

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2014

Thèse N° 131/14

**LES INTOXICATIONS PAR LE PLOMB CHEZ LES FABRICANTS ARTISANAUX  
DE KHOL DANS LA REGIONS DE FES  
(A propos de 12 cas)**

THESE  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/12/2014

PAR  
Mlle. EL JAZOULI INTISSAR  
Née le 30 Octobre 1989 à Taounate

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

**MOTS-CLES :**

Intoxication - Plomb- Khôl - Fabrication artisanale - Enfant - Plombémie - Prévention

**JURY**

M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	PRESIDENT
Professeur de Neurologie	
Mme. ACHOUR SANAE.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Toxicologie	
Mme. MESSOUAK OUAFAE.....	JUGES
Professeur de Neurologie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur de Pédiatrie	
Mme. EL FAKIR SAMIRA.....	
Professeur agrégé d'Epidémiologie clinique	

# ABREVIATIONS :

ALA : Acide Delta Aminolévulinique.

ALAT : Alanine Amino-Transférase

ALA u : Acide Delta Aminolévulinique urinaire.

AMP : Adénosine Mono-Phosphate.

ASAT : Aspartate Amino-Transférase.

ATP ase : Adénosine Tri-Phosphatase.

BAL : British Anti-Lewisite

Pb : Plomb

Ca<sup>2+</sup> : Calcium

CAPM : Centre Antipoison Marocain.

CDC : Contol Disease Center.

CIRC : Centre International de Recherché sur le Cancer.

CPR-S : Connors' Parent Rating Scale.

DMSA : 2, 3-Dimercaptosuccinic

EDTA calcique : Ethylène Diamine Tétra Acétate

HAS : Haute Autorité de Santé.

IC : Intervalle de Confiance.

ICP-AES : Inductively Coupled Plasma – Atomic Emission Spectrometry:  
Spectrométrie d'Emission Atomique avec Plasma Induit

ICP-MS : Spectrométrie d'Emission en Plasma induit couplée à la Spectrométrie de Masse.

INVS : Institut National de Veille Sanitaire.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

K+ : Potassium

Na+ : Sodium

NEPSY : developmental NEuroPSYchological assessment.

PBPM : Protéines de Bas Poids Moléculaire.

PE : Population Exposée

PHPM : Protéines de Haut Poids Moléculaire.

PNE : Population Non Exposée

PPZ : Protoporphyrine Zinc.

PTH : Parathormone

QI : Quotient intellectuel.

SAA : Spectrométrie d'Absorption Atomique

SNC : Système Nerveux Central.

SNP : Système Nerveux Périphérique.

WPPSI-R : Wechler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

Zn : Zinc

## LISTE DES FIGURES :

Figure n°1 : Appareil de spectrométrie d'émission atomique couplée à spectrométrie de masse (ICPMS).

Figure n°2 : Image montrant le liseré de Burton chez cette patiente présentant une neuropathie périphérique saturnine.

Figure n°3 : Image montrant l'aspect en cornes de la main gauche avec amyotrophie thénars et hypothénars chez cette patiente présentant une neuropathie périphérique saturnine.

Figure n°4 : Image des mains de la même patiente après l'arrêt de l'exposition et le traitement chélateur du plomb.

Figure n°5 : figure illustrant les symptômes présents au moment du dépistage du saturnisme infantile-Données INVS (Institut National de Veille sanitaire) 2006.

## LISTE DES GRAPHIQUES :

Graphique n°1 : Schéma résumant la distribution du plomb dans l'organisme.

Graphique n°2 : Répartition des intoxications selon les tranches d'âge chez une famille de 12 personnes exposée au plomb à travers la fabrication du Khôl.

Graphique n°3 : Répartition des enfants exposés au Khôl en fonction des tranches d'âges définissant les 4 stades de développement.

Graphique n°4 : Répartition des patients en fonction du sexe chez une famille exposée au plomb travers la fabrication traditionnelle de Khôl.

Graphique n°5 : Répartition des patients en fonction de leur durée de contact avec le « Khôl » chez cette famille exposée au plomb travers la fabrication traditionnelle de Khôl.

Graphique n°6 : Répartition des patients en fonction de leur durée de contact avec le « Khôl » chez cette famille exposée au plomb travers la fabrication traditionnelle de Khôl.

Graphique n°7 : Répartition des cas en fonction de la présence ou l'absence des symptômes cliniques chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication traditionnelle de Khôl.

## LISTE DES TABLEAUX :

Tableau n°I : Tableau illustrant les recommandations du suivi biologique de l'exposition au plomb en fonction des plombémies.

Tableau n°II : Tableau illustrant les plombémies initiales chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication artisanale du Khôl.

Tableau n°III : Répartition des plombémies en fonction de l'âge et du sexe chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication artisanale de Khôl.

Tableau n°IV : Répartition des plombémies en fonction de la classification chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication artisanale de Khôl.

Tableau n°V : Résultats des autres Bilans d'imprégnation au plomb chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication artisanale de Khôl.

Tableau n°VI : Tableau résumant les différentes perturbations biologiques chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication artisanale de Khôl.

Tableau n°VII : Tableau résumant les perturbations clinico-biologiques chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication artisanale de Khôl.

Tableau n°VIII : Tableau illustrant les plombémies au moment du dépistage et 2 mois après l'arrêt de l'exposition et la mise en route du traitement chez notre famille d'étude exposée au plomb à travers la fabrication artisanale du Khôl.

Tableau n°IX : Suivi clinique et biologique et des plombémies chez les membres de la famille exposés au plomb à travers la fabrication artisanale et au domicile du Khôl.

Tableau n°X : Tableau montrant les différents teneurs en plomb mesurées des Khôls en vente à Bruxelles.

Tableau n°XI : Tableau illustrant la composition des différents Khôls analysés dans le cadre du dépistage environnementale du saturnisme infantile.

Tableau n°XII : Tableau illustrant effets du plomb inorganique sur les enfants et les adultes ; Taux minimal où l'effet peut être observé.

Tableau n°XIII : Tableau illustrant les résultats de l'évaluation comportementale chez deux groupes d'élèves de faible et de haute intoxication au plomb

# Sommaire

Sommaire .....	1
I. INTRODUCTION.....	3
OBJECTIFS DE L'ETUDE :.....	11
II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	12
I.1. Définition et propriétés du plomb : .....	13
I.1. Sources d'exposition : .....	13
I.2. Toxicocinétique :.....	14
I.3. Mécanisme de toxicité du plomb :.....	18
I.4. Diagnostic de l'intoxication :.....	22
I.5. Traitement et suivi de l'intoxication au plomb :.....	33
II. MATERIEL.....	37
ET METHODES.....	37
II.1. Type de l'étude :.....	38
II.2. Lieu de l'étude : Ancienne médina de Fès.....	38
II.3. Population de l'étude :.....	38
II.4. Recueil des données : Fiche d'exploitation (Annexe 1).....	39
II.5. Analyse des plombémies et interprétation des résultats :.....	41
II.6. Détermination du plomb dans l'eau de consommation et dans la galène : .....	44
II.7. Traitement et suivi des patients : .....	44
II.8. Analyse des données: .....	45
III. RESULTATS.....	46
III.1. Données épidémiologiques : .....	47
III.2. Données cliniques :.....	53
III.3. DONNEES PRACLINIQUES : .....	56

III.4.	Données thérapeutiques .....	65
III.5.	Données évolutives : .....	67
III.6.	Observation notoire : .....	70
III.7.	Tableau récapitulatif des observations : .....	74
IV.	DISCUSSION : .....	76
IV.1.	Ampleur du problème du saturnisme dans le monde et au Maroc: .....	77
IV.2.	Données cliniques : .....	90
IV.3.	Perturbations biologiques associées : .....	96
IV.4.	Données thérapeutiques : .....	99
IV.5.	Données évolutives : .....	104
IV.6.	Mesures préventives : .....	107
V.	CONCLUSION.....	109
VI.	RESUME .....	111
VII.	BIBLIOGRAPHIE .....	117
VIII.	ANNEXES : .....	134

# I. INTRODUCTION

Le saturnisme ; intoxication par le plomb et ses sels ; est un véritable problème de santé publique, mis en évidence dans les pays développés à partir des années 1980 (1), mais encore sous estimé dans les pays en développement y compris le Maroc. Il est reconnu dans la législation française comme une maladie professionnelle à déclaration obligatoire depuis 1919 (2) .

De véritables épidémies de saturnisme infantile ont été décrites dans la littérature, essentiellement celles dues à l'ingestion d'écailles de peintures murales des anciens logements construits avant 1948 et les autres dues à l'eau de boisson (3). L'étude des données de ces épidémies ont permis à mettre en évidence la persistance du risque et la fragilité des âges extrêmes de la vie. Les enfants constituent, par exemple, une population à risque particulièrement élevé d'exposition et ainsi d'imprégnation au plomb (4), suite aux habitudes comportementales (main-bouche et comportement de PICA) (5). Ils ont une grande sensibilité aux effets toxiques du plomb par rapport aux adultes en affectant le développement du cerveau et du système nerveux, ce qui peut compromettre leur devenir mental lors d'une exposition chronique (6). En fait, selon l'OMS, on estime que l'exposition au plomb entraîne 600 000 nouveaux cas de déficience intellectuelle chez l'enfant chaque année et elle causerait 143 000 décès par an, principalement dans les régions en développement (7). En outre, aux États-Unis, l'empoisonnement au plomb des enfants a révélé que ses coûts s'élèvent à 43 milliards de Dollars par an (8) , du fait de la perte globale de l'intelligence et donc de la productivité économique.

Si l'intoxication aigüe par plomb est rare, ce métal malléable cumulatif est responsable surtout d'imprégnation subaigüe ou chronique, dont la gravité dépend essentiellement du degré de la dose cumulée (9). L'exposition chronique au plomb est connue avoir des effets nocifs sur plusieurs organes et tissus. C'est une

pathologie insidieuse à bas bruit qui ne se traduit pas par des symptômes ou des signes cliniques spécifiques et passe souvent inaperçue. De ce fait, seule une action volontariste de recherche des facteurs de risques d'exposition d'une population ; surtout des enfants ; puis la prescription d'une plombémie en cas de suspicion d'imprégnation au plomb permet de détecter les personnes intoxiqués (10).

La gravité des conséquences et le taux de prévalence du saturnisme varient considérablement d'un pays à l'autre et d'un endroit à l'autre à l'intérieur du même pays. Les pays ont aussi varié considérablement dans leur degré de reconnaissance du problème et dans la force et l'efficacité de leurs programmes de prévention. Les pays développés ; ont des programmes robustes pour surveiller les niveaux de plomb dans le sang et l'environnement, ainsi que des programmes forts en matière de prévention primaire et secondaire du saturnisme infantile. Ces pays ont imposé des interdictions sur certaines utilisations de plomb, ont établi des normes environnementales et ont déployé des programmes de dépistage. En France par exemple ; le nombre d'enfants atteints de saturnisme a été divisé par 20 en 15 ans, selon une étude publiée par l'Institut de veille sanitaire (10).

Certains pays reconnaissent qu'ils ont un problème de saturnisme infantile par rapport à certaines sources d'exposition, tels que les usines de recyclage de batteries, les fonderies, les raffineries, les mines, les sites de déchets dangereux et les sites où les déchets sont brûlés à l'air libre, mais n'ont pas encore procédé à une évaluation du risque et à des programmes de prévention de l'exposition. Alors que dans d'autres pays, le problème potentiel d'empoisonnement au plomb n'a pas encore été reconnu, il n'y a pas de dépistage ou de programmes de surveillance, et par conséquent les autorités de santé publique n'ont pu voire aucune connaissance de l'existence du problème de saturnisme infantile.

En raison de cette situation hétérogène, la véritable image de l'empoisonnement au plomb au niveau mondial et régional n'est pas encore totalement définie. La contribution de l'intoxication par le plomb à la charge mondiale de la maladie et son impact sur l'économie mondiale et le développement humain sont probablement encore sous-estimés.

Au Maroc, comme pays en voie de développement, si le Centre Antipoison Marocain avait mené quelques études à fin d'évaluer la prévalence du saturnisme chez la population marocaine vis-à-vis les sources habituelles d'exposition au plomb, aucun programme de dépistage ni de surveillance de cette pathologie n'a été mis en place malgré les résultats alarmants de la haute imprégnation en plomb ; essentiellement en milieu professionnel (telles que dans les fonderies et les industries de plomb et des mines).

En effet, une étude réalisée dans les ateliers de poterie a montré que la teneur maximale en plomb atmosphérique était 9 fois supérieure à la norme admise et que 80% des artisans avaient une plombémie supérieure au seuil limite admis pour les ouvriers exposés professionnellement. Pour 51,6 % des artisans, la plombémie dépassait le seuil dangereux (11).

Une autre étude, à propos de l'imprégnation par le plomb en milieu professionnel, montre que les populations exposées au plomb (cas des industries de plomb et des mines) avaient des plombémies observées dépassent largement les normes de l'OMS avec un maximum de 600 µg/l chez les travailleurs des unités de fonderie; de même pour certaines mines de l'oriental qui ont dépassé les 700 µg/l. chez les populations non exposées au plomb, les plombémies chez les populations qui habitent au voisinage des mines de l'oriental (Jerrada) varient de 250 à 980 µg/l. Chez les enfants, les deux études effectuées en 1993 et 1998 sur des écoliers de

moins de 12 ans, ont révélé des plombémies variant de 10 à 210µg/l avec une moyenne de 90 µg/l (12).

Au Maroc, en plus des causes communes à l'exposition au plomb, pourraient venir s'ajouter des causes particulières comme : l'utilisation d'ustensiles de cuisine à base de plomb, l'utilisation de remèdes et de cosmétiques contenant le plomb notamment le Khôl, qui peuvent également dans certaines conditions, entraîner des niveaux d'exposition dangereux (11).

L'utilisation de Khôl relève d'une pratique culturelle ancestrale, vieille de plusieurs millénaires ; déjà en vigueur dans l'Egypte de l'ancien empire (13) ; en servant au soin de la santé et à la cosmétique, il était également considéré comme un indicateur de rang social. Le Khôl était si essentiel pour les Egyptiens qu'il était appliqué sur le corps du défunt avant sa momification, et il a été signalé comme le plus caractéristique des cosmétiques égyptiennes (14) (15). A travers les siècles, et d'une génération à l'autre, des recettes pour le Khôl ont été adoptées. La littérature montre que le khôl était connu en cosmétologie et comme un produit de la pharmacopée traditionnelle par de nombreuses civilisations anciennes (15), autre que la civilisation égyptienne, telles que la civilisation grecque, romaine, chinoise, japonaise, phénicienne, musulmane et indienne où le Khôl est désigné par le terme Surma (13).

Le Khôl est largement utilisé par la femme, parmi de nombreuses populations allant de l'Inde et du Pakistan aux pays du Maghreb, dont le Maroc, et en passant par le Proche-Orient et le Moyen-Orient, comme symbole de beauté et de féminité (cosmétique oculaire) (13). Cette pratique a, aujourd'hui, diffusé dans les pays européens ainsi qu'en Amérique du Nord. Ce produit est également appliqué par la mère chez l'enfant au niveau de la conjonctive et chez le nouveau-né. Il est pareillement utilisé comme agent pharmacologique supposé accélérer la chute du

moignon ombilical (16). On lui confrère, en outre, des vertus médicinales, c'est un produit de la pharmacopée traditionnelle utilisée dans diverses affections oculaires. Le khôl est également utilisé à titre thérapeutique : pour arrêter des saignements ou prophylactique : par exemple, son application est justifiée comme mesure d'hygiène après circoncision (17).

Le Khôl s'agit d'une préparation ultra fine poudreuse ou pâteuse, de couleur sombre grise ou noire. Elle est préparée essentiellement d'un mélange d'antimoine et de noir animal (os brûlés ou défenses d'éléphant carbonisées) (18). Et de manière étonnante, la galène (sulfure de plomb : PbS) représente le constituant majeur du Khôl (15). D'autres ingrédients, d'origines différentes, peuvent être trouvés combinés sous formes de traces et peuvent être mélangés comme adjuvants au Khôl : d'origine minérale (par exemple l'oxyde de zinc, feuilles d'argent, feuilles d'or), végétale (par exemple, le nem, le safran, mumeera et extrait de fenouil, etc.) ou marine (par exemple corail, perles, etc.) (19).

À l'origine, "Kohls" en Arabie était composé de trisulfure d'antimoine et de Stibine, ce minerai est appelé "Ethmid". Recommandé par notre prophète Mohamed Qu'Allah le bénisse et lui accorde la paix dans le Hadith :

« إن من خير أفعالكم الإثممد فهو يجلو البصر وينبت الشعر »

On voit que le prophète a bien cité "l'Ethmid" Antimoine en Français et pas la Galène. L'antimoine est une pierre noir-rougeâtre ou gris-souris mais jamais noire. La meilleure qualité de cette pierre vient d'Ispahan et d'Irak. Donc la préparation du Khôl dans la norme de la *sunna* est basée sur l'Antimoine et non pas sur la galène (15). Comme l'Antimoine et la Stibine étaient rares et chères, elles ont été progressivement remplacées sur des années par la galène (sulfure de plomb : Un minerai qui se présente sous forme de cristaux en cubes noir grisâtre pratiquement insoluble dans l'eau ou solutions aqueuse) qui a la même couleur gris-noir et

l'aspect brillant comme la stibine. La plupart des études ont démontré la présence de plomb dans des échantillons de khôl à base de Galène (20). Cette substance est susceptible d'être résorbée et d'avoir des répercussions oculaires et surtout, un impact grave sur la santé.

La littérature médicale anglo-saxonne (17) (20) (21) (22) (23) fait état, depuis une trentaine d'années, des cas d'intoxication saturnine liée à l'application régulière, au niveau de la paupière et de la conjonctive, de *khôl* à base de Sulfure de plomb. Il ne s'agit pas seulement de cas isolés, mais d'un réel problème de santé publique rencontré en Grande-Bretagne, aux États-Unis, en Inde, au Pakistan, en Jordanie, en Arabie Saoudite, dans les pays du Golfe et dans les pays francophones. Grâce à ces études et à ces enquêtes, certains pays essentiellement développés, ont imposé des interdictions sur l'utilisation de plomb en cosmétologie. Par Exemple en France, le plomb figurait dans la liste des substances qui ne doivent pas entrer dans la composition des produits cosmétiques (24).

Au Maroc, où non seulement l'utilisation du Khôl mais aussi sa fabrication artisanale reste une activité domestique pratiquée par de nombreuses familles dans de nombreuses villes et différentes régions du pays (Fès, Marrakech, Rabat, Essaouira...), aucune stratégie nationale de surveillance ou de prévention n'ont été mises en place pour dépister et réduire les conséquences de cette maladie à déclaration obligatoire en France. De ce fait, malgré la présence d'un risque accru d'exposition au plomb dans certaines villes de notre pays, la fréquence et la prévalence de cette intoxication potentiellement grave, particulièrement chez les enfants, restent toujours sous estimées.

C'est dans ce cadre nous nous proposons de faire un dépistage chez une famille ayant comme activité professionnelle et artisanale la fabrication de Khôl au domicile dans l'ancienne Medina de Fès.

## OBJECTIFS DE L'ETUDE :

Les objectifs de ce travail étaient de :

- ❖ Evaluer l'imprégnation au plomb chez une famille ayant comme activité professionnelle la fabrication artisanale de Khôl dans l'ancienne Medina de Fès
- ❖ Dépistage l'intoxication au plomb chez les différents membres (adulte et enfant) de cette famille
- ❖ Diagnostiquer les perturbations clinico-biologiques associés.
- ❖ Evaluer de la réponse à l'arrêt de l'exposition associé au traitement chélateur.

# **II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

## **I.1. Définition et propriétés du plomb :**

Le plomb est un métal gris bleuâtre malléable. Il en existe quatre isotopes naturels  $^{204}\text{Pb}$ ,  $^{206}\text{Pb}$ ,  $^{207}\text{Pb}$  et  $^{208}\text{Pb}$ . Les principaux minerais sont la galène (sulfure), la cérusite (carbonate) et l'anglésite (sulfate). Le plomb élémentaire a une faible conductivité électrique et sa masse élevée lui confère un important pouvoir d'absorption des rayonnements X, C et électromagnétiques (2).

Le plomb n'a aucun rôle physiologique connu chez l'homme, sa présence dans l'organisme témoigne d'une contamination (25).

## **I.1. Sources d'exposition :**

La contamination au plomb peut être secondaire à trois sources, bien connues à travers les années : naturelle, professionnelle et environnementale (26).

- ✚ **L'exposition naturelle** : se fait généralement à des concentrations faibles.
- ✚ **L'exposition professionnelle** : Elle est présente dans les domaines de fabrication de batteries d'accumulateur au plomb ou de recyclage, de soudure et de découpage de pièces métalliques (fonderie); de peinture à base de plomb, de cristallerie et verrerie , de poterie et de vernis (artisanat marocain) (27) (28).
- ✚ **L'exposition environnementale** : secondaire à la contamination de :
  - L'air : la pollution atmosphérique par essence à base de plomb (dérivés organiques tétraéthyl, tétraméthyl) reste la cause la plus importante de contamination. Les antidétonants des carburants automobiles constituent la première source d'émission de plomb dans l'atmosphère. Avec la mise en place de l'essence sans plomb, cette source de contamination a faibli. D'autre part, le tabagisme reste une source mineure de contamination (29).

- L'eau : la contamination peut être secondaire l'ingestion d'eau douce desservie par des canalisations en plomb (30). Selon l'Union Européenne, la valeur limite de concentration du plomb de l'eau destinée à la consommation humaine est de 10 µg/l depuis 2013 (11). L'ingestion de boissons acides (jus de fruits) stockés dans des récipients contenant du plomb peut aussi contribuer à l'imprégnation.
- Les aliments : à travers les légumes cultivés et les animaux élevés dans des zones contaminées (31).
- Sols et poussières : la poussière est une importante source d'exposition au plomb. Sa teneur en plomb dépend de l'activité industrielle actuelle ou passée au voisinage. La consommation d'écaillage de peinture plombifère dans les anciennes demeures par des jeunes enfants en milieu défavorisé et le comportement alimentaire du syndrome "Pica" favorisent les risques (29).
- Autres sources : telles que l'utilisation de projectiles à base de plomb, la contamination par des vêtements de travail souillés rapportés au domicile par un proche exposé professionnellement (32) (33)...

## **I.2. Toxicocinétique :**

### **I.2.1. L'absorption :**

Absorption du plomb se fait par inhalation, ingestion et par contact cutané.

#### **I.2.1.1. Inhalation :**

L'absorption des vapeurs de plomb est respiratoire. Celle des poussières inhalées est respiratoire et digestive. En fonction de la taille des particules et de la fonction respiratoire de chaque individu, la rétention des particules est de 30 à 50%.

Les poussières d'un diamètre compris entre 0.1 et 0.5  $\mu\text{m}$  sont les mieux absorbées. En revanche, celles dont le diamètre est supérieur à 5  $\mu\text{m}$  sont inhalées puis drainées vers l'axe aéro-digestif et ensuite dégluties (34) (26).

#### **I.2.1..2. Ingestion :**

C'est en général la principale voie d'absorption. Chez l'adulte, en moyenne, 5 à 10 % de la dose ingérée est absorbée. Le passage systémique est beaucoup plus important, de l'ordre de 40–50 %, chez le jeune enfant (2).

L'intoxication est augmentée par le jeûne (35), la carence martiale (36), les carences en calcium (37), vitamine D (38), phosphate, sélénium et zinc (26).

Chez l'enfant de moins de 6 ans et chez l'adulte, il existe une relation linéaire entre la quantité de plomb ingérée quotidiennement et la plombémie : chaque microgramme ingéré entraînant une élévation de 1,6  $\mu\text{g/l}$  chez le premier et de 0,4 à 0,6  $\mu\text{g/l}$  chez le second (26).

#### **I.2.1..3. Contact cutané :**

Le passage transcutané des dérivés inorganiques du plomb est très faible (< 0,5 %) si la peau est intacte (39). La pénétration des poussières déposées sur la peau des mains est digestive, elle résulte de l'activité main-bouche et de la contamination d'aliments ou d'objets portés à la bouche (2)

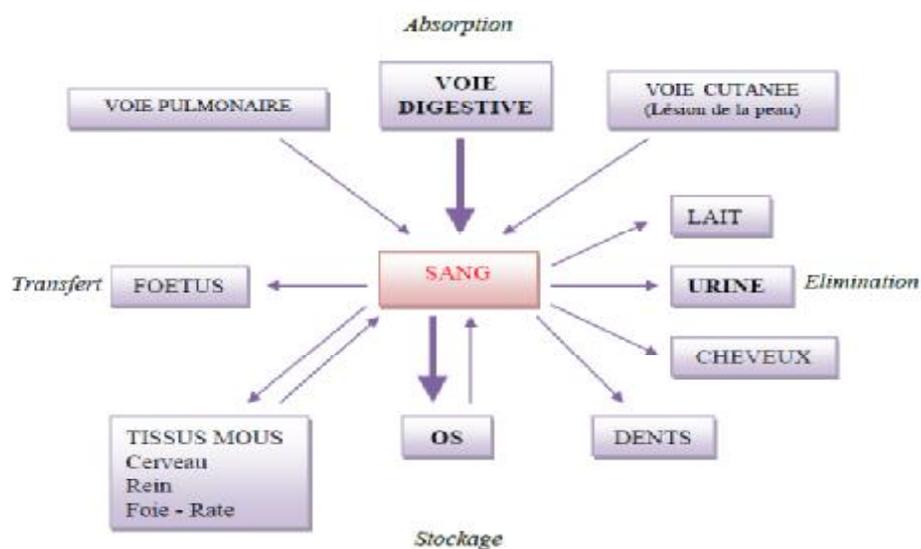
#### **I.2.2. La distribution :**

La distribution du plomb n'est pas homogène. On distingue 3 compartiments en fonction de leurs cinétiques d'élimination : le sang, les tissus mous et l'os, dont les demi-vies respectives sont de 36 jours, 40 jours et 27 ans (26).

À l'état d'équilibre, le plomb sanguin ne représente que 1 à 2 % de la quantité présente dans l'organisme. Les tissus mous contiennent 5 à 10 % de la dose interne. Chez l'adulte, près de 95 % du plomb présent dans l'organisme est dans l'os. Chez l'enfant, ce compartiment ne représente qu'environ 75 % de la dose interne. Le

plomb fixé sur l'os trabéculaire est, comme celui des tissus mous, biologiquement actif et facilement mobilisable. Le plomb lié à l'os compact constitue l'essentiel du plomb osseux, il ne produit pas d'effet toxique et ses mouvements sont très lents, couplés à ceux du calcium. Il est redistribué en cas de déplétion des autres compartiments et par tous les phénomènes entraînant une déminéralisation tels que la grossesse, l'allaitement, l'ostéoporose, l'immobilisation prolongée, les tumeurs osseuses (26).

Le plomb traverse facilement la barrière placentaire d'où le risque d'intoxication fœtale lorsque la mère est exposée. À la naissance, les plombémies de la mère et de l'enfant sont très voisines (26). Le passage plus important du métal à travers la barrière hémato-encéphalique chez l'enfant rend compte de la prédominance des manifestations encéphaliques dans le saturnisme infantile.



**Graphique n°1** : Schéma résumant la distribution du plomb dans l'organisme [INVS (40)].

### **I.2.3. Le métabolisme :**

Le plomb ingéré subit l'action de l'acide chlorhydrique du suc gastrique et celle des sécrétions biliaires, qui en déterminent la solubilisation partielle (plus ou moins importante selon le dérivé en cause) et par conséquence, en augmentent la toxicité. L'excès de plomb non solubilisé est éliminé avec les matières fécales (41).

Quant au plomb solubilisé, assimilable, il franchit la barrière intestinale et arrive au foie. Si l'apport toxique est très faible et le foie en bon état de fonctionnement, le plomb est détoxifié et éliminé. Si au contraire l'apport toxique est important (intoxication aiguë) ou faible mais répété (intoxication chronique), la détoxification n'est pas complète et une partie du plomb va passer dans la circulation, demeurer dans l'organisme et exercer ses effets nocifs (41).

### **I.2.4. L'élimination :**

L'excrétion du plomb est principalement urinaire (> 75 %) et fécale (15–20 %). Le reste est éliminé dans les phanères, la sueur et les sécrétions bronchiques. La demi-vie d'élimination est très augmentée en cas d'insuffisance rénale. Il existe aussi une excrétion lactée. La concentration de plomb dans le lait est généralement comprise entre 10 et 30 % de la plombémie (26). À l'arrêt de l'exposition, la cinétique d'élimination du plomb est poly-phasique: après une exposition unique, la première période a une demi-vie très brève (30 minutes à quelques heures), elle correspond à une phase de distribution, pendant la seconde période, le temps de demi-décroissance de la plombémie est d'environ 30–40 jours, et pendant la phase terminale, la demi-vie est supérieure à 10 ans (2).

### **I.3. Mécanisme de toxicité du plomb :**

La toxicité du plomb a plusieurs points d'impacts, mais surtout au niveau hématologique, neurologique et rénal. A noter que le plomb est un toxique cumulatif et c'est la dose cumulée qu'il faut considérer en termes de toxicité.

#### **I.3.1. Action thioloprive :**

Le plomb est connu par son affinité pour la fonction thiol (-SH) présente dans les protéines structurales et les protéines enzymatiques. Il entraîne donc une inhibition de nombreuses activités enzymatiques (42).

Nous prenons la perturbation de l'hématopoïèse comme exemple de l'inhibition enzymatique. En effet, le plomb interfère au niveau de trois systèmes enzymatiques de la biosynthèse de l'hème (ALA synthétase, ALA déhydrase et ferrochélatase), entraînant en particulier une accumulation d'ALA (acide delta-amino levulinique) dans le sang et l'urine et une augmentation des protoporphyrines érythrocytaires (42) (26).

Le plomb pourrait aussi contribuer à la baisse de la synthèse de la globine qui, s'ajoutant à la diminution de la synthèse de l'hème, conduirait à une production plus faible d'hémoglobine, une des causes d'anémie dans le saturnisme.

#### **I.3.2. Action sur le système nerveux central et périphérique**

##### **Action sur le SNC :**

L'effet d'une surcharge aigue de plomb inorganique sur le système nerveux central entraîne des phénomènes d'extravasation hématique, de prolifération endothéliale, de nécrose des cellules endothéliales et des exsudations péri-vasculaire (43) (44). Ces lésions sont responsables d'un œdème cérébral et cérébelleux, et évoquent en premier lieu une pathologie vasculaire primitive et une rupture de la barrière hémato-encéphalique.

Les hypothèses concernant l'action toxique du plomb à faibles doses sur le système nerveux central sont multiples. Il n'existe probablement pas de grands bouleversements morphologiques neuronaux, mais plutôt des altérations de la transmission synaptique (45) , et du métabolisme neuronal ou de son environnement. Ainsi, dans la terminaison nerveuse, le plomb, en activant les protéines Ca<sup>++</sup>-dépendantes, ou en modulant les mécanismes AMP cyclique-dépendants, pourrait augmenter le relargage des neurotransmetteurs (46).

L'intervention des mécanismes protéine kinase C-dépendants dans les processus de différenciation cellulaire expliquerait la grande vulnérabilité du jeune enfant à l'intoxication. L'hypothèse d'une action inhibitrice du plomb sur la biptérine, qui permet la synthèse des catécholamines, a été également évoquée (47). Une action directe du plomb sur le métabolisme mitochondrial pourrait aussi intervenir (48), de même que l'accumulation de radicaux libres et que l'inhibition des pompes Na<sup>+</sup>/K.

Les altérations fines de la barrière hémato-encéphalique sont liées à l'interaction du plomb avec protéine kinase C (49), ceci entraîne des modifications dans le couplage astrocyte-capillaire (50), essentiel pour l'imperméabilité de celle-ci.

#### **Action sur le SNP :**

L'atteinte périphérique est essentiellement secondaire à la dégénérescence axonale et à une démyélinisation segmentaire (51).

#### **1.3.3. Compétition Pb<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup> :**

Sous sa forme Pb<sup>2+</sup>, le plomb peut se substituer ou entrer en compétition avec le Ca<sup>++</sup>. Ainsi, dans la terminaison nerveuse, l'entrée du Ca<sup>++</sup> dans la cellule est inhibée par le plomb par mécanisme compétitif (52), en particulier lors de l'ouverture des canaux calciques par l'arrivée de l'influx nerveux (53), bloquant

ainsi les mécanismes  $\text{Ca}^{++}$ -dépendants, nécessaires pour la transmission nerveuse, et engendrant ainsi des troubles de l'excitabilité nerveuse.

#### **I.3.4. Action sur le métabolisme osseux :**

Le plomb exerce une toxicité sur le squelette, et le plomb osseux est potentiellement toxique (42). L'effet toxique sur le métabolisme osseux peut s'exercer de 2 manières :

- ❖ Directe : il s'agit essentiellement d'une diminution de la qualité de résorption expliquée par une inhibition de l'anhydrase carbonique II et des pompes  $\text{Na}^{+} / \text{K}^{+} \text{ATPase}$  (54) (55), avec une inhibition de l'activité des ostéoblastes suggérée par une diminution de la synthèse de collagène I (56) et par celle de l'ostéocalcine circulante (57).
- ❖ Indirecte : est due à l'action du plomb sur la régulation hormonale : notamment par la diminution du 1-25 dihydrocholecalciférol et une élévation de la PTH induite par l'hypocalcémie (58).

#### **I.3.5. Action néphrotoxique :**

L'intoxication chronique au plomb est responsable de lésions glomérulaires aspécifiques, avec sclérose et présence de dépôts fibrinoides intra-capillaires, et une fibrose interstitielle et artériolaire (59), avec atrophie, dilatation et obstruction tubulaires et hyperplasie artériolaire. Ces lésions responsables d'une diminution du flux plasmatique rénal, avec altération variable de la filtration glomérulaire, et d'une tubulopathie. Outre la diminution de la synthèse rénale de 1-25 OH dihydroxycholecalciférol déjà mentionnée (60), l'atteinte tubulaire est confirmée par les études ultrastructurales des cellules tubulaires proximales (61). En fin la néphropathie saturnine peut être liée à l'hypertension artérielle (62).

### **I.3.6. Action digestive :**

La toxicité digestive du plomb, pourtant classique, reste peu expliquée. Outre une vaso-réactivité du réseau splanchnique, il peut être évoqué, à l'instar de la porphyrie hépatique (63), un déséquilibre de la neurotransmission cholinergique et adrénergique (64), faisant du saturnisme une neuropathie autonome.

### **I.3.7. Autres :**

- Action sur les acides nucléiques avec une dégradation d'ARN responsable de l'apparition de granulations basophiles au niveau des hématies (42).
- Compétition avec le  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  d'où une carence en ces oligo-éléments (65).
- Cancérogène par altération des systèmes promoteurs et régulateurs de l'ADN. Le plomb provoque une expression anormale des gènes codant pour certaines protéines (42).
- Action sur le système cardio-vasculaire : le plomb entraîne une augmentation de la vaso-réactivité artériolaire (66) qui pourrait expliquer la genèse d'une hypertension artérielle chez les sujets saturnins (67). Il exerce aussi une toxicité cardiaque par hypoperfusion coronaires, et une diminution de la contractilité et des troubles de l'excitabilité myocardiques (68) (69).

## **I.4. Diagnostic de l'intoxication :**

### **I.4.1. Manifestations cliniques :**

#### **I.4.1..1. Intoxication aiguë :**

C'est une forme rare, elle ne peut résulter que d'une ingestion massive ou d'une administration parentérale du plomb. Elle se manifeste par un tableau initial de gastro-entérite subaiguë, puis encéphalopathie convulsive, hémolyse, tubulopathie aiguë anurique et une atteinte hépatique (2).

#### **I.4.1..2. Intoxication chronique :**

Le saturnisme peut se manifester de façon extrêmement différente d'une personne à l'autre, chaque atteinte viscérale pouvant être inaugurale.

#### **✚ Signes d'imprégnation au plomb :**

Ce sont des indicateurs de l'exposition au métal. Ils sont représentés essentiellement par :

- Liseré de Burton : C'est liseré gingival, bleu ardoisé. Il apparaît au collet des dents (mais il est gingival et ne doit pas être confondu avec un dépôt de tartre), à environ 1 mm du bord libre de la gencive et il a souvent une épaisseur de 1 à 2 mm, c'est au niveau des canines et des incisives qu'il est le plus souvent visible (70) (71).
- Les taches de Gubler : Ce sont des taches de couleur bleu ardoisé. Elles sont situées sur la face interne des joues et ont la même origine que le liseré de Burton (70) (71).

Les taches de Gubler et le liseré de Burton ne s'observent pas chez les individus qui ont une bonne hygiène bucco-dentaire (2).

#### **✚ Manifestations digestives :**

Dans sa forme typique, le syndrome abdominal réalise la colique saturnine. C'est la manifestation la mieux connue de l'intoxication par le plomb, rare

aujourd'hui car elle implique une contamination massive, correspondant à une plombémie généralement supérieure à 1000 µg/l (4,8 µmol/l). Elle associe des douleurs abdominales intenses, une constipation opiniâtre et parfois des vomissements. L'examen clinique ne retrouve pas de contracture abdominale, la douleur est typiquement diminuée par la compression de la région sus ombilicale, la pression artérielle est peu augmentée et le rythme cardiaque ralenti pendant les crises douloureuses (2).

Des douleurs abdominales modérées et une constipation sont fréquentes chez les patients dont la plombémie dépasse 500 µg/l (2,4µmol/l). Les troubles digestifs induits par le plomb résultent probablement d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome (2).

#### **Manifestations neurologiques :**

- L'atteinte du système nerveux périphérique : Elle s'agit d'une paralysie pseudo-radiale (la force du long supinateur est conservée). Le déficit neurologique est essentiellement moteur et touche, par ordre de fréquence, différents groupes musculaires correspondant aux racines motrices les innervant ; il s'agit initialement des extenseurs des doigts puis du poignet (racine C7), ensuite des muscles de l'épaule (C5) et des muscles intrinsèques de la main (C8). Les signes déficitaires moteurs des membres inférieurs sont plus tardifs et plus rares ; ils se manifestent surtout par un steppage, correspondant à une atteinte du nerf sciatique poplité externe ou de la racine L5. Les muscles du larynx peuvent être paralysés tardivement, occasionnant une dysphonie. D'autres signes ont été décrits, associant un déficit musculaire progressif, une atrophie distale modérée, une abolition des réflexes et parfois des fasciculations. Le déficit sensitif cliniquement décelable est inconstant ; quand il existe ; il peut être topographiquement dissocié de l'atteinte motrice. Les explorations électro-physiologiques (électromyogramme) objectivent

une dénervation active dans les muscles atteints en cas de neuropathie. Les vitesses de conduction motrices sont en général normales. Les amplitudes des nerfs sensitifs peuvent être diminuées, notamment dans les formes d'intoxication chronique de longue durée (2).

- Atteinte du système nerveux central : Classiquement, l'atteinte centrale avec encéphalopathie nécessite une contamination massive souvent aiguë avec des plombémies élevées à partir de 1000 µg/l. Ses manifestations cliniques sont polymorphes : délire, hallucinations, déficit moteur et/ou sensitif focalisé, amaurose, coma, convulsions (72). Chez l'enfant, le tableau réalisé est typiquement celui d'une hypertension intracrânienne : apathie, céphalées, vomissements, diplopie, puis confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, parfois accès amaurotiques et enfin, coma et convulsions (73). Ces intoxications graves sont généralement mortelles en quelques heures, si un traitement adapté n'est pas rapidement mis en œuvre. Chez les survivants, les séquelles invalidantes (déficit cognitif permanent, épilepsie, cécité, hémiparésie, etc.) sont fréquentes (74). On retrouve également des troubles du comportement à type d'hyperactivité, irritabilité ; troubles de l'humeur, du sommeil, de la mémoire ; difficultés scolaires, d'apprentissage (75) de concentration.

Des retards de croissance et des retards psychomoteurs peuvent apparaître également sans autre signe évident d'intoxication comme l'ont prouvé certaines méta-analyses (76) , avec une diminution du Quotient Intellectuel (QI) de l'ordre de 2.6 point par 100 µg/L (77). Chez l'enfant, des taux même très faibles de plomb dans le sang semblent entraîner des troubles cognitifs. Aucune étude n'a pour l'instant permis d'établir de seuil de toxicité pour lequel on verrait apparaître ces troubles (78) mais il a été prouvé qu'ils pouvaient survenir à des concentrations inférieures à 50 µg/L (79). Les troubles mentaux organiques induits par le plomb

sont durables : plusieurs études longitudinales montrent que des individus intoxiqués pendant leur petite enfance conservent des troubles cognitifs au moment de leur scolarisation et ultérieurement, pendant leur adolescence (80) (81) et à l'âge adulte (82).

Chez l'adulte, quand la plombémie est comprise entre 700 et 2000 µg/l, le plomb est responsable de troubles mentaux organiques qui se traduisent par des plaintes subjectives (asthénie, fatigabilité, irritabilité, hyperémotivité, difficultés mnésiques et de concentration, troubles du sommeil, diminution de la libido, idées dépressives...). Les tests psychométriques peuvent alors objectiver et mesurer un ralentissement psychomoteur, des troubles de la mémoire et de l'attention, une altération des capacités d'apprentissage (74) (83). Les latences centrales des potentiels évoqués visuels, moteurs et cognitifs sont allongées (84) (85).

- Une atteinte de la corne antérieure de la moelle : Ce type d'atteinte peut réaliser un tableau semblable à celui de la sclérose latérale amyotrophique qui régresse à l'arrêt de l'intoxication (11).

#### **Les effets hématologiques :**

L'anémie de l'intoxication saturnine résulte non seulement d'une inhibition de la synthèse de l'hème, mais encore : d'une toxicité membranaire directe et d'une déplétion en glutathion des hématies, entraînant une hyperhémolyse ; d'une inhibition de la synthèse de la globine, du transport du fer et de la production d'érythropoïétine. Elle est généralement modérée et typiquement normochrome, normocytaire, sidéroblastique et discrètement hypersidérémique. Chez l'enfant, elle est souvent hypochrome et microcytaire, parce qu'une carence martiale lui est fréquemment associée (2) (86).

### ✚ L'atteinte rénale :

Il existe deux formes des néphropathies induites par le plomb :

- La néphropathie subaiguë : elle peut survenir précocement après le début de l'exposition. Elle est histologiquement caractérisée par une atteinte des cellules tubulaires proximales (34). Biologiquement, dans sa forme typique, elle réalise un syndrome de Toni-Debré-Fanconi, avec une fuite urinaire de protéines de faibles poids moléculaires ( $\beta$ 2-microglobuline,  $\alpha$ 1-microglobuline, retinol-binding protein), une enzymurie, une glycosurie, une aminoacidurie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie. Elle nécessite une contamination massive, avec une plombémie supérieure à 1500  $\mu\text{g/l}$  (7,2  $\mu\text{mol/L}$ ). Des travaux récents ont montré que des signes discrets d'atteinte tubulaire (enzymurie et protéinurie de bas poids moléculaire) étaient décelables dès 400  $\mu\text{g/l}$  (2  $\mu\text{mol/L}$ ) (87). Cette atteinte rénale précoce est de bon pronostic, elle guérit à l'arrêt de l'exposition (34).

- La néphropathie tardive : elle s'observe après 10 à 30 ans d'exposition au plomb, avec une dose interne correspondant à une plombémie d'au moins 600  $\mu\text{g/l}$  (3  $\mu\text{mol/L}$ ). L'atteinte est tubulo-interstitielle et glomérulaire (34). Elle est définitive. Elle peut être transitoirement améliorée par l'arrêt de l'exposition et/ou un traitement chélateur (88), mais à moyen terme, elle continue de s'aggraver, même après l'arrêt de l'exposition (89).

### ✚ Les effets ostéoarticulaires :

- Chez l'enfant, l'imprégnation saturnine se traduit à la radiologie par des bandes radio-opaques denses métaphysaires au niveau des os longs. Elles ne peuvent être observées que chez les enfants, avant la disparition des cartilages de conjugaison et elles apparaissent si la plombémie reste supérieure à 500  $\mu\text{g/l}$  (2,4  $\mu\text{mol/l}$ ) pendant plusieurs semaines (90).

- Chez l'adulte, des crises de goutte peuvent s'observer car le plomb augmente la réabsorption tubulaire de l'acide urique (11)

✚ **Les autres effets du plomb:**

- L'hypertension artérielle: elle est liée à l'action du métal sur la musculature vasculaire (11).

- Les effets sur la reproduction : Le plomb 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 (11).

- Effet cancérogène : En 1987, le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a considéré les dérivés organiques du Pb (plomb) comme cancérogène 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 plomb. Il n'y a pas d'augmentation des risques de cancers rénaux et cérébraux (11).

**I.4.2. Formes particulières :**

**I.4.2..1. Chez l'enfant :**

L'atteinte neurologique est plus grave chez l'enfant. L'encéphalopathie réalise un tableau typique d'une hypertension intracrânienne allant de l'apathie, céphalée, vomissement, confusion voire coma et convulsions. Les séquelles sont invalidantes : déficit cognitif permanent, épilepsie, cécité, hémiparésie. Les méta-analyses publiées montrent qu'une élévation de 100µg/l entraîne une diminution de 1 à 3 points du Quotient Intellectuel (QI) (91) (11). L'atteinte hématologique se manifeste par une anémie le plus souvent hypochrome microcytaire parce qu'une carence martiale lui est fréquemment associée avec risque plus élevé du retard staturo-pondéral (11).

#### **I.4.2..2. Chez la femme enceinte**

Le plomb peut provoquer des avortements, des accouchements prématurés et des prématurités chez les femmes dont la plombémie dépasse 250µg/l (29). Le plomb passe librement la barrière placentaire. A la naissance, les plombémies sanguines de la mère et de l'enfant sont très voisines. Le métal est toxique pour le système nerveux central en développement de l'enfant. Il n'y a pas de preuve de la tératogénicité du plomb dans l'espèce humaine (92).

#### **I.4.3. Bilans biologiques :**

Devant toute suspicion clinique du saturnisme, il faut compléter par un bilan biologique à la recherche de stigmates de l'intoxication au plomb (11):

##### **+ Numération de la formule sanguine :**

L'hémoglobine peut être diminuée. Le frottis sanguin peut montrer des granulations basophiles des hématies.

##### **+ Ionogramme sanguin et urinaire :**

Il est réalisé essentiellement à la recherche d'une hypokaliémie, une hypocalcémie, une hyperuricémie et une glycosurie.

#### **I.4.4. Analyse toxicologique :**

##### **I.4.4..1. Dosage du plomb sanguin dans le sang : Plombémie :**

##### **+ Définition :**

La plombémie (sur sang total) est le meilleur indicateur d'exposition au plomb des semaines précédentes, lorsque l'exposition est stable. C'est le résultat d'une mesure ponctuelle, ne mesurant pas la charge en plomb de l'organisme : elle reflète l'état momentané d'équilibre entre le plomb absorbé et les tissus où il se dépose (74).

## ✚ Techniques de dosage :

Parmi toutes les techniques disponibles à ce jour pour l'analyse du plomb, les plus répandues sont (11):

- La spectrométrie d'absorption atomique (SAA) : L'analyse se base sur l'absorption par les éléments à l'état atomique d'un rayonnement issu d'une lampe à cathode creuse ou à décharge. Pour effectuer le processus d'atomisation, on utilise soit une flamme ou un four. C'est une méthode quantitative avec une grande sensibilité (seuil de détection : 0,1 à 100 µg/l). Elle permet l'analyse des microvolumes (injection de 5–100 µl), d'où son intérêt lorsque la quantité d'échantillon disponible est limitée. Cependant, cette technique ne permet qu'une analyse monoélémentaire alors que certains appareils récents permettent l'analyse simultanée de 4 éléments (93).
- la spectrométrie d'émission atomique avec plasma induit : Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry (ICP-AES) : C'est une méthode qui permet une analyse rapide, simultanée et multiélémentaire, elle est d'une très grande sensibilité pour la majorité des métaux avec une limite de détection inférieure à 10 µg/l. Cependant, elle est très onéreuse et la limite de détection de nombreux éléments est encore trop élevée pour permettre leur dosage aux concentrations physiologique. C'est pourquoi cette méthode reste peu répandue dans les laboratoires de biologie clinique (94).
- La technique de la spectrométrie d'émission en plasma induit couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS) : est l'une des techniques les plus sensibles et les plus performantes pour l'analyse des métalloïdes et des métaux, y compris le plomb. Elle dépasse les performances des autres méthodes de dosage. Elle permet une analyse multiélémentaire.

Ses capacités de détection descendent aux nano-grammes et donc elle est 1000 fois plus sensible.

#### **Conditions du prélèvement :**

Le dosage de la plombémie est techniquement délicat. Pour que le résultat obtenu soit interprétable, il est impératif que le prélèvement soit réalisé dans des conditions prévenant tout risque de contamination externe et que le dosage soit effectué par un laboratoire expérimenté et participant à des contrôles de qualité (95)

(2). Ces conditions sont les suivantes :

- Désinfection et nettoyage soigneux de la peau de la zone des prélèvements.
- Prélèvements veineux.
- Tube ne contenant pas du plomb ou dont les références sont connues pour évaluer les interférences.
- Tube avec anticoagulant.
- Dosage sur sang total.

#### **Résultats :**

- ✓ Selon le « Control Disease Center » (CDC), la plombémie des individus qui ne sont pas exposés à une source spécifique de plomb est inférieure à 100 µg/L, ce taux a été revu à la baisse et il est actuellement de 50µg/l surtout chez l'enfant qui est un sujet à risque. Une variation de plus de 20 µg/L entre 2 plombémies successives correspond à une évolution significative (96)
- ✓ En France, les valeurs de référence de la plombémie dans la population générale sont <80 µg/L chez les hommes et <63 µg/L chez les femmes (2).

- ✓ Le seuil à partir duquel le salarié bénéficie d'une surveillance médicale renforcée est de 100µg/l chez la femme et 200µg/l chez l'homme. Pour des plombémies supérieures à 300µg/l chez la femme et à 400µg/l chez l'homme, il y a retrait immédiat du poste (11).
- ✓ Le saturnisme infantile, maladie à déclaration obligatoire, est défini par une plombémie supérieure ou égale à 100 µg/L chez un individu de moins de 18 ans (97) (11).

#### **1.4.4..2. Dosage du plomb dans les urines (La plomburie):**

✚ La plomburie spontanée correspond à la quantité de plomb filtré par le rein et dépend de la plombémie, elle doit être inférieure à 50µg/l. Elle est caractérisée par plusieurs variations intra-individuelles ce qui limite son intérêt (11).

✚ La plomburie provoquée, par contre, est un bon indicateur de la dose interne, elle reflète le pool biologiquement actif. Ce test doit être fait par des laboratoires spécialisés et performants. Il est réalisé par la perfusion d'EDTA calcique par voie intraveineuse (98). Chez l'adulte l'EDTA est dilué dans 250 ml de soluté isotonique et perfusé en 3h. L'imprégnation saturnine est jugée excessive si la plomburie excède 300–500 µg/l pour un recueil de 5 heures, 800 µg/l pour un recueil sur 24 heures (99). Cette épreuve peut, toutefois, entraîner une redistribution rapide du plomb qui pourrait aggraver ou faire apparaître des complications neurologiques et rénales de l'intoxication (100).

#### **1.4.4..3. Autres bilans d'imprégnation au plomb :**

Ce sont des indicateurs biologiques de la synthèse de l'hème qui est altérée par le plomb. Ils sont représentés par :

✚ Augmentation de l'ALA urinaire : spécifique du saturnisme. Le dosage est réalisé dans les urines au moyen des bandelettes ou par méthode colorimétrique (avec réactif d'Elhrlich) ou par HPLC. La valeur usuelle est < 4mg/g de créatinine

chez les sujets non exposés. L'ALA urinaire commence à s'élever quand la plombémie atteint 350–400 µg/l. D'autres situations peuvent augmenter le taux de l'ALA urinaire: porphyrie aigue intermittente, tyrosinémie héréditaire, les maladies hépatiques et le stress (85) (74).

✚ Augmentation de la protoporphyrine- Zinc (PPZ) : la valeur usuelle est < 20µg d'hémoglobine (11).

✚ Augmentation de la coproporphyrine urinaire : indicateur moins spécifique et moins sensible dont la valeur usuelle < 10 mg/g de créatinine (85) ;

**1.4.4.4. L'activité ALA déshydratase : non recommandée (11).**

**1.4.4.5. Dosage du plomb dans les autres milieux :**

La concentration osseuse du plomb mesurée in vivo par fluorescence X est un excellent indicateur de dose interne de plomb (11).

**1.4.5. Autres examens complémentaires :**

Un abdomen sans préparation peut s'avérer intéressant pour détecter le plomb sous forme d'opacités au niveau de l'abdomen puisque le plomb est radio opaque et l'électrocardiogramme en cas de complications cardiaques. Ceci est surtout réalisé en cas d'ingestion aigue.

D'autres examens paracliniques peuvent être réalisés (11), de façon personnalisée, en fonction de la symptomatologie clinique comme électro-neuro-myogramme (en cas de neuropathie périphérique) et l'IRM cérébrale (éliminer une atteinte du système nerveux central).

## **I.5. Traitement et suivi de l'intoxication au plomb :**

Le traitement du saturnisme associe une identification des sources de plomb (Pb) et leur éradication si possible, des mesures hygiéno-diététiques, un traitement symptomatique, une décontamination et un traitement spécifique si nécessaire (2).

### **I.5.1. Les mesures hygiéno-diététiques :**

Les mesures hygiéno-diététiques visent à:

- prévenir la contamination par le plomb,
- permettre l'identification et la correction des carences martiales et ou phosphocalciques (74)
- éviter les erreurs diététiques et les insuffisances d'hygiène domestique (2).

### **I.5.2. Traitement symptomatique :**

Le traitement symptomatique (2) (74), se discute au cas par cas, et comprend :

- Hospitalisation : en unité de soins intensifs avec assistance ventilatoire, si œdème cérébral (soluté hypertonique),
- Traitement antispasmodique à fortes doses pour traiter la colique de plomb
- Anti-comitiaux par voie parentérale si encéphalopathie ;
- Dialyse si néphropathie sévère
- Apport de zinc (diminue toxicité du plomb).
- Apport en fer et calcium.

### **I.5.3. Traitement décontaminateur :**

Il est représenté par (11) :

- ✚ Un lavage gastrique avec une solution précipitant le plomb sous forme de sulfate insoluble (40 g de sulfate de sodium et de magnésium pour 1 litre d'eau).

- + Un laxatif est recommandé en présence d'opacité intestinale.
- + Le charbon activé n'a pas montré d'efficacité.

#### **I.5.4. Traitement spécifique : la chélation :**

La chélation est un mécanisme qui se fait par une substance qui peut fixer les métaux en constituant avec eux un composé soluble et non toxique éliminable dans les urines (74).

##### **+ Indications :**

La chélation est recommandée pour une plombémie  $>450 \mu\text{g/l}$  chez l'adulte.

Chez l'enfant; elle pourrait être envisagée pour une plombémie  $>200 \mu\text{g/l}$  (11) (96).

##### **+ Moyens :**

Il existe 3 types de chélateurs (2): EDTA calcique (éthylène-diamine tétracétate), DMSA (2, 3-dimercaptosuccinic acid succimer) succinaptal® et BAL (dimercaptoprol). Nous n'allons traiter que le chélateur disponible au Maroc qui est le DMSA.

Le DMSA (succinaptal ®), disponible dans le central antidote du CAPM, est moins toxique que l'EDTA. Il constitue une alternative de plus en plus intéressante dans le traitement de l'intoxication au plomb. Il mobiliserait surtout le plomb métabolique actif des tissus mous et n'entraînerait pas d'élévation du plomb intracérébral ni de déplétion en éléments essentiels (Fe, Ca, Mg, Zn) (101).

##### **+ Voie d'administration : voie orale**

+ **Posologie et durée du traitement:** 30 mg/kg/jour per os, en trois prises quotidiennes, par cures de 5 jours, puis 10 mg/kg/12 heures pendant 2 semaines. La dose maximale journalière est de 1,8 g chez l'adulte (11).

+ **Effets secondaires** : diarrhées, constipation, nausées, vomissements, éruptions cutané-muqueuses (urticaire), vertiges, céphalées, paresthésie, odeur

désagréable possible des mercaptans, perte d'appétit, rhinite, toux, éosinophilie, augmentation des transaminases (2).

#### **I.5.5. Suivi des patients :**

Les patients qui doivent bénéficier d'un suivi biologique sont (102) :

- ✚ Ceux avec une plombémie  $\geq 100 \mu\text{g/l}$
- ✚ Ceux qui ont une plombémie normale, mais qui appartiennent à un groupe à risque élevé d'exposition au plomb

Le seul indicateur biologique utilisable pour la surveillance de l'exposition au plomb est la plombémie. Le protocole présenté dans le tableau ci-dessous tient compte des dernières recommandations des CDC (103) (104) et est conforme à celles de la réunion de consensus organisée par l'ANAES sur le saturnisme infantile. En milieu industriel, des contrôles atmosphériques doivent être réalisés périodiquement et ne doivent pas montrer de concentrations supérieures à  $150\mu\text{g}/\text{m}^3$  (11).

**Tableau n°1:** Tableau illustrant les recommandations du suivi biologique de l'exposition au plomb en fonction des plombémies (2).

<b>Recommandations</b>	
<b>&lt;100µg/l</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Contrôle de la plombémie à 1 an puis 1 fois/an jusqu'à 6 ans si risque élevé d'intoxication.</li> <li>-Aucun contrôle n'est nécessaire dans les autres cas, mais il est souhaitable de rechercher périodiquement des sources de plomb dans l'environnement des enfants jusqu'à l'âge de 6 ans.</li> </ul>
<b>100- 149µg/l</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Contrôle de la plombémie à 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 6 ans.</li> <li>-Si la plombémie reste &lt;150 µg/l à 3 contrôles successifs, sa mesure peut devenir seulement annuelle.</li> </ul>
<b>150-249µg/l</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Contrôle de la plombémie dans un délai de 3 à 6 mois puis tous les 6 mois tant que la concentration mesurée se trouve dans cette fourchette.</li> </ul>
<b>250-449µg/l</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Contrôle de la plombémie dans un délai de 3 à 6 mois puis tous les 6 mois tant que la concentration mesurée se trouve dans cette fourchette.</li> </ul>
<b>250-449µg/l</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Contrôle de la plombémie tous les 1 à 3 mois ; un traitement par voie orale est recommandé si la plombémie se maintient dans cette fourchette de concentration à 3 contrôles successifs ou pendant une période de 6 mois ou plus. C'est la plombémie mesurée 10 à 20 jours après la fin du traitement qui permet de décider du suivi.</li> </ul>
<b>≥450µg/l</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Un traitement chélateur est nécessaire.</li> <li>-C'est la plombémie mesurée 10 à 20 jours après la fin du traitement qui permet de décider du suivi.</li> </ul>

# **II. MATERIEL ET METHODES**

## **II.1. Type de l'étude :**

C'est une étude transversale descriptive s'étalant sur une période de 08 mois, qui s'intéresse au dépistage de l'imprégnation au plomb chez une famille de 12 patients (07 enfants et 05 adultes) ayant comme activité artisanale et professionnelle la production de « Khôl » au domicile dans l'ancienne Médina de Fès.

## **II.2. Lieu de l'étude : Ancienne médina de Fès**

Fès est située dans la région de Fès-Boulemane, dans le centre nord du Maroc avec une population de 1.050.000 habitants et une surface de 271 hectares. Elle est la capitale de l'artisanat marocain et elle possède un véritable savoir-faire artistique très varié qui fait la réputation de la ville. De nos jours plus de trente mille artisans exercent leur talent dans les métiers de la céramique, du bois, du cuir...

La cosmétologie traditionnelle constitue une grande part de l'artisanat de la médina de Fès. Cette activité a un risque élevé d'imprégnation, voire d'intoxication, aux métaux lourds y compris le plomb.

C'est dans ce contexte que nous avons effectué notre étude de dépistage des intoxications au plomb chez une famille ayant comme activité artisanale et professionnelle la fabrication au domicile du Khôl.

## **II.3. Population de l'étude :**

La population de l'étude est représentée par une famille de 12 personnes (5adultes et 7 enfants) exposée au plomb à travers la fabrication artisanale et au domicile du Khôl.

On a inclus dans cette étude toutes les personnes habitant dans le même domicile où se fait la production de Khôl, après avoir vérifié l'absence de facteurs

perturbant la plombémie, notamment la notion d'une transfusion récente. On a exclu, également, les autres membres n'habitant pas au même domicile.

L'âge de nos patients d'étude était réparti en fonction de la classification établie par OMS et qui distingue 4 tranches d'âge (105) :

- ✚ Enfant : âge < 15 ans.
- ✚ Adolescent : âge 15–19 ans.
- ✚ Adulte : âge entre 19 et 74 ans.
- ✚ Personne âgée : âge ≥ 75 ans.

## **II.4. Recueil des données : Fiche d'exploitation (Annexe 1)**

Dans le cadre du dépistage de l'intoxication au plomb chez cette famille, plusieurs déplacements et enquêtes sur terrain ont été entrepris après avoir obtenu l'accord de visiter la propriété (le domicile) d'auprès de la famille :

- ❖ La 1ère visite : enquête sur le terrain, évaluation du risque pour la famille, recueil des données et réalisation des bilans nécessaires
- ❖ La 2ème visite : information des individus sur la pathologie, les complications et la prise en charge, administration du traitement à l'hôpital du jour (en milieu hospitalier).

Le recueil des données chez les différents membres de cette famille a été réalisé selon une fiche d'exploitation, établie et remplie grâce aux informations recueillies par un interrogatoire et un examen clinique détaillés et aux données des examens paracliniques. Elle comprend :

- ✚ Les données sociodémographiques: incluant l'âge, sexe, lieu, durée de résidence, niveau socio-économique et intellectuel.
- ✚ Les informations concernant l'exposition professionnelle en précisant les étapes de fabrication du Khôl en allant de la pierre à la poudre, la durée de

contact avec le Khôl, l'utilisation ou pas de mesures de protection et d'hygiène lors de la fabrication du produit : lavage des mains, prise de repas en milieu du travail....

- ✚ Les déterminants extraprofessionnels de l'exposition notamment à propos du système de canalisation de l'eau de boisson, de la provenance des légumes et des fruits, la proximité ou pas d'une zone industrielle et la pratique d'un loisir exposant au plomb, l'utilisation d'ustensiles vernis ainsi que les antécédents toxiques (tabagisme actif et passif) de tous les membres de la famille.
- ✚ Les anomalies cliniques des différents systèmes cibles de l'imprégnation au plomb ont été décelées grâce à un examen clinique effectué par un groupe de spécialistes médicaux : à savoir ses effets sur l'état général, le système neurologique et neuropsychologique, gastro-intestinal et rénal.
- ✚ Les paramètres toxicologiques : Le dosage du plomb sanguin (plombémie) constitue le principal moyen de diagnostic pour confirmer ou infirmer l'imprégnation au plomb chez cette famille. Les autres paramètres toxicologiques étaient représentés par le dosage de la plomburie et de l'ALA-urinaire.
- ✚ Perturbations biologiques associées : après avoir retenu le diagnostic, plusieurs bilans biologiques sanguins et urinaires ont été réalisés à fin d'étudier les différentes perturbations causées par ce toxique :
  - Hématopoïétiques responsables d'une anémie microcytaire normo ou hypochrome.
  - Rénales appréciées par le dosage des dérivés azotés (urée et créatinine), de la fuite urinaires des BHPM (albumine) et des PBPM (RPB et  $\beta$ 2 micro-globuline).

- Métaboliques comme l'hypocalcémie.
- Hépatiques.
- ✚ Les Autres examens complémentaires sont représentés par :
  - l'électro-neuro-myogramme.
  - l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

## **II.5. Analyse des plombémies et interprétation des résultats :**

### **II.5.1. Prélèvements toxicologiques :**

#### ✚ Prélèvements sanguins :

Pour réaliser le dosage de plombémie, cinq ml de l'échantillon de sang veineux ont été recueillis à partir de chaque patient, dans des tubes EDTA Vacutainer sans laisser de traces métalliques, au moment de recrutement des malades au laboratoire de toxicologie du CHU Hassan II de Fès. Lors de la collecte des échantillons, des mesures de précaution ont été prises pour exclure la possibilité de contamination des échantillons de plomb par la peau de la zone du prélèvement en la désinfectant et en la nettoyant soigneusement.

#### ✚ Prélèvements urinaires :

Des prélèvements urinaires ont été réalisés au sein de la même unité à fin de réaliser les autres bilans d'imprégnation au plomb.

#### ✚ Le Laboratoire de Toxicologie du CHU Hassan II de Fès :

Le Laboratoire de Toxicologie de Fès est l'une des spécialités du Laboratoire Central d'Analyses Médicales du CHU Hassan II de Fès. C'est un plateau technique très sollicité, performant et planifié capable d'offrir une gamme élargie d'analyses médicales dont certaines sont uniques dans la région et même dans les CHU nationaux. Il a pour mission d'identifier le toxique en cause et dans certains cas de le doser. Il aide ainsi le clinicien à confirmer ou à infirmer le diagnostic d'une intoxication, à évaluer la gravité de l'intoxication et à surveiller l'efficacité du traitement.

### **II.5.2. Lieu de l'analyse :**

- ✚ La préparation et le stockage des échantillons ont été réalisés au sein du laboratoire de toxicologie du CHU HASSAN II de Fès.
- ✚ L'analyse proprement dite s'est faite au Laboratoire de Toxicologie de l'université catholique de Louvain-Bruxelles.

### **II.5.3. Technique d'analyse :**

L'analyse toxicologique est représentée essentiellement par le dosage du plomb sanguin (la plombémie).

La technique utilisée dans notre étude était la spectrométrie d'émission en plasma induit couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS). C'est l'une des techniques les plus sensibles et les plus performantes pour l'analyse des métaux et métalloïdes. Elle dépasse les performances des autres méthodes de dosage comme la spectrométrie d'absorption atomique (SAA) et la spectrométrie d'émission atomique avec plasma induit (ICP-AES : Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry). Elle est également très intéressante pour ses capacités d'analyse multi élémentaire. Ceci a permis d'éliminer une éventuelle intoxication au cadmium associée à travers le dosage simultanée de ce métal.

L'ICP-MS est 1000 fois plus sensible ; ses capacités de détection descendent aux nano-grammes par rapport aux autres techniques qui restent au alentour des microgrammes. Cette technique est basée sur le couplage :

- d'une torche à plasma générant des ions: au contact de l'argon, l'échantillon est nébulisé puis transporté jusqu'au centre du plasma où les températures atteignent 6000 à 8000 °C. L'échantillon est alors atomisé puis ionisé dans sa totalité sous forme de cations monovalents

- d'un spectromètre de masse destiné à trier, répertorier, compter les ions présentés dans l'échantillon en fonction de leur masse, ou plutôt de leur rapport masse / charge :  $m/z$  (106) (107) (108).



**Figure n°1** : Appareil de spectrométrie d'émission atomique couplée à spectrométrie de masse (ICP-MS).

#### **II.5.4. Interprétation des plombémies :**

Selon la classification donnée par le centre de control des maladies (Control Disease Center: CDC) et conforme aux recommandations issues de la commission de toxicovigilance (10), les patients de notre étude ont été classé en fonction de la valeur de leurs plombémies :

- Classe I :  $< 100 \mu\text{g/l}$ .
- Classe II :  $100\text{--}249 \mu\text{g/l}$ .
- Classe III :  $250\text{--}449 \mu\text{g/l}$ .
- Classe IV :  $450\text{--}700 \mu\text{g/l}$ .
- Classe V :  $> 700 \mu\text{g/l}$ .

Les plombémies initiales, réalisées au moment de dépistage, ont été analysées également en fonction de l'âge (enfants/adultes) et du sexe (homme/Femme).

## **II.6. Détermination du plomb dans l'eau de consommation et dans la galène :**

- ✚ Des échantillons différents de la pierre de galène ont été sélectionnés au hasard pour une analyse X-ray.
- ✚ En complément de l'étude, des échantillons d'eau de boisson ont été prélevés à fin d'évaluer l'exposition maximale au plomb dans l'eau potable. Les échantillons d'eau ont été recueillis, après une nuit de stagnation, dans des flacons en polyéthylène préalablement nettoyé et elles ont été stabilisées avec 1 ml d'acide nitrique. La technologie de dosage utilisée est plasma inductif spectrométrie d'émission atomique (ICP-AES).
- ✚ Le dosage du plomb dans un l'environnement domestique n'a pas pu être réalisé vu le manque de moyen.

## **II.7. Traitement et suivi des patients :**

L'analyse a permis de distinguer 3 types de patients (96):

- Intoxiqués : ayant une plombémie  $> 100 \mu\text{g/l}$ .
- Imprégnés : ayant une plombémie entre 100 et  $30 \mu\text{g/l}$ .
- Non imprégnés : ayant une plombémie  $< 30 \mu\text{g/l}$ .

Seuls les patients intoxiqués ont bénéficié d'un traitement spécifique par chélateur du plomb : acide demercaptosuccinique (succicaptal<sup>®</sup>) ; le seul disponible au centre Anti-Poison Marocain ; et d'un traitement symptomatique. Des séances de sensibilisation sur la pathologie et l'importance de l'arrêt de l'exposition à ce produit toxique ont été entreprises pour toute la famille.

Le suivi des plombémies ainsi que des examens cliniques et biologiques ont été effectués ; après 2 mois de l'arrêt de l'exposition et de la mise en place du traitement ; pour vérifier l'évolution de l'imprégnation de ces patients au plomb.

## **II.8. Analyse des données:**

Dans un premier temps, les variables étaient décrites par l'utilisation de statistiques descriptives. Pour les variables qualitatives elles étaient décrites en termes de pourcentage et les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyenne, valeurs extrêmes et écart-type.

Dans un deuxième temps, on a fait une analyse uni variée par:

- le test de Student pour séries appariées a été utilisé pour étudier les plombémies initiales et de contrôle. Le test est considéré significative si  $p < 0,05$ .
- Le teste Khi 2 de Mc Nemar a été utilisé pour comparer les prévalences du saturnisme avant et après prise en charge.

La saisie des données a été effectuée sur Excel et l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du SPSS Version 17.

# **III. RESULTATS**

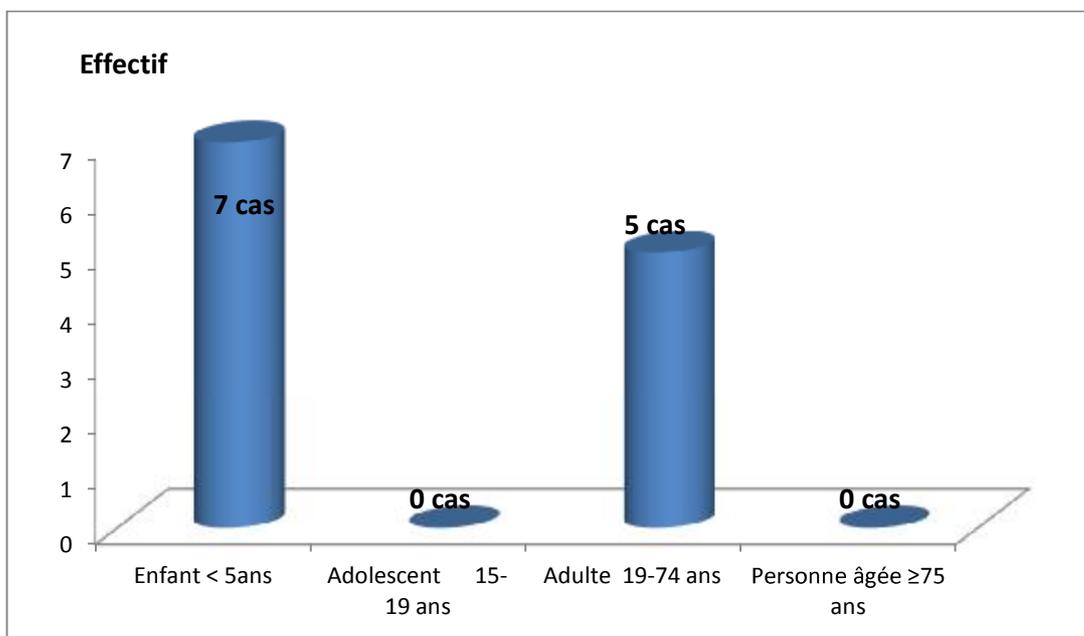
### **III.1. Données épidémiologiques :**

#### **III.1.1. Paramètres sociodémographiques :**

##### **III.1.1..1. L'âge :**

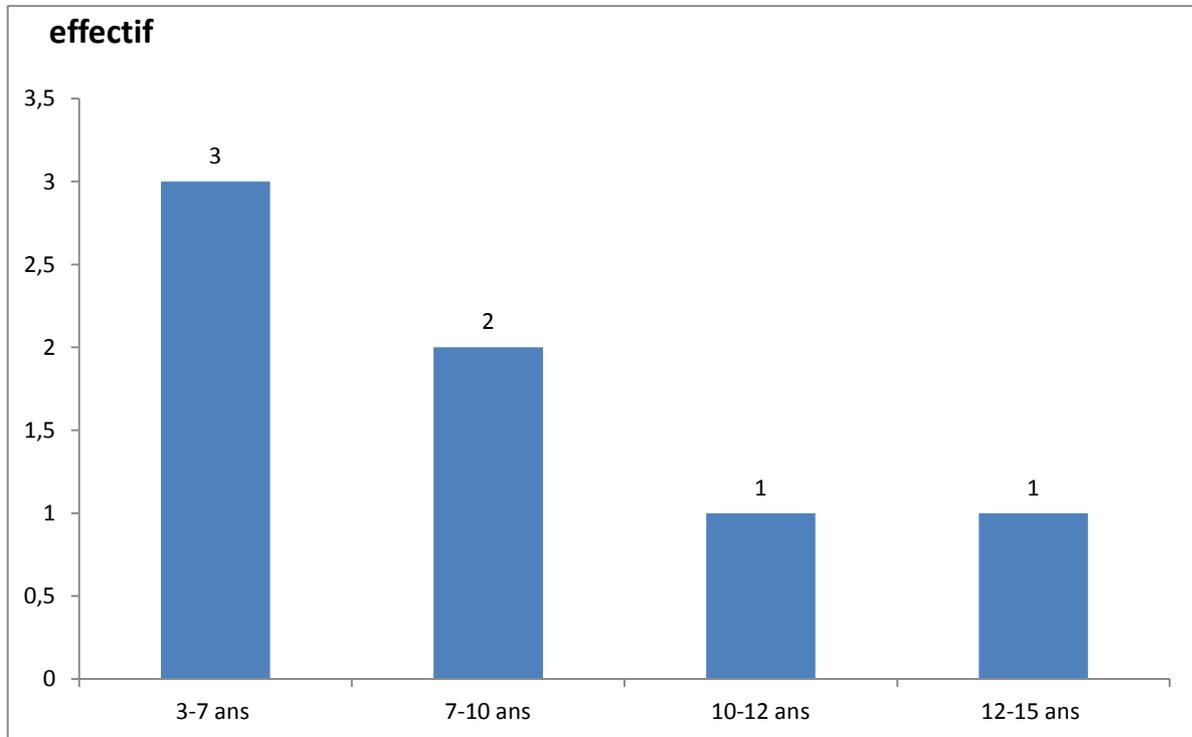
Notre étude avait porté sur une famille de 12 personnes ayant un âge moyen de 25,25 ± 21,72 ans avec des extrêmes d'âge allant de 69 ans à 03 ans.

Ce groupe comportait 07 enfants (âge < 15 ans) avec un âge moyen de 8,29 ans ± 3,73 [3-13 ans] et 05 adultes dont la moyenne d'âge était de 49 ans ± 13,64 [33-69 ans]. La graphique ci-dessous illustre la répartition de cette famille en fonction des tranches d'âges.



**Graphique n°2 :** Répartition des intoxications selon les tranches d'âge chez une famille de 12 personnes exposée au plomb à travers la fabrication du Khôl.

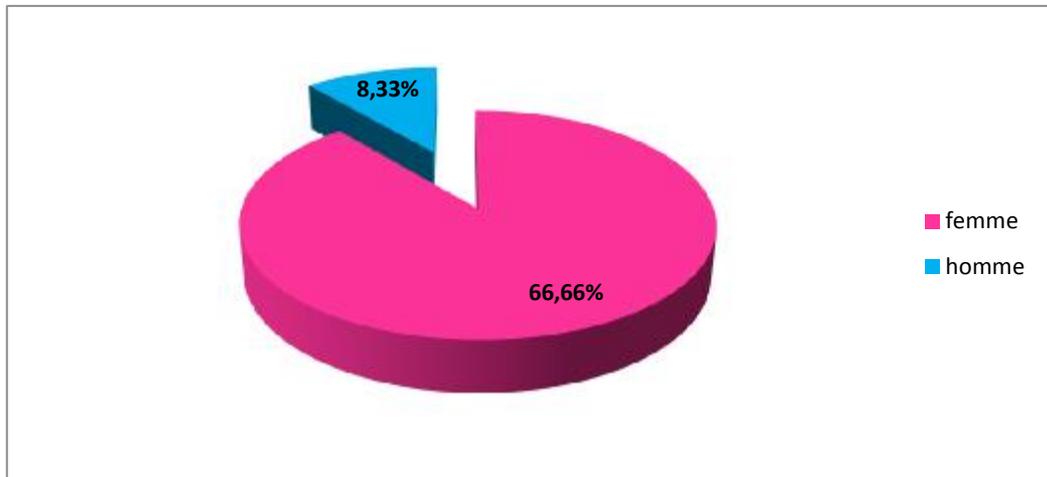
Les enfants étaient classés en fonction des tranches d'âge qui définissent les 5 étapes de leur développement. C'est ce que résume la graphique ci-dessous.



**Graphique n°3 :** Répartition des enfants exposés au Khôl en fonction des tranches d'âges définissant les 4 stades de développement.

### III.1.1..2. Sexe :

Le sexe féminin était largement prédominant soit 66,66 % avec un sexe ratio d'Homme/Femme de 0,5.



**Graphique n°3 :** Répartition des patients en fonction du sexe chez une famille exposée au plomb à travers la fabrication traditionnelle de Khôl.

### III.1.1..3. Niveau socioéconomique et intellectuel :

- ✚ Tous les membres de cette famille étaient de bas niveau socio-économique avec un revenu mensuel du ménage inférieur à 2000 DH pour toutes les personnes qui habitaient dans une résidence faite de 3 locaux à Sehrij Gnawa dans l'ancienne médina de Fès.
- ✚ Le niveau intellectuel était apprécié en fonction du niveau d'étude : 10 personnes sur 12 avaient un niveau primaire et 02 personnes étaient analphabétiques.
- ✚ La durée de résidence dans cette adresse était variable en fonction des individus avec une moyenne de  $13.92 \pm 14.33$  ans et des extrêmes allant de 3 à 40 ans.

### **III.1.2. Déterminants de l'exposition professionnelle au plomb à travers la fabrication de Khôl :**

Dans le cadre du dépistage de l'intoxication au plomb chez les fabricants artisanaux de Khôl, on avait réalisé une enquête sur les circonstances et le lieu où se faisait la préparation traditionnelle de ce cosmétique oculaire ainsi que les facteurs pouvant majorer le risque d'imprégnation.

#### **III.1.2..1. Teneur du plomb dans la pierre noire : La galène :**

L'analyse toxicologique de la pierre de galène ; la matière première du Khôl ; utilisée par cette famille avait objectivé qu'elle contenait près de 73 % du plomb.

#### **III.1.2..2. Durée de contact avec le khôl :**

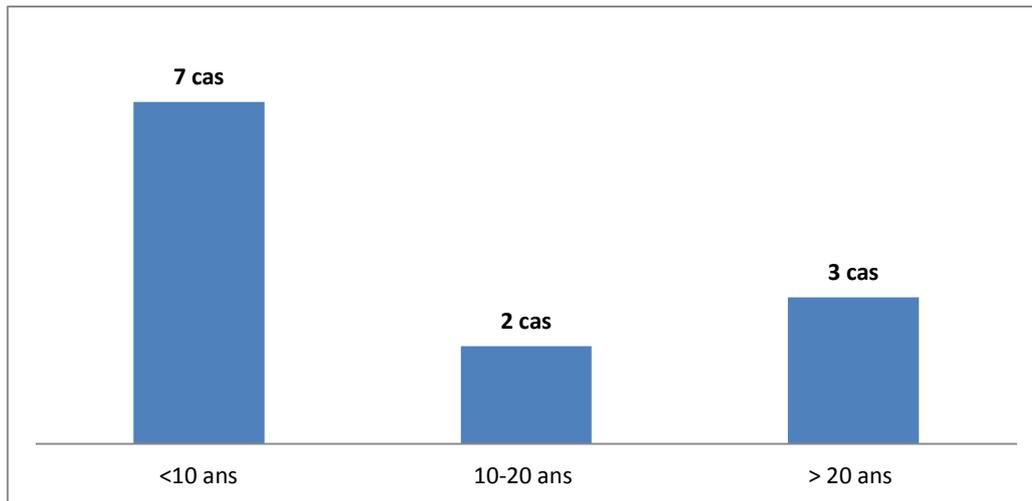
Tous les membres de la famille avaient une exposition professionnelle chronique au Khôl. La durée moyenne de contact avec ce produit était de  $13,58 \pm 13,90$  ans avec des extrêmes allant de 03 ans à 43 ans.

De façon inégale, elle était plus longue chez les adultes que chez les enfants :

✚ La durée moyenne de contact avec le Khôl était de  $6 \text{ ans} \pm 3,6$  [4-13 ans] chez les enfants.

✚ Elle était de  $26,2 \text{ ans} \pm 16,21$  [3-43 ans] chez les adultes.

La graphique ci-dessous montre la répartition de la population en fonction de la durée avec le Khôl.



**Graphique n°5** : Répartition des patients en fonction de leur durée de contact avec le « Khôl » chez cette famille.

### **III.1.2..3. Mesures de protection et d'hygiène :**

- + Tous nos patients n'utilisaient aucune mesure de précaution lors de la fabrication de ce produit potentiellement toxique.
- + La notion de prise des repas en milieu du travail était rapportée par 8 patients sur 12 soit dans 66,66% des cas.
- + Seulement 4 personnes sur 12 avaient l'habitude de se laver les mains après le contact avec le Khôl.

### **III.1.2..4. Facteurs augmentant le risque d'imprégnation au plomb à travers la fabrication du khôl :**

- + La préparation de ce produit hautement riche en plomb se faisait au domicile dans une enceinte close non aérée accessible à tous les membres même aux petits enfants qui jouaient à l'entourage souillé par le toxique.
- + L'entretien du domicile et le nettoyage des sols se faisaient par le balai (et non pas par une serpillière humide) à raison de une à deux fois par jour.
- + L'exposition au Khôl, au cours de la grossesse et de l'allaitement, était retrouvée chez 2 patientes parmi 12.

### **III.1.3. Déterminants de l'exposition extra-professionnelle au Plomb :**

A fin d'éliminer les autres sources d'imprégnation, il s'était avéré crucial de rechercher les autres sources, notamment environnementales et toxiques, qui pouvaient exposer chez cette famille au plomb.

#### **III.1.3..1. Habitudes toxiques :**

Le tabagisme, une source mineure d'imprégnation, était retrouvé chez 5 personnes : 3 cas de tabagisme passif et 2 cas de tabagisme actif. L'alcoolisme chronique a été retrouvé chez 1 personne.

#### **III.1.3..2. Autres sources d'exposition :**

- ✚ Notre enquête sur l'environnement avait objectivé que les canalisations de distribution d'eau dans la région étaient neuves (eau de robinet), que les légumes et les fruits utilisés dans la préparation des repas provenaient d'une région agricole saine non contaminée par le plomb et que la peinture murale du logement était neuve et non dégradée.
- ✚ Par ailleurs un seul patient parmi 12 pratiquait la poterie, source non négligeable de contamination, comme activité professionnelle.
- ✚ Aucune d'autre personne n'exerçait d'autres loisirs qui peuvent exposer à l'imprégnation au plomb.

## **III.2. Données cliniques :**

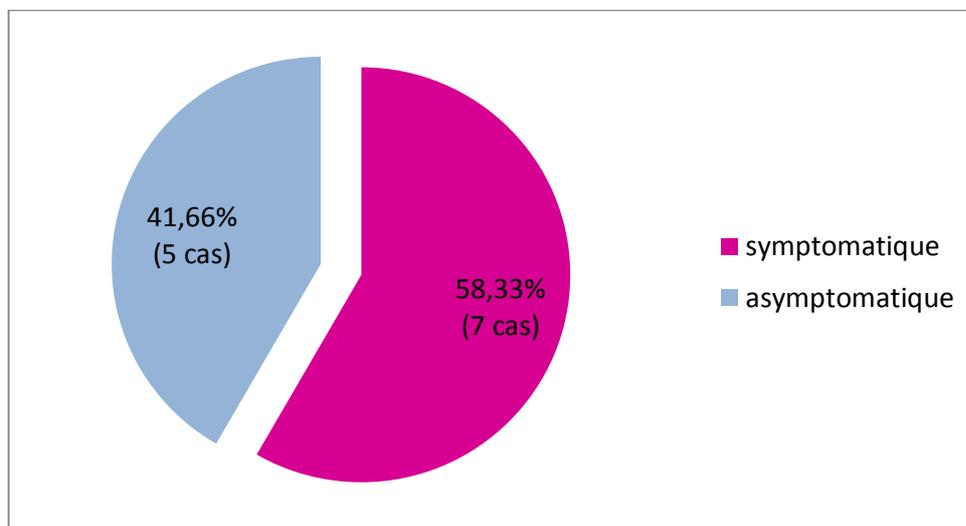
### **III.2.1. Antécédents personnels :**

Comme les atteintes systémiques peuvent être en rapport avec les tares associées chez les individus, un aperçu global sur l'état de santé de notre groupe d'étude s'est avéré indispensable.

En effet, un seul patient était diabétique sous insulinothérapie bien équilibré et une autre personne était suivie pour une tuberculose pulmonaire sous antituberculeux per os depuis 02 mois.

### **III.2.2. Signes fonctionnels :**

L'étude des signes cliniques rapportés par les différentes personnes constituant cette famille révélait que 7 malades sur 12 étaient symptomatiques. La présence des symptômes cliniques était estimée à 58,33 % des cas comme le montre la graphique n°5.



**Graphique n°5:** Répartition des cas en fonction de la présence ou l'absence des symptômes cliniques chez cette famille.

L'interrogatoire avait mis en évidence la présence des signes fonctionnels suivants :

- ✚ **Signes généraux:** à type d'asthénie, d'anorexie ainsi qu'une perte de poids non chiffrée rapportée par un seul malade parmi 12 pour chacune.
- ✚ **Signes hépato-digestifs** : représentés essentiellement par des nausées et des douleurs abdominales évoluant de façon intermittente qui avaient été décrites par deux malades (16,66%), et une constipation intermittente chez un seul malade (8,33%).
- ✚ **Signes neurologiques** : à type de faiblesse musculaires des 4 membres rapportée par un seul malade (8,33%) et de céphalées chez un seul cas. Un retard scolaire était retrouvé chez 2 parmi 7 enfants soit dans 28.57 % des cas chez cette tranche d'âge.
- ✚ **Autres signes cliniques** : représentés par des signes neurosensoriels type d'acouphènes chez 1 malade et des signes respiratoires à type de douleur thoracique chez 1 malade suivi pour tuberculose pulmonaire en cours de traitement.

### **III.2.3. Signes physiques :**

Dans le cadre du dépistage de l'intoxication au plomb liée à la fabrication au Khôl chez cette famille, un examen clinique détaillé était réalisé pour chaque personne.

#### **III.2.3.1. Examen général :**

L'examen général avait objectivé la présence d'une pâleur cutanéomuqueuse chez 3 malade sur 12 soit dans 25 % des cas. Par contre, tous les enfants avaient un bon développement staturo-pondéral.

### **III.2.3..2. Examen neurologique et neuro psychologique :**

✚ L'examen neurologique était anormal chez un seul patient (patient n°3), et avait objectivé :

- Station debout : stable
- Examen de la marche : steppage bilatéral.
- Examen des reflexes ostéo-tendineux : abolis au niveau des quatre membres
- Examen de la motricité : un déficit moteur des deux membres supérieurs prédominant en distale avec atteinte des extenseurs des 2 mains (aspect en cornes) et amyotrophie des loges thénars et hypothénars et un steppage bilatérale.
- Examen de la sensibilité et des paires crâniennes : n'a pas objectivé des troubles sensitifs décelables.

✚ L'examen neuropsychologique avait objectivé des troubles attentionnels chez 2 parmi les 7 enfants, les 2 enfants ayant un retard scolaire.

### **III.2.3..3. Examen cutané muqueux :**

Il avait objectivé la présence d'un liseré de Burton chez 3 malades sur 12 (25%).

### **III.2.3..4. Examen abdominal et le reste de l'examen clinique :**

L'examen abdominal était revenu normal chez tous les membres de la famille. Le Reste de l'examen somatique ne retrouvait pas d'anomalies chez tous les patients.

### **III.3. DONNEES PRACLINIQUES :**

#### **III.3.1. Bilan toxicologique :**

Dans notre enquête, l'analyse toxicologique constituait le principal moyen diagnostique permettant la confirmation de l'intoxication au plomb chez nos patients.

##### **III.3.1..1. La plombémie :**

La plombémie initiale, au moment du dépistage, était revenue élevée chez 11 personnes parmi 12 soit dans 91,66% avec une valeur moyenne de  $425,94 \pm 216,89$   $\mu\text{g/l}$  et des extrêmes allant de 896 à 33  $\mu\text{g/l}$ . Ainsi la prévalence du saturnisme au moment du dépistage était de 91,66 %. Le tableau n°II illustre les valeurs des plombémies de tous les patients.

**Tableau n°II :** Tableau illustrant les plombémies initiales chez cette famille exposée au khôl à travers la fabrication artisanale de Khôl.

	<b>Plombémie <math>\mu\text{g/l}</math></b>
Patient n°1	896
Patient n°2	709
Patient n°3	653
Patient n°4	431,69
Patient n°5	322,28
Patient n°6	332,14
Patient n°7	365,14
Patient n°8	481
Patient n°9	320
Patient n°10	313
Patient n°11	249
Patient n°12	33
<b>Plombémie moyenne</b>	<b><math>425,94 \pm 216,89</math></b>

Les plombémies initiales ont été analysées en fonction des deux principales caractéristiques démographiques du groupe d'étude, et aussi en fonction de la classification établie par la commission de « Control Disease Center ».

**✚ Plombémies en fonction de l'âge et du sexe :**

En fonction de l'âge, les plombémies initiales étaient beaucoup plus élevées chez les enfants que chez les adultes :

- Chez les enfants la plombémie moyenne était de  $366,46 \pm 65,22 \mu\text{g/l}$  alors qu'
- Chez les adultes, elle était de  $509,2 \pm 328,83 \mu\text{g/l}$ .

En fonction du sexe :

- Chez les femmes, la plombémie moyenne était de  $496,16 \pm 215,16 \mu\text{g/l}$
- Chez les hommes, elle était de  $285,5 \pm 158,21 \mu\text{g/l}$ .

Le tableau n°III résume les différentes plombémies en fonction de l'âge et de sexe exprimées par nombre et pourcentage.

**Tableau n°III : Répartition des plombémies en fonction de l'âge et du sexe**

Chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication artisanale de Khôl.

	Effectif	%	Valeurs moyennes
<b>Age</b>			
-<15 ans	7	58,33 %	$366,46 \pm 65,22 \mu\text{g/l}$ .
->15 ans	5	41,66 %	$509,2 \pm 328,83 \mu\text{g/l}$
<b>Sexe</b>			
-Femme	8	66,66 %	$496,16 \pm 215,16 \mu\text{g/l}$
-Homme	4	33,33 %	$285,5 \pm 158,21 \mu\text{g/l}$

**✚ Plombémies en fonction de la classification :**

Au moment du dépistage, 8 patients parmi 12 (66,66 %) avaient des plombémies élevées (>250 µg/l). En fonction de la classification :

- Dans 50 % des cas, les plombémies initiales étaient situées dans la classe 3.
- Dans 16,66 % des cas, elles étaient situées dans les classes 4 et 5
- Dans 8,33 %, seulement, elles se situaient dans les classes 1 et 2 comme le montre le tableau n°IV.

**Tableau n°IV** : Répartition des plombémies en fonction de la classification chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication artisanale de Khôl.

Classification	effectif	%	Valeurs moyennes µg/l
Classe 1 < 100 µg/l	1	8,33	-----
Classe 2 (100–249 µg/l)	1	8,33	-----
Classe 3 (250–449 µg/l)	6	50	347,38 ±45,21 µg/l
Classe 4 (450–700 µg/l)	2	16,66	537 ± 79,2 µg/l
Classe 5 > 700 µg/l	2	16,66	802,5±132,29 µg/l

### III.3.1..2. Les autres bilans d'imprégnation au plomb :

L'analyse toxicologique comprenait aussi le dosage de la plomburie et de l'ALA urinaire, principales bilans d'imprégnation au plomb après la plombémie.

#### **La plomburie :**

Un dosage de la plomburie a été réalisé chez les 11 malades intoxiqués, ils avaient tous des valeurs anormalement élevées avec une valeur moyenne à  $124,86 \pm 66,79 \mu\text{g/g Creat}$ .

#### **ALA -urinaire :**

Un dosage de L'ALA urinaire a été fait chez 11 cas, il est revenu avec des valeurs élevées chez tous les malades avec une valeur moyenne à  $8,18 \pm 5,94 \mu\text{g/g Creat}$ .

Le tableau n°V illustre les résultats de la plomburie et de l'ALA urinaires exprimées en nombre, en pourcentage et en valeurs moyennes.

**Tableau n°V :** Résultats des autres Bilans d'imprégnation au plomb chez cette famille.

	Effectif	%	Références (31) (11)	Valeurs moyennes $\mu\text{g/g Creat}$
<b>Plomburie élevée <math>\mu\text{g/g Creat}</math></b>	11	91,66 %	$<50\mu\text{g/g Creat}$	$124,86 \pm 66,79$
<b>ALA-Urinaire élevé <math>\mu\text{g/g Creat}</math></b>	11	91,66 %	$<4 \mu\text{g/g Creat}$	$8,18 \pm 5,94$

### **III.3.2. Perturbations biologiques associées :**

Des bilans biologiques sanguins et urinaires, hématologiques et biochimiques avaient été réalisés pour déceler les différentes perturbations biologiques associées à l'intoxication au plomb chez tous les membres de la famille.

#### **III.3.2..1. Bilans hématologiques :**

Une numération formule sanguine était réalisé chez tous nos patients :

- ✚ Une anémie normochrome microcytaire régénérative était retrouvée chez 6 de nos patients soit 50% des cas avec une hémoglobine moyenne à  $9,75 \pm 0,94$  g/dl.
- ✚ La ferritinémie est revenue normale chez tous ces malades et le reste des données de l'hémogramme était sans particularités.

#### **III.3.2..2. Bilans biochimiques sanguins et urinaire :**

Un ionogramme sanguin et urinaire complet était réalisé chez tous les patients. Les résultats étaient traités et distingués par système.

##### **III.3.2..2.1. La fonction rénale :** elle a été appréciée par :

- ✚ Le dosage de dérivés azotés, urée et créatinine, étaient revenus avec des valeurs normales chez tous nos patients.
- ✚ Le dosage des PHPM (protéines de haut poids moléculaire) dans les urines révélait une micro albuminurie chez 4 personnes soit dans 33,33 % des cas avec une valeur moyenne à  $42,4 \pm 9,32$  mg/g Creat.
- ✚ La recherche de PBPM (protéines de bas poids moléculaire) dans les urines type  $\beta 2$ -microglobuline et la protéine porteuse du Rétinol (RBP) était réalisée chez nos malades intoxiqués par le plomb, et avait objectivée :
  - ✓ Une augmentation du taux de la  $\beta 2$ -microglobuline chez 2 malades sur 12 soit dans 16.66 % des cas avec une valeur moyenne à  $708,85 \pm 26,45$   $\mu$ g/g Creat.

- ✓ Une augmentation du taux de la protéine porteuse du rétinol (RBP) chez 3/12 patients soit dans 25 % des cas avec une valeur moyenne à  $444,22 \pm 183,89 \mu\text{g/g Creat.}$

#### **III.3.2..2.2. La fonction hépatique :**

Une augmentation des ASAT (Aspartate Amino-Transférase) a été observée chez un seul patient avec une valeur à 97UI/l soit deux fois la normale, alors que le taux des ALAT (Alanine Amino-Transférase) était normal chez tous nos malades.

#### **III.3.2..2.3. Les perturbations métaboliques :**

Un bilan biochimique sanguin était réalisé chez tous les membres de la famille, à fin de rechercher les perturbations hydro-électrolytiques :

- ✚ Une hypocalcémie a été retrouvée chez 3 patients soit dans 25 % des cas, avec une valeur moyenne de  $84,66 \pm 4,93 \text{ mg/l.}$
- ✚ La natrémie, la kaliémie et l'uricémie étaient revenues normales chez tous nos malades.

Le tableau n°VI résume l'ensemble des perturbations biologiques associées à l'intoxication au plomb secondaire à la fabrication artisanale du Khôl et rencontrées chez cette famille.

**Tableau n°VI** : Tableau résumant les différentes perturbations biologiques chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication artisanale de Khôl.

	Effectif	%	Valeurs moyennes
<b>Hémogramme</b>			
• Anémie microcytaire normochrome	6	50 %	9,75 ± 0,94 g/dl
• Férretinémie normale	12	100 %	-----
<b>Ionogramme</b>			
• Hypocalcémie	3	25 %	84,66 ± 4,03 mg
• Acide urique normal	12	100 %	-----
<b>Bilan hépatique</b>			
• ASAT	1	8,33 %	-----
• ALAT normales	12	100 %	-----
<b>Bilan rénal</b>			
• Urée/Créat normales	12	100 %	-----
• Microalbuminurie positive	4	33,33 %	42,4 ± 9,32
• RBP urinaire	3	25 %	444,22±183,89 µg/g Creat
• β2 microglobuline	2	16,66 %	708,85±26,45µg/g Creat

### **III.3.3. Autres examens paracliniques:**

Certains patients avaient bénéficié de la réalisation d'autres examens complémentaires personnalisés aux données cliniques.

#### **III.3.3..1. Electro-neuro-myogramme :**

Il a été réalisé chez 5 cas parmi 12. Il est revenu pathologique chez un malade présentant des signes de neuropathie périphérique à l'examen clinique. Il avait conclu à une neuropathie motrice pure de mécanisme axonale prédominant aux membres supérieurs et sur les radiaux.

#### **III.3.3..2. Imagerie par résonance magnétique (IRM):**

IRM a été réalisée chez un seul patient et est revenu normal.

Le tableau n°VII résume les différentes perturbations clinico-biologiques chez cette famille réparties et traitées par système.

**Tableau n°VII :** Tableau résumant les perturbations clinico-biologiques chez cette famille exposée au plomb à travers la fabrication du Khôl.

<b>Système</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
<b>Hématopoïétique :</b>		
-Anorexie		
-Asthénie	1	8,33
-Paleur cutanéomuqueuse	1	8,33
-Anémie Normochrome microcytaire	3	25
	6	50
<b>Gastro-hépatointestinal</b>		
-Nausées/Vomissements	2	16,66
-Constipation	1	8,33
- Douleurs abdominales	2	16,66
-Liseré de Burton	3	25
-transaminases : ASAT élevées	1	8,33
<b>Neurologique et Neuro psychologique:</b>		
-Céphalées	1	8,33
-Faiblesse musculaire (neuropathie périphérique saturnine)	1	8,33
- Irritabilité	2	16,66
-Retard scolaire	2	16,66
<b>Rénal</b>		
-Fonction rénale altérée	0	--
-Microalbuminurie	4	33,33
-RBP urinaire élevée	3	25
-β2 microglobuline élevée	2	16,66
<b>Métabolique :</b>		
Hypocalcémie	3	25
<b>Autres :</b>		
-Acouphènes	1	8,33
-Douleurs thoracique	1	8,33

### **III.4. Données thérapeutiques**

Une fois le diagnostic d'intoxication au plomb liée à la fabrication du Khôl au domicile avait été retenu, une sensibilisation de la famille du risque de cette intoxication et de l'importance de l'arrêt de l'exposition au plomb et de l'éviction de la source (Khôl) était expliquée. Un traitement spécifique par chélateur de plomb et un traitement symptomatique étaient instaurés chez les personnes intoxiquées.

#### **III.4.1. Mesures hygiéno-diététiques :**

Après avoir retenu le diagnostic de l'intoxication au plomb liée à la fabrication à domicile du Khôl, une deuxième visite du domicile de la famille avait eu lieu et elle avait consisté en :

- ❖ L'éducation des parents sur la pathologie, ses complications et son traitement.
- ❖ La sensibilisation des parents au fait que l'éviction de la source d'intoxication au plomb (la production du Khôl) est un élément indissociable de la prise en charge thérapeutique.
- ❖ La présentation des conseils d'hygiène aux parents : en insistant sur le lavage fréquent des mains en particulier avant les repas et aussi des jouets des enfants de façon régulière, l'entretien de la maison par le passage régulier sur les surfaces (meubles, sols, balcons...) d'un linge humide, et sur l'éviction de l'utilisation, pour l'alimentation, de poteries ou de vaisselle en céramique ou en étain à usage décoratif..
- ❖ Recommandations alimentaires étaient présentées : on avait conseillé une alimentation pauvre en graisses et riche en calcium, vitamine D, fer et zinc et une hyperhydratation orale

### **III.4.2. Traitement spécifique : chélateur de plomb :**

Un traitement par chélateur de plomb par voie orale : acide demercaptosuccinique DMSA (succicaptal<sup>®</sup>) était démarré pour les 11 personnes intoxiquées par le plomb (ayant une plombémie > 100 µg/l), soit chez 91,66 % des cas. Ce traitement était prescrit selon le protocole suivant :

- ✚ Traitement de charge: dose de 30mg/kg/j pendant 5 jours,
- ✚ Traitement d'entretien: puis 10mg/kg/12 heures pendant 2 semaines sans dépasser la dose maximale journalière 1.8 g chez l'adulte.

### **III.4.3. Traitement symptomatique :**

Un traitement symptomatique consistait à l'administration :

- ✚ Des antispasmodiques chez 2 malades se plaignant de douleurs abdominales atypiques et intermittentes
- ✚ Des antalgiques de 1<sup>er</sup> degré un seul malade présentant une migraine.
- ✚ Des supplémentations à base de Fer, de Zinc et Cuivre chez tous les malades, elles étaient prise chaque jour du traitement à fin de prévenir la carence en ces oligoéléments et ces minéraux essentiels secondaire au traitement.
- ✚ Des supplémentations en Calcium chez les 3 patients ayant une hypocalcémie à l'ionogramme sanguin.

### **III.5. Données évolutives :**

Dans le cadre du suivi des personnes intoxiquées (plombémie > 100 µg/l chez 11 malades) et de la personne imprégnée (plombémie à 33 µg/l), des plombémies de contrôle accompagnées d'un examen biologique et clinique, étaient réalisés 2 mois après le premier dépistage.

#### **III.5.1. Sur le plan biologique :**

##### **III.5.1..1. Plombémies de contrôle :**

Les plombémies moyennes avaient montré une diminution significative allant de  $425,94 \pm 216,89$  µg/l à  $158,04 \mu\text{g/l} \pm 100,21$  µg/l ( $p < 0,0001$ ). La prévalence du saturnisme (plombémie > 100 µg/l) avait diminué de 91.66 % au moment du dépistage (IC 95 % : 20,21–21,99 %) à 75 % 2 mois après (IC 95% 7,22–8,38%) ( $p=0.250$ ).

Lors du contrôle, une baisse des plombémies était enregistrée chez les 11 personnes intoxiquées et même chez la personne imprégnée par le plomb :

- ❖ 6 personnes avaient des plombémies situées dans la classe 3 ont vu leur plombémie diminuer vers la classe 2 et 1.
- ❖ 2 personnes avaient des plombémies situées dans la classe 4 et deux autres dans la classe 5 ont vu leur plombémie diminuer vers les classes 1,2 et 3.

Le tableau suivant résume les résultats des plombémies initiales (au moment du dépistage) et 2 mois après l'arrêt de l'exposition et la mise en route du traitement chez notre famille d'étude.

**Tableau VIII :** Tableau illustrant les plombémies au moment du dépistage et 2 mois après la mise en route du traitement chez notre famille d'étude exposée au plomb à travers la fabrication artisanale du Khôl.

	Au moment du dépistage		Après 2 mois	
	Effectif	%	Effectif	%
<b>Classe des plombémies :</b>				
• Classe 1 < 100 µg/l	1	8,33	3	25
• Classe 2 (100–249 µg/l)	1	8,33	7	58,33
• Classe 3 (250–449 µg/l)	6	50	2	16,16
• Classe 4 (450–700 µg/l)	2	16,16	0	--
• Classe 5 > 700 µg/l	2	16,16	0	--

**III.5.1..2. Autres anomalies biologiques :**

En revanche, les résultats de l'examen biologique avaient montré :

- ❖ une guérison de l'anémie chez 4 personnes parmi 6. L'hémoglobine moyenne est passée de  $9,75 \pm 0,94$  g/dl à  $12,08 \pm 0,47$  g/dl.
- ❖ Une disparition de l'hypocalcémie chez les 3 patients qui l'avaient présentée au début du dépistage.

### III.5.2. Sur le plan clinique :

Les troubles cliniques sont réévalués avec un effectif réduit pour les douleurs abdominales, les pâleurs et les constipations. Une amélioration de la faiblesse musculaire des 2 membres supérieurs et inférieurs chez la patiente qui avait présentée une neuropathie périphérique d'origine toxique, avait été remarquée.

Le Tableau n°IX illustre l'évolution clinico-biologique chez les différents membres de la famille au moment du dépistage et 2 mois après la mise en route du traitement.

**Tableau n°IX :** Suivi clinique et biologique et des plombémies chez les membres de la famille exposés au plomb à travers la fabrication artisanale et au domicile du Khôl.

	Au moment du dépistage		Après 2 mois	
	Effectif	%	Effectif	%
<b><u>Perturbations biologiques</u></b>				
• Anémie	6	50	2	16,16
• Hypocalcémie	3	25	0	--
<b><u>Troubles cliniques</u></b>				
• Pâleur/Asthénie	3	25	0	--
• Douleurs abdominales	2	16,16	0	--
• Constipation	1	8,33	0	--
• Faiblesse musculaire	1	8,33	1*	8,33
• Céphalées	1	8,33	1*	8,33

(\*) : Amélioration clinique

### **III.6.Observation notoire :**

#### **Patient n°3 :**

Patiente âgée de 33 ans mariée mère de 5 enfants, sans antécédents pathologiques notables, originaire et habitante a Fès (Sehrij Gnawa), fabricant le Khôl de façon artisanale dans son domicile depuis 4 ans avec notion d'exposition prénatale au Khôl.

Elle avait été hospitalisée au service de neurologie pour la prise en charge d'une faiblesse des 4 membres. L'histoire de sa maladie remontait à 10 jours avant son admission par l'apparition, de façon progressive, d'une faiblesse des 2 deux mains suivie d'une faiblesse des deux membres inférieurs.

L'évolution était marquée par l'apparition d'autres signes cliniques faits de céphalées, de douleurs abdominales intermittentes et de constipation régressant spontanément au bout de quelques jours.

L'examen clinique à l'admission :

- Examen général : trouvait une malade consciente GCS à 15 stable sur le plan hémodynamique, bien orientée dans le temps et dans l'espace, des conjonctives légèrement décolorées avec présence d'un liseré gingival de Burton (Figure n°2).

- Examen neurologique :

- Station debout : stable
- Examen de la marche : steppage bilatéral.
- Examen des Reflexes ostéo-tendineux : abolis au niveau des quatre membres
- Examen de la motricité : un déficit moteur des deux membres supérieurs prédominant en distale avec atteinte des extenseurs des 2

mains (aspect en cornes) et amyotrophie des loges thénars et hypothénars (Figure n°3) et un steppage bilatéral.

- Examen de la sensibilité et des paires crâniennes : n'a pas objectivé des troubles sensitifs décelables.

- Le reste de l'examen somatique notamment abdominal était sans particularités.

Devant ce tableau clinique, le diagnostic d'une neuropathie périphérique motrice était suspecté.

Un ENMG était réalisé objectivant une neuropathie périphérique motrice pure d'origine axonale, prédominant aux membres supérieurs et sur les radiaux.

Une IRM était réalisée revenant normale.

Un bilan biologique (sanguin et urinaire) était réalisé chez cette patiente et qui avait objectivé :

- Une plombémie élevée à 653 µg/l
- Une anémie normochrome microcytaire régénérative à 8,7 g/dl

Le diagnostic de neuropathie toxique saturnine était retenu chez cette patiente (neuropathie périphérique confirmée avec une plombémie >>100 µg/l).

La patiente avait bénéficié de la réalisation d'autres bilans toxicologiques et de retentissement :

- Autres bilans d'imprégnation au plomb : une plomburie positive à 210 µg/g Creat et ALA urinaire élevée à 18,3 µg/g Creat.
- une fonction rénale normale, microalbuminurie négative
- marqueurs prédictifs d'atteinte rénale (RBP et β2 microglobuline) négatifs.

Un dépistage clinique, électrophysiologique et biologique était réalisé chez les autres membres de la famille et avait révélé des taux élevés de plombémie chez 11

personnes parmi 12. Le bilan neuropsychologique avait objectivé des troubles attentionnels chez deux parmi les sept enfants constituant cette famille.

Un traitement par chélateur de plomb per os (l'acide dimercaptosuccinique) était démarré, à la dose de 30mg/kg/j pendant 5 jours, puis 10mg/kg/12 heures pendant 2 semaines, en association avec l'arrêt de l'exposition au plomb et les mesures hygiéno-diététiques.

L'évolution était favorable :

-sur le plan clinique : amélioration de la symptomatologie clinique : diminution de la lourdeur des 4 membres (Figure n°4).

-sur le plan biologique : on avait noté une nette diminution de la plombémie de contrôle qui était revenue à 235,9 µg/l avec une correction de l'anémie (Hémoglobine de contrôle à 12 g/dl).



**Figure n°2 :** Image montrant le liseré de Burton chez cette patiente présentant une neuropathie périphérique saturnine.



**Figure n°3** : Image montrant l'aspect en cornes de la main gauche avec Amyotrophie thénars et hypothénars chez cette patiente présentant une neuropathie périphérique saturnine.



**Figure n°4** : Image des mains de la même patiente après l'arrêt de l'exposition et le traitement chélateur du plomb.

### III.7. Tableau récapitulatif des observations :

	Terrain	Exposition professionnelle	Exposition extra-professionnelle	Tableau clinique	Plombémie initiale µg/l (Pb) Plomburie (Pb u) ALA u	Anomalies biologiques et paracliniques.	Traitement	Evolution
<u>Patient n°1</u>	A : 69 ans S : Femme	DC : 25 ans	Absente	-Acouphènes -Liseré de Burton	Pb s : 896 Pb u : Positive ALA u : positif	-Anémie à 9,6 -hypocalcémie -β2microglobuline et RBP urinaires élevés	-mesures hygiéno diététiques. -traitement spécifique par chélateur de plomb DMSA. -supplémentations en Fer, Zinc et cuivre -supplémentations en Ca.	-plombémie de contrôle : 235,9 µg/l -Hb de contrôle : 11,6 g/dl -correction de l'hypocalcémie.
<u>Patient n°2</u>	A : 45 ans S : Femme Diabétique sous insuline	DC : 20 ans	Absente	-Céphalées. -Liseré de Burton	Pb s : 709 Pb u : Positive ALA u : positif	-Microalbuminurie positive -β2microglobuline et RBP urinaires élevés	-mesures hygiéno diététiques. -traitement spécifique par chélateur de plomb DMSA. -supplémentations en Fer, Zinc et cuivre - antalgiques.	-plombémie de contrôle : 328,6 µg/l. -diminution de l'intensité des céphalées.
<u>Patient n°3</u>	A : 33 ans S : Femme	DC : 4 ans Exposition au Khôl durant sa grossesse.	Absente	-Faiblesse musculaire des 2 Membres Sup et Inf. -paralysie anti-brachiale pseudo radiale (aspect en corne des mains). -Douleurs abdominales -nausées et constipation intermittentes. -Liseré de Burton.	Pb s : 653 Pb u : positive ALA u : positif	-anémie à 8,7 -hypocalcémie. -ENMG : neuropathie périphérique motrice pure d'origine axonale saturnine.	- mesures hygiéno diététiques. -traitement par chélateur -traitement symptomatique par des antispasmodiques. - suppléments martiale, en zinc et en cuivre.	-plombémie de contrôle : 235,9 µg/l. -amélioration des symptômes neurologiques et digestifs -correction de l'anémie.
<u>Patient n°4</u>	A : 12 ans S : Femme	DC : 04 ans Notion de prise du repas en milieu du travail	Tabagisme passif	Retard scolaire + troubles attentionnels	Pb s : 431,69 Pb u : Positive ALA u : positif	Absents	- mesures hygiéno diététiques. -traitement par chélateur. -supplémentations en Fer, Zinc et cuivre	-Plombémie de contrôle : 247,39 µg/l.
<u>Patient n°5</u>	A : 10 ans S : Femme	DC : 04 ans Notion de prise du repas en milieu du travail	Tabagisme passif	Retard scolaire + troubles attentionnels	Pb s : 322,28 Pb u : Positive ALA u : positif	-microalbuminurie positive	- mesures hygiéno diététiques. -traitement par chélateur. -supplémentations en Fer, Zinc et cuivre	-Plombémie de contrôle : 115,9 µg/l.

<b>Patient n°6</b>	A : 06 ans S : Femme	DC : 04 ans Notion de prise du repas en milieu du travail	Tabagisme passif	Absents.	Pb s : 332,14 Pb u : positive ALA u : positif	-Anémie à 10,9	IDEM	- Plombémie de contrôle : 268,7 µg/l. -amélioration de l'anémie Hb : 11,6 g/dl.
<b>Patient n°7</b>	A : 05 ans S : Femme	DC : 04 ans Notion de prise du repas en milieu du travail	Tabagisme passif.	Absents	Pb s : 365,14 Pb u : Positive ALA u : positif	-Anémie à 8,8	IDEM	-Plombémie de contrôle : 84,14 µg/l. -correction de l'anémie.
<b>Patient n°8</b>	A : 03 ans S : Homme	DC : 03 ans -Exposition au Khôl au cours de sa Grossesse. -Notion de prise du repas en milieu du travail	Absente	Asymptomatique.	Pb s : 481 Pb u : Positive ALA u : positif	-Anémie à 10 -ASAT 2 fois la normale -microalbuminurie positive	IDEM	-Plombémie de contrôle : 21,2 µg/l. - correction de l'anémie.
<b>Patient n°9</b>	A : 13 ans S : Femme	DC : 13 ans Notion de prise du repas en milieu du travail	Absente	Asymptomatique	Pb s : 320 Pb u : Positive ALA u : négatif	-microalbuminurie positive	IDEM	-Plombémie de contrôle : 103,4 µg/l.
<b>Patient n°10</b>	A : 09 ans S : Homme	DC : 09 ans Notion de prise du repas en milieu du travail	Absente	Asymptomatique	Pb s : 313 Pb u : Positive ALA u : négatif	-Anémie à 10,7 -hypocalcémie	-IDEM -Supplémentassions calcique	-Plombémie de contrôle : 119 µg/l. -correction de l'anémie. -correction de l'hypocalcémie
<b>Patient n°11</b>	A : 43 ans S : Homme	DC : 04 ans Notion de prise du repas en milieu du travail	-Tabagisme depuis 5 mois. -alcool depuis 20 ans.	Douleurs abdominales + nausées intermittentes.	Pb s : 249 Pb u : Positive ALA u : positif	-taux élevé du RBP urinaire.	IDEM	-Plombémie de contrôle 103 µg/l. -Amélioration de la symptomatologie digestive.
<b>Patient n°12</b>	A : 55 ans S : Homme	DC : 40 ans Notion de prise du repas en milieu du travail	-Poterie -Tabagisme actif.	Asymptomatique	Pb s : 33 Pb u : Positive ALA u : négatif	Absents	IDEM	-Plombémie de contrôle non réalisée

A : Age.

S : Sexe.

DC : Durée de contact avec Khôl

Pb s : plombémie.

Pb u : Plomburie.

ALAU : Acide delta aminolévulinique urinaire.

# **IV. DISCUSSION :**

## **IV.1. Ampleur du problème du saturnisme dans le monde et au**

### **Maroc:**

Le saturnisme, intoxication par le plomb et ses sels, est la première maladie professionnelle à déclaration obligatoire en France. Il pose actuellement de réels problèmes de santé publique. Ce revirement est dû aux acquis récents épidémiologiques, étiologiques et sémiologiques à travers le monde. Cette pathologie est connue chez les adultes des deux sexes, hommes et femmes, surtout dans le cadre des intoxications professionnelles mais elle est potentiellement grave chez l'enfant du fait de la grande sensibilité, essentiellement de leurs systèmes nerveux, aux effets toxiques du plomb. Ceci peut compromettre le devenir mental de nos enfants et aboutir à des séquelles neurologiques et ou rénales graves (11).

C'est une problématique universelle qui a alarmée toutes les autorités sanitaires mondiales et régionales (OMS, IVS, CAPM...). En France et aux Etats unis, le dépistage de l'imprégnation au plomb était d'abord centré sur les intoxications liées aux peintures au plomb des logements vétustes et insalubres. Au fils des années, l'attention s'est ensuite étendue aux autres sources d'expositions telles que les fonderies de plomb (en Australie, France, Maroc), les canalisations de distribution de l'eau (France, Bruxelles)...

En effet, dans le but de déterminer la prévalence de ce problème de santé public chez la population marocaine en rapport avec les sources communes d'exposition au plomb, plusieurs études et enquêtes ont été menées :

- ✓ La 1ère étude, réalisée par le Centre Antipoison Marocain (CAPM), concerne l'évaluation de l'exposition au plomb autour d'un site industriel contaminé au Maroc : à travers les particules de plomb émises par les fonderies des communes d'Ain Sebaa et de Sidi Bernoussi et les

entreprises de fabrication des batteries de la commune de Sidi Bernoussi. Il s'agit d'une étude cas témoin, réalisée sur une population de 282 exposés à Casablanca (cas) et 191 non exposés à Rabat (témoins) qui a montré que la plombémie moyenne ( $53,74 \pm 42,08$  g/l) obtenue chez les participants de la zone exposée (Casablanca) était significativement plus élevée que celle ( $35,80 \pm 34,15$  g/l) obtenue chez les participants de la zone non exposée (Rabat) (109).

- ✓ Une 2<sup>ème</sup> enquête a également été entreprise pour apprécier l'imprégnation saturnine chez une population rurale, utilisant les eaux usées en agriculture dans la région de Settat au Maroc. L'étude a concerné 215 sujets : 116 appartenant à deux douars de la commune rurale de Sid-El-Aydi, utilisant les eaux usées brutes en agriculture (population exposée (PE)) et 99 appartenant à un douar témoin qui n'utilise pas les eaux usées (population non exposée (PNE)). Les valeurs du plomb sanguin ont varié : des valeurs entre 15,7 et 139,2  $\mu\text{g/l}$  chez la PE vis des valeurs entre 15,3 et 146  $\mu\text{g/l}$  chez la PNE (110).
- ✓ Une 3<sup>ème</sup> étude réalisée dans les ateliers de poterie a montré que la teneur maximale en plomb atmosphérique était 9 fois supérieure à la norme admise et que 80% des artisans avaient une plombémie supérieure au seuil limite admis pour les ouvriers exposés professionnellement. Pour 51,6 % des artisans, la plombémie dépassait le seuil dangereux (111).

Ces études ont permis de mettre en relief la problématique du saturnisme au Maroc vue la variété des sources d'exposition d'une ville à l'autre, et d'une région à l'autre. En outre, aucun travail ne s'est intéressé à la fabrication de Khôl comme source potentielle de l'exposition au plomb, quoique plusieurs cas de saturnisme ;

chez l'adulte et l'enfant, chez les hommes et les femmes ; en rapport avec l'utilisation du Khôl aient été rapportés dans la littérature médicale anglo-saxonne.

Les résultats de notre étude de dépistage de l'intoxication au plomb chez les fabricants traditionnels du Khôl étaient alarmants. La prévalence du saturnisme était de l'ordre de 91,66 % avec des plombémies très élevées.

#### IV.1.1. Khôl : source potentielle d'exposition au plomb:

Plusieurs études se sont intéressées à analyser la composition des Khôls et leur teneur en plomb.

- ✓ Une étude réalisée en 2000 par le laboratoire intercommunal de chimie et de bactériologie à propos de la teneur en plomb de différents khôls en vente libre à Bruxelles. Elle objective que la teneur en plomb des khôls est constante et elle varie de moins de 0,1% à 82,4% (112). Les Khôls provenant du Maroc étaient parmi les plus riches en plomb (78 % et 75 %) comme le montre le tableau n° X.

**Tableau n°X :** Tableau montrant les différents teneurs en plomb mesurées des Khôls en vente à Bruxelles (113).

Provenance	Teneur en plomb (%)
Pakistan	76,8
Inconnue	< 0,1
Inconnue	< 0,1
Pakistan	< 82,0
Pakistan	< 0,1
Pakistan	2,0
Maroc	78,6
Maroc	75,5
Pakistan	78,6
Maroc	48,1
Pakistan *	77,3
Pakistan	68,1
Pakistan *	69,6
Pakistan *	< 0,1
Pakistan *	4,1
Pakistan	4,1
Pakistan *	< 0,1
Pakistan *	< 0,1
Particulier	82,4

\* Il s'agit de différents khôls fournis par le même vendeur.  
En 1999, l'un des khôls testés provenait d'Arabie Saoudite.

- ✓ Dans une autre étude, des khôls de provenances variées (Maghreb, Moyen-Orient, Pakistan, Inde), de textures différentes (poudre, pâte) ont été analysés suite aux demandes des acteurs de la mission saturnisme, dans le cadre du dépistage environnemental. Sur les dix-huit khôls ayant fait l'objet de l'étude, trois sont composés de zinc et un de noir de carbone. Seuls ces quatre sont conformes à la législation. Tous les autres sont à base de plomb, la forme sulfure de plomb (appelée galène) étant majoritaire dans la plupart des khôls à l'exception de deux khôls (5) comme le montre le tableau ci-dessous. La concentration en plomb dans les 2 échantillons provenant du Maroc était de l'ordre de 72,2 % et 87 % et donc très riches en ce métal potentiellement toxique.

**Tableau n° XI:** Tableau illustrant la composition des différents Khôls analysés dans le cadre du dépistage environnementale du saturnisme infantile (5).

Provenance	Aspect	ICP-AES (concentration)		Fluorescence X (pourcentage massique)
		Pb acido-soluble	Pb total	
inconnue	Poudre gris sombre	1,90 %	85,40 %	Poudre composée de 86 % de plomb et de 11 % de soufre
Maroc	Poudre noire à reflets métalliques	16,90 %	74,70 %	Poudre composée à 75,2 % de plomb et de 7 % de soufre
Maroc	Poudre gris sombre avec des particules brillantes	1,10 %	90,00 %	Poudre composée à 87 % de plomb et 12 % de soufre
Algérie	Poudre noire à reflets métalliques	0,90 %	84,00 %	Poudre composée à 92 % de plomb et 6 % de soufre
Arabie saoudite	Poudre gris métal	10,80 %	81,00 %	Poudre composée de 92 % de plomb et de 5,6 % de soufre
Arabie saoudite	Poudre gris métal	7,20 %	non réalisé	Poudre composée à 91 % de plomb et 2 % de soufre et 5,5 % de chlore
Maroc	Poudre noire fine à reflet argenté	6,60 %	non réalisé	Poudre composée de 38 % de plomb, de 53 % de calcium et de 1,8 % de soufre
Maroc	Poudre noire fine	10,20 %	87,00 %	Poudre composée à 92 % de plomb et 7 % de soufre
Pakistan (*)	Pâte collante noire	–	moins de 0,79 %	Pâte composée à plus de 80 % de zinc, de carbone et de soufre (% non estimés)
Algérie	Poudre noire à fine granulométrie	3,70 %	non réalisé	Poudre composée de 89 % de plomb et de 7,5 % de soufre
Algérie (*)	Pâte collante noire	–	0,69 %	Pâte composée de zinc à plus de 90 %
Tunisie	Poudre noire fine à reflet métallique argenté	4,30 %	non réalisé	Poudre composée à 88 % de plomb et 4,5 % de soufre
Maroc (acheté par nos soins)	Poudre gris noir métallique	1,00 %	81,20 %	Poudre composée à 83 % de plomb et 4 % de soufre
Pakistan	Poudre noire fine à reflet argenté	3,20 %	non réalisé	Poudre composée à 90 % de plomb et de 6 % de soufre
Inde (**) (acheté par nos soins)	Pâte noire collante	–	–	Pâte composée de noir de carbone et de suie
Pakistan	Poudre grise à fine granulométrie	8,70 %	95,00 %	Poudre composée de 90 % de plomb et de 6 % de soufre
Pakistan (acheté par nos soins)	Poudre noire à fine granulométrie	6,70 %	83,50 %	Poudre composée de 92 % de plomb et de 6 % de soufre
Pakistan (*)	Pâte noire collante	–	–	Pâte composée de 99 % de zinc

(\*) : Khôls à base de Zinc. (\*\*): Khôl sans éléments minéraux analysés par un analyseur élémentaire.

- ✓ Lors d'une étude menée en Arabie Saoudite en 2002, Un total de 107 échantillons de khôl (marque et sans marque) ont été recueillis à partir de différentes régions du pays et analysés. Les niveaux de plomb, d'antimoine et d'aluminium ont été déterminés. Certaines préparations de Khôl contenaient jusqu'à 53% de plomb et les analyses de sang d'utilisateurs réguliers de khôl ont révélé une concentration de plomb élevé et des taux d'hémoglobine relativement faibles. Une analyse des pierres de Khôl a été également réalisée et avait objectivé une teneur plus élevée en plomb jusqu'à 63 % (17).

En effet, dans notre étude, qui s'intéresse au dépistage de l'intoxication au plomb chez les fabricants traditionnels de Khôl, la pierre de galène utilisée par cette famille pour la fabrication du Khôl comportait près de 73 % de plomb. Ainsi nos résultats se rapprochent de ceux retrouvés dans les études déjà citées ci-dessus.

#### **IV.1.2. Relation entre la plombémie et Khôl :**

De nombreuses observations et études ont établi la relation entre l'utilisation de Khôl et des plombémies anormalement élevées.

- ✓ Une étude a révélé que l'application de khôl était associée à une plombémie supérieure à 100 µg/L chez 538 fillettes issues d'une école primaire d'Arabie Saoudite âgées de 6 à 12 ans ( $p > 0,01$ ) (114).
- ✓ D'après une étude ; réalisée au sein du Département santé environnement de l'Institut de veille sanitaire ; recherchant les sources inhabituelles d'intoxication au plomb chez la femme enceinte et l'enfant (115), l'utilisation de cosmétiques traditionnels (appelé Surma pour les populations indo-pakistanaïses et Khôl en Afrique du Nord et en Arabie Saudia) représente l'une des causes les plus souvent mises en cause en

parallèle avec l'utilisation des vaisselles : 11 cas d'intoxication au plomb liée à l'utilisation de cosmétique oculaire parmi 47 cas (nombre total d'intoxication liées aux sources inhabituelles d'exposition au plomb) (115). Les plombémies secondaires à l'utilisation de ces cosmétiques allaient de 100 à 300 µg/l.

En revanche, aucune étude n'a été menée chez les fabricants de Khôl et qui pourrait évaluer le risque accru d'imprégnation au plomb chez cette population hautement exposée. Ceci marque l'unicité et l'originalité de notre étude qui s'est intéressée au dépistage de l'imprégnation au plomb chez les fabricants traditionnels de Khôl dans l'ancienne médina de Fès.

Les résultats de notre enquête étaient frappants : une plombémie > 100 µg/l a été retrouvée chez 11 personnes parmi 12 et ainsi la prévalence du saturnisme était de 91,66 % des cas. La plombémie moyenne était de  $425,94 \pm 216,89$  µg/l avec des extrêmes allant 896 à 99 µg/l, et donc elle était significativement plus élevée que celle des études citées ci-dessus (114)(116). Cette valeur potentiellement élevée peut être expliquée :

- D'une part, par le fait que lors de la fabrication du Khôl, l'absorption du produit se fait par les 3 voies : digestive (principale voie d'absorption par des mains souillées et portées à la bouche vue le manque de moyens d'hygiène), respiratoire (par inhalation des poussières et absence d'utilisation des moyens de protection ) et cutanée, alors que lors de l'utilisation du Khôl l'absorption du produit se limite à la voie cutanée et à la voie digestive chez les enfants par le comportement pica.
- D'une autre part, ceci pourrait être du également aux conditions non hygiéniques au cours des différents étapes de la fabrication de ce Khôl, hautement riche en plomb, en allant de la pierre de galène à la poudre

noire : la fabrication, de grande quantité journalière de Khôl, se fait dans une enceinte close non aérée sans aucune mesure de précaution et en l'absence de mesures d'hygiène.

Dans notre étude, Les plombémies initiales étaient réparties en fonction de la classification:

- 6 patients (50 %) avaient des plombémies situées dans la classe 3,
- 2 patients (16,66 %) avaient des plombémies situées dans chacune des classes 4 et 5.
- 1 personne avait une plombémie dans chacune des classes 1 et 2.

### **IV.1.3. Répartition des plombémies en fonction de l'âge et du sexe et des facteurs économiques :**

#### **IV.1.3..1. Plombémies en fonction de l'âge :**

Le saturnisme est une pathologie qui peut toucher toutes les tranches d'âge. En outre, la majorité des études des institutions sanitaires (françaises et autres) portant sur le saturnisme ont été majoritairement menées chez les enfants du fait du risque accru d'exposition et de la gravité des conséquences de l'imprégnation au plomb chez cette population en voie de développement.

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 25,25 ans  $\pm$  21,72 avec des extrêmes allant de 3 à 69 ans. Ce groupe d'étude comportait 5 adultes et 7 enfants.

#### **✚ Chez les enfants :**

✓ Une étude transversale parmi 400 enfants pakistanais de 36 à 60 mois a révélé une plombémie moyenne plus élevée chez les enfants exposés (c'est-à-dire utilisant au moins 2 fois/semaine du surma), par rapport à celle retrouvée chez les enfants non exposés (155 $\mu$ g/L vs 127 $\mu$ g/L p<0,01) (116).

✓ Une autre étude menée en Californie parmi des enfants d'origine indopakistanaise entre 1991 et 1994 a montré que la plombémie moyenne des utilisateurs de cosmétiques pour les yeux étaient significativement plus élevée que celle des non utilisateurs (129 vs 43 µg/L) (p=0,03) (117).

✓ En Israël, chez 54 enfants de 6 à 16 mois, la plombémie était significativement plus élevée chez les enfants ayant utilisé du khôl que chez ceux n'en ayant pas utilisé (112 vs 43 µg/L p<0,001). Parmi les enfants non directement exposés au khôl, les plombémies étaient significativement plus élevées chez les enfants dont les mères utilisaient du khôl par rapport à celles n'en utilisaient pas (52 vs 28 µg/L, p<0,02) ; l'analyse par régression avait révélé que le khôl restait un facteur associé à une plombémie élevée chez ces enfants (118).

✓ Dans notre étude, l'âge moyen des enfants constituant cette famille était de  $8,29 \pm 3,73$  ans (3–13 ans). La plombémie moyenne était plus élevée à celles enregistrées dans les études ci-dessus, elle était de  $366,46 \pm 65,22$  µg/l et elle était secondaire à une durée d'exposition moyenne au Khôl de  $6 \text{ ans} \pm 3,6$  (4–13 ans). Cette différence pourrait être expliquée par :

- la contamination massive du domicile ; où se faisait la fabrication du Khôl ; par le plomb,
- le manque de mesures d'hygiène chez cette famille démunie,
- les habitudes alimentaires des enfants (comportement pica) qui ne confortent qu'à majorer le risque d'imprégnation au plomb chez les enfants de cette famille.

#### **Chez les adultes :**

Dans notre étude, notre groupe comportait 5 adultes avec un âge moyen de  $49 \text{ ans} \pm 13,64$  (33–69 ans). La plombémie moyenne était significativement plus élevée par rapport à celle retrouvé chez les enfants :  $509,2 \pm 328,83$ µg/l chez les

adultes vis  $366,46 \pm 65,22 \mu\text{g/l}$  chez les enfants. Ceci peut être expliqué, d'une part, par la disproportion de la durée de contact avec le Khôl (vue le caractère cumulatif de ce métal) qui était beaucoup plus élevée chez les adultes que chez les enfants :  $26,2 \text{ ans} \pm 16,21$  (3–43 ans) chez les adultes vis  $6 \text{ ans} \pm 3,6$  (4–13 ans) chez les enfants. D'une autre part, par la différence du risque d'imprégnation chez les enfants et les adultes. Ces derniers participent à la préparation du Khôl et ont un contact direct et plus long avec le produit contrairement aux enfants.

Dans la littérature, il y a peu de données concernant les cas de saturnisme secondaires au Khôl chez les adultes.

✓ Un cas concernant une intoxication au plomb liée à l'utilisation de khôl a été rapporté dans la littérature; il s'agissait d'une femme d'origine marocaine, résidant en Belgique. Elle présentait une intoxication massive au plomb avec une plombémie à  $4900 \mu\text{g/l}$ , alors que le taux admis chez les sujets non exposés professionnellement est de  $110 \mu\text{g/l}$  (13).

✓ Un deuxième cas d'une femme de 39 ans technicienne depuis 20 ans dans une unité de recherche, ayant comme antécédents, deux décennies plus tôt, un contact professionnel avec de l'acétate de plomb pour réaliser des analyses de vin. Des analyses réalisées par le médecin de travail ont objectivé des plombémies croissantes :  $240 \text{ mg/L}$  en 2009, puis de  $280 \text{ mg/L}$  en 2011. Bien que ces valeurs soient inférieures aux limites admises chez les travailleurs exposés ( $300 \text{ mg/L}$  pour une femme,  $400 \text{ mg/L}$  chez l'homme) (13) et que la patiente soit totalement asymptomatique durant les trois années de surveillance, les plombémies croissantes ont inquiété le médecin du travail. La recherche d'exposition au plomb dans le cadre professionnel par le dosage sanguin du plomb de tous ses collègues a été réalisée. Aucune source n'a été trouvée et toutes les plombémies effectuées chez les collègues se sont avérées négatives y compris pour les personnes ayant été

exposées tout comme elle 20 ans plus tôt. Une enquête environnementale et personnelle étaient menées. Elles ont révélé que la patiente se maquille quotidiennement les yeux par une poudre noire Khôl importé du Maroc, depuis l'âge de 20. l'analyse d'un échantillon de ce produit par spectrométrie d'absorption atomique a montré une teneur élevée en plomb. Le diagnostic l'imprégnation au plomb suite à l'utilisation du Khôl a été retenu chez cette patiente (119).

#### **IV.1.3..2. Plombémies en fonction du sexe :**

Dans la littérature, la plupart des cas décrits, concernant l'imprégnation au plomb secondaire à l'utilisation de Khôl, étaient de sexe féminin ou des enfants sans distinction de sexe.

Dans notre étude s'intéressant au dépistage du saturnisme à travers la fabrication au domicile du Khôl chez une famille de 12 personnes, le sexe féminin constituait 66,66% du groupe avec un sexe ratio H/F de 0,5. La plombémie moyenne était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes :  $285,5 \pm 158,21 \mu\text{g/l}$  chez les femmes vis  $496,16 \pm 215,16 \mu\text{g/l}$  chez les hommes. Cette différence est essentiellement secondaire à la disproportion du risque d'exposition au plomb à travers le Khôl entre les deux sexes qui peut être expliquée par le fait que ce sont les femmes qui s'occupaient de toute la procédure de fabrication du Khôl, qui passent la plupart du temps dans le domicile hautement imprégné, et qui se permettent également à l'utilisation de ce produit comme cosmétique oculaire.

#### **✚ Particularités chez la femme enceinte :**

Chez la femme enceinte le plomb passe la barrière trans-placentaire notamment à partir du deuxième trimestre de la grossesse (9) et le plomb stocké dans le squelette de la mère est relargué et mobilisé vers le sang maternel (à partir des réserves osseuses) à travers le placenta et pendant l'allaitement (120).

Néanmoins peu de données sont disponibles concernant l'exposition de la femme enceinte au plomb.

A ce propos, une enquête française a été menée sur une population de femmes enceintes accouchant dans l'une des 3 maternités du Nord des Hautes-de-Seines. 1021 femmes ont été incluses. Un prélèvement au cordon a été effectué lors de l'accouchement pour dosage de la plombémie. 18 nouveau nés sur 1021 avaient une plombémie  $> 100 \mu\text{g/l}$ , une enquête environnementale menée par la direction départementale des affaires sanitaires et sociales a recherché les causes de l'intoxication, et a retrouvé une implication de l'usage de khôl dans 88,9% des cas (autres causes : les plats à tajine dans 83,3% des cas et les peintures du logement dans 22,2% des cas) (121).

Dans notre étude, la notion d'exposition prénatale au Khôl a été retrouvée chez 2 personnes :

- un enfant âgé actuellement de 03 ans et ayant une plombémie à  $481 \mu\text{g/l}$  : C'est la valeur la plus élevée parmi les plombémies des 07 enfants constituant ce groupe d'étude. Elle pourrait être expliquée par cette exposition prénatale.
- Une femme âgée actuellement de 33 ans (patiente n°3) ayant une plombémie à  $653 \mu\text{g/l}$  avec une neuropathie périphérique d'origine saturnine. Etant donné que la plombémie ne donne qu'une mesure momentanée du plomb, la vraie charge en ce métal toxique dans l'organisme de cette patiente pourrait être beaucoup plus élevée.

#### **IV.1.3..3. Contexte socio-économique : facteur de l'intoxication au plomb :**

Nous avons pu remarquer dans cette étude que tous les membres de cette famille étaient de bas niveau socio-économique avec un revenu mensuel du ménage inférieur à 2000Dh pour toutes les personnes. Ceci s'accorde aux résultats d'une

étude française (3) à propos des enfants atteints du saturnisme à Ile de France qui note que la totalité des enfants atteints de saturnisme faisait partie de familles d'un niveau socioéconomique très bas ; en effet elles subsistent, toutes, grâce à des aides de l'état.

Il est certain qu'un habitat insalubre est potentiellement plus exposant aux toxiques comme le plomb (122). Les familles défavorisées vivent le plus souvent dans ces habitats. Ceci veut dire qu'entre deux enfants du même âge, celui vivant dans des conditions défavorisées a plus de chance d'être exposé au plomb et de souffrir du saturnisme. Il paraît également logique qu'un enfant vivant dans de mauvaises conditions ait une alimentation carencée, ce qui potentialise l'absorption du plomb (avec les exemples du fer et du calcium) (3).

Mais, indépendamment de ces facteurs, il a été retrouvé que des enfants vivant dans des milieux défavorisés sont plus sensibles aux effets neuropsychologiques du plomb, quelque soit la source d'exposition, avec une majoration des troubles cognitifs. Vivre dans un environnement économiquement défavorable entraînerait une augmentation de la neurotoxicité du plomb (par augmentation de la vulnérabilité des effets neurotoxiques) (123), en raison d'un état neuropsychologique fragilisé par des influences environnementales. Winneke et Kraemer ont également retrouvé un degré d'association plus important entre intoxication au plomb et déficit cognitif chez les enfants socialement défavorisés (124).

Ces résultats ont été confirmés par une étude de Bellinger en 2000 (125). Des prélèvements ont été réalisés sur le sang du cordon d'enfants à la naissance. Trois groupes d'intoxication étaient définis, faible ( $<30 \mu\text{g/L}$ ), modérée ( $60 \text{ à } 70 \mu\text{g/L}$ ) et forte ( $>100 \mu\text{g/L}$ ). Le développement des enfants a été suivi à 6, 12, 18 et 24 mois par des échelles adaptées à chaque âge. Aucun enfant n'avait été contaminé après la naissance. Les conclusions ont été qu'avant l'âge d'un an il n'y avait pas d'effet de la

classe sociale sur les troubles du développement. Après cet âge là, pour un même taux de plombémie à la naissance, les enfants de classe sociale plus basse avait de moins bons résultats aux tests cognitifs que ceux d'une classe plus élevée. Un effet cognitif du plomb a été retrouvé pour les classes inférieures à un taux de plombémie modéré, alors qu'il n'est apparu qu'à un fort taux de plombémie pour les enfants appartenant à des classes supérieures. Cela remet donc en cause le seuil de déclaration défini par l'HAS de 100 µg/L, puisque les populations défavorisées seraient plus sensibles et exprimeraient des effets cognitifs pour une intoxication en dessous de ce seuil.

## IV.2. Données cliniques :

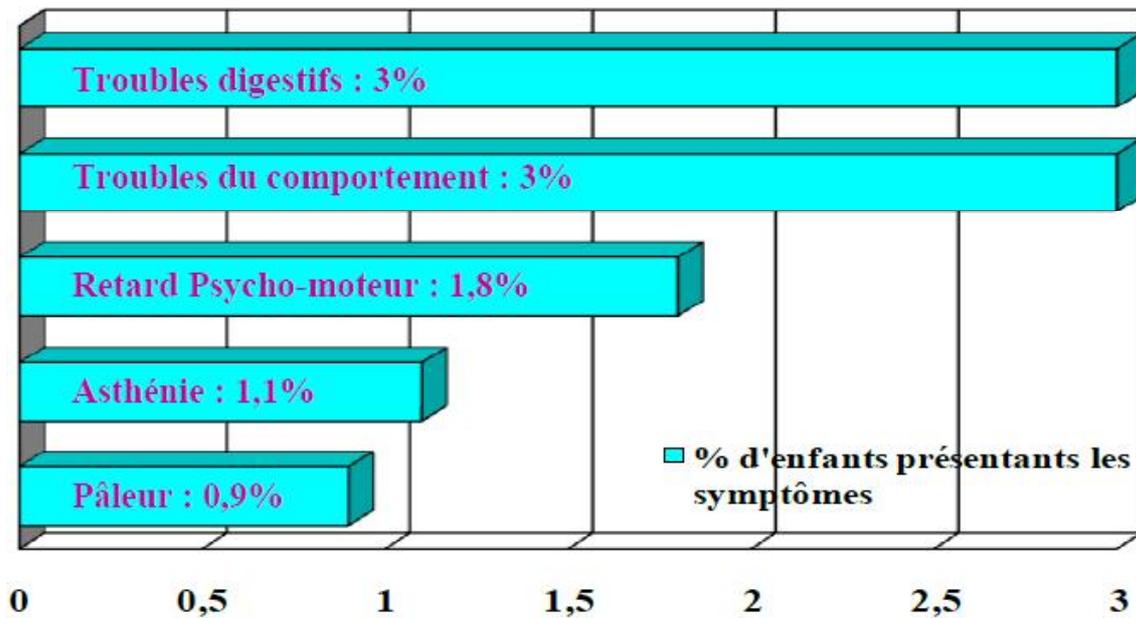
Les manifestations cliniques du saturnisme sont diverses mais non spécifiques. Elles s'expriment différemment en fonction de la plombémie et de l'âge des patients comme le montre le tableau ci-dessous (9). En effet, de nos jours, les cas de saturnisme étant dépistés à des taux de plombémie plus bas, les formes historiques ont disparu et l'on s'aperçoit actuellement que plus de 90% des saturnismes dépistés chez l'enfant sont asymptomatiques (126).

**Tableau n°XII :** Tableau illustrant Effets du plomb inorganique sur les enfants et les adultes ; Taux minimal où l'effet peut être observé.

( ↗ Fonction croissante ; ↘ Fonction décroissante). (9).

Enfants	Plombémie (µg/l)	Adultes
Décès →	1500	
Encéphalopathie →	1000	← Encéphalopathie
Néphropathie →		← Anémie
Anémie →		← Longévité diminuée
Douleurs abdominales →	500	← Altération de la synthèse d'hémoglobine
		← Neuropathie périphérique
↘ Synthèse de l'hémoglobine →	400	← Infertilité masculine
		← Néphropathie
↘ Métabolisme de la vitamine D →	300	← Pression artérielle systolique ↗ (hommes)
		← Acuité auditive ↘
		← Protoporphyrines érythrocytaires ↗ (hommes)
↘ Vitesse de conduction nerveuse →	200	← Protoporphyrines érythrocytaires ↗ (hommes)
↗ Protoporphyrines érythrocytaires →		
↘ (?) Métabolisme de la vitamine D		
Toxicité neurologique →		
↘ QI →		
↘ Audition →	100	← Hypertension ↗ (?)
↘ Croissance →		
Passage placentaire →		

Une étude de thèse à propos du « saturnisme entre hier et aujourd'hui » rapporte que lors de l'enquête de dépistage du saturnisme infantile réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire Français en 2006, les symptômes les plus souvent retrouvés étaient les troubles digestifs, les troubles du comportement, le retard psycho-moteur, l'asthénie et la pâleur comme le montre la figure ci-dessous (127).



**Figure n°5** : figure illustrant les symptômes présents au moment du dépistage du saturnisme infantile–Données INVS 2006 (127).

Nous avons étudié les symptômes les plus fréquemment rencontrés dans notre étude de dépistage du saturnisme chez les fabricants traditionnels de Khôl.

#### **IV.2.1. Les signes digestifs :**

Dans notre étude, des troubles digestifs étaient présents chez 2 patients parmi 12 (16,66 %). Elles étaient à type de douleurs abdominales intermittentes, de nausées, de vomissements et de trouble de transit type constipation paroxystique. L'examen abdominal était normal chez tous les malades.

Dans une revue de la littérature à propos des cas de saturnisme lié aux rituels et aux habitudes culturelles chez l'adulte (25), les symptômes digestifs étaient très fréquents dans les cas observés, et constituaient le principal motif de consultation dans 69% des cas.

Les plombémies initiales de nos 2 patients présentant une symptomatologie digestive étaient respectivement de 653 µg/l et de 249 µg/l. Elle était supérieur à 500 µg/l chez un seul malade; seuil rapporté par la littérature pour l'apparition des troubles digestifs intermittents.

#### **IV.2.2. Les signes neurologiques :**

4 patients (33,33%) présentaient des symptômes neurologiques avec atteinte centrale chez 3 patients et périphérique chez une seule patiente.

Pour ce qui de l'atteinte périphérique, il s'agissait d'une faiblesse musculaire des 2 mains et des membres inférieurs chez 1 seul malade (patiente n°3) avec un examen neurologique concluant à une neuropathie périphérique motrice pure. Chez cette patiente, le déficit moteur prédominait sur les extenseurs aux membres supérieurs, ce qui correspond au déficit « pseudo-radial », atteinte du myotome C7, fréquent dans les neuropathies périphériques motrices d'origine saturnine qui s'observent généralement pour des plombémies durablement supérieures à 600 µg/L (2,9 µmol/L). Chez cette patiente, la plombémie était de l'ordre de 653 µg/l ce qui concorde avec les données de la littérature.

L'atteinte centrale était retrouvée chez un adulte et 2 enfants. Et elle était à type de céphalées chez un seul patient de 45 ans avec une plombémie supérieure à 700 µg/l (709 µg/l) ; seuil rapporté par la littérature pour la survenue de manifestations neurologiques centrales d'origine saturnine qui sont représentées essentiellement par des plaintes subjectives telles que l'asthénie, la fatigabilité, les céphalées, l'irritabilité, l'hyperémotivité, les difficultés mnésiques et de concentration, les troubles du sommeil, la diminution de la libido, les idées dépressives (25). Un retard scolaire était présent chez 2 enfants âgés de 12 et 10 ans (16,66%) avec à l'examen neuropsychologique des troubles attentionnels et une irritabilité. Les plombémies initiales chez ces 2 enfants revenant, respectivement, à 431,69 µg/l et 322,28 µg/l.

En effet, des troubles cognitifs liés à des plombémies sanguines élevées ont été mis en évidence par une étude réalisée entre 1975 et 1978 aux États-Unis (128). Selon leur taux en plomb, deux groupes d'enfants ont été identifiés : le groupe ayant un taux de plomb faible, et le groupe ayant un fort taux de plomb. Leur comportement en classe ont ensuite été analysés par leur professeur. Les résultats montrent une relation inverse entre le taux de plomb et les performances cognitives comme l'illustre le tableau ci-dessous.

**Tableau n°XIII** : Tableau illustrant les résultats de l'évaluation comportementale de deux groupes d'élèves : de faible et de haute intoxication en plomb (128).

Items	Faible teneur en plomb (%)	Forte teneur en plomb (%)	Valeur p
<b>Distrait</b>	14	36	0.003
<b>Désorganisé</b>	10	20	0.14
<b>Hyperactif</b>	6	16	0.8
<b>Impulsif</b>	9	25	0.01
<b>Susceptible</b>	11	25	0.04
<b>Rêveur</b>	15	34	0.01
<b>Bas niveau général</b>	8	26	0.003

L'apparition d'un défaut d'attention est l'une des hypothèses pour expliquer les déficits cognitifs rencontrés après une exposition au plomb (129). Certaines études expérimentales l'ont elles aussi suggérées et plus récemment, des chercheurs se sont à leur tour penchés sur cette hypothèse, chez le rat et chez le singe (129).

Les troubles mentaux organiques induits par le plomb sont durables : plusieurs études longitudinales montrent que des individus intoxiqués pendant leur petite enfance conservent des troubles cognitifs au moment de leur scolarisation et ultérieurement, pendant leur adolescence (80) (81) et à l'âge adulte (82).

#### **IV.2.3. Saturnisme et croissance staturale :**

Dans notre étude aucun cas de retard staturo-pondéral de saturnisme n'était enregistré.

En effet, l'existence d'une taille plus petite chez les enfants intoxiqués par le plomb (symptomatiques) était connue même avant les années 1930. Cependant, il a fallu des études dont notamment l'étude de cohorte de Cincinnati (130) en 1989

pour le démontrer. Cette étude a permis de mettre en évidence de manière significative l'existence d'une corrélation inverse entre la plombémie post-natale et la croissance staturale. Néanmoins, cette corrélation entre taux de croissance et plombémie n'a été mise en évidence que chez les enfants dont les mères avaient des plombémies pendant la grossesse supérieures à 77 µg/L. Ainsi, la taille attendue d'un enfant né d'une mère avec une plombémie prénatale > 77 µg/L est de 2 cm inférieure à l'âge de 15 mois si en post-natal l'enfant présente une plombémie > 100 µg/L au cours de la période allant de 3 mois à 15 mois.

Plusieurs études se sont également intéressées aux risques de retentissement du plomb sur la croissance fœtale (131) (132) et tendent à démontrer qu'ils ne sont pas augmentés tant que la plombémie fœtale au niveau du cordon est inférieure à 150 µg/L et qu'une augmentation modérée du risque puisse être associée lorsque la plombémie dépasse 150 µg/L.

### **IV.3.Perturbations biologiques associées :**

#### **IV.3.1. L'anémie :**

Dans notre étude, une anémie microcytaire normochrome a été retrouvée chez 6 personnes soit dans 50 % avec une hémoglobine moyenne à  $9,75 \pm 0,94$  g/dl. Ces résultats paraissent proches de ceux d'une revue de littérature réalisée par Fussler Bagur E. à propos des « Rituels et intoxication au plomb chez l'adulte » (25) , et qui avait objectivé que l'hémoglobine moyenne chez les patients présentant une anémie, sans autre étiologie retrouvée que l'intoxication au plomb, était de 9,2 g/dl, valeur sensiblement identique en fonction des pratiques culturelles (25). De même, selon les données de l'Institut National de Veille Sanitaire 2006 (126), l'anémie est retrouvée chez 51 % des enfants atteints de saturnisme.

La ferritinémie était réalisée chez tous les membres de cette famille à fin d'éliminer une carence martiale souvent associée, et était revenue avec des valeurs normales chez tous nos malades, ce qui élimine la présence d'une éventuelle carence martiale associée.

En pratique, chez les enfants intoxiqués par le plomb, l'anémie est dans la plupart des cas microcytaire et hypochrome car une carence martiale y est associée dans 56% des cas lorsqu'elle est recherchée (126). Cette carence martiale souvent issue de carence d'apports est majorée par la compétition existant entre le plomb et le fer au niveau intestinal. Autrement dit, plus il y a de plomb et moins le fer est absorbé et a contrario, plus les enfants sont supplémentés en fer et moins ils absorbent de plomb (127).

La diminution du taux d'hémoglobine est observée dès que la plombémie atteint  $400 \mu\text{g/l}$  ( $1,9 \mu\text{mol/L}$ ), mais l'anémie est généralement le fait des contaminations massives (plombémie  $> 800 \mu\text{g/l}$ ,  $3,9 \mu\text{mol/l}$ ) ou d'une carence martiale associée (en particulier chez l'enfant) (2). Quoique les taux des plombémies

retrouvés ne sont que des mesures momentanées et ne sont pas représentatives des expositions passées au plomb, cette valeur est très proche de celle de notre étude; la plombémie moyenne des patients souffrant d'anémie était de l'ordre  $496,71 \pm 222,30 \mu\text{g/l}$ .

#### **IV.3.2. L'atteinte rénale :**

Dans notre étude, l'élévation des dérivés azotés (urée et créatinine) n'était observée chez aucun patient. Par contre, la recherche de fuite urinaire des protéines de haut poids moléculaires (albumine) et de bas poids moléculaire (Retinol Binding Protéine et la  $\beta 2$  microglobuline) était préconisée chez cette famille vue l'exposition chronique et continue au plomb à fin de détecter une tubulopathie précoce qui peut être décelée dès  $400 \mu\text{g/l}$  de plombémies comme le montre certains travaux récents (25). En effet, Ceci était retrouvé chez 6 personnes soit dans 50 % des cas alors que la fonction rénale était normale chez tous les patients :

- une microalbuminurie était retrouvée chez 4 personnes (33,33%) avec une valeur moyenne à  $42,4 \pm 9,32 \text{ mg/g Creat}$ ,
- une augmentation du taux de la  $\beta 2$  microglobuline urinaire chez 2 malades (16,66%).
- une augmentation du taux urinaire de la protéine porteuse du rétinol (RBP) chez 3 personnes (25%).

Ces résultats témoignent d'une atteinte rénale débutante chez ces malades.

La plombémie moyenne chez ces malades était de l'ordre de  $496,21 \pm 256,03 \mu\text{g/l}$ , et donc supérieur à  $400 \mu\text{g/l}$  ( $2 \mu\text{mol/L}$ ) (87) ; valeur à partir de laquelle des signes discrets d'atteinte tubulaire enzymurie et protéinurie de bas poids moléculaire) peuvent être décelés comme le montre certains travaux récents (87),

ce qui justifie nos craintes pour la recherche de ces marqueurs prédictifs d'une atteinte rénale débutante .

#### **IV.3.3. Les perturbations métaboliques et endocriniennes :**

Une hypocalcémie était retrouvée chez 3 patients soit dans 25% des cas avec une valeur moyenne à  $84,66 \pm 4,93$  mg/l. L'hypocalcémie dans le cadre de l'exposition au plomb peut être expliquée son interférence avec le métabolisme de la vitamine D en inhibant la formation du 25-hydroxycalciférol dans le foie et celle du 1,25-dihydroxycalciférol au niveau des tubules rénaux ; probablement en relation avec l'inhibition de la synthèse de cytochrome P450. Cet effet s'observe pour des plombémies dépassant 200 µg/L (1 µmol/L) (34).

Le reste des données de l'ionogramme était sans particularités notamment pas de dyskaliémie ni de dysnatrémie qui peuvent être observées en cas d'exposition chronique au plomb.

Le plomb diminue la clairance rénale de l'acide urique. Plusieurs études épidémiologiques montrent une association entre la plombémie et l'uricémie dans la population générale (133). Aucun effet de ce type n'a été constaté dans notre étude ; tous les membres de la famille avaient une uricémie normale. En revanche, la constatation d'authentiques crises de goutte chez les intoxiqués, classique au XIX<sup>e</sup> siècle et au début du XX<sup>e</sup>, est devenue exceptionnelle parce que les contaminations massives sont devenues rares et que l'hyper-uricémie est généralement traitée (134).

## **IV.4. Données thérapeutiques :**

Une fois le diagnostic de l'intoxication au plomb en rapport avec la fabrication traditionnelle au domicile de Khôl ; comme source potentielle d'exposition ; était retenu, une prise en charge urgente et rapide s'est avérée cruciale. Le traitement du saturnisme chez cette famille s'est basé, comme ce qui est décrit dans la littérature (127), sur 5 grandes mesures :

- L'éviction de la source de contamination par le plomb et qui est la fabrication de Khôl.
- L'utilisation d'un traitement chélateur chez les malades intoxiqués en association avec un traitement symptomatique si nécessaire.
- La mise en place de mesures hygiéno-diététique et de prévention.
- La prévention et la correction d'une carence martiale par administration systématique de fer.
- La mise en place d'un suivi clinique, biologique et toxicologique.

### **IV.4.1. Les mesures hygiéno-diététiques :**

Après avoir confirmé le risque authentique du saturnisme chez les fabricants traditionnels du Khôl, nos objectifs étaient essentiellement :

- ✚ L'éviction de cette source sous estimée d'exposition au plomb ; essentiellement chez les enfants ; qui est un élément indissociable de la prise en charge thérapeutique.
- ✚ L'organisation d'un programme d'éducation et de sensibilisation, organisée par notre équipe de travail expliquant les dangers liés à l'exposition au plomb et les mesures d'hygiène et de diététique pour réduire le risque. Ceci était adapté au niveau socio-culturel de la

population à laquelle on s'adressait, à fin permettre une compréhension maximale.

- ✚ La présentation de conseils d'hygiène en se basant sur les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (3) :
  - importance du lavage fréquent des mains en particulier avant et après les repas, le lavage des jouets des enfants de façon régulière,
  - l'entretien de la maison par le passage d'un linge humide et non pas par le balai,
  - l'éviction de toutes autres sources qui peuvent exposer au plomb telle que l'utilisation de poteries ou de vaisselle en céramique ou en étain à usage décoratif.
- ✚ Sur le plan alimentaire, comme ce qui est décrit dans la littérature (11), on avait recommandé une alimentation pauvre en graisse et riche en calcium, vitamine D, en Zinc et en fer. On avait également conseillé une hyperhydratation orale et déconseillé le jeûne parce qu'il augmente l'absorption du plomb.

#### **IV.4.2. Traitement symptomatique :**

Dans notre étude, un traitement symptomatique était prescrit chez les patients symptomatiques. Il était à type d'antispasmodiques chez les 2 patients se plaignant de douleurs abdominales, d'antalgiques chez une seule patiente présentant des céphalées. Une supplémentation calcique était préconisée chez les 3 patients présentant une hypocalcémie.

Des suppléments à base de Zinc et Cuivre chez tous les malades qui étaient prise chaque jour du traitement à fin de prévenir la carence en ces oligoéléments et ces minéraux essentiels secondaire au traitement chélateur (11). Le

plomb et le fer étant en compétition pour leur absorption intestinale par transport actif, la supplémentation martiale était prescrite chez tous nos malades, elle permet en plus de corriger une éventuelle carence martiale et de diminuer l'absorption intestinale du plomb ; « Pour faire diminuer la plombémie, il faut d'abord arrêter de la faire augmenter » (127).

#### **IV.4.3. Traitement spécifique :**

La chélation est un mécanisme qui se fait par une substance qui peut fixer les métaux en constituant avec eux un composé soluble et non toxique éliminable dans les urines (74). Elle est recommandée pour une plombémie >450 µg/l chez l'adulte. Chez l'enfant elle pourrait être envisagée pour une plombémie >200 µg/l (11).

Il existe 3 types de chélateurs (2): EDTA calcique (éthylène-diamine tétracétate), DMSA (2, 3-dimercaptosuccinic acid succimer) succicaptal® et BAL (dimercaptoprol).

- ✓ Le DMSA ; succicaptal® ; était le traitement chélateur de choix dans notre étude en raison de plusieurs considérations : c'est le seul chélateur disponible au Maroc, il a l'avantage de se présenter sous forme de gélules administrées per os, ce qui rend son utilisation plus simple que l'EDTA calcicodisodique qui doit être administré par voie parentérale (25). Ce chélateur a également une affinité pour le plomb plus spécifique que les deux chélateurs et entraîne une fuite moindre d'oligo-éléments (101) avec une bonne tolérance clinique. Il peut être aussi dispensé en ambulatoire en s'assurant d'une bonne prise médicamenteuse (3).
- ✓ Dans notre étude, le succicaptal® était prescrit chez les 11 malades parmi 12 et donc dans 91,66 % des cas : chez tous les enfants de la famille (plombémie >200 µg/l), et chez 4 adultes imprégnés en plomb. Il était

administré selon le protocole décrit dans la littérature : 10 mg/kg (ou 350 mg/m<sup>2</sup>) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours, puis 10 mg/kg toutes les 12 heures pendant 2 semaines sans dépasser la dose maximale journalière 1,8 g chez l'adulte. A noter que le traitement chélateur n'était pas administré chez un seul malade qui avait une plombémie < 100 µg/l, et dont le traitement a consisté essentiellement en l'arrêt de l'exposition.

- ✓ Dans une revue de littérature à propos des cas de saturnisme liés aux rituels culturels, un traitement chélateur était instauré chez 74 % des patients. L'utilisation de DMSA ainsi que EDTA était noté en France avec un recours à une association des deux dans 43 % des cas dans les cas où les plombémies étaient > 700 µg/l (25).

Il est intéressant de noter que le Succimer® utilisé per os réduit la plombémie au moins aussi bien que le traitement parentéral par EDTA chez les enfants ayant une plombémie supérieure ou égale à 300 µg/L (1,4 µmol/l) (135).

Par ailleurs, il n'a pas été montré d'effet délétère du traitement et notamment pas de retentissement sur la croissance ni de majoration du risque fracturaire. Mais même si ces traitements ont démontré une efficacité significative dans la réduction des plombémies ; y compris chez les enfants présentant des plombémies faibles ; aucune étude n'a pu démontrer de différence significative sur les scores de QI testé par WPPSI-R, NEPSY ni CPRS-R entre les enfants ayant reçu le placebo et ceux ayant reçu du Succimer®. Autrement dit, le traitement par Succimer® améliore tous les symptômes à l'exception des scores cognitifs, neuropsychologiques et comportementaux des enfants traités par rapport aux enfants traités par placebo (136), laissant craindre une irréversibilité de la toxicité neurologique et faire apparaître la notion de séquelles. Bien que la chélation bénéficie aux enfants présentant un empoisonnement symptomatique par le plomb, aucune étude n'a

démontrée de bénéfice clinique chez les enfants asymptomatiques. Ceci n'a pas pu être évalué dans notre étude

La question qui se pose alors, est celle de savoir qui traiter ? Conformément aux recommandations américaines, la conférence de consensus de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé devenue depuis HAS) de 2003 (137) ne préconise pas le recours aux traitements chélateurs chez les patients asymptomatiques ayant une plombémie basse.

Le choix de mise en place ou non d'un traitement chélateur étant laissé à la libre appréciation des médecins des services spécialisés.

## **IV.5. Données évolutives :**

Une fois les patients traités, il est important de mettre en place un suivi, pas seulement pour vérifier l'efficacité du traitement mais également pour contrôler les autres mesures mises en place et s'assurer que le patient a bien été extrait de la (des) source(s) de contamination, particulièrement chez l'enfant vue la gravité des conséquences d'une imprégnation au plomb sur le développement neuropsychologique qui sont parfois irréversibles (138) .

Par ailleurs, ceci ne doit pas se limiter à ceux ayant une plombémie  $> 100 \mu\text{g/l}$  (139). De plus en plus d'études relèvent un effet du saturnisme sur le développement cognitif même avant cette limite arbitraire (140) (141).

Le suivi des membres de cette famille à consister en la réalisation des plombémies de contrôle ; le seul et le meilleur indicateur biologique utilisable pour la surveillance de l'exposition au plomb (2) ; accompagnées d'un bilan biologique et clinique. Ceci était réalisé chez tous les membres de la famille ; 2 mois après la mise en route des mesures thérapeutiques : chez 11 malades intoxiqués avec une plombémie  $> 100 \mu\text{g/l}$ , et un malade imprégné avec un risque élevé d'exposition au plomb dans ce domicile hautement contaminé par le plomb.

### **IV.5.1. Plombémies de contrôle :**

Une étude française prospective réalisée au centre antipoison de Marseille a montré une amélioration clinique et biologique chez les patients qui n'étaient plus exposés au plomb sous traitement par l'EDTA calcicodisodique (142).

Dans une revue de littérature à propos des intoxications au plomb liées aux rituels culturels, le traitement chélateur (EDTA ou DMSA) a été instauré chez 74 % des patients avec une amélioration qui a été spécifiée dans 41 % des cas, la

plombémie moyenne après traitement était de 310,5 µg/L (1138,5 µg/L avant traitement) (25).

Dans notre étude, 2 mois plus tard, nous avons noté une diminution significative de la plombémie chez les membres de cette famille qui n'étaient plus exposés au plomb et traité par DMSA, allant de 425,94± 216,89 µg/l à 158,04 ± 100,21 µg/l ( $p < 0,0001$ ). La prévalence du saturnisme était passée de 91,66 % au début de dépistage à 75 %, 2 mois après le traitement.

En fonction de la classification des plombémies, les plombémies initiales ainsi que celles du contrôle sont résumés dans le tableau n°VIII dans la partie « Résultats » et ils étaient réparties comme suit:

- 6 personnes avaient des plombémies situées dans la classe 3 ont vu leurs plombémies diminuer vers la classe 2 et 1.
- 2 personnes avaient des plombémies situées dans la classe 4 et deux autres dans la classe 5 ont vu leurs plombémies diminuer vers les classes 1, 2 et 3.

Chez le malade n'ayant pas bénéficié du traitement chélateur, on avait constaté une diminution considérable de la plombémie : allant de 99 µg/l à 33,4 µg/l après l'arrêt de l'exposition au Khôl. Nos données sont en accord avec ceux trouvés dans l'étude de suivi sur l'exposition au plomb chez les enfants vivant dans une communauté de fonderie dans le nord du Mexique, qui a noté une diminution de la plombémie de 17% après 1 an (101,2 g / L à 84 mg/l) (143). Ceci pourrait mettre en relief l'impact positif de l'éducation et de la sensibilisation expliquant les mesures d'hygiène et de diététique pour réduire l'exposition au plomb, quelque soit la source, et ayant comme but la mise en évidence des risques et des dangers associés à l'exposition à ce métal potentiellement toxique.

#### **IV.5.2. Suivi clinico-biologique :**

Dans le cadre du suivi de l'intoxication au plomb à travers la fabrication traditionnelle du Khôl ; à propos d'une famille de 12 personnes; les troubles cliniques étaient réévalués avec un effectif réduit pour les douleurs abdominales, la pâleur cutanéomuqueuse et les constipations. Une amélioration de la faiblesse des 2 membres supérieurs et inférieurs, chez la patiente qui avait présentée une neuropathie périphérique d'origine toxique, était remarquée.

Sur le plan biologique, nous avons noté une guérison de l'anémie chez 4 personnes parmi 6 avec une hémoglobine moyenne qui est passée de 9,75 g/dl à 12,08 g/dl, et une disparition de l'hypocalcémie chez les 3 patients qui l'avaient présentée au moment du dépistage. Ces données pourraient refléter l'efficacité de la sensibilisation et de l'éducation des patients à propos des mesures hygiéno-diététiques en association avec les traitements symptomatique et spécifique.

## **IV.6.Mesures préventives :**

L'intoxication au plomb est une pathologie connue mais qui pose encore des problèmes diagnostiques. C'est une affection potentiellement grave pouvant compromettre le devenir mental de nos enfants et aboutir à des séquelles neurologiques ou rénales définitives, parfois handicapantes (11). L'importance de cette maladie, compte-tenu notamment des coûts qu'elle engendre pour la société, n'est plus à démontrer.

Vue la nécessité d'intervenir le plus précocement possible sur les mécanismes de l'intoxication ; essentiellement par la réduction de l'exposition individuelle (144) ; et l'absence de symptomatologie permettant le diagnostic à un stade précoce, un dépistage s'avère nécessaire grâce à la réalisation d'une plombémie chez toute population à risque.

Le remède à cette intoxication est essentiellement préventif. La prévention s'appuie en premier lieu, sur la détermination des populations à risque et l'identification des sources inhabituelles d'exposition au plomb, qui peuvent varier en fonction des habitudes culturelles au sein du même pays .D'une autre part elle compte sur la sensibilisation et l'information des personnes exposées ainsi que l'implication des medias pour expliquer le risque à la population générale.

En collaboration avec la délégation de Fès et la chambre de l'Artisanat, on avait expliqué la nécessité, pour cette famille, du changement de la profession de fabrication de Khôl et on avait présenté d'autres alternatives professionnelles plus saines.

Vue l'attachement à cette activité et l'impossibilité de l'éviction radicale de cette source, plusieurs recommandations ont été adoptées à fin de diminuer le risque d'imprégnation au plomb à travers la fabrication du Khôl :

- Adopter des mesures d'hygiène personnelle (lavage des mains, des vaisselles, des légumes..) et d'hygiène dans les logements (nettoyage humide des sols)
- Améliorer les conditions du travail (fabrication du Khôl) ; en insistant sur l'utilisation des mesures de précaution, l'aération du lieu de fabrication, la réduction des heures du travail ainsi que les quantités du produit fabriqué et l'interdiction de la prise du repas en milieu du travail.
- Interdire aux enfants et aux femmes enceintes l'accès au lieu de production.

De la même manière, les professionnels de santé sont amenés à bien connaître cette intoxication, afin d'entreprendre une prise en charge précoce et efficace. En effet, dans une étude réalisée en 2009 et 2010 en Seine-St-Denis (127), se consacrant sur les connaissances des médecins généralistes libéraux sur le saturnisme : Si la plupart connaissaient les principaux symptômes de la maladie, aucun des 81 médecins interrogés ne connaissaient le seuil de plombémie permettant de diagnostiquer le saturnisme. Et seul 7,4 % des médecins connaissait qu'une carence martiale peut augmenter l'absorption digestive du plomb. Une autre étude française (3), les médecins sont bien conscients de leur manque de compétences et 98,8% d'entre eux souhaiteraient avoir une formation sur le saturnisme. On note que aucune information de la connaissance de nos médecins marocains vis-à-vis le saturnisme malgré le risque accru d'exposition au plomb au Maroc.

# V. CONCLUSION

L'intoxication au plomb chez les fabricants artisanaux de Khôl dans l'ancienne Medina de Fès est un risque authentique à tout âge (enfants et adultes). Les plombémies initiales étaient très alarmantes avec une moyenne de  $425,94 \pm 216,89$   $\mu\text{g/l}$  et une prévalence du saturnisme de l'ordre de 91,66 %. Grâce à l'arrêt de l'exposition ainsi que la mise en place d'un traitement chélateur, le suivi avait objectivé la régression de la prévalence du saturnisme à 75 % et la nette diminution des plombémies de contrôle avec une moyenne à  $158 \pm 100,21$   $\mu\text{g/l}$ . Toutefois, 9 patients parmi 12 sont toujours intoxiqués (plombémie  $>100\mu\text{g/l}$ ), ceci prouve l'intérêt du suivi et la nécessité d'une deuxième cure du traitement chélateur chez ces patients.

La découverte fortuite de ces nombreux cas de saturnisme ; non seulement des adultes mais aussi des enfants ; nous incite à penser qu'ils ne sont pas isolés. Par conséquent, il s'avère primordial de réaliser des enquêtes de dépistage de masses chez les populations exposées. Cela doit constituer une problématique de santé publique au Maroc.

# **VI. RESUME**

# RESUME

**Introduction:** L'intoxication chronique au plomb est un problème de santé public dans les pays développés mais encore sous estimé dans les pays en voie de développement. Au Maroc, en plus des causes communes à l'exposition au plomb pourraient venir s'ajouter des causes particulières comme l'utilisation d'ustensiles de cuisine à base de plomb, l'utilisation de remèdes et cosmétiques contenant le plomb notamment le Khôl .C'est dans ce cadre nous nous proposons de faire un dépistage de l'intoxication au plomb chez une famille ayant comme une activité professionnelle la fabrication au domicile de Khôl dans l'ancienne Medina de Fès.

**Objectifs de l'étude:** Faire un dépistage de saturnisme chez une famille ayant comme activité artisanale et professionnelle la fabrication de Khôl et évaluer l'imprégnation au plomb chez cette famille.

**Matériels et méthodes:** Il s'agit d'une étude transversale descriptive s'étalant sur une période de 08 mois chez une famille de 12 patients (07 enfants et 05 adultes). Chez chacun de nos patients des renseignements anamnestiques ont été recueillis et des prélèvements toxicologiques (plombémie) ont été réalisés. Les perturbations clinico-biologiques associées étaient détectées grâce à un examen clinique et à des bilans biologiques hématologiques, biochimiques et urinaires.

**Résultats:** Cette étude portait sur une famille de 12 patients. L'âge moyen de nos patients était de 25,25 ans avec une prédominance féminine de 66,66 % et un sexe Ratio H/F de 0,5. A noter que 58,33 % de nos patients était des enfants avec un âge variant entre 3 et 13ans. Le tableau clinique était fait de signes généraux (3 personnes), des signes digestifs (2 malades), des signes neurologiques (2 malades) et des signes non spécifiques (2 malades). Le diagnostic était posé par le dosage des plombémies sanguines qui étaient très élevées avec moyenne de 425,94 µg/l.

La prévalence du saturnisme au moment du dépistage était de 91,66 %. La prise en charge s'était basée essentiellement sur l'arrêt de l'exposition, les mesures hygiéno-diététiques et le traitement spécifique chez les malades intoxiqués par un chélateur spécifique du plomb : Succimer®. Le suivi avait révélé une nette diminution des plombémies de contrôle avec une moyenne à 158,04 µg/l. La prévalence du saturnisme est passée de 91,66 % au moment du dépistage à 75 % après l'arrêt de l'exposition et le traitement chélateur.

**Conclusion:** Le saturnisme chez les fabricants artisanaux de Khôl est un risque authentique d'où la nécessité d'instaurer un programme de dépistage de masse afin de mettre en place des mesures correctives et préventives.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic lead poisoning is a public health problem in developed countries but still underestimated in developing countries. In Morocco, in addition to the common causes of lead exposure, could be added specific causes such as the use of lead-based cookware, use of medicines and cosmetics containing lead including Kohl. It is in this context we propose to do a screening for a family who product Kohl in the old Medina of Fez for lead toxicity.

**Purpose of this study:** Make a lead poisoning screening for a family of artisanal manufacturers of Khol and evaluate the impregnation of lead in this family.

**Materials and Methods:** This is a descriptive cross-sectional study spanning a period of 08 months in a family of 12 patients (07 children and 05 adults). At each of our patients, anamnestic information was collected and toxicological samples (blood lead levels) were performed. The clinical and biological disturbances associated were detected through clinical examination, blood and urine laboratory tests.

**Results:** The study involved a family of 12 patients. The average age of our patients was 25.25 years with a female predominance of 66.66% and a sex ratio M / F 0.5. Note that 58.33% of our patients were children with an age between 3 and 13 years. The clinical examination was made by the general signs (3 people), intestinal symptoms (2 patients), neurological signs (4 patients), and non-specific signs (2 patients). The diagnosis was made by measurement of blood lead levels that were very high with an average of 425.94  $\mu\text{g/l}$ . The prevalence of lead poisoning at screening was 91.66 %. The assumption was based on cessation of exposure, lifestyle changes and specific treatment for patients poisoned by specific chelator of lead. A follow up revealed a significant decrease in blood lead control with an

average of 158.04  $\mu\text{g} / \text{l}$  against 425.94  $\mu\text{g} / \text{l}$  at screening. The prevalence of lead poisoning decreased from 91.66% at screening to 75% after cessation of exposure and chelation therapy.

**Conclusion:** Artisanal manufacturers of Khol possess an increased risk for lead poisoning. Screening programs need to be implemented in reason to educate Khol workers about preventives and correctives measures against lead poisoning.

## ملخص

**مقدمة:** التسمم المزمن بالرصاص هو مشكلة صحية عامة في الدول المتقدمة ولكن لا يزال التقليل من شأنه في البلدان النامية. في المغرب، بالإضافة إلى الأسباب الشائعة للتعرض للرصاص يمكن أن تضاف أسباب محددة مثل استخدام تجهيزات المطابخ التي تحتوي على الرصاص، واستخدام الأدوية ومستحضرات التجميل المحتوية على الرصاص بما فيها الكحل. في هذا السياق نقترح القيام بالكشف عن التسمم بالرصاص عند عائلة تعمل في التصنيع التقليدي و المنزلي للكحل في المدينة القديمة بفاس.

**هدف الدراسة:** القيام بفحص التسمم بالرصاص لهذه الأسرة التي تعمل في مجال التصنيع المنزلي و التقليدي للكحل وتقييم التشريب بالرصاص في هذه العائلة.

**مواد وطرق:** هذه دراسة مستعرضة وصفية تمتد على فترة 08 شهرا في عائلة مكونة من 12 فرد (07 أطفال و 05 بالغين). لكل مريض تم جمع المعلومات الأساسية وأجريت العينات السمية لتحليل مستويات الرصاص في الدم. تم الكشف عن الاضطرابات السريرية والبيولوجية المرتبطة بهذا المرض من خلال الفحص السريري والتقييمات البيولوجية الدموية منها و البولية.

**نتائج:** شملت الدراسة عائلة مكونة من 12 فردا. وكان متوسط عمر المرضى لدينا 25.25 سنوات مع غلبة الإناث بنسبة 66.66% بحيث أن نسبة الجنس رجال/نساء كانت بقيمة 0.5. لاحظنا كذلك أن 58.33% من مرضانا هم من الأطفال المتراوحة أعمارهم من 3 و 13 سنوات. كانت العلامات السريرية مكونة من العلامات العامة (3 أشخاص). الأعراض المعوية ( 2 مرضى)، العلامات العصبية ( 2 مرضى) ، وعلامات غير محددة. جاء هذا التشخيص عن طريق قياس مستويات الرصاص في الدم التي كانت مرتفعة جداً بمتوسط 425.94 جم / لتر و بلغ انتشار التسمم بالرصاص أثناء الفحص الأولي نسبة 91.66%. استند العلاج على وقف التعرض على تغيير نمط الحياة و على علاج محدد بواسطة خالب الرصاص. المراقبة اثبتت إنخفاض هام في مستويات الرصاص في الدم التي جاءت بمتوسط 158.04 جم / لتر. لاحظنا إنخفاض في إنتشار التسمم بالرصاص الذي إنتقل من نسبة 91.66% أثناء الفحص إلى نسبة 75% بعد التوقف عن التعرض و العلاج بواسطة الخالب المحدد للرصاص عند المرضى المتسممين.

**خلاصة:** التسمم بالرصاص عند الصناعيين الحرفيين للكحل هو خطر حقيقي لذا وجبت الحاجة إلى إنشاء برنامج الفحص الشامل لتنفيذ الإجراءات التصحيحية والوقائية اللازمة.

# VII. BIBLIOGRAPHIE

1. **Delour M, Squinazi F.** *Intoxication saturnisme du jeune enfant.* Rev Pediatr 1989; 1:38–47.
2. **Garnier R.** *toxicité du plomb et ses dérivés.* Toxicologie –Pathologie professionnelle: EMC, 2005; 16–007–A–10.
3. **Dottor E.** *Etude descriptive d'une cohorte de 76 cas groupés d'enfants atteints de saturnisme à l'île de la Réunion.* Thèse Med: Université Bordeaux.2–Victor Segalen. 2012; 66.
4. **Conference et consensus.** *Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte.* Ann. Toxicol 2004; Annal 16 (2) 91–111.
5. **Sainte C, Gille S, Montout P, Droguet C, Coursimault A, Fargette B.** *Utilisation des khôls traditionnels, une source sous-estimée de saturnisme infantile – Analyse élémentaire de dix-huit khôls traditionnels par ICP–AES et spectrométrie de fluorescence X.* Paris : Annales de Toxicologie Analytique. 2010; 22(4): 181–185.
6. **Giral R, Chantal A, Dominique T, Georges C.** *Lutte contre le saturnisme infantile lié à l'habitat indigne : analyse du dispositif dans trois départements d'Île-de-France :* Conseil général des ponts et chaussées Paris ; Inspection générale des affaires sociales, 2010. Document consulté sur le site :<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000235/index.shtml>.
7. **OMS (Organisation Mondiale de la Santé).** *Intoxication au plomb et santé.* 2014; aide mémoire n 379.
8. **Landrigan J, Schechter B, Lipton M, Fahs C, Schwartz J.** *Morbidity, Mortality, and Costs for Lead Poisoning, Asthma, Cancer, and Developmental disabilities.* New York – USA : Children's Health Articles; 2002.
9. **Dolfus C.** *saturnisme chez l'enfant.* EMC, 2014; 4–002–G80.

10. **IVS (Institut de Veille Sanitaire).** *Saturnisme chez l'enfant.* 2014.
11. **Bencheikh RS.** *Les intoxications par les métaux lourds.* Revue de Toxicologie Maroc, 2014; N 12.
12. **El Abidi A et al.** *The impact of lead pollution on the environment of Rabat-Sale (Morocco).* Rabat : Annali di Chimica, 2000; 90: 695–702..
13. **Caluwé De J–P.** *intoxication saturnine provoquée par l'usage prolongé de Khôl, une cause sous estimée dans les pays francophones.* Bruxelles : journal français d'ophtalmologie, 2009; Vol. B1050. 32,459–463.
14. **Sweha F.** *Kohl along history in medicine and cosmetics.* Hist. Sci. Med.17.
15. **El Mahdi SA, Moussa A.** *Etude de la composition chimique du khôl traditionnel.* Algérie : Mémoire du Master en génie chimique: Université Khider–Biskra, 2011.
16. **Al Khawajah AM.** *Alkhôl use in Saudi Arabia. Extent of use and possible lead toxicity Trop Geogr Med .* Trop Geogr Med , 1992; 44 : 373–377.
17. **Al–Ashban RM, Aslam M, Shah AH.** *Kohl (surma): A toxic traditional eye cosmetic study in Saudi Arabia .* Public Health , 2004; 118 : 292–298 .
18. **Kassir M, Tham–Kassir H.** *Esthétique–cosmétique et ophtalmologie.* s.l. : journal français d'ophtalmologie, 2001; 24:537 – 45.
19. **Khan K, Saeed A, Alam MT.** *Indusyunic Medicine, traditional Medicine of herbal, Animal and Mineral Origin in Pakistan.* s.l.: BCC&T Press, University of Karachi, 1997.
20. **Al–Kaff A, Al–Rajhi A, Tabbora K, El–Yazigi A.** *Kohl–The tratradsitional eyeliner use and analysis.* 06, s.l. : Annals of Saudi Medicine, 1993; Vol. 13.
21. **Needleman H.** *Lead poisoning.* s.l. : Annu Rev Med, 2004; 55: 209–22.

22. **Parry C, Eaton J.** *Kohl: A Lead-Hazardous Eye Makeup from the Third World to the First World.* s.l. : Environmental Health Perspectives, 1991; 94:121-123.
23. **Rahbar.White MH, Agboatwalla M, Hozhabri S, Luby S.** *Factors associated with elevated blood lead concentrations in children in Karachi, Pakistan.* s.l. : Bulletin of the World Health Organization , 2002; 80:769-775.
24. *Arrêté du 6 février 2001, NOR :MES P0120406A version consolidée au 15 juillet 2010.* France : s.n., 2010, numéro d'ordre 289.76/768/CEE.
25. **Bagur, Fussler E.** *Rituels et intoxications au plomb chez l'adulte.* Paris : Thèse de doctorat en medecine , 2011; 201PA06G058.
26. **Kujawa M. World Health Organization.** *Inorganic lead Geneva.* Geneva : IPCS Environmental health criteria 165, 1995; 300p.
27. **Garnier R.** *Plomb Toxicologie clinique.* Paris : Flammarion Médecine-sciences, 2000; 638-655.
28. **Testud F.** *Métaux. 4e partie : plomb, thallium, vanadium, zinc Pathologie toxique en milieu de travail.* Paris, 1998; 159-178 .
29. **Expertise collective INSERM.** *Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé?.* Paris : éditions INSERM, 1999; 461p.
30. **Thiriat-Delon H, Steffan J, Nicolas D.** *Enquête de dépistage du saturnisme infantile d'origine hydrique, dans les Vosges Sante Publique.* 1994; 3 : 263-273.
31. **Gamier R.** *toxicité du plomb et ses dérivés.* Paris : toxicologie - Pathologie professionnelle/ EMC, 2005; 16-007-A-10.
32. **Garnier R.** *Du plomb dans le ventre.* Concours Med, 2000; 122 : 2032 .

33. **Whelan EA, Piacitelli GM, Gerwel B, Schnorr TM, Mueller CA, Gittleman J, et al.** *Elevated blood lead levels in children of construction workers* . Am. J. Public Health , 1997; 87 : 1352–1355.
34. **ATSDR.** *Toxicological profile for lead*. Atlanta : US Department of health and human services, 1999. 640p.
35. **Heard MJ et al.** *Uptake of lead by humans and effect of minerals and food* . Sci Total Environ, 1983; 30:245–53.
36. **Marcus AH, Schwartz J.** *Dose–response curves for erythrocyte protoporphyrin vs blood lead: effects of iron status*. Environ Res, 1987; 44:221–7.
37. **Mahaffey KR et al.** *Blood lead levels and dietary calcium intake in 1– to 11–year–old children : the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980, Pediatrics*. 1986; 78:257–62.
38. **Fullmer CS.** *Intestinal lead and calcium absorption : effect of 1.25–dihydroxycholecalciferol and lead status*. Proc Soc Exp Biol Med. , 1990; 194:258–64.
39. **Moore MR et al.** *The percutaneous absorption of lead–203 in humans from cosmetic preparations containing lead acetate, as assessed by whole–body counting and other techniques*. Food Cosmet Toxicol, 1980; 18:399–405.
40. **Boltz P, Bretin P, Declercq C.** *Guide d'investigation environnementale des cas de saturnisme de l'enfant*. Institut de veille sanitaire, 2005.
41. **Guidotti TL.** *Toxicity and poisoning: the example of lead*. Arch Environ Occup Health, 2014; 69,1:64–5..
42. **KAMINSKY P, KLEIN M, DUC M.** *physiopathologie de l'intoxication par le plomb inorganique*. RevMed Interne , 1993; 14 : 163–170..

43. **Clasen RA, Hartmann JF, Staff AI, Coogan PS, Pandolfi SLI, R. Becket R, Hass GM.** *Electron microscopic and chemical studies of lead encephalopathy :a comparative study of the human and experimental disease.* Am J Pathol, 1974; 74 : 215–40..
44. **Pentschew A.** *Morphology and morphogenesis of lead encephalomyopathy.* Acta Neuropathol, Acta Neuropathol; 5 : 133–60..
45. **Petit TL.** *Developmental effects of lead : its mechanism in intellectual functioning and neural plasticity.* Neurotoxicology , 1986; 7 : 483–6..
46. **Minnema DJ, Michaelon IA, Cooper GP.** *Calcium efflux and neurotransmitter release from rat hippocampal synaptosome exposed to lead.* . Toxicol Appl Pharmacol, 1988; 92:351–7..
47. **Leeming RJ, Pheasant AE, Blair VA.** *The role of tetrahydrobiopterin in neurological disease.* Ment Def Res, 1981; 23 : 567–76..
48. **Holtzman D, Hsu IS.** *Early effects of inorganic lead on immature rat brain mitochondrial respiratory.* Pediatr Res, 1976; 10: 70–5..
49. **Markovac J, Goldstein GW.** *Lead activates protein kinase C in immature rat brain microvessels.* Toxicol Appl Pharmacol , 1988; 96 : 14–23..
50. **Gebhart AM, Goldstein GW.** *Use of an in-vitro system to study the effects of lead on astrocyte–endothelial cell interactions : a model for studying toxic injury to the blood–brain barrier.* s.l. : Toxicol Appl Pharmacol , 1988 . 94 : 191–206.
51. **Dupuy B, Lechevalier B, Berthelin C, Prevot P.** *Etude du nef périphérique dans un cas de neuropathie saturnine .* Paris : Rev Neurol, 1984; 140 : 406–14.

52. **Kober TE, Cooper GP.** *Lead competitively inhibits calcium-dependent synaptic transmission in the bullfrog sympathetic ganglion.* 1974; 262 : 704-5.
53. **Simons TJB, Pocock G.** *Lead enters adrenal medullary cells through calcium channels .* J Neurochem. 48: 383-9.
54. **Pounds JG, Long GJ, Rosen JF.** *Cellular and molecular toxicity of lead in bone.* Environ Health Perspect, 1991; 91 : 17-32..
55. **Mailer K, Calhoun LA, Livesey DL.** *The interaction of lead ions with bovine carbonic anhydrase.* Int J Peptide Protein Res. 1982; 19 : 233-9..
56. **Hass GM, Landerholm W, Hemmens A.** *Inhibition of intracellular matrix synthesis during ingestion of inorganic lead.* Am J Pathol, 1964; 50 : 815-9.
57. **Markowitz ME, Gundberg CM, Rosen JF.** *Sequential osteocalcin (Oc) sampling as a biochemical marker of the success of treatment in moderately lead (Pb) poisoned children .* Pediatr Res, 1988; 23 : 393A.
58. **Rosen JF, Chesney RW, Hamstra A, DeLuca HF, Mahaffey KR.** *Reduction in 1,25 dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption.* N Engl J Med , 1980; 302 : 1128-31.
59. **Ritz E, Mann J, Stoepler M.** *Satumisme et rein. In : Actualitéss néphrologiques de l'hopita Necker. Paris. Flammarion Médecine-Sciences Edit , 1987; 221-54.*
60. **Rosen JF, Chesney RW, Hamstra A, DeLuca HF, Mahaffey KR.** *Reduction in 1,25 dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption.* N Engl J Med, 1980; 302 : 1128-31..

61. **Richer G, Albahary C, Morel-Maroger L, Guillaume P, Galle P.** *Les altérations rénales dans 23 cas de saturnisme professionnel.* Soc Med Hop Paris , 1966; 117 : 441–8.
62. **Clèdes P, Allain J.** *Néphropathie saturnine chronique.* *Epidémiologie et diagnostic.* Press Med, 1992; 21 : 759–62..
63. **Bottomley SS, Muller-Eberhard UM.** *Pathophysiology of heine synthesis* *Semin Hematol* . 1988; 25 : 282–303..
64. **Kober TE, Cooper GP.** *Lead competitively inhibits calcium-dependent synaptic transmission in the bullfrog sympathetic ganglion.* 1974; 262 : 704–5..
65. **Agency for Toxic Substances and Disease Registry.** *Toxicological profile for lead.* US Department of Health and Human Services ATSDR, 2007.
66. **Chai S, Webb C.** *Effects of lead on vascular reactivity.* Environ Health Perspect, 1988; 78 : 86–9..
67. **Pirkle JL, Schwartz J, Landis JR, Harlan WR.** *The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications.* Am J Epidemiol , 1985; 121 : 246–258.
68. **Prentice RC, Kopp SJ.** *Cardiotoxicity of lead at various perfusate calcium concentrations: Functional and metabolic responses of the perfused rat heart.* Toxicol App Pharmacol , 1985; 81 : 491–501.
69. **Kopp SJ, Baker JC, D'Agrosa LS, Hawley PL.** *Simultaneous recording of His bundle electrogram, electrocardiogram, and systolic tension from intact modified Langendorff rat heart preparations. I : Effects of perfusion time, cadmium, and lead.* Toxicol Appl Pharmac, 1978; 46 : 475–87..

70. **Drore E.** *Disorders of pigmentation in the oral cavity.* Clinics in Dermatology, 2000; 18: 579–587.
71. **Burton H.** *On a remarkable effect on the human gums, produced by the absorption of lead.* Med Chir Trans, 1840; 23: 63–79..
72. **Tanquerel des Planches L.** *Traité des maladies du plomb ou saturnines.* Paris .1839; 551p.
73. **Chisolm JJ, Barltrop D.** *Recognition and management of children with increased lead absorption .* Arch. Dis. Child, 1979; 54 : 249–262 .
74. **Garnier R.** *Plomb Toxicologie clinique .* Paris : Flammarion Médecine–sciences, 2000; 638–655.
75. **Ferrie JP, Rolf K, Troesken W.** *Cognitive disparities, lead plumbing, and water chemistry: Prior exposure to water–borne lead and intelligence test scores among World War Two U.S. Army enlistees .* Economics and Human Biology, 2011.
76. **Needleman HL, Gatsonis CA.** *Low–level lead exposure and the IQ of children.A meta–analysis of modern studies .* 1990; 263(5): p. 673–8..
77. **Schwartz J.** *Low–level lead exposure and children's IQ: a meta–analysis and search for a threshold.* Environ Res, 1994; 65(1): p. 42–55.
78. **Canfield RL, Jusko TA.** *Lead Poisoning, in Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development, M.H. Academic Press: San Diego. Editors–in–Chief Marshall and B.B. Janette, 2008; 200–213.*
79. **Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P et al.** *Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents.* Public Health Rep, 2000; 115(6): 521–9..

80. **Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN.** *The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report* . N. Engl. J. Med., 1990; 322 : 83–88.
81. **Stokes L, Letz R, Gerr F, Kolczak M, McNeill FE, Chettle DR et al.** *Neurotoxicity in young adults 20 years after childhood exposure to lead: the Bunker Hill experience* *Occup. Environ. Med.* , 1998; 55 : 507–516 .
82. **White RF, Diamond R, Proctor S, Morey C, Hu H.** *Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood* . Br. J. Ind. Med., 1993; 50 : 613–622.
83. **Meyer-Baron M, Seeber A.** *A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational lead exposure with blood lead concentrations <70 microg/100 ml* . Arch. Toxicol., 2000; 73 : 510–518 .
84. **Lille F, Margules S, Fournier E, Dally S, Garnier R.** *Effects of occupational lead exposure on motor and somatosensory evoked potentials* *Neurotoxicology* . 1994; 15 : 679–683.
85. **Expertise collective INSERM.** *Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé?* . Paris : éditions INSERM, 1999. 461p.
86. **Bismuth C et al.** *Plomb, Toxicologie Clinique*. Paris : Flammarion Médecine–sciences, 2000; p.638–55.
87. **Verberk MM, Willems TE, Verplanke AJ, De Wolff FA.** *Environmental lead and renal effects in children* . Arch. Environ. Health, 1996; 51 : 83–87.
88. **Wedeen RP, D'Haese P, Van de Vyver FL, Verpooten GA, De Broe ME.** *Lead nephropathy* . Am. J. Kidney Dis., 1986; 8 : 380–383 .
89. **Perazella MA.** *Lead and the kidney: nephropathy, hypertension, and gout* *Conn. Med.* . 1996; 60 : 521–526.

90. **Pearce WG, Reynard WA.** *An Early Sign of Lead Poisoning.* Br J Ind Med, 1964; 21: p. 247.
91. **Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, et al.** *Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis.* Environ Health Perspect, 2005; 113: 894-9.
92. **Needleman HL, Rabinowitz M, Leviton A, Linn S, Schoenbaum S.** *The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies .* JAMA, 1984; 251 : 2956-2959.
93. **Kamoun P.** *Appareils et méthodes en biochimie.* Paris : Flammarion, 1987; 3.
94. **Stoog DA, Holler FJ, Nieman TA.** *Principes d'analyse instrumentale.* Paris : De Boeck, 2003; 5.
95. **Roper W, Houk V, Falk H.** *Preventing lead poisoning in young children Atlanta: Centers for disease control.* 1991; 107p .
96. **Institut national de la santé et de la recherche médicale sanitaire, Institut de veille.** *Saturnisme :quelles stratégies de dépistage chez l'enfant?* 2008. En ligne [Consulté le 30/05/2014]. Consultable à l'URL : [http://www.invs.sante.fr/publications/2008/saturnisme\\_depistage/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/saturnisme_depistage/index.html).
97. **Titon M et al.** *Guide Pratique : le Saturnisme.* ARS du Centre, 09/2010.
98. **Albahary C, Truhaut R, Boudène C.** *Dépistage du saturnisme par le test de la plomburie provoquée par le versénate de calcium disodique.* Arch Mal Prof, 1958; 19:121-31.
99. **Klein M, Kawinsky P, Duc ML, Duc M.** *diagnostic et traitements actuels du saturnisme.* Paris : Rev Médecine Int, 1994; 15:101-109.

100. **Poer W, Houk V, Falk H.** *Preventing lead poisoning in young children.* Atlanta : Centers for disease control, 1991; 107p.
101. **Idrissi M.** *Place du succimer dans l'intoxication par le plomb.* s.l. : Toxicologie Maroc, 2013; 16: 14.
102. **Garnier R.** *Quel suivi biologique? Avec quels marqueurs et à quel rythme? Interventions de la conférence de consensus Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte Paris: ANAES . 2003; 120–133 .*
103. **Harvey B, Koplan J, Jackson R.** *Managing elevated blood lead levels among young children: Recommendations from the advisory committee on children lead poisoning prevention Atlanta: Centers for disease control. US Department of health and human services. Atlanta : Public Health Service, 2002; 128.*
104. **Satcher D, Jackson R, Falk H.** *Screening young children for lead poisoning: Guidance for state and local public health officials Atlanta: Centers for disease control. US Department of health and human services. Public health service , 1997; 121p.*
105. **Lefebvre L, Mathieu M, Nantel A, Rambourg Schepens M.** *Definition INTOX [En ligne].* Mars 2000. [Consulté le 12/07/14]. Consultable à l'URL : [http://www.who.int/ipcs/poisons/en/definitions\\_fr.pdf](http://www.who.int/ipcs/poisons/en/definitions_fr.pdf) 0665246704.
106. **Kamoun P.** *Appareils et méthodes en biochimie.* Paris : Flammarion, 1987; 3.
107. **Stoog DA, Holler FJ, Nieman TA.** *Principes d'analyse instrumentale.* Paris : De Boeck, 2003; 5.
108. **Hamon M, Pellerin F, Guernet M, Mahuzier G.** *Chimie analytique méthodes spectrales et analyse organique.* Paris : Masson, 2002; 2.

109. **Shaimi S, Idrissi M, Ben Driss E, Bencheikh Soulaymani R.** *Évaluation de l'exposition au plomb autour d'un site industriel contaminé au Maroc.* Toxicologie Analytique & Clinique, 2014; 26:79–86.
110. **EL Kettani S, Khassouani CE, Fennich W, Azzouzi E, Achab B, Mauras Y.** *Evaluation de l'imprégnation au plomb d'une population rurale utilisant les eaux usées à des fins agricoles dans la région de Settat au Maroc.* Environnement Risques Santé, 2010; 9(5) :419–27..
111. **Laraqui CH, Caubet A, Laraqui O, Rahhali A, Curtes JP, Verger C.** *Etude des risques professionnels chez les potiers au Maroc .* s.l. : Cahiers d'études et de recherches francophones /Santé., 2000; 10 (4).
112. **Bruyneel M, De Caluwé JP, des Grottes JM, Collart F.** *Usage de khôl et intoxication saturnine grave à Bruxelles .* Rev Med Brux, 2002; 6 :519–522.
113. **Petit D.** *laboratoire intercommunal de chimie et de bactériologie.* enquête 2000.
114. **Al Saleh I, Nester M, DeVol E, Shinwari N, Al Shahria S.** *Determinants of blood lead levels in Saudi Arabian schoolgirls.* Int J Occup Environ Health , 1999; 5(2):107–114.
115. **Schapiro E.** *Sources inhabituelles d'intoxication par le plomb chez l'enfant et la femme enceinte.* INVS, 2006; 50p.
116. **Rahbar MH, White F, Agboatwalla M, Hozhabri S, Luby S.** *Factors associated with elevated blood lead concentrations in children in Karachi.* Pakistan : Bull World Health Organ , 2002; 80(10):769–775.
117. **Sprinkle RV.** *Leaded eye cosmetics: a cultural cause of elevated lead levels in children.* Fam Pract, 1995; 40(4):358–362.

118. **Nir A, Tamir A, Zelnik N, Iancu TC.** *Is eye cosmetic a source of lead poisoning.* *Isr J Med Sci* , 1992; 28(7):417–421.
119. **Kervegant M, Glaizal M, Tichadou M.** *Risque d'imprégnation par le plomb lors de l'usage quotidien au Khôl.* *Presse Med.* , février 2012; 41: 203–212.
120. **Silbergeld EK.** *Lead in bones: Implications for toxicology during pregnancy and lactation .* *Environ Health Perspect*, 1991; 91:63–70.
121. **Yazbeck C, Cheymol J, Dandres AM, Barbéry–Courcoux AL.** *Intoxication au plomb chez la femme enceinte et le nouveau-né : bilan d'une enquête de dépistage.* *Arch Pediatr*, 2007; 14: 15–19.
122. **Morello–Frosch R, Pastor M, Porras C et al.** *Environmental Justice and Regional Inequality in Southern California: Implications for Future Research.* s.l. : *Environ Health Perspect*, 2002. 110(s2).
123. **Rutter R.** *Low level lead exposure, sources effects and implications, in Lead versus health.* R.J.R. Rutter M Editor.1983; p. 333–70.
124. **Winneke G, Kraemer U.** *Neuropsychological Effects of Lead in Children: Interactions with Social Background Variables.* *Neuropsychobiology.* 1984; 11(3): p. 195–202.
125. **Bellinger DC.** *Effect modification in epidemiologic studies of low-level neurotoxicant exposures and health outcomes.* *Neurotoxicology and Teratology*, 2000; 22(1): p. 133–140.
126. **LECOFFRE C, BRETIN P.** *Description des cas de saturnisme de l'enfant survenus en France au cours de l'année 2006. Note technique, Mai 2008.* Institut de veille sanitaire, 2008; p19.

127. **Happiette L.** *Le saturnisme d'hier et d'aujourd'hui.* Thèse de doctorat en médecine sous la direction de Budowski, Max. Université Paris Diderot, U. F. R. de médecine., 2010; 112p.
128. **Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A et al.** *Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels.* N Engl J Med, 1979; 300(13): p. 689–95.
129. **Roquet-Noël AV.** *neurotoxicité du plomb pendant le développement: mise au point bibliographique:* thèse de doctorat en medecine – Faculté de medecine de Creteil, Paris. 2002 .
130. **Shukla R, Dietrich KN, Bornshen RL et al.** *Lead exposure and growth in the early preschool child: a followup report from the Cincinnati Lead Study.* Pediatrics, 1991; 88:886–92.
131. **Gonzalez–Cossio T, Peterson KE, SANÍN LH et al.** *Decrease in Birth Weight in Relation to Maternal Bone–Lead Burden.* Pediatrics, 1997; 100: 856–862.
132. **Shukla R, Bornshein RL, Dietrich KN et al.** *Fetal and Infant Lead Exposure: Effects on Growth in Stature.* Pediatrics, 1989. 84: 604–612.
133. **Batuman V.** *Lead nephropathy, gout, and hypertension .* Am. J. Med. Sci. , 1993; 305 : 241–247.
134. **Emmerson BT.** *The clinical differentiation of lead gout from primary gout* *Arthritis Rheum .* 1968; 11 : 623–634 .
135. **Graziano JH, Loiacono NJ, MEYER P.** *Dose response study of oral 2,3–dimercaptosuccinic acid in children with elevated blood lead concentrations.* J Pediatr, 1988; 113:751–757.

136. **Dietrich KN, Ware JH, Salganik M et al.** *Effect of Chelation Therapy on the Neuropsychological and Behavioral Development of Lead-Exposed Children After School Entry.* Pediatrics, 2004; 114;19–26.
137. **Site internet de l'HAS** **Haute Autorité de Santé [en ligne].** Lille : *Recommandations de la Conférence de consensus de l'ANAES des 5 et 6 novembre . 2003* [consulté le 23/01/2008] Disponible sur <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/dos>.
138. *Guide de dépistage et de prise en charge de l'intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte .* Direction Générale de la Santé, 2006.
139. **HAS.** *Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte. Prévention et prise en charge médico-sociale .* Conférence de consensus – HAS, 2003.
140. **Canfield RL, Henderson CR., Cory-Slechta DA et al.** *Intellectual Impairment in Children with Blood Lead Concentrations below 10 µg per Deciliter.* s.l. : New England Journal of Medicine, 2003; 348(16): p. 1517–1526.
141. **Lanphear BP, Hornung R, Khoury J et al.** *Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis.* Environ Health Perspect, 2005; 113(7): p. 894–9.
142. **De Haro L.et al.** *Le saturnisme des adultes : Expérience du Centre antipoison de Marseille de 1993 à 2000.* Presse Med. , 2001; 30 :1817–1820.
143. **Rubio-Andrade et al.** *Follow-up study on lead exposure in children living in a smelter community in northern Mexico.* Environmental Health, 2011; 10:66.

144. **Institut de veille sanitaire.** *Dépistage du saturnisme infantile . Organisation des programmes de dépistage.* Tome 2.
145. **Alvares AP, Fischbein A, Sassa S, Anderson KE, Kappas A.** *Lead intoxication: effects on cytochrome P-450-mediated hepatic oxidations . Clin. Pharmacol. Ther., 1976; 19 : 183-190.*
146. **Meredith PA, Campbell BC, Moore MR, Goldberg A.** *The effects of industrial lead poisoning on cytochrome P450 mediated phenazone (antipyrine) hydroxylation . Eur. J. Clin. Pharmacol., 1977; 12 : 235-239 .*
147. **Schumacher C, Brodtkin CA, Alexander B, Cullen M, Rainey PM, Van Netten C et al.** *Thyroid function in lead smelter workers: absence of subacute or cumulative effects with moderate lead burdens . Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1998; 71 : 453-458.*
148. **Singh B, Chandran V, Bandhu HK, Mittal BR, Bhattacharya A, Jindal SK, et al.** *Impact of lead exposure on pituitary-thyroid axis in humans Biometals . 2000; 13 : 187-192 .*
149. **Dally S, Bensaid A, Buisine A, Thomas G, Fournier E.** *sensibilité et spécificité des tests de dépistage du saturnisme.* *Nouv Presse Med , 1982; 11:2757-9.*
150. **Titon M et al.** *Guide Pratique : le Saturnisme.* ARS du Centre, 09/2010.

# VIII. ANNEXE

# FICHE D'EXPLOITATION

## I. Informations sociodémographiques :

- 1-Sexe :  M  F
- 2-Age
- 3-Niveau d'étude :
- Analphabète
  - primaire
  - Secondaire
  - Supérieur
  - Education informelle
  - Ecole coranique
- 4- Statut matrimonial :
- Célibataire  Marié (e)
  - Divorcé(e)  veuf (ve)
- 5-Revenu mensuel du ménage :
- ≤ 2000DH  2000-5000 DH  5000-10 000 DH
  - ≥ 10 000 DH  Autre, précisez  Ne sait pas
- 6-Lieu de résidence :
- 7-durée de résidence à cette adresse :

## II. Déterminants de l'exposition professionnelle au plomb à travers la fabrication de Khôl :

### A. Circonstances d'exposition :

- 1- Durée de contact avec le Khôl par années :
- 2-Durée journalière de contact avec le produit :
- 3-Quantité journalière du Khôl produite :
- 4-Lieu de préparation du produit :
- 5- Votre lieu de préparation des produits :
- A l'air libre  Dans une enceinte close
- 6- lieu de travail aéré ou non ?
- Oui  Non
- 7-Accessibilité des enfants au lieu de préparation :
- Oui  Non
- 8- Accessibilité des enfants au Khôl :
- Oui  Non
- 9-Minerais utilisés dans la fabrication du Khôl :
- 10- Utilisez-vous d'autres produits dans la fabrication du Khôl ?
- Non
  - Oui :
  - Si oui, citez la liste des produits employés :
- 11- Utilisez-vous le Khôl comme cosmétique oculaire ?
- Oui  Non

12-Utilisez-vous le Khôl pour vos enfants ?

Oui Non

13- Etiez vous exposer au Khôl durant vos grossesses ?

Non Oui - Si oui, précisez le nombre de grossesse:

B. Mesures de précaution :

a. Moyens de protection :

1-Utilisation de gants imperméables :

Jamais  Quelquefois  A chaque utilisation

2-Utilisation de masque avec cartouche filtrante :

Jamais  Quelquefois  A chaque utilisation

3-Utilisation de lunette de protection :

Jamais  Quelquefois  A chaque utilisation

5-Utilisation d'autres moyens :

Oui  Non

6-Si oui, précisez :

Jamais  Quelquefois  A chaque utilisation

b. Mesures d'hygiène :

1 Avez-vous l'habitude de préparer les repas en milieu du travail ?

Oui  Non

2- Avez-vous l'habitude de laver les mains avant de préparer les repas ?

Oui  Non

3- Avez-vous l'habitude de prendre les repas en milieu du travail ?

Oui  Non

4- Avez-vous l'habitude de laver les mains avant de manger ?

Oui  Non

5-Avez-vous l'habitude de nettoyer le domicile par du balai ?

Non  Oui

-Si oui combien de fois par jour ? :

### III. Les déterminants extraprofessionnels de l'exposition au plomb :

A. Habitude alcoololo-tabagique :

1-Avez-vous déjà fumé des cigarettes, le cigare ou la pipe au cours de votre vie ?

Non  Oui

- Si oui, combien par jour ?

2-Fumez-vous actuellement ?

Non  oui

-Si oui combien de cigarettes par jour ? :

3-Fumez-vous dans le lieu de travail ?

Oui  Non

4-Avez-vous déjà consommé des boissons alcooliques au cours de votre vie ?

Non  Oui

- Si oui, combien ?

5-Les consommez-vous actuellement ?

Non  oui

-Si oui combien par jour ? :

6-Y'a-t-il la notion de tabagisme passive ?

oui Non

B. Autres sources d'exposition extra-professionnelle au plomb :

1-quel est l'état des peintures murales du domicile ?

neuf dégradé

2-Quel l'origine de l'eau de boisson ?

eau de robinet autres

-Si autres précisez l'origine :

3-Les canalisations de l'eau de boisson sont-elles neuves ?

oui Non

4-Connaissez-vous la provenance de vos légumes et fruits ?

Non oui

-Si Oui précisez :

5- Utilisez-vous les ustensiles vernis ?

Oui Non

6-Avez-vous l'habitude de conserver vos repas dans des ustensiles vernis ?

Oui Non

7-Travaillez-vous dans un domaine exposant au plomb ?

Non oui

- Si oui, précisez :

Fabrication et recyclage de batteries Industrie du plastique;

Industrie du verre; Instructeur de salle de tir et activités très liées au tir;

Industrie du plomb; Réparation d'automobiles.

8- Pratiquez-vous un loisir qui expose au plomb (chasse par arme) ?

Oui Non

9-Habitez-vous à proximité d'une zone industrielle ?

Oui Non

**IV. Informations cliniques :**

A. Antécédents personnels et familiaux :

1-Antécédents personnels :

Non Oui

-Type d'atteinte :

- Date d'atteinte :

-Notion d'anémie connue ou traitée : Non Oui

2-Autres antécédents médicaux ou chirurgicaux (dates) :

3-Antécédents de transfusion sanguine récente

Non Oui

4-Antécédents familiaux :

Oui Non

-Si oui, précisez : - le lien de parenté :

- le type d'atteinte :

4-Actuellement, avez-vous un problème de santé ?

Oui Non

- Si oui, le quel (ou les quels) :

B. Signes fonctionnels :

1-Principaux symptômes cliniques fonctionnels :

-Absence : Oui Non

2-Signes généraux :

- asthénie :  Oui  Non
- anorexie :  Oui  Non
- notion de perte de poids :  Oui  Non

3-Signes hépato digestifs :

- vomissements :  Oui  Non
- diarrhée :  Oui  Non
- constipation :  Oui  Non
- douleurs abdominales :  Oui  Non
- Autres :

4-Signes neurologiques et neuropsychologiques :

- faiblesse musculaire :  Oui  Non
- Céphalées :  Oui  Non
- Tremblement :  Oui  Non
- Troubles de comportement :  Oui  Non
- Si oui, précisez le type :
- retard scolaire :  Oui  Non
- autres :

5-Signes respiratoires :

- Toux :  Oui  Non
- Dyspnée :  Oui  Non
- douleur thoracique :  Oui  Non
- rhinorrhée :  Oui  Non
- Irritation et démangeaison nasale :  Oui  Non

6-signes cutanés :

7-signes cardio vasculaires

8-Signes génito-urinaires :

9-Signes psychiques :

10-Signes neurosensoriels :

11-Autres :

C. Examen physique :

1-Examen général

- Pâleur cutanée :  Oui  Non
- Pâleur des muqueuses :  Oui  Non
- Poids
- Taille

2-Examen abdominal :  normal  anormal

-Si, examen anormal, précisez les anomalies :

3-Examen neurologique :

- Station debout :
- Marche :
- Réflexes ostéo-tendineux :
- Examen de la motricité :
- Examen de la sensibilité :
- Examen de fonctions supérieures :
- Examen neuro-psychologique :

4-Examen cutané-muqueux :

- Liseré de Burton : Oui Non
- ulcération cutanée : Oui Non
- dermatite eczématiforme : Oui Non

5-Examen pleuro-pulmonaire : normal  anormal

-Si, examen anormal, précisez les anomalies :

6-Examen cardio-vasculaire :

7-Reste de l'examen somatique :

**V. Bilans toxicologiques :**

Bilan	Date	Résultat
1-Plombémie		
2-Plomburie		
3-ALA urinaire		

**VI. Perturbations biologiques associées :**

**A. Bilan hématologique :**

1- NFS :

- Hémoglobine
- VGM
- CCM
- Plaquettes

2-ferritinémie

**B. Fonction rénale :**

1- Dérivés azotés :

- Urée
- Créatinine

2-Fuite urinaire des Protéines de Haut Poids Moléculaire

- Albuminurie :
- ou micro-albuminurie :

3-fuite urinaire des Protéines de Bas Poids moléculaire :

- Rétinol Binding Proteine
- B2 microglobuline :

**C. Bilan hydro-électrolytique et Métabolique**

1-Natrémie

2-Kaliémie

3-Calcémie

4-Uricémie

D. La fonction hépatique :

1-bilan de cytolysse :

- ASAT
- ALAT

2-Bilan de choléstase :

- Bilirubine directe :
- Bilirubine totale :
- Phosphatases alcalines :
- Gamma Glutamyl Transférase :