe témoin. Les sujets ont été choisis au hasard, et tous ont accepté les conditions de l'étude en lisant et en signant un consentement éclairé. Les patients atteints de diabètes de type 1 et diabète gestationnel, les patients fumeurs, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes recevant des compléments alimentaires et les patients ayant refusé de participer à l'étude ont été exclus de l'étude (149).

5.2.3 Préparation des échantillons et techniques analytiques :

Des échantillons de sang, sur tubes avec et sans anticoagulants, ont été prélevés après 12 heures de jeûne pour les deux groupes. Les paramètres étudiés dans les deux groupes étaient le glucose, le bilan lipidique et les ETM, tandis que l'HbA1C a été déterminée uniquement chez les diabétiques. Le glucose, le cholestérol total (CT), les lipoprotéines de haute densité (HDL) et les triglycérides ont été déterminés par des méthodes automatisées conventionnelles tandis que les lipoprotéines de basse densité (LDL) ont été calculées selon la formule de Fried Ewald. L'HbA1C a été déterminée par le système de chromatographie liquide, conformément aux recommandations du fabricant. Les concentrations sériques de Cr, Cu, Mn, Se et Zn ont été déterminées par spectroscopie d'absorption atomique. Le Cu et le Zn ont été déterminés en mode flamme en utilisant une flamme air-acétylène et un étalonnage par des normes externes. Les taux de Cr et de Mn ont été mesurés par absorption atomique dans un four en graphite après étalonnage par addition d'étalons, tandis que les taux sériques de Se ont été mesurés par spectroscopie d'absorption atomique à génération d'hydrure.

5.2.4 Résultats et discussion :

Le tableau XXI montre qu'il y a une diminution significative ($\leq 0,001$) du Zn sérique chez les diabétiques par rapport aux sujets sains, montre également une baisse du Se sérique chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques. Des résultats similaires ont été observés pour Cr et Mn dont les concentrations sériques sont plus faibles dans le groupe diabétique. En revanche, une augmentation significative de la concentration sérique de Cu a été observée dans le groupe diabétique par rapport aux témoins ($p < 0,001$). Aucune différence significative des concentrations en éléments traces n'a été observée entre les hommes et les femmes (149).

Tableau XIX: Résultats des ETM étudiés (149).

ETM	Diabétiques	Témoins	P-valeur
Cr ($\mu\text{g/L}$)	0,13 +/- 0,04	0,35 +/- 0,08	< 0,001*
Cu (mg/L)	1,68 +/- 0,38	1,26 +/- 0,21	< 0,001*
Mn ($\mu\text{g/L}$)	1,15 +/- 0,13	2,35 +/- 0,24	< 0,001*
Se ($\mu\text{g/L}$)	66,5 +/- 20,3	95,1 +/- 18,8	< 0,001*
Zn (mg/L)	0,58 +/- 0,17	1,18 +/- 0,21	< 0,001*

* : Statistiquement significatif.

Les études de corrélation entre les ETM (Cu, Zn, Se, Cr et Mn) et d'autres paramètres (IMC, Glycémie, CT, HDL, LDL, triglycérides, durée du diabète et HbA1C) ont montré que les concentrations sériques de Cr étaient négativement corrélées avec les pourcentages d'HbA1C ($r = -0,74$, $p = 0,03$, $n = 100$). Les autres études de corrélation n'étaient pas significatives.

L'évaluation du statut sérique de Cu, Zn, Se, Cr et Mn chez des marocains atteints de DT2 a montré pour le Cu des concentrations sériques plus élevées chez les diabétiques par rapport aux témoins, pour le Zn les concentrations étaient significativement plus faibles chez les diabétiques par rapport aux témoins. Plusieurs auteurs expliquent la faible concentration de Zn chez les patients diabétiques par le fait que l'homéostasie du Zn est principalement affectée par l'hyperglycémie qui entraîne une hyperzincurie ou une diminution de l'absorption gastro-intestinale du Zn, voire les deux. Les résultats ont également montré une baisse significative du taux de Se chez les diabétiques, ainsi que de faibles concentrations de chrome sérique. La faible concentration sérique de Cr pourrait être attribuée à l'hyperglycémie et à la diurèse

osmotique résultant de la glycosurie, qui augmente l'excrétion de Cr dans l'urine. En outre, une corrélation négative a été trouvée entre les concentrations sériques de Cr et l'HbA1C. Une diminution du Mn a également été rapportée chez les diabétiques, elle pourrait être le résultat de l'augmentation de son excrétion urinaire puisque certains auteurs ont rapporté que l'excrétion urinaire de Mn était plus élevée chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques. Les résultats montrent un déséquilibre en ETM chez les patients diabétiques. Ce déséquilibre peut affecter l'évolution et la pathogenèse du diabète compte tenu des rôles de ces ETM dans le métabolisme du glucose.

6 CONCLUSION :

La torche à plasma est considérée comme la technique de choix pour le dosage multiélémentaire simultané des ETM. Elle permet de déterminer le profil PM d'un individu dans différents milieux biologiques à partir d'échantillons réduits (0.4 ml de sang ou d'urine, 10mg de cheveux ou d'ongles). Elle présente un intérêt majeur en recherche dans les domaines de biologie clinique, toxicologie légale, professionnelle ou environnementale.



CONCLUSION

Malgré la faible quantité des ETM dans l'environnement et dans le corps humain, ces éléments ont un impact majeur sur la santé de l'être humain et de l'animal. Ils sont importants pour la croissance, le développement, le maintien et le rétablissement de la santé. Ils jouent différents rôles : certains d'entre eux sont des composants essentiels des enzymes, où ils attirent les molécules de substrat et facilitent leur conversion en produits finaux ; d'autres donnent ou acceptent des électrons dans les réactions d'oxydoréduction nécessaires à la production et à l'utilisation de l'énergie dans le métabolisme ; d'autres encore assurent la stabilité structurelle de certaines molécules biologiques importantes. Enfin, certains ETM contrôlent des processus biologiques importants en facilitant la liaison des molécules à leurs récepteurs sur la membrane cellulaire, en modifiant la structure ou la nature ionique des membranes pour réguler l'accès de certaines molécules à la cellule et en induisant l'expression des gènes codant pour des protéines impliquées dans divers processus vitaux (150). Ces ETM essentiels peuvent être toxiques à des concentrations élevées ou lorsqu'ils sont présent sous certaines formes chimiques toxiques. D'autres ETM sont essentiellement toxiques et ne présentent aucune fonction vitale pour l'organisme humain, ils sont responsables d'effets physiologiques délétères chez l'être humain et l'animal. C'est pour cette raison que ces dernières années, l'exposition de l'Homme à ces éléments est surveillée et leur utilisation est sévèrement réglementée. Les chercheurs ont également développé de nouvelles techniques d'analyse d'ETM pour rechercher les surcharges ou les carences. En effet, la technique de l'ICP-MS permet de détecter une intoxication aux ETM par quantification simultanée d'une trentaine d'éléments à partir d'échantillons réduits de sang, d'urine, de phanères et même de biopsie. Ainsi le concept de PM doit nécessairement compléter les bilans de santé classiques du fait des intérêts qu'il présente en biologie clinique et en toxicologie.



RESUMES

RESUME

Titre : Intoxications aux éléments traces métalliques et concept du profil métallique.

Auteur : EL MANIRA Imane

Mots clés : Eléments traces métalliques; ETM essentiels ; ETM non-essentiels; ICP-MS; Intoxication ; Profil métallique.

Présents en quantités allant de centaines de milligrammes à plusieurs grammes dans les différents compartiments de l'environnement, les éléments traces métalliques, anciennement appelés « métaux lourds », font beaucoup parler d'eux ces dernières années à cause de leur impact toxicologique majeur sur la santé humaine. Ils sont divisés en éléments essentiels tel que le fer, le zinc, le cuivre, le sélénium et le manganèse ; et éléments non-essentiels comme le mercure, le cadmium, le plomb et l'arsenic. Les éléments traces métalliques essentiels ont un rôle vital dans l'organisme et leur carence peut altérer des fonctions physiologiques importantes. Tandis que les éléments non-essentiels n'ont aucun rôle physiologique connu à ce jour et peuvent induire de graves maladies. Mais les éléments essentiels peuvent également induire des intoxications, cela dépend de leurs concentrations et leur formes chimiques. L'industrialisation du monde moderne expose la population mondiale à des concentrations élevées en ETM qui peuvent être toxiques à court terme ou à long terme. Ces ETM pénètrent dans le corps humain par différentes voies (voie pulmonaire, digestive ou cutanée). Les manifestations cliniques des intoxications aux ETM sont très variées et peu spécifiques ce qui rend difficile leurs diagnostic et prise en charge.

La technique de spectrométrie par plasma à couplage inductif avec détecteur de masse (ICP-MS) permet de mettre en évidence les intoxications aux ETM. En effet, elle permet la quantification simultanée d'une trentaine d'éléments traces métalliques dans les milieux biologiques. Ainsi elle a permis l'établissement d'une nouvelle approche : le profil métallique qui présente de nombreux intérêts en biologie clinique et en toxicologie clinique, médico-légale, professionnelle ou environnementale.

ABSTRACT

Title: Metallic trace elements intoxications and the concept of metallic profile.

Author: EL MANIRA Imane

Key words: Essential MTE; ICP-MS; Intoxication; Metallic profile; Metallic Trace Elements; Non-essentials MTE.

Present in quantities ranging from hundreds of milligrams to several grams in the various compartments of the environment, metallic trace elements, formerly called "heavy metals", have been much talked about in recent years because of their major toxicological impact on human health. They are divided into essential elements such as iron, zinc, copper, selenium and manganese; and non-essential elements such as mercury, cadmium, lead and arsenic. Essential trace elements play a vital role in the body and their deficiency can impair important physiological functions. Non-essential elements, on the other hand, have no physiological role known to this day and can lead to serious illness. But essential elements can also induce intoxications, depending on their concentrations and chemical forms. The industrialization of the modern world exposes the world population to high concentrations of MTE that can be toxic in the short or long term. These MTE enter the human body by different routes (pulmonary, digestive or cutaneous). The clinical manifestations of MTE intoxications are not specific, which makes their diagnosis and management difficult.

The technique of inductively coupled plasma spectrometry with mass detector (ICP-MS) allows the identification of MTE intoxications. Indeed, it allows the simultaneous quantification of about thirty metallic trace elements in biological media. Thus, it has allowed the establishment of a new approach: the metallic profile which presents many interests in clinical biology and clinical, forensic, professional or environmental toxicology.

ملخص:

العنوان: التسمم بالعناصر النزرة المعدنية ومفهوم الملف المعدني.

الكاتب: المنيرة إيمان

الكلمات المفتاحية: العناصر النزرة المعدنية; العناصر النزرة المعدنية الأساسية; العناصر النزرة المعدنية غير الأساسية; مطياف البلازما المقترن بالحث مع كاشف الكتل; تسمم; الملف المعدني.

توجد العناصر النزرة المعدنية، التي كانت تُعرف سابقًا باسم "المعادن الثقيلة"، بكميات تتراوح من مئات المليغرامات إلى عدة جرامات في مختلف أقسام البيئة، وقد تم الحديث كثيرًا عنها في السنوات الأخيرة بسبب تأثيرها السمي الكبير على الصحة. وهي مقسمة إلى عناصر أساسية مثل الحديد والزنك والنحاس والسيلينيوم والمنغنيز وعناصر غير أساسية مثل الزئبق والكاديوم والرصاص والزرنيخ. العناصر النزرة المعدنية الأساسية لها دور حيوي في الجسم ويمكن أن يؤدي نقصها إلى إضعاف الوظائف الفسيولوجية الهامة. بينما العناصر غير الأساسية ليس لها دور فسيولوجي معروف حتى الآن ويمكن أن تسبب أمراضًا خطيرة. لكن العناصر الأساسية يمكن أن تسبب التسمم أيضًا، فهذا يعتمد على تركيزاتها وأشكالها الكيميائية. يعرض التصنيع في العالم الحديث سكان العالم لتركيزات عالية من العناصر النزرة المعدنية والتي يمكن أن تكون سامة على المدى القصير أو البعيد. تدخل هذه العناصر النزرة المعدنية إلى جسم الإنسان عن طريق الجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي أو الجلد. تتنوع كثيرًا المظاهر السريرية للتسمم مما يجعل تشخيصها وإدارتها صعبًا.

إن تقنية مطياف البلازما المقترن بالحث مع كاشف الكتلة تجعل من الممكن تحديد التسمم بالعناصر النزرة المعدنية. إنها تسمح بالتقدير الكمي لحوالي ثلاثين عنصرًا معدنيًا ضئيلًا في الأوساط البيولوجية. وبالتالي فقد مكّنت هذه التقنية من إنشاء نهج جديد، الملف المعدني الذي يقدم العديد من الاهتمامات في علم الأحياء الإكلينيكي وعلم السموم السريرية، والطب الشرعي، والمهني، أو البيئي.



REFERENCES

1. Les métaux lourds ou éléments traces métalliques [Internet]. [cité 15 juin 2021]. Disponible sur: https://www.notre-planete.info/environnement/metaux_lourds.php
2. Gouzy A, Ducos G. La connaissance des éléments traces métalliques: un défi pour la gestion de l'environnement. :13.
3. Les métaux lourds – la synthèse de l'ASEF – Association Santé Environnement France [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.asef-asso.fr/production/les-metaux-lourds-la-synthese-de-lasef/>
4. Donzé N, Augsburger M. Intoxication aux métaux et metalloïdes: une nouvelle approche. :1.
5. Goullé J-P, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Guerbet M, Lacroix C. Une nouvelle approche biologique: le profil métallique. *Ann Biol Clin (Paris)*. juill 2010;68(4):429-40.
6. La chimie de l'organisme. [Internet]. Disponible sur: <https://www.infirmiers.com/pdf/cours-en-vrac/chimie-organisme.pdf>.
7. Chapitre 1 : Les transformations physiques – Elearningphysiquechimie.fr [Internet]. [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://elearningphysiquechimie.fr/2020/11/24/chapitre-1-les-transformations-physiques/>
8. Skalnaya MG, Skalny AV. ESSENTIAL TRACE ELEMENTS IN HUMAN HEALTH: A PHYSICIAN'S VIEW. :224.
9. Lindh U. Biological Functions of the Elements. In: Selinus O, éditeur. *Essentials of Medical Geology* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013 [cité 2 avr 2021]. p. 129-77. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-4375-5_7
10. 2004_3_Oligoelements.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2021]. Disponible sur: https://www.afas.fr/wp-content/uploads/2017/04/2004_3_Oligoelements.pdf
11. Berger M. (2007) Éléments traces. In: *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Springer, Paris. https://doi.org/10.1007/978-2-287-33475-7_11.

12. 25205880715_fr.pdf [Internet]. [cité 28 janv 2021]. Disponible sur: https://www.iaea.org/sites/default/files/25205880715_fr.pdf
13. Éléments-traces [Internet]. sciensano.be. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/elements-traces>
14. Mehri A. Trace Elements in Human Nutrition (II) – An Update. *Int J Prev Med* [Internet]. 3 janv 2020 [cité 24 mars 2021];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6993532/>
15. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, International Atomic Energy Agency, éditeurs. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: World Health Organization; 1996. 343 p.
16. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. The essential metals for humans: a brief overview. *J Inorg Biochem.* juin 2019;195:120-9.
17. Mertz W. The essential trace elements. *Science.* 18 sept 1981;213(4514):1332-8.
18. Nordberg G, Fowler BA, Nordberg M, éditeurs. Handbook on the toxicology of metals. Vol. 1: General considerations. 4. ed. Amsterdam: Elsevier, Academic Press; 2015. 545 p.
19. Iron Poisoning: Symptoms and Treatments [Internet]. Healthline. 2017 [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.healthline.com/health/iron-poisoning>
20. Banner W, Tong TG. Iron Poisoning. *Pediatr Clin North Am.* avr 1986;33(2):393-409.
21. Deshpande J, Joshi M, Giri P. Zinc: The trace element of major importance in human nutrition and health. *Int J Med Sci Public Health.* 2013;2(1):1.
22. Bingham E & B Cohrssen. 2012. Trends in industrial toxicology. *Patty's Toxicology.*
23. Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C. Zinc: a multipurpose trace element. *Arch Toxicol.* janv 2006;80(1):1-9.
24. Donald G. Barceloux. Copper. *Clinical Toxicology*, 37(2), 217–230 (1999).
25. Donald G. Barceloux. Selenium. *Clinical Toxicology*, 37(2), 145–172 (1999).

26. Evans GR, Masullo LN. Manganese Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560903/>
27. FER – Fe – (Poussières et fumées) | Forsapre [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: https://www.forsapre.fr/fiches_fan/fer-fe-poussieres-et-fumees
28. Saraf SL, Gordeuk VR. Iron. In: Essential and Toxic Trace Elements and Vitamins in Human Health [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 3 avr 2021]. p. 83-102. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128053782000061>
29. Fer : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-fer>
30. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* févr 2014;19(2):164-74.
31. S. Vaultont. Métabolisme du fer. :6. Doi : 10.1016/S0929-693X(17)24007-X.
32. Flesch F, Tournoud C, Thaon I, Benhassine E. Intoxications par le fer. *EMC - Pathol Prof Environ.* janv 2007;2(1):1-6.
33. Deugnier Y. Hémochromatoses et autres surcharges hépatiques en fer. :12.
34. Durmuş E, Güneysu F. Iron poisoning. *J Surg Med* [Internet]. 30 avr 2020 [cité 20 mai 2021]; Disponible sur: <https://dergipark.org.tr/en/doi/10.28982/josam.619743>
35. Fer [Internet]. [cité 20 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.sfm.u.org/toxin/PROTOCOL/FER/FER4.HTM>
36. Kaur K, Gupta R, Saraf SA, Saraf SK. Zinc: The Metal of Life. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2014;13(4):358-76.
37. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.* 2012;14.
38. Simon-Hettich B, International Programme on Chemical Safety, éditeurs. Zinc. Geneva: World Health Organization; 2001. 360 p. (Environmental health criteria).

39. Zinc : rôle, bienfaits, dosage, aliments [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2615495-zinc-role-bienfaits-dosage-aliments/>
40. Zinc : en quoi est-il essentiel ? Comment couvrir vos besoins ? - Articles Santé [Internet]. Sante et nutrition. 2017 [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.sante-et-nutrition.com/deficit-zinc/>
41. Zinc – Métabolisme [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/zinc/zinc-metabolisme/>
42. Plum LM. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. *Int J Env Res Public Health*. 2010;24.
43. Fiche toxicologique n°75 : Zinc et composés minéraux [Internet]. [cité 21 mai 2021]. Disponible sur: www.inrs.fr/fichetox.
44. Agnew UM, Slesinger TL. Zinc Toxicity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554548/>
45. Donald G. Barceloux. Zinc. *Clinical Toxicology*, 37(2), 279–292 (1999).
46. Futura. Cuivre [Internet]. Futura. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-cuivre-14798/>
47. Cours du cuivre, caractéristiques et utilisation [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.coursdesmetaux.fr/cuivre/>
48. Tapiero H. *Les oligo-éléments: prévention des maladies humaines*. Paris: EDK; 2005.
49. Ingle AP, Paralikar P, Shende S, Gupta I, Biswas JK, Rai M. *Copper in Medicine: Perspectives and Toxicity*. :18.
50. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper*. :19.
51. EAUX-Fi-CuivreMars06.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Fi-CuivreMars06.pdf>

52. Trocello J-M, Chappuis P, El Balkhi S, Poupon J, Leyendecker A, Chainé P, et al. Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte. *Rev Médecine Interne*. nov 2010;31(11):750-6.
53. Figure 1 Représentation schématique du cycle cuprique chez l'être... [Internet]. ResearchGate. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-du-cycle-cuprique-chez-letre-humain-Le-cuivre-alimentaire_fig1_324187343
54. Zeerleder A, Solioz M, Abicht H, Mourlane F. Le cuivre – sur la trace d'un oligoélément. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 2 juin 2010 [cité 3 juin 2021];10(22). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2010.07181>
55. La maladie de Wilson : un caméléon clinique auquel il faut penser [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-307/la-maladie-de-wilson-un-cameleon-clinique-auquel-il-faut-penser>
56. Fiche toxicologique n°294 : Cuivre et composés minéraux [Internet]. [cité 3 juin 2021]. Disponible sur: www.inrs.fr/fichetox.
57. Royer A, Sharman T. Copper Toxicity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557456/>
58. Ducros V, Favier A. Métabolisme du sélénium Selenium metabolism. :10.
59. Sélénium - Société Chimique de France [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.societechimiquedefrance.fr/Selenium.html>
60. Al-Fartusie FS, Mohssan SN. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body. *Indian J Adv Chem Sci*. 2017;10.
61. Shreenath AP, Ameer MA, Dooley J. Selenium Deficiency. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 4 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482260/>
62. Roussel A-M, Hininger-Favier I. Éléments-trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. *EMC - Endocrinol - Nutr*. janv 2009;6(2):1-16.

63. SELENIUM. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 1/2. [Internet]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com>.
64. Fiche toxicologique n°150 : Sélénium et composés [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: www.inrs.fr/fichetox.
65. Le manganèse-Organisation mondiale de la santé. [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/29300/EHC17Mgnse_FR.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
66. Manganèse - Société Chimique de France [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.societechimiquedefrance.fr/Manganese.html>
67. Ostiguy C, Malo S, Asselin P. Synthèse des connaissances scientifiques sur les risques d'atteinte à la santé suite à une exposition professionnelle au manganèse. :44.
68. Manganèse et composés. Manganèse sanguin. Mise à jour mai 2005. Disponible sur : http://www.inrs.fr/htm/manganese_sanguin.html.
69. Chen P. Manganese metabolism in humans. *Front Biosci*. 2018;23(9):1655-79.
70. Le manganèse-Organisation mondiale de la santé. [Internet].[cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/29300/EHC17Mgnse_FR.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
71. Watts DL. The Nutritional Relationships of Manganese. :4.
72. Ostiguy C, Asselin P, Malo S, Nadeau D, DeWals P. Prise en charge du manganisme d'origine professionnelle - Consensus d'un groupe international d'experts. :63.
73. Enviroveille [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://www.enviroveille.com/public/fiches_pratiques/fiches-pratiques.html?cat_id=4&dossier_id=140676&fiche_id=120177
74. D07-Métaux_lourds_et_metalloides_version_appfondie.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2021]. Disponible sur: https://www.achats-responsables.ch/pdf/leguide_2015/version_appfondie/D/D07-Métaux_lourds_et_metalloides_version_appfondie.pdf

75. Needleman DHL. HISTORY OF LEAD POISONING IN THE WORLD. :8.
76. PLOMB ET SES DERIVES INORGANIQUES. INERIS-Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. [Internet] Disponible sur:<https://substances.ineris.fr>.
77. dp-venenum.pdf [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: https://m.museedesconfluences.fr/fr/system/files/dossier_presse/dp-venenum.pdf
78. L'arsenic, roi des poisons et poison des rois... [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://uttam.quebec/chronique-MT/arsenic.php>
79. Khairul I, Wang QQ, Jiang YH, Wang C, Naranmandura H. Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds. *Oncotarget*. 18 janv 2017;8(14):23905-26.
80. Rebelo FM, Caldas ED. Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environ Res*. nov 2016;151:671-88.
81. Rafati Rahimzadeh M, Rafati Rahimzadeh M, Kazemi S, Moghadamnia A. Cadmium toxicity and treatment: An update. *Casp J Intern Med*. 2017;8(3):135-45.
82. Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/100-261/100-26153.html>
83. Définition de Mercure (Hg) [Internet]. Actu-Environnement. Actu-environnement; [cité 18 août 2021]. Disponible sur: https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/mercure_hg.php4
84. Bensefa-Colas L, Andujar P, Descatha A. Intoxication par le mercure. *Rev Médecine Interne*. juill 2011;32(7):416-24.
85. Kintz P. *Traité de toxicologie médico-judiciaire* [Internet]. 2012 [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9782294715617>
86. Garnier R. Toxicité du plomb et de ses dérivés. *EMC - Pathol Prof Environ*. janv 2006;1(1):1-15.

87. Tajine marocain Tradition - Plat a Tagine 30 CM : Amazon.fr: Cuisine et Maison [Internet]. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.amazon.fr/Tajine-marocain-Tradition-Plat-Tagine/dp/B00Q1PJ3VU>
88. Khôl vs intoxication au plomb: Aïnek Mizanek démêle le vrai du faux [Internet]. 2M. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: <http://2m.ma/fr/programme/khol-vs-intoxication-au-plomb-aïnek-mizanek-demele-le-vrai-du-faux-20200129/>
89. Bencheikh PRS. Les lourdes nuisances des métaux lourds. :16.
90. Côte L. Le saturnisme : une histoire de plomb [Internet]. Question Santé. 2015 [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://questionsante.org/nos-publications-periodiques/bruxelles-sante/162-anciens-numeros-de-bruxelles-sante/bs-23/546-le-saturnisme-une-histoire-de-plomb>
91. A Brief History of Lead [Internet]. CLEARCorps Detroit. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://clearcorpsetdetroit.org/lead-faq/a-history-of-lead/>
92. Toxicité du Plomb » Analytical Toxicology [Internet]. Analytical Toxicology. 2016 [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-plomb/>
93. Poëy J, Philibert C. Toxicité des métaux. Rev Fr Lab. mai 2000;2000(323):35-43.
94. Intoxication par le plomb. Dermatologie buccale. Dr Lotfi Benslama, Paris 16 [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://dermato-buccale.com/lesions-pigmentees/intoxication-plomb.htm>
95. Saturnisme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/saturnisme>
96. intracto. Diagnostic [Internet]. Centre Antipoisons Belge. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/intoxication-au-plomb/diagnostic>
97. Le saturnisme [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/toxicologie/saturnisme.asp>

98. Plomb. Prévenir les expositions professionnelles au plomb - Risques - INRS [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/plomb/ce-qu-il-faut-retenir.html>
99. DGS_Année.M, DGS_Année.M. Recommandations pour la prévention de l'exposition au plomb [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/batiments/article/recommandations-pour-la-prevention-de-l-exposition-au-plomb>
100. Andujar P, Bensefa-Colas L, Descatha A. Intoxication aiguë et chronique au cadmium. *Rev Médecine Interne*. févr 2010;31(2):107-15.
101. Lide DR, Chemical Rubber Company, éditeurs. CRC handbook of chemistry and physics: a ready-reference book of chemical and physical data. 90. ed., 2009-2010. Boca Raton, FL.: CRC Press; 2009. 2804 p.
102. CADMIUM ET SES DERIVES. INERIS-Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. [Internet] Disponible sur:<https://substances.ineris.fr>.
103. Dangers et risques de cancer du cadmium | Cancer et environnement [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/411-Cadmium-et-ses-composes.ce.aspx>
104. Dulski TR. A manual for the chemical analysis of metals [Internet]. West Conshohocken, PA: ASTM; 1996. 251 p. (ASTM manual series). Disponible sur: http://books.google.com/books?id=ViOMj0LKB1gC&pg=PA73&dq=metals solubility sulfuric acid&hl=fr&ei=zxJQTNyOM6idOOitlYwB&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1&ved=0CC0Q6AEwAA#v=onepage&q&f=true
105. Cadmium: An Illusive Presence | Dartmouth Toxic Metals [Internet]. [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://sites.dartmouth.edu/toxmetal/more-metals/cadmium-an-illusive-presence/>

106. Historique de l'écotoxicologie [Internet]. Ecotoxicologie.fr. 2011 [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://ecotoxicologie.fr/historique>
107. Nordberg GF. Historical perspectives on cadmium toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 août 2009;238(3):192-200.
108. Itai-itai disease: cadmium poisoning (1912) [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <http://pollutionpictures.blogspot.com/2010/07/itai-itai-disease-cadmium-poisoning.html>
109. CADMIUM.pdf [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/CADMIUM.pdf>
110. Fiche toxicologique n°60 : Cadmium et composés minéraux [Internet]. [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: www.inrs.fr/fichetox.
111. Dangers et risques de cancer du cadmium | Cancer et environnement [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/411-Cadmium-et-ses-composes.ce.aspx>
112. Humans IWG on the E of CR to. ARSENIC AND ARSENIC COMPOUNDS [Internet]. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts. International Agency for Research on Cancer; 2012 [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304380/>
113. Goullé, J-P, Sausseureau E, Lacroix C, Guerbet M. Métaux. In: *Traité De Toxicologie Médico-judiciaire* [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 30 janv 2021]. p. 733-67. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294715617000248>
114. Futura. Arsenic [Internet]. Futura. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/chimie-arsenic-5956/>
115. Arsenic, As [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 13 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/metaux-toxicologie/arsenic-as/>
116. Arsenic [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/arsenic>

117. Jomova K, Jenisova Z, Feszterova M, Baros S, Liska J, Hudecova D, et al. Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease: Toxicity of arsenic. *J Appl Toxicol.* févr 2011;n/a-n/a.
118. intracto. Arsenic, le roi des poisons [Internet]. Centre Antipoisons Belge. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://www.centreatipoisons.be/autre/les-intoxications-des-origines-nos-jours/arsenic-le-roi-des-poisons>
119. 1_Arsenic.pdf [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: http://www.ens-lyon.fr/MasterSDM/sites/default/files/2021-05/1_Arsenic.pdf
120. Goullé J-P, Droy J-M, Leroy J-P. Métalloïdes: Arsenic. *EMC - Biol Médicale.* janv 2006;1(1):1-3.
121. Hughes MF. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett.* juill 2002;133(1):1-16.
122. Arsenic et composés minéraux (FT 192). Pathologie - Toxicologie - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_192§ion=pathologieToxicologie
123. Figure Intr. 2 : Lésions de la peau : maladie du pied noir... [Internet]. ResearchGate. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/ntr-2-Lesions-de-la-peau-maladie-du-pied-noir-http-wwwbetterlifelabsorg_fig1_286419018
124. Arsenic et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/335-Arsenic.ce.aspx>
125. International Programme on Chemical Safety, éditeur. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. Geneva: World Health Organization; 2003. 61 p. (Concise international chemical assessment document).
126. Toxicological profile for mercury. U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES..
127. Toxicité du Mercure » Analytical Toxicology [Internet]. Analytical Toxicology. 2016 [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-mercure/>

128. Les mécanismes d'action [Internet]. [cité 23 mai 2021]. Disponible sur: <http://webtox.org/mercure/mec.htm>
129. 5.5: The Myth, Reality, and History of Mercury Toxicity [Internet]. Chemistry LibreTexts. 2020 [cité 19 août 2021]. Disponible sur: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Book%3A_Chemistry_of_the_Main_Group_Elements_\(Barron\)/05%3A_Group_12/5.05%3A_The_Myth_Reality_and_History_of_Mercury_Toxicity](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Book%3A_Chemistry_of_the_Main_Group_Elements_(Barron)/05%3A_Group_12/5.05%3A_The_Myth_Reality_and_History_of_Mercury_Toxicity)
130. Nouvel éclairage sur la catastrophe de la baie de Minamata, plus de 50 ans après [Internet]. Sciences et Avenir. 2020 [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/nature-environnement/pollution/nouvel-eclairage-sur-la-catastrophe-de-la-baie-de-minamata-plus-de-50-ans-apres_141768
131. Mergler D, Lebel J. Annexe 9. Les effets de l'exposition au méthylmercure chez les adultes. In: Carmouze J-P, Lucotte M, Boudou A, éditeurs. Le mercure en Amazonie : Rôle de l'homme et de l'environnement, risques sanitaires [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2013 [cité 25 juill 2021]. p. 373-89. (Expertise collégiale). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/2541>
132. MERCURE. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 1/2 Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com>.
133. S.Betting, B.Van Den Abbeele. Toxicologie du mercure.
134. Posin SL, Kong EL, Sharma S. Mercury Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499935/>
135. Goullé J-P, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Guerbet M, Lacroix C. Le profil métallique : un nouveau concept médical. Rev Médecine Interne. févr 2010;31(2):128-34.
136. Goullé J-P, Mahieu L, Saussereau E, Bouige D, Lacroix C. Existe-t-il un profil métallique? Rev Francoph Lab. mars 2007;2007(390):31-6.

137. Goullé J-P, Mahieu L, Lainé G, Lacroix C, Clarot F, Vaz E, et al. Intérêt de la torche à plasma en biologie clinique. Quelles applications en toxicologie ? *Ann Pharm Fr.* sept 2004;62(5):291-6.
138. Goullé J-P, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Guerbet M, Lacroix C. Une nouvelle approche biologique: le profil métallique. *Ann Biol Clin (Paris).* juill 2010;68(4):429-40.
139. Paucot H, Garraud H. Apport de la Technique ICP-MS à l'analyse toxicologique : la spéciation des métaux. *Ann Toxicol Anal.* 2007;19(1):87-96.
140. ata100007.pdf [Internet]. [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ata-journal.org/articles/ata/pdf/2010/02/ata100007.pdf>
141. What is atomic spectroscopy? [Internet]. *Research & Development World.* 2020 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.rdworldonline.com/what-is-atomic-spectroscopy/>
142. Atomic Absorption Spectroscopy | ELGA LabWater [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.elgalabwater.com/atomic-spectroscopy>
143. Figure II.6. Principe de fonctionnement de la SAA. [Internet]. *ResearchGate.* [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Principe-de-fonctionnement-de-la-SAA_fig16_337076695
144. Fundamentals de la spectroscopie atomique: Hardware. [Internet] Disponible sur: https://www.agilent.com/cs/library/slidepresentation/Public/5991-6593_Agilent_Atomic%20Spectroscopy_Hardware_FR.pdf
145. ADMINISTRATEUR. Spectrophotométrie d'émission par plasma à couplage induit — [Internet]. *Chimie Analytique.* 2019 [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://chimieanalytique.com/spectrophotmetrie-icp/>
146. Mœsch C. Utilisation de l'ICP-MS en biologie clinique. *Ann Toxicol Anal.* 2007;19(1):11-21.

147. Analyse par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS) [Internet]. Bienvenue sur le site du NIMBE. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: http://iramis.cea.fr/nimbe/Phocea/Vie_des_labos/Ast/ast_sstechnique.php?id_ast=348
148. Séby F, Dumont J, Gleyzes C, Menta M, Vacchina V, Bueno M. Analyse de formes chimiques et de nanoparticules dans les échantillons d'eau : méthodes analytiques, préconcentration et validation. *Rev Sci L'eau*. 21 avr 2015;28(1):27-32.
149. Omri NE, Mekouar F, Assoufi N, Maaroufi A, Smaali J, Charef A, et al. Evaluation of selected trace elements in the Moroccan type 2 diabetic patients. *Int J Res Med Sci*. 25 déc 2019;8(1):78.
150. Essential Trace Elements | Encyclopedia [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://encyclopedia.pub/1965>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية

جامعة محمد الخامس بالرباط

كلية الطب والصيدلة



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 12

سنة : 2022

التسمم بالعناصر النزرة المعدنية ومفهوم الملف المعدني. أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :/...../2022

من طرف

السيدة : إيمان المنيرة

المزداة في : 09/06/1997

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: العناصر النزرة المعدنية; العناصر النزرة المعدنية الأساسية; العناصر النزرة المعدنية غير الأساسية; مطياف البلازما المقترن بالحث مع كاشف الكتل; تسمم; الملف المعدني.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ياسر بوسليمان

مشرف

أستاذ في علم السموم

السيد رشيد الجاودي

عضو

أستاذ في علم السموم

السيد جواد الحارثي

عضو

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد مصطفى أبو عطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية