

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 25

UTILISATION DE KHOL AU MAROC
ET RISQUE DE SATURNISME

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Hajar MOKHLISSE
Née le 17 Septembre 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Khôl – Plomb – Galène – Saturnisme – Enquête.

JURY

Mr. M. DRAOUI Professeur de Chimie Analytique	PRESIDENT
Mr. R. NEJJARI Professeur Agrégé de Pharmacognosie	RAPPORTEUR
Mr. Y. RAHALI Professeur Agrégé de Pharmacie Galénique	} JUGES
Mr. R. JAOUIDI Professeur Agrégé de Toxicologie	
Mr. J. EL HARTI Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Jamal TAOUFIK
<i>Secrétaire Général</i>	: Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne

Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

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

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie

(mise en disponibilité)

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL

Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le

Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui toujours crus en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse à ...





A Ma très chère Mère,

ALLAOUI FATIMA

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence,
la source de tendresse et l'exemple du dévouement
qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente
pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices
que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance,
durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants
suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.
Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*





A la mémoire de mon cher père

MOKHLISSE HOUSSAINE

*Vous êtes toujours présente dans mon cœur
et je ne cesse de prier dieu pour que votre âme repose en paix.
Ce travail est le fruit de vos efforts et vos sacrifices
que vous avez consenti pour mon éducation.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de
l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.*





*A mon très cher frère Mokhlisse Mustapha
et sa femme Atika Mokhlisse-Maalaoui
et leur fille Amira Mokhlisse*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu
de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements
ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour
et mon affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège ainsi que votre fille AMIRA
et vous accorde santé, bonheur et prospérité.*





*A mon cher frère MOKHLISSE MOHAMMED
et sa femme RACHIDA et leurs fils Hamza et Moncef*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont
été pour moi d'un grand réconfort.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité.*

Que ALLAH vous bénisse et vous protège.





*A ma très chère sœur Mokhlisse LEILA et son mari
MOHAMMED et leur fille RAYHANA
et son fils ANAS*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements
ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression
de mon amour et mon affection indéfectible.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé
et de prospérité.*

Qu'ALLAH vous protège





*A ma très chère sœur Mokhlisse SOUAD et son mari
NAJIB et leurs fils MOHAMMED ET FARAH*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi
d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon
affection indéfectible.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de
prospérité.*

Qu'ALLAH vous protège





A toutes mes amis (es)

*Meryam el harrak, fatima zahra arab, yousra el ouriachi, sanae,
yahya mrabti, mohamed lbarrah, taha meghraoui, akram, zakaria
laanibi, ismail sriri, mamadou saliou sow, zakaria, yassine dahoumi,
soraya, hakim ...et leur famille*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes
pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie
pleine de santé et de bonheur.*





Remerciements



A

Notre maître et Président de thèse

MONSIEUR M. DRAOUI

Professeur de Chimie Analytique

*Vous me faites un grand honneur en acceptant
de présider notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression
de ma haute considération et de ma profonde reconnaissance.*





A

Notre maître et Rapporteur de thèse

A MONSIEUR R. NEJJARI,

Professeur agrégé de Pharmacognosie

*Pour m'avoir aidé activement à la création de ce projet,
pour vos conseils, et d'avoir accepté de relire
cette thèse et en être rapporteurs.*

*Trouvez ici ma sincère reconnaissance
et ma profonde considération.*





A notre maître et juge de thèse
Monsieur Le Professeur R. RAHALI
Professeur agrégé de Pharmacie Galénique

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre
à notre souhait de vous voir siéger parmi nos membres de jury.

En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez
un très grand honneur.

Veillez accepter l'expression de nos considérations
les plus distinguées.





A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur R. JAOUIDI

Professeur agrégé de Toxicologie

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre
à notre souhait de vous voir siéger parmi nos membres de jury.*

*En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez
un très grand honneur.*

*Veillez accepter l'expression de nos considérations
les plus distinguées.*





A

Notre maître et juge de thèse

Monsieur J. EL HARTI

Professeur agrégé de Chimie Thérapeutique

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant
de juger notre travail*

*En acceptant de juger notre travail, vous nous
accordez un très grand honneur.*

*Veillez accepter l'expression de nos considérations
les plus distinguées.*





Sommaire

INTRODUCTION	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	8
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR KHOL	9
I.INTRODUCTION	9
II. HISTORIQUE	9
III. LE KHOL EN PRATIQUE	16
1. Dénomination	16
2. Présentation	16
2.1 Khôl traditionnel.....	16
2.2. Crayons khôl	18
3. Les différents types de khôl	19
4. La préparation artisanale du khô	24
5. Valeur thérapeutique du khôl	26
IV. LES UTILISATIONS DU KHOL	28
1. Le khôl en médecine traditionnelle.....	28
2. Le khôl en cosmétique	29
3. Autres utilisation.....	29
V. LA COMPOSITION DU KHOL :.....	30
VI LES PREPARATIONS OPHTALMIQUES :	35
1. Définition :.....	35
2. Critères de qualité des préparations ophtalmiques :	35
2.1. Volume instillé (tolérance, efficacité)	35
2.2. pH (tolérance, stabilité, solubilité)	36

2.3. Isotonie (tolérance)	36
2.4. Viscosité (tolérance)	36
2.5. Taille des particules (tolérance)	37
2.6. Stérilité	37

CHAPITRE 2 : TOXICITE DU PLOMB ET DE SES DERIVES : CARACTERISTIQUES TOXICOLOGIQUES ET CLINICOBIOLOGIQUES.38

I. INTRODUCTION.....38

II. DERIVES INORGANIQUES DU PLOMB41

1. Propriétés physiques et chimiques du plomb et de ses principaux dérivés inorganiques :	41
2. Sources d'exposition	43
2.1 Sources naturelles	43
2.2 Sources anthropogéniques	43
3. Extraction et métallurgie du plomb.....	44
4. Utilisations du plomb	45
5. Expositions professionnelles	46
6. Expositions extraprofessionnelles	47
6.1 Air	47
6.2 Eau	48
6.3 Aliments.....	49
6.4 Sol et poussières	49
6.5 Autres sources de plomb.....	50
7. Propagation et devenir du Pb dans l'environnement	51
8. Toxicocinétique	51

8.1 Absorption	51
a. Inhalation	51
b. Ingestion	52
c. Contact cutané	53
8.2 Distribution	53
8.3 Élimination	54
9. Toxicité aiguë	54
9.1 Symptomatologie	54
9.2 Traitement	55
10. Toxicité chronique	56
10.1 Effets neurologiques	57
10.2 Encéphalopathie	57
10.3 Neuropathie périphérique	59
10.4 Autres effets neurologiques	60
10.5 Syndrome abdominal	60
10.6 Effets rénaux	61
10.7 Effets cardiovasculaires	62
10.8 Effets hépatiques	62
10.9 Effets métaboliques et endocriniens	63
10.10 Effets hématologiques	63
a. Inhibition de la synthèse de l'hème.....	63
b. Anémie	66
c. Hématies à granulations basophiles	66

d. Signes d'imprégnation saturnine	67
e. Autres effets	68
f. Cancérogénicité	68
10.11 Effets sur la reproduction.....	69
a. Toxicité testiculaire	69
b. Effets sur la grossesse	70
11. Surveillance biologique de l'exposition au Plomb	70
11. 1 Plombémie (PbS)	70
a. Définition	70
b. Techniques de dosage	71
c. Conditions du prélèvement.....	76
d. Résultats	77
11.2 Plomburie spontanée.....	77
11.3 Plomburie provoquée	77
11.4 Mesure du plomb dans d'autres milieux	79
12. Indicateurs biologiques d'effets précoces	80
12.1 Déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD).....	80
12.2 Acide delta-aminolévulinique urinaire (ALAu)	81
12.3 Protoporphyrine-zinc (PPZ).....	82
13. Dépistage, diagnostic, traitement et suivi du saturnisme infantile	83
13.1 Dépistage	83
a. Populations prioritaires pour le dépistage	83
b. Organisation et résultats du dépistage	84

c. Système de surveillance du saturnisme infantile	86
d. Déclaration obligatoire	86
13.2 Diagnostic	87
13.3 Traitement	87
a. Détection et éradication des sources de plomb	88
b. Mesures hygiéno-diététiques	88
c. Traitement chélateur.....	89
d. Suivi	97
14. Surveillance médicale, traitement de l'exposition professionnelle au plomb:	99
14.1 Surveillance de l'exposition professionnelle au plomb	99
14.2 Traitement	100
III. DERIVES ORGANIQUES DU PLOMB	101
1. Toxicocinétique	101
2. Toxicité aiguë	101
3. Toxicité chronique	102
4. Bio métrologie	103
IV. EXPOSITION DE LA POPULATION MAROCAINE AU PLOMB: REVUE DES ETUDES REALISEES AU MAROC	104
1. Le métal lourd dans l'environnement	104
1.1 Utilisation du plomb au Maroc	104
1.2 Evaluation des risques environnementaux et sanitaires liés au plomb	104
a. Evaluation de l'exposition aux rejets atmosphériques du plomb des unités de fabrication des batteries de Sidi Bernoussi	104
b. Evaluation du plomb atmosphérique au niveau de Rabat et Salé.....	104

c. Evaluation des teneurs en plomb dans les eaux potables	105
d. Impact des sites miniers d'Aouli, Mibladen et Zaida sur les eaux et les sédiments de l'oued Moulouya (Maroc) 2005/2006 :.....	106
e. Estimation de la charge polluante en Pb rejetée dans les 4 points chauds : Tanger, Tétouan, Al Hoceima et Nador dans le cadre du Programme MEDPOL/ MAROC (1999/ 2001)	107
f. Évaluation de la contamination par le plomb du sol de la région de Rabat-Salé- Zemmour-Zaër.....	107
g. Évaluation des teneurs en plomb dans les tagines	107
2. Impact de l'exposition de la population au plomb.....	108
3. Impact de l'exposition au plomb en milieu professionnel	109
CHAPITRE 3 : INTOXICATION SATURNINE PROVOQUE PAR USAGE DE KHOL.....	111
I.INTRODUCTION :	111
II. VOIE DE PENETRATION DANS LE CAS D'UTILISATION DU KHOL :.....	111
III. RELATION ENTRE L'UTILISATION DE KHOL ET LA PLOMBEMIE :.....	112
IV. CAS CLINIQUE D'INTOXICATION AU KHOL RAPPORTE :	113
- Cas clinique 1 :	113
- Cas clinique 2 :	114
- Cas clinique 3 :	115
- Cas clinique 4 :	118
- Cas clinique 5 :	118
- Cas clinique 6 :	119
V. ARSENAL LEGISLATIF ET POLITIQUE DE PREVENTION :.....	122
VI. MOYENS DE PREVENTION ET RECOMMANDATIONS :.....	124
1. Moyens de préventions :	124
2. Recommandations :	124

CHAPITRE 4 : PROPOSITION D'UNE METHODE D'ANALYSE DU PLOMB DANS LE KHOL.....	127
I.ANALYSE CHIMIQUE :	127
1. Introduction :	127
2. Echantillons et réactifs :	127
3. méthode n°1 : minéralisation par micro-onde et dosage par SAA électrothermique	128
3.1 Appareillage :	128
3.2 Mode opératoire	128
3.3 Méthode des ajouts dosés	130
4. Méthode n°2 : analyse du plomb acido-soluble par SAA de flamme.....	131
4.1 Prélèvement d'échantillons :	131
4.2 Extraction du plomb acido-soluble.	132
4.3 Dosage : SAA par atomisation dans la flamme :	133
PARTIE PRATIQUE	134
I. INTRODUCTION	110
II. MATERIEL ET METHODE :	135
1. Type de l'étude :	135
2. Lieu de l'étude :	135
3. Population de l'étude :	136
4. Recueil des données : fiche d'exploitation.....	136
III. RESULTATS	110
1. Paramètre sociodémographiques :	138
1.1 Nombre de personnes :	138

1.2 Sexe du patient :	138
1.3 Age :	138
1.4 Niveau intellectuel :	140
2. Dépistages des problèmes en relation avec l'utilisation de khôl :	141
IV. DISCUSSION	110
1. La population la plus concernée:	151
2. La fréquence et les raisons d'utilisation du khôl :	152
3. Les différents types de khôl utilisés et leurs origines :	153
4. Les problèmes liés à cette utilisation :	155
V. CONCLUSION	110
CONCLUSION	158
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	



*Liste
des illustrations*

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALA : Acide delta aminolévulinique

ALAD : Acide delta aminolévulinique déshydratés

ALAu : Acide delta aminolévulinique urinaire

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

As : Arsenic

CAPM : Centre Antipoison Marocain.

Cd: cadmium

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer

Cu : Cuivre

DDASS : Direction Départementale de l'Action Sanitaire et Sociale

DMPS : dimercaptopropane sulfonate de sodium

DMSA : acide dimercaptosuccinique

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique

EDTANa₂Ca : Éthylène Diamine Tétra-Acétique calcicodisodique

EMG: électromyographie

ENMG: Electro-Neuro-MyoGramme

FEP : Fluorinated ethylene propylene

GC-MS: Gas chromatography–mass spectrometry

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

IC : Intervalle de confiance

ICP : Inductively Coupled Plasma

ICP/AES : Spectrométrie d'émission atomique avec plasma induit

ICP-MS : Spectrométrie d'émission atomique couplée à la spectrométrie de masse

IM : intramusculaire

INH : Institut National d'Hygiène

InVS : Institut de Veille Sanitaire

INSPQ : Institut national de santé publique du Québec

IPCS: International Programme on Chemical Safety

IV : intraveineuse

JC: Jésus Christ.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PA : Principe Actif

Pb : Plomb.

PbS : Sulfure de Plomb.

PDG : Président Directeur Général

PE : population exposée

PE : polyéthylène

PFA : Perfluoroalkoxy

PNE : population non exposée

PPZ : Protoporphyrine zinc

QI : Quotient Intellectuel

RR : Risque Relatif

SAA: Spectromètre d'absorption atomique

SEM: Scanning électron microscopy.

TA : Tension Actif.

UV : Ultraviolet.

XRPD: X-ray Powder diffraction.

Zn : Zinc

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Synthèse de l'hème. Le plomb inhibe l'ALA déshydratase, l'hème-synthétase et à un moindre degré, la coproporphyrinogène-décarboxylase65

LISTE DES IMAGES

Image 1 : Khôl traditionnel non étiqueté	17
Image 2 : Traceurs à paupières modernes	18
Image 3 : Galène	19
Image 4 : Antimoine.....	15
Image 6 : khôl Messous	20
Image 5 : Khôl Harre.....	20
Image 7 : Khôl commercial d'origine diverse	23
Image 8 : Khôl artisanal	23
Image 9 : Spectrométrie d'absorption atomique	72
Image 10 : Spectrométrie d'émission atomique avec plasma induit (ICP-AES)	74
Image 11 : Spectrométrie d'émission atomique couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS).....	76
Image 12: Les étiquetages des flacons du khôl.....	126

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : les différents khôls traditionnels leurs compositions et leurs propriétés.....	21
Tableau 2 : la teneur en plomb dans les différents khôl en vente libre appartenant à divers origines [47].	32
Tableau 3 : Teneur en plomb dans les différents échantillons Marocain [48]	33
Tableau 4 : Propriétés physiques et chimiques du plomb et de ses principaux dérivés inorganiques d'après (IPCS) [59]	42
Tableau 5 : Effets toxiques de l'exposition prolongée au plomb.....	56
Tableau 6 : Épreuve de plomburie provoquée par l'EDTA calcicodisodique (EDTANa ₂ Ca) [63,143] :.....	79
Tableau 7 : classement des enfants en fonction de la plombémie.	85
Tableau 8 : le conduit à tenir selon les résultats de la plombémie chez l'enfant. ...	98
Tableau 9 : les valeurs pour analyse du Pb selon les paramètres SAA électrothermique	130
Tableau10 : les nombres des personnes enquêtées dans différents villes du Maroc	135
Tableau11 : les différents pays et les villes marocaines où les femmes procurent le khôl.....	144
Le tableau12 : les noms cosmétiques de khôl utilisé et leurs origines.....	153
Le tableau13 : les formules utilisées pour la préparation de khôl artisanale selon leur origine.....	154



Introduction

Le saturnisme, intoxication par le plomb et ses sels, est un véritable problème de santé publique, mis en évidence dans les pays développés [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 [2].

De véritables épidémies de saturnisme infantile ont été décrites dans la littérature, essentiellement celles dues à l'ingestion des écailles de peintures murales des anciens logements construits avant 1948 et les autres due à l'eau de boisson [3]. L'étude des données de ces épidémies ont permis de 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 à révèle 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 aiguë par plomb est rare, ce métal malléable cumulatif est responsable surtout d'imprégnation subaiguë 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 risque 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'autre 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 sante 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 CAPM avait mené quelque études afin d'évaluer la prévalence du saturnisme chez la population marocaine vis-à-vis des 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].

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

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) [12]. Cette pratique est aujourd'hui, diffusée 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 [13]. On lui confrère, en outre, des vertus médicinales c'est un produit de la pharmacopée traditionnelle utilisé 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 [14].

Le khôl s'agit d'une préparation ultra fine poudreuse ou pâteuse, de couleur sombre grise ou noire. Il est préparé essentiellement d'un mélange d'antimoine et noir animal (os brules ou défenses d'éléphant carbonisées) [15]. Et de manière étonnante, la galène (sulfure de plomb : PbS) représente le constituant majeur du Khôl [16]. D'autre ingrédient, d'origine 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.) [17].

La littérature médicale anglo-saxonne [14, 18, 19, 20, 21] 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 [22].

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 l'imprégnation au Pb. 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.


L'objectif de ce travail est de réaliser une revue de littérature sur les études établies et les cas d'intoxication par le plomb dans le khôl. Énumérer les différents types de khôl et leur composition, de décrire un mode opératoire pour l'analyse chimique des échantillons de khôl commercialisés, et proposer une enquête destinée à la population sur utilisation du khôl qui va nous permet de répondre aux questions suivantes :

- ✚ Quelle est la population la plus concernée ?
- ✚ Quel est la fréquence d'utilisation du khôl ?

- + Les différents types de khôl utilisés et leurs origines ?
- + Quelles sont les raisons de cette utilisation ?
- + Quels sont les problèmes liés à cette utilisation ?

Perspectives d'avenir :

- + Dosage de Pb dans différents types des khôls
- + Evaluer la plombémie chez les utilisateurs
- + Sensibilisation, préventions et les surveillances



*Partie
bibliographique*

CHAPITRE 1 :

GENERALITES SUR KHOL :

I. INTRODUCTION :

Le khôl est un produit cosmétique traditionnel pour les yeux [23]. C'est une substance poudreuse, de couleur généralement sombre [23].

Le khôl est largement utilisé par la femme, principalement en Asie et en Afrique du nord (Inde, Pakistan, Maroc, Arabie Saoudite, pays du Golfe, Jordanie, Palestine) comme symbole de beauté et de féminité (cosmétique oculaire) [12]. On lui confère également des vertus médicinales. Il protégeait d'ailleurs les yeux des infections, du vent et du sable [24].

Sa composition varie d'une région à l'autre mais dont le principal composé est une roche minérale [24]. Son utilisation à des fins esthétique ou culturelle est très ancienne.

II. HISTORIQUE :

Le Khôl a été utilisé traditionnellement depuis l'âge de bronze. À l'origine, il a été utilisé comme protection contre les affections oculaires [25]. L'assombrissement autour des paupières constitue un allègement de l'éblouissement du soleil.

La première mention historique de son utilisation apparaît dans l'ancien Proche-Orient et l'Égypte. Le Khôl a occupé un rôle social important dans la vie des Égyptiens, servant au soin de la santé et à la cosmétique, c'est aussi 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. De beaux flacons de Khôl étaient inclus dans les objets funéraires qui accompagnaient le mort pour son voyage dans l'au-delà et la vie éternelle.

L'hygiène égyptienne était basée sur son utilisation pour des raisons médicales, thérapeutiques et spirituelles. De la peinture des tombes de l'Ancien Empire (2900-2240 avant JC) à l'encaustique des portraits de l'occupation romaine, des recettes pour le Khôl ont été adoptées d'une génération à l'autre à travers les siècles. Le Khôl, peinture oculaire, a été signalée comme la plus caractéristique des cosmétiques égyptiennes.

Deux couleurs étaient populairement utilisées: le vert et le noir [26]. Le pigment vert était de la malachite, un oxyde de cuivre. Dans la «période dynastique précoce» le pigment vert était la couleur la plus populaire, et en particulier dans le "Vieux Royaume".

Il était appliqué d'une façon libérale du sourcil à la base du nez. Dans le Moyen Empire (2040-1640 avant JC), le maquillage vert pour les yeux, a continué d'être utilisé pour les sourcils et les coins des yeux, mais dans le Nouvel Empire (1550-1070 avant JC), il y avait le sulfure d'antimoine.

L'histoire ensuite s'est poursuivie tout au long de la «période copte" (Phase de la culture égyptienne) qui a duré de la fin de la «Période romaine" - fin du 3^{ème} siècle de notre ère jusqu'à l'avènement de "l'islam" 641. En cette période, de la suie (carbone noir) a également été utilisée comme pigment noir.

Les deux pierres, la malachite et la galène, ont été mises à terre sur une palette, puis mélangées avec de l'eau ou de la gomme et de l'eau. Galène et malachite ont été retrouvées près de la «mer Rouge», "Assouan", et "l'Est du désert" à Gebel-el-Zeit, dans le "Sinaï" et le "Désert Oriental". Elles ont été diffusées à travers le commerce Itinéraire dans l'Égypte (Afrique du Nord) et au Moyen-Orient. Des études indiquent que la galène (PbS) a été utilisée comme médicament pour soigner les maladies oculaires à l'époque "médiévale" et "ottomane".

La cristallographie quantitative et l'analyse chimique de la matière minérale et des

Composants organiques ont révélé des faits surprenants. En plus de la bien connue galène PbS et la cérusite $PbCO_3$, deux autres composants inattendus ont été identifiés: la laurionite $PbOHCl$ et la phosgénite $Pb_2Cl_2CO_3$, qui sont rares aux halogénures minérales. Ils sont présents dans certains endroits où l'eau de mer a traversé des débris de plomb, des restes d'exploitation minière d'argent dans l'antiquité.

En association avec la galène et la cérusite, ces deux composants (Laurionite et Phosgénite) ont été utilisés comme cosmétiques à l'époque égyptienne. Laurionite et phosgénite sont rares dans la nature, on en déduit que ces minéraux ont été synthétisés.

La littérature ancienne a fourni des informations sur la préparation de ces minéraux [27]. Des auteurs gréco-romains, comme Dioscoride et Pline (1^{er} siècle avant JC.)

Confirment cette déclaration et présentent des recettes de médicaments destinés à être utilisés en ophtalmologie. On en conclut que les Egyptiens très tôt ont maîtrisé ce genre de synthèses chimiques et technologiques, un fait de grande importance dans l'histoire de la science.

La controverse concernant la composition chimique du Khôl a finalement été résolue après analyse de 30 échantillons de khôl et de préparations pour les yeux des anciens égyptiens obtenus à partir de Fayoum (Egypte). L'idée que le Kohl est principalement fait d'antimoine est signalée comme fallacieuse [28], tandis que des recherches pour identifier les procédures de fabrication de maquillage pour les yeux dans le Moyen Empire et la Nouvelle Egypte - environ 2000 ans avant JC, ont également signalé la galène (PbS) comme étant le principal ingrédient de maquillage des yeux des égyptiens. Il a été également signalé par l'analyse de différents maquillages de yeux de momies égyptiennes anciennes que les cosmétiques étaient constituées en fait de la galène, pyrolusite, ocre brun ou de malachite, et que cela existait déjà il y a 4000 ans [29].

Hérodote qui a visité l'Egypte en 440 avant JC, a écrit que les anciens Egyptiens avaient une pharmacopée étonnante qui a été découverte par les premiers voyageurs comme lui. Ces écrits se sont finalement étendus à la Grèce et à Rome où l'utilisation de cosmétiques a continué de prospérer. Comme L'Europe est tombée dans le "Dark Ages", la naissance et la rapide croissance de l'islam en l'an 622 nourrit la croissance de la culture de la beauté. Les écrits de Galien, Dioscoride, et d'autres ont été conservés et traduits en arabe. Ainsi, la culture islamique a contribué au progrès dans les mathématiques, les poids et les mesures, la chimie, et l'utilisation de traitements botaniques pour la cosmétologie [30].

Récemment, un travail de recherche très intéressant concernant la chimie a été publié [31]. L'auteur a étudié et fait état d'une recette de la teinture des cheveux à l'aide de sels de plomb décrits dans des textes datant de l'époque gréco-romaine. Ils ont rapporté des preuves directes sur la forme et la distribution de nano cristaux PbS qui se forment dans les cheveux au cours de leur noircissement. Il est remarquable que la composition de l'organisation supramoléculaire des kératines puisse contrôler la croissance des nanocristaux de PbS à l'intérieur d'un cheveu. Il est connu que le noircissement des cheveux est dû à la précipitation des cristaux de galène (PbS) pendant le traitement chimique: la pâte de plomb est déposée à l'extérieur sur la longueur des cheveux, et le soufre impliqué dans la réaction provient des acides aminés de la kératine des cheveux [32]. Un fait plus intéressant concernant l'encre noire pendant l'ère égyptienne a également été rapportée [33]. Selon les auteurs, la galène a également été utilisée dans l'encre à écrire pendant l'ère Égyptienne.

Ces articles indiquent l'importance certaine de l'utilisation de la galène dans les préparations pour les yeux. L'auteur a signalé, en outre, la galène comme un plomb inorganique composé qui se trouve dans les veines minéralisées et dans les fissures organes de remplacement.

Certains autres métaux (comme l'argent, cuivre, zinc, etc.) peuvent être trouvés combiné avec ce minerais sous forme de traces. La galène se présente sous forme de cristaux en cubes noir grisâtre pratiquement insoluble dans l'eau ou solutions aqueuses.

Sur la base de toutes ces informations et de la recherche d'articles publiés ailleurs, il est possible de conclure que le constituant majeur du Khôl a toujours été la galène (sulfure de plomb).

Après des recherches dans la littérature, les auteurs sont venus à une conclusion de définir le Khôl comme une préparation pour les yeux ultra fine à base de galène spécialement traitée, incorporé avec quelques autres ingrédients thérapeutiquement actifs d'origine marine, minérale ou végétale pour la protection et le traitement de diverses affections oculaires. D'autres ingrédients peuvent être mélangés comme adjuvants au Khôl : Des minéraux (par exemple, l'oxyde de zinc, feuilles d'argent, feuilles d'or), des pierres précieuses (par exemple, de rubis et émeraude, etc), des produits marins (par exemple corail, perles, etc) et des herbes (par exemple, le neem, le safran, extrait de fenouil, etc.)[34].

Le Khôl dans l'histoire Musulmane (Arabe):

Le nom arabe de maquillage pour les yeux est le khôl et il a été utilisé au Moyen-Orient, depuis l'Antiquité.

À l'origine, "Kohls" en Arabie était composé de trisulfure d'antimoine et de stibine, ce minéral est appelé "Ethmid". Recommandé par notre prophète Mohamed Qu'Allah le bénisse. إن من خير أكمالكم الإثمء 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. L'antimoine se trouve facilement sous forme de sulfure par exemple : le Kermésite (Sb_4S_2O) de couleur noir-rougeâtre. Donc la préparation du Khôl dans la norme de la *sunna* est basée sur l'Antimoine (sous forme de sel).

Comme l'Antimoine et la Stibine étaient rares et chères, elles ont été progressivement remplacées sur des années par la galène (sulfure de plomb) qui a la même couleur gris-noir et l'aspect brillant comme la stibine. La plupart des études ont démontré la présence de plomb ou de carbone dans des échantillons de khôl à base de Galène [35], cette substance est susceptible d'être résorbée et d'avoir des répercussions oculaire et surtout, un impact grave sur la sante.

III. LE KHOL EN PRATIQUE :

1. Dénomination :

Plusieurs dénominations sont présentes pour désigner le khôl ou ses préparations.

- Le khôl : nom arabe (kuhl).
- Kahal: Biblical Hebrew.
- Athmad ou Al-ithmid [36]:
 - décrit le khôl à base de stibine.
 - il a donné le nom latin Athimodium, Atimonium, antimonium.
- Surma :
 - dérive du non antimony.
 - dans l'Asie de sud (Pakistan) et la Turquie.
- Kajal : désigne le khôl dans certains pays (Inde).
 - Kajal peut également se référer au Kohl liner.
 - Surma se réfère au Kohl en poudre.

2. Présentation :

2.1 Khôl traditionnel [24, 37,38] :

Traditionnellement le khôl est appliqué en utilisant un bâtonnet en bois appelé «merwed » .Ce sont les ancêtres de nos eye-liners et de nos crayons khôls d'aujourd'hui.

C'est un produit anhydre protégé par un capuchon de métal ou de plastique. Les vrais khôls étaient à l'origine préparés à l'aide d'une roche minérale (stibine ou antimonite) plus des noyaux végétales ou du noir animale.

Ce type de khôl contenant des dérivés de plomb (PbS) est interdit en cosmétique par suite de leur toxicité. Leur utilisation a cependant permis, en l'absence d'autres antiseptiques d'éviter certaines infections de l'œil. Quelques pays les emploient encore. Il faut attendre la fin du XIX^e siècle et le début du XX^e pour voir imposer l'interdiction des dérivés de plomb dans les produits alimentaires et les fards cosmétiques.



Image 1 : Khôl traditionnel non étiqueté

2.2. Crayons khôl [24]:

Les crayons sont constitués d'une mine incluse dans un cylindre de bois.

La mine des crayons contient :

- des micros pigments de type borosilicates de calcium et d'aluminium enrobés d'oxyde de fer fournissant des teintes inédites : noir, marron ; bleu ; violet ; vert.
- des cires végétales ou minérales en grande quantité.
- des corps gras liquides (huiles végétales; huile de ricin).
- des microbilles de polymères qui facilitent le glissant.
- des ingrédients actifs traitants : vitamines E; céramide; huile de melaleuca.

Ces traceurs à paupières sont contrôlés plus strictement et ne contiennent pas de plomb.



Image 2 : Traceurs à paupières modernes

3. Les différents types de khôl :

La liste des produits ajoutés au khôl est très longue et complexe en fonction de la région et la population.

Le véritable khôl est constitué d'une poudre minérale obtenue en broyant une roche montagneuse minérale métallisée appelée sulfure d'antimoine (antimonite ou stibine) [37].

Le khôl ordinaire est composé simplement de la galène (sulfate de Pb : Pb_2SO_4) [37].

Soit préparé localement ou importé à partir d'autres pays (Algérie ; Soudan ; Inde ; Arabie Saoudite....)



Image 3 : Galène



Image 4 : Antimoine

La stibine est une espèce minérale composée de sulfure d'antimoine de formule idéale Sb_2S_3 avec des traces de As ; Tl ; Fe ; Pb ; Cu ; Zn ; Co ; Ag ; Au ; Bi.

Ses composés ont été utilisés pour guérir des maladies cutanées et parasitaires. En pharmacie il existe des pommades stibiées censées atténuer la douleur.

Il fond à la flamme d'une bougie en le colorant en bleu.

Généralement mélangé à d'autres substances c'est le khôl (Harre) piquant qui a une teinte noire car généralement en ajoute des cendres.

Dans le cas où le khôl est non mélangé, il a des teintes allant de gris au bleu-vert (khôl messous) [37].

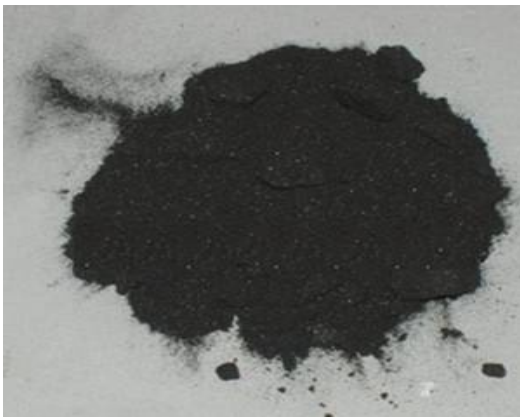


Image 5 : Khôl Harre



Image 6 : khôl Messous

Type de khôl	Composition	Propriétés
1. khôl aswad (khôl des arabes) Al-ithmid	-Véritable khôl des arabes (grisâtre). -Composé principalement de stibine ou sulfure d'antimoine naturel : Sb_2S_3 -Quelques traces de Pb contenues naturellement dans la roche.	L'antimoine est toxique .Intoxication dans les mines d'extraction. Irritations des muqueuses de l'œil. Le sulfure d'antimoine peut être utilisé, comme antiseptique c'est sa seule vertu connue.
2. khôl fade =messous ou non mélange	Galène ou stibine seules finement broyées	Comme antiseptique pour le nombril du nouveau-né
3. khôl ordinaire	- Galène ou sulfate de plomb : Pb_2SO_4 -Noir de suie	La galène a la même couleur et une surface brillante comme la stibine. Sels de Pb : saturnisme.
4. khôl sahraoui et khôl fassi khôl plus élaboré, prépare à l'aide de multiples composants	-pierre d'antimoine broyée -charbon végétale ou du noir de suie -bile de bœuf séchée -sulfure de cuivre naturel ou artificiel -oxyde de cuivre -sulfate de zinc -oxyde de Mg D'autres composants végétaux peuvent être ajoutés : (poivre blanc, indigotine, gingembre, clou de girofle, Laurier-noble, safran, ect ...) Khôl sahraoui on trouve Laurier-noble Clou de girofle : myrtacée Les sourcils noircis au hargous (pate noire à base de clou de girofle)	Le charbon végétal est obtenu en brûlant différents produits ligneux : noyaux de dattes, noyaux d'olives, bois de laurier rose qui donnent aux cils un aspect plus épais, dense long et soyeux. [39] Cette poudre abrasive à base de charbon, nacre, perle broyée et de quartz provoque de petites scarifications au niveau de la paupière qui favorise l'action antiseptique du khôl. Bile/gras animale : améliore le contact de la poudre sèche minérale avec les cils (TA) Girofle : action antiseptique Poivre : pique les yeux et provoque les larmes
5. khôl makhzen	Stibine Noyau de datte ou olives brûlés Bile d'hérisson Grains de poivre noir Pierre d'Alun	L'alun utilisé pour ces propriétés bactéricide, hémostatique
6. khôl de mekka	+oxyde de zinc	Il présente des propriétés de filtre UV mais l'ANSM recommande d'éviter de l'utiliser sur le visage par manque de données sur la pénétration en cas de peau lésée
7. khôl asfar	+curcuma	
8. khôl particulier à propriétés médicinales	+graines de <i>cassia absus</i> (fabacée) : (bufetas-el-aynin) + <i>verbascum dentifolium</i> (scrophulariaceae) : (muslih al andar)	-conjonctivite, cataracte -traiter les conjonctivites, la vue brouillée et la cataracte
9. khôl de luxe	+perle, morceau de corail rouge ou nacre	Poudre abrasive

Tableau 1 : les différents khôls traditionnels leurs compositions et leurs propriétés.

Chez l'herboriste on retrouve le plus fréquemment 3 types de khôl :

i. Un khôl commercialisé sous différentes désignations préparé industriellement et mis sous des emballages très variés.

C'est un khôl principalement mélange d'origine diverse (Inde, Pakistan et Arabie Saoudite) à base de :

- +/- Galène ou d'antimoine
- Charbon active ou noire de suie
- Oxyde de zinc, oxyde noire de fer
- *Camphora officinarum* (camphre naturel possède des propriétés antibactériennes et aide à prévenir l'inflammation. Ses propriétés astringentes aident aussi à débarrasser les yeux de disgracieux capillaires rouges ; laissant clair et lumineux)
- Huile d'amande
- Eau de laurier rose
- Beurre clarifié et castor oil
- Prix : 10 à 15 dhs le flacon.



Image 7 : Khôl commercial d'origine diverse

ii. Une roche montagneuse pour la préparation artisanale du khôl (L Hajjra).

Prix : galène généralement à 80 dhs le kg.

La pierre de stibine est très rare son prix peut aller jusqu' à 80 Euros/100g.

iii. Un khôl artisanal dont la composition ne peut être précisément connu.

Soit un khôl mesous ou Harre.

Prix : 5 à 10 dhs le flacon



Image 8 : Khôl artisanal

4. La préparation artisanale du khôl [40] :

La recette de cette poudre varie de l'Irak au Maroc, chaque région et chaque femme avait sa propre recette, ses propres secrets.

Ce fard en poudre est obtenu en broyant de l'antimoine, un minéral extrait des roches montagneuses additionne de multiples composants :

➤ **Recette numéro 1 :**

On mélange à partie égales du khôl, du sulfate de cuivre (toutia), alun calcine (chebba), carbonate de cuivre (zenjar) et quelques clous de girofle.

Le tout sera réduit à l'état de fine poussière dans un mortier, puis on recueille la poudre dans un vase en terre, que l'on expose à une petite flamme.

Ensuite tamiser à travers un fin mouchoir.

➤ **Recette numéro 2 :**

On mélange au khôl du charbon de bois de *laurier rose* (defla), de la noix de muscade (gouza at-tib), du bois d'aloès (l'ûd), de la perle fine carbonisée (joher) et une mouche cantharide (debbana el handia) .Le tout sera broyé finement et tamisé.

➤ **Recette numéro 3 :**

Chauffage de la poudres d'antimoine à forte température pour qu'elle soit plus cassante. Ensuite, à l'aide d'un mortier, on la pile jusqu'à en obtenir une poudre que l'on arrose avec de l'eau de rose. Après que le mélange ait sèche, on pile une seconde fois. Puis, à la poudre fine ainsi obtenue s'ajoutent des clous de girofle, du musc et des noyaux de dattes.

Ajouter des grains de poivre éventuellement. Tamiser le mélange et disposer dans une fiole.

➤ **Recette numéro 4 :**

Broyer finement du khôl avec des racines de bouillon – blanc calcinées (meslah en ndar) de l'indigotine (nila fassiya), des noyaux d'olives noires et du sucre roux carbonisent. Tamiser le mélange .On y ajoute quelque fois du cuivre brulé (la hdida al hamra)

➤ **Recette numéro 5 :**

Réduire en fine poudre du khôl et y incorporer du noir de suie (doukhane). Le noir de suie est obtenu par combustion d'un linge imbibe d'huile sous une assiette en terre cuite sur laquelle le noir est récupéré.

➤ **Recette numéro 6 :**

A du khôl finement broyé, on ajoute du charbon végétal provenant de la calcination de noix de galle du pistachier de l'atlas (igg), des noyaux de dattes calcines, de la bile de bœuf séchées (lemrar), du cuivre brulé (hdida el hamra) et des graines de poire.

Au Maroc on y ajoute quelques gouttes d'huile d'olive pour le rendre plus doux à l'application. Il faut faire attention au khôl auquel on ajoute des torchons brûlés.

5. Valeur thérapeutique du khôl :

Presque toutes les civilisations humaines ont utilisé le Khôl pour garder les yeux frais et propre et pour la prévention et le traitement de l'œil contre les maladies telles que, blépharite, trachome, chalazion, ptérygion, cataracte, conjonctivite, ectropion, ainsi que pour la prévention de la récurrence du trichiasis. En outre, Kohl est également mentionné pour améliorer la vision, et garder les yeux sains. L'un des plus grandes propriétés du Khôl a été observé en Péninsule arabique. Il a été signalé que la particule noir brillante de la galène ou sulfure de plomb (un constituant majeur des Kohl) protégeait les yeux de l'éblouissement et les reflets du soleil, et protège ainsi les yeux contre les effets préjudiciables des UV rayons sortant du soleil, et la poussière du désert. [41].

Les auteurs du présent document ont essayé de trouver des bases scientifiques de cette propriété revendiquée du sulfure du plomb (Galène) relative à l'absorption des rayons du soleil lorsqu'il est appliqué dans les yeux sous forme de Khôl. Les résultats et les références donnent une bonne information scientifique qui mène à conclure que le Khôl contenant du sulfure de plomb (galène) comme ingrédient principal a un effet naturel de protection contre l'éblouissement [41]. Le rôle des autres ingrédients du Khôl a également été sujet de recherche pour mettre en évidence les raisons scientifiques possibles de leur présence. Les auteurs ont trouvé des explications intéressantes, en raison des avantages de ces ingrédients pour les yeux signalé dans la littérature : l'oxyde de zinc, est probablement utilisé dans le Khôl en raison de sa propriété naturelle comme puissant stop soleil [42], qui peut augmenter la capacité de protection de la galène contre l'éblouissement du soleil. L'histoire ancienne indique des

informations importantes en ce qui concerne l'application du safran (*Crocus sativus*) dans diverses maladies oculaires. Dans le Corpus hippocratique, le safran est mentionnée plusieurs fois dans le cadre de maux des yeux. Il est recommandé pour le traitement des inflammations et des douleurs des yeux. Il a été affirmé que la pommade de safran est efficace contre les glaucomes.

Kent, a décrit plus en détail le safran comme un médicament utilisé pour oindre les yeux et traiter la cataracte. Toutefois, des études scientifiques ou d'articles de recherche manquent de corréler les effets bénéfiques des pierres sur les yeux. Certaines descriptions disponibles, montrent un lien possible entre les pierres et les affections oculaires. L'utilisation de pierres vertes (émeraude) pour soulager les maladies des yeux était évidemment suggérée par l'influence bénéfique exercée par cette couleur sur la vue. La verdure de l'émeraude représente le beau domaine vert, sur lequel repose l'œil fatigué et qui exerce une influence apaisante sur la vue. L'un des premiers écrits grecs sur la valeur thérapeutique des gemmes, apparaît dans les œuvres de Théophraste (troisième siècle avant JC), qui a écrit sur l'effet bénéfique exercé par l'émeraude sur les yeux [43].

IV. LES UTILISATIONS DU KHOL:

1. Le khôl en médecine traditionnelle [37,44]:

En collyre sec utilise comme fard oculaire et comme médicament pour les yeux.

Dans la pharmacopée traditionnelle il est utilisé comme :

- Antiseptique : ses composantes lui donnent des propriétés de collyre, et nettoient la carotide de l'œil.
- Médicament préventif et curatif pour les ophtalmies banales (conjonctivite, trachome, ophtalmie du nouveau-né)
- Antiseptique pour le nombril du nouveau-né.

Utilisé dans le cadre d'un syndrome sec oculaire minime pour susciter la sécrétion des larmes.

Il protège du vent sablonneux et de la lumière ardente du désert.

Au septième jour d'un nouveau-né la sage-femme mettait du khôl au bébé ; afin de protéger ses yeux fragiles des piqûres d'insectes et les conjonctivites.

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).

Bien que le khôl soit surtout utilisé par les femmes, il est aussi porté par les hommes et les enfants, y compris les jeunes bébés .L'âge de la première application est variable. Certaines femmes l'appliquent sur les yeux de leurs nouveau-né tandis que d'autres attendent que celui-ci ait quelques mois de vie.

2. Le khôl en cosmétique [37,44]:

Le khôl est largement utilisé par la femme, comme symbole de beauté et de féminité (cosmétique oculaire).

Il donne aux yeux plus d'éclat en les encadrant dans un liseré noir ou bleu.

Il embellit le regard.

3. Autres utilisation [37]:

Il est considéré par certaines populations comme un produit qui éloigne le mauvais œil.

V. LA COMPOSITION DU KHOL :

Depuis les années 90, plusieurs articles sur la composition du khôl et ses conséquences ont été publiés à cause de plusieurs arguments et notamment :

- L'augmentation des cas cliniques d'intoxication
- La composition non connus qui diffère d'une région à l'autre
- La présence de métaux très toxique (Pb et dérivés) dans la formulation du khôl.

Afin de pouvoir suivre ces métaux toxiques, plusieurs méthodes analytiques ont été mises au point :

- X-ray Powder diffraction(XRPD)
- Scanning électron microscopy(SEM)
- Spectrométrie d'absorption atomique

Au niveau marocain une seule étude est recensée par les bases de données en 2001.

Une première étude en 1991 sur l'utilisation hasardeuse des cosmétiques oculaires [45] dans les pays de tiers monde et les pays du nord a analysé des échantillons de khôl de plusieurs origines (Mecca, Pakistan, Inde et Maroc). La concentration en plomb est d'environ 70 % pour certains échantillons (Maroc et Inde). D'autres présentent des concentrations très infimes.

Une deuxième étude en 1998 sur l'utilisation des cosmétiques oculaires à Oman [46] a permis l'analyse de 74 échantillons de plusieurs origines (Oman, Inde, Pakistan, Arabie Saoudite, Égypte, Tunisie, Germany). L'analyse a été faite par XRPD et SEM.

Les résultats on montre que 32 échantillons présentent une concentration en Pb supérieur à 70%. 14 sont à base de Pbs (galène comme Major phase) et 17 à base de carbone amorphe comme Majors phase. On trouve également du minium (Pb_3O_4) de la magnétite (Fe_3O_4) du zincite (ZnO) de la calcite ($CaCO_3$) et de la sassolite (H_3BO_3).

En 2000, le laboratoire intercommunal de chimie et bactériologie de Bruxelles [47] à réaliser une enquête sur la teneur en plomb dans différent khôl en vente libre appartenant à diverses origines. Le tableau 2 montre les résultats de ces études

Provenance	Teneur en plomb (%)
Pakistan	76,8
Inconnue	< 0,1
Inconnue	<0,1
Pakistan	< 82,0
Pakistan	< 0,1
Pakistan	2,0
Maroc	78,0
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

Tableau 2 : la teneur en plomb dans les différent khôl en vente libre appartenant à divers origines [47].

Pour les échantillons en provenance du Maroc, la teneur en plomb varie de 48 à 78 %.

La première étude réalisée au Maroc sur l'étude du plomb dans la préparation de la pharmacopée traditionnelle [48] à concerner l'analyse d'échantillons de khôl de différentes régions Marocaine: (Marrakech, Fès, Est et Sahara). L'auteur à différencier le khôl Messous du khôl mélange ou Harre. L'analyse chimique a été réalisée par un spectrophotomètre à absorption atomique après digestion de la poudre du khôl. Les résultats en % de plomb obtenu montrent des concentrations très élevées dans tous les types de khôl analysés.

Samplers	Origine	Colleur	% de plomb
Khôl Marrakech	Divers	argent	89
Khôl Marrakech	Jbilet	argent	80
khôl Fès	Middle Atlas	Noir	76
Khôl Orient	Figuig Oujda	Noir	79
Khôl Sahara	Tafilalet	Noir	82

Tableau 3: Teneur en plomb dans les différents échantillons Marocain [48]

Les résultats de cette étude ont montré que le khôl local est particulièrement charge en plomb, spécialement le khôl Messous avec 89 %. La concentration du Plomb dans le khôl Harre est diluée par addition d'autres composantes végétales, animales et minérales : 63%.

Une autre étude sur la composition de certains produit cosmétiques oculaires en United Arabe Emirats [49] sur 23 Echantillons (origine : Inde, Pakistan, Arabie Saudia, France, Yémen) par XRPD et SEM a montré les résultats suivants :

- 11 échantillons à base de PbS (galène comme Major phase)
- 12 échantillons à base de carbone amorphe, zincite (ZnO), sassolite (H₃BO₃), calcite (CaCO₃).

Une dernière étude en Arabie Saoudite [50] sur 107 échantillons de khôl a permis :

- La détermination de la présence de plomb d'antimonium et d'aluminium par X ray fluorescence spectromètre et spectrométrie d'absorption atomique
- L'analyse des taux sanguins chez les utilisateurs
- La détermination des huiles essentielles dans le khôl par GC-MS

Les analyses ont montré les résultats suivants :

- Des concentrations très élevés en plomb (plus de 50%).
- Des traces d'Aluminium et d'antimoine.
- Une augmentation significative des plombémies chez les utilisateurs de khôl avec une diminution significative de l'hémoglobine.
- La présence de Camphre et Menthol dans quelques échantillons

VI LES PREPARATIONS OPHTALMIQUES :

1. Définition :

Les préparations ophtalmiques sont des préparations liquides, semi-solides ou solides stériles destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives ou à être introduites dans le sac conjonctival :

- ✓ Collyres
- ✓ Solutions pour lavage ophtalmiques
- ✓ Poudres pour collyres et poudres pour solutions pour lavage ophtalmique
- ✓ Préparations ophtalmiques semi-solides
- ✓ Inserts ophtalmiques.

2. Critères de qualité des préparations ophtalmiques :

- ✓ La biodisponibilité oculaire des substances actifs est très faible après instillation (<5%).
- ✓ Seules les molécules de petite taille ayant une solubilité intermédiaire dans les milieux lipophiles et hydrophiles possèdent une bonne pénétration cornéenne.
- ✓ Tolérance, stabilité, stérilité et efficacité.

2.1. Volume instillé (tolérance, efficacité)

- ✓ 30µl maximum sinon mal toléré et immédiatement éliminé par l'œil.
- ✓ En cas d'instillation de deux gouttes pour un même œil, l'instillation de la deuxième goutte doit être décalée de 5 à 10 minutes.

2.2. pH (tolérance, stabilité, solubilité)

- ✓ pH des larmes : 7,4.
- ✓ Si pH trop acide ou trop basique, il y'a intolérance et donc sécrétion des larmes et élimination rapide du PA.
- ✓ Pouvoir tampon des larmes : tolérance des solutions dont le pH est différent de la neutralité.
- ✓ Compromis entre la solubilité de la molécule, sa stabilité et la tolérance de la préparation.

2.3. Isotonie (tolérance)

- ✓ L'isotonie est un facteur important de confort de l'œil.
- ✓ Tonicité des larmes : voisine d'une solution d'NaCl 0,9 % (acceptabilité entre 0,7 et 1,5 %).
- ✓ L'œil tolère mieux les solutions hypertoniques que les solutions hypotoniques.
- ✓ NaCl est utilisé pour ajuster l'isotonie (ou mannitol dans le cas d'une incompatibilité entre NaCl et un des composants de la préparation).

2.4. Viscosité (tolérance)

- ✓ Compromis entre meilleur tolérance et temps de résidence suffisant à la surface de l'œil.

2.5. Taille des particules (tolérance)

- ✓ Le plus souvent inférieure à 25µm et en aucun cas ne doit excéder 90µm.

2.6. Stérilité

- ✓ Assure la sécurité microbiologique de la préparation et le maintien de la stabilité du PA.
- ✓ Préparations multidoses : conservateur obligatoire (sauf pour préparations possédant des propriétés anti-microbiennes).

CHAPITRE 2 : TOXICITE DU PLOMB ET DE SES DERIVES : CARACTERISTIQUES TOXICOLOGIQUES ET CLINICOBIOLOGIQUES.

I. INTRODUCTION :

Le plomb est, sans nul doute, l'un des métaux qui a été le plus anciennement et le plus largement utilisé par l'homme : c'est l'un des éléments des pigments retrouvés dans les tombes néandertaliennes moustériennes (40 000 ans avant JC) ; il est présent dans des objets décoratifs provenant de sites néolithiques anatoliens, 6 200 ans avant JC; il était utilisé par les Égyptiens et les Hébreux, 4 000 ans avant JC et les Phéniciens ont commencé à l'extraire en Espagne environ 2 000 ans avant notre ère. Les Grecs et les Romains l'ont employé pour produire des céramiques. C'était le métal utilisé dans toutes les cités romaines pour l'adduction d'eau. Les Romains se servaient aussi de l'acétate de plomb comme édulcorant et conservateur du vin. Au cours des deux derniers millénaires les usages du plomb et de ses dérivés n'ont cessé de se multiplier et de se diversifier.

La connaissance de la toxicité du plomb est également très ancienne. Les premières descriptions des coliques et de la goutte saturnines sont attribuées à Hippocrate, près de 400 ans avant JC ; celle des troubles mentaux organiques à Dioscoride, au deuxième siècle avant notre ère. À l'époque romaine, l'intoxication saturnine semble avoir été très fréquente, en particulier dans la classe aristocratique, dans laquelle la consommation de vin additionné d'acétate de plomb était une pratique courante. Pline est l'un des premiers auteurs à avoir signalé le danger de l'inhalation des vapeurs et des fumées produites par la fusion

du plomb. L'intoxication saturnine reste fréquente au Moyen- Âge et pendant la Renaissance. Elle est professionnelle chez les mineurs, les peintres ou les potiers, mais touche aussi la population générale et alors, elle résulte le plus souvent de la consommation de vins édulcorés à l'acétate de plomb ou de l'emploi de cosmétiques à base de céruse. Pendant les XVIII^e et XIX^e siècles, l'industrialisation entraîne une grande diversification des utilisations du plomb et parallèlement une augmentation dramatique du nombre de travailleurs exposés et de celui des intoxications professionnelles. Les premières descriptions modernes du saturnisme datent du début du XIX^e siècle et dans leur dimension clinique, elles restent exemplaires [51].

Au cours des dernières décennies, le nombre des intoxications professionnelles graves a considérablement diminué, alors même que la production et l'utilisation de plomb continuaient d'augmenter, cette évolution étant due, avant tout, aux progrès de l'hygiène industrielle. Cependant, si un meilleur contrôle des expositions professionnelles a rendu rares les formes graves du saturnisme, en milieu de travail, il n'a pas fait disparaître la maladie : CDC ont évalué à 13,4 et 2,9 pour 100 000, les fractions de la population des adultes américains dont la plombémie (PbS) était respectivement au moins égale à 250 et 400µg/l, pendant la période 1998- 2001 ; ces prévalences étaient de 15,2 et 3,9 pour 100 000 entre 1994 et 1997 ; au cours de l'une et l'autre période, plus de 90 % des cas de PbS au moins égale à 250µg /l résultaient d'une exposition professionnelle au plomb [52].

Les premiers cas d'intoxication d'enfants par des peintures au plomb ont été rapportés en Australie, à la fin du XIX^e siècle [53]. La première observation américaine a été publiée en 1914 [53], mais il a fallu attendre les années 1960 pour que soient conduites les premières études épidémiologiques permettant d'évaluer la prévalence et la gravité du saturnisme infantile aux Etats-Unis [53]. C'est seulement en 1970 que les peintures au plomb ont été interdites aux États-Unis et que, plus généralement, la prévention a commencé de s'organiser au niveau national. Pendant la période 1976-1980, 88,2 % des enfants de 1 à 5 ans vivant aux États-Unis avaient une PbS au moins égale à 100µg/l. En 1999-2000, cette prévalence n'était plus que de 2,2 % [54].

Dès la première moitié du XX^e siècle, plusieurs pays développés, dont la France, avaient limité réglementairement l'utilisation de divers dérivés inorganiques du plomb dans les peintures, de sorte qu'ils ont pu se croire protégés du risque d'intoxication par cette source. Ce n'est, de fait, qu'au milieu des années 1980 que le saturnisme infantile a été redécouvert en France : d'août 1984 à août 1986, une vingtaine de cas d'intoxication sévère a été dépistée, en Île-de-France [55]. La source de plomb était, dans tous les cas, une peinture dans un habitat ancien et dégradé. Au cours des années suivantes, le dépistage s'est progressivement organisé. De 1992 à 2001, il a conduit à mesurer la PbS de 24 269 enfants franciliens sélectionnés en fonction de certains facteurs de risque d'exposition au plomb ; elle était au moins égale à 100µg/l chez 25,5 % (6194) d'entre eux [56]. C'est probablement une forte sous-estimation du phénomène en Île-de-France et le dépistage est encore très peu développé dans le reste du territoire national. En 1999, un groupe d'experts a estimé qu'en France, environ 85 000 enfants avaient une PbS au moins égale à 100µg/l [57].

En ce début de XXI^e siècle, l'intoxication par le plomb est certainement l'une des mieux étudiées, mais elle reste un problème de santé publique majeur dans de nombreux pays, dont la France. C'est ce qu'on récemment indiqué les experts de la commission d'orientation du plan national santé environnement en inscrivant la réduction des risques d'exposition au plomb parmi les thématiques prioritaires en matière de santé environnementale [58] .

II. DERIVES INORGANIQUES DU PLOMB :

1. Propriétés physiques et chimiques du plomb et de ses principaux dérivés inorganiques :

Le plomb est un métal gris bleuâtre malléable. Il en existe quatre isotopes naturels ^{204}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb et ^{208}Pb . Leur abondance relative dans la nature est respectivement de 1,48 %, 23,6 %, 22,6 % et 53,6 %, mais leurs proportions dans les matériaux varient, en fonction de la source, ce qui peut être utilisé pour identifier l'origine d'une contamination par le plomb. Le plomb élémentaire a une faible conductivité électrique et sa masse élevée lui confère un important pouvoir d'absorption des rayonnements X, γ et électromagnétiques. Les principales propriétés physico-chimiques du plomb et de quelques-uns de ses dérivés inorganiques sont résumées dans le Tableau 4

Dénomination	Masse atomique	Point de fusion (C°)	Point d'ébullition(c°)	Solubilité
Plomb(Pb)	207.19	327.5	1740	Insoluble dans l'eau froide, faiblement soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'acide nitrique et dans l'acide sulfurique à chaud, faiblement soluble dans l'alcool
Acétate de plomb	325.28	280		Très soluble dans l'eau (20 à plus de 200 g/l, selon la Température)
Carbonate neutre de Plomb (cérosite)	267.2		315 (décomposition)	Très peu soluble dans l'eau (1,75 mg/l) ; très soluble dans les acides
Carbonate basique de plomb (céruse)	775.2		400 (décomposition)	Très soluble dans les acides, même faibles
Chlorure de plomb	278.11	501	950	Faiblement soluble dans l'eau chaude et l'acide chlorhydrique
Nitrate de plomb	331.20		453 (décomposition)	Très soluble dans l'eau (surtout l'eau chaude), l'alcool et l'ammoniaque
Oxyde jaune de plomb (litharge)	223.19	888		Très peu soluble dans l'eau ; très soluble dans l'acide acétique
Minium de plomb (oxyde rouge)	685.57	500		Insoluble dans l'eau. Soluble dans l'acide acétique et dans l'acide nitrique dilué
Sulfate de plomb (anglésite)	303.25	1170		Très peu soluble dans l'eau. Faiblement soluble dans l'acide sulfurique concentré
Sulfure de plomb (galène)	239.25	1114		Très peu soluble dans l'eau. Soluble dans les acides

Tableau 4 : Propriétés physiques et chimiques du plomb et de ses principaux dérivés inorganiques d'après (IPCS) [59]

2. Sources d'exposition :

2.1 Sources naturelles :

Le plomb est assez abondant dans la croûte terrestre où sa concentration moyenne est comprise entre 10 et 20 mg/kg. Les principaux minerais sont la galène (sulfure), la cérusite (carbonate) et l'anglésite (sulfate). Dans le minerai, le plomb est souvent associé à l'argent et au zinc. L'antimoine, l'arsenic, le bismuth et le cuivre sont d'autres éléments fréquemment présents dans les minerais de plomb. Les principales sources de ces minerais sont les émissions volcaniques. La production de plomb peut aussi résulter de la décomposition radioactive de l'uranium, du thorium et du radon, mais c'est une source naturelle mineure de cet élément [59].

Au Maroc les gisements miniers de plomb se trouvent dans leur majorité sous forme d'une association type minéral / sulfures au niveau du Haut Atlas Oriental, du Moyen Atlas, du Tafilalt et de l'Atlas Occidental (Evaluation des impacts des exploitations minières sur l'environnement et la santé/Ministère de l'Aménagement du Territoire, de l'Eau et de l'Environnement Marocain) [60].

2.2 Sources anthropogéniques :

La consommation mondiale de plomb n'a pas cessé d'augmenter depuis le Moyen Age. Depuis deux décennies, elle a tendance à se stabiliser dans les pays développés, mais elle augmente rapidement dans les pays en voie de développement [59,61].

Au Maroc, les émissions du Pb sont généralement anthropiques. Ils proviennent d'abord des industries de première et deuxième fusion du plomb, des rejets des véhicules à moteur. Les rejets aquatiques les plus importants proviennent de la sidérurgie. Dans les sols, la présence de plomb est naturelle ou résulte des retombées atmosphériques et localement des déchets industriels solides provenant de l'extraction de minerai de plomb, du recyclage des batteries électriques ou de l'affinage de plomb. Dans les sols, la détérioration de la peinture à base de plomb recouvrant des surfaces peintes constitue également une source de pollution par le plomb [60].

3. Extraction et métallurgie du plomb :

La production minière mondiale annuelle de plomb est comprise entre 3 et 3,5 millions de tonnes. Les principaux pays producteurs sont les États-Unis, le Canada, l'Australie, le Pérou, la Russie et le Mexique [59]. Le Maroc est classé 9ème producteur du plomb au niveau mondial, derrière l'Afrique du Sud et devant Kazakhstan. Le Maroc livre en moyenne 100 kilotonnes de concentrés et 70 kilotonnes de métal primaire par an. Les réserves ne présentent cependant que 0,5 million de tonnes, soit 0,77% des réserves mondiales.

Les activités d'affinage et la métallurgie du plomb sont classées en deux catégories : première et seconde fusion, selon que la matière première est du minerai de plomb ou du plomb recyclé. La part relative de la seconde fusion est progressivement croissante depuis les années 1970. En 1998, la production mondiale de plomb était de 6,02 millions de tonnes dont 3,2 millions étaient du plomb de première fusion, mais la seconde fusion représentait 60 % de la production des pays développés [62]. Les activités d'extraction et d'affinage du plomb sont souvent source de contamination des travailleurs impliqués et de l'environnement. Les pollutions induites sont durables, parfois responsables d'intoxications d'animaux et d'êtres humains, longtemps après que l'activité industrielle a disparu.

4. Utilisations du plomb :

La principale application industrielle du plomb est la fabrication de batteries d'accumulateurs. Elle a consommé plus de 70 % de la production mondiale du métal, en 1997 [62]. À cause de ses propriétés mécaniques, le plomb a été ou est actuellement utilisé pour la fabrication de tuyaux d'évacuation (et autrefois, d'adduction) d'eau, celle d'éléments de couverture de toits, de terrasses, de balcons, pour l'isolation contre le bruit et les vibrations, la protection de câbles, de fils d'acier ou de lignes téléphoniques. En alliage avec d'autres métaux, il permet de produire des fils et des bâtons de soudure (Pb/Sn), des caractères d'imprimerie (Pb/Sb), des bronzes à ciseler, des projectiles de munitions (le trinitrorésorcinate de plomb est également utilisé comme amorce de munition). La capacité qu'a le plomb d'absorber les rayonnements X et γ trouve une application dans la production de matériels de radioprotection. Le minium de plomb a longtemps été le matériau de choix pour protéger les pièces de fer ou de fonte de la corrosion. Divers oxydes et sels de plomb sont (ou ont été) employés pour la production de peintures, d'encres, d'émaux, de matières plastiques, de colorants capillaires. Le plomb est également utilisé en verrerie, notamment pour la production de cristal. Certains sels organiques de plomb entrent dans la composition de lubrifiants. Dans les années 1960, 10 % de la production mondiale de plomb servait à la préparation d'additifs antidétonants des carburants automobiles ; cette production est devenue une application mineure du plomb, l'utilisation de ces additifs étant en voie d'abandon [59,61 ,62].

5. Expositions professionnelles :

Les principales activités entraînant des expositions professionnelles au plomb, en France, sont la métallurgie du plomb (en particulier, les fonderies de deuxième fusion), celle du zinc, la fabrication et la récupération de batteries d'accumulateurs, le découpage au chalumeau de ferrailles peintes, le décapage thermique ou mécanique (par grattage ou par ponçage) de vieilles peintures, la production de cristal, le ciselage ou l'usinage de bronzes au plomb, l'étamage de radiateurs automobiles [63,64]. L'absorption des vapeurs et des fumées de plomb est essentiellement respiratoire. La pénétration des poussières du métal, de ses oxydes et de ses sels est aussi (et souvent principalement) digestive, par déglutition secondaire des particules de grosses dimensions déposées dans l'arbre respiratoire et secondairement drainées jusqu'au carrefour aérodigestif et surtout par ingestion (consommation de boissons et d'aliments sur le lieu de travail, contamination des mains et activité main-bouche...).

Le brasage avec une soudure constituée d'un alliage étain/plomb, n'est jamais responsable d'intoxication saturnine, quand il est fait dans les règles de l'art, car les températures de mise en œuvre sont insuffisantes pour volatiliser le métal [65]. La valeur limite de moyenne d'exposition au plomb réglementairement applicable aux concentrations atmosphériques mesurables en milieu de travail est de $100\mu\text{g}/\text{m}^3$, en France.

6. Expositions extraprofessionnelles :

6.1 Air :

La concentration atmosphérique de plomb la plus faible connue est de $0,076\text{ng}/\text{m}^3$; elle a été mesurée au pôle Sud [59]. Elle peut atteindre $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ au voisinage de certaine fonderie [59]. En l'absence de pollution anthropogénique, elle est comprise entre 10 et $100\text{ng}/\text{m}^3$ [59]. Dans l'air, le plomb est généralement lié à des particules fines, d'un diamètre aérodynamique inférieur à $1\mu\text{m}$. Les antidétonants des carburants automobiles ont constitué la première source d'émission de plomb dans l'atmosphère, pendant la période 1960- 1980. À partir des années 1970, l'utilisation de ces additifs a commencé à diminuer dans les pays développés. Aux États-Unis, l'emploi de carburants contenant du plomb est interdit dans tous les véhicules produits après 1975. Dans l'Union européenne, la teneur en plomb des carburants a été progressivement diminuée, à partir de 1978. Les antidétonants dérivés du plomb sont interdits depuis le 1er janvier 2000. Les émissions (concentrations atmosphériques moyennes annuelles) urbaines de plomb ont diminué parallèlement à cette limitation d'emploi et avec elles, la PbS de la population générale [57,59].

Les autres sources notables d'émission atmosphérique de plomb sont les industries utilisatrices (en particulier les fonderies), les incinérateurs d'ordures et les volcans. Dans certains pays (Australie, États-Unis), la large utilisation de pigments dérivés du plomb pour la peinture extérieure des bâtiments, jusqu'à un passé récent, peut être à l'origine de pollutions notables [59,61]. En règle générale, les concentrations atmosphériques de plomb mesurées dans les villes françaises sont inférieures à $0,2\mu\text{g}/\text{m}^3$. La valeur limite française de la concentration

atmosphérique de plomb est de $0,5\mu\text{g}/\text{m}^3$, en moyenne annuelle. La concentration du plomb dans l'air intérieur est, en règle générale, fortement corrélée à celle dans l'air extérieur et en moyenne égale à 60 % de cette dernière.

Les carburants au plomb ne seront plus commercialisés au Maroc partir de 2014. Cette information annoncée par le ministre de l'énergie et des mines, puis le PDG de la Sonatrachet rapportée par plusieurs quotidiens nationaux n'a pas encore eu d'effet d'immédiat sur les automobilistes, les nombreux opérateurs du marché de l'automobile.

6.2 Eau :

La concentration de plomb dans les eaux naturelles souterraines et de surface est généralement faible, inférieure à $10\mu\text{g}/\text{l}$ et souvent à $1\mu\text{g}/\text{l}$. Cependant, les eaux acides ou faiblement minéralisées peuvent s'enrichir en plomb, lors de leur distribution, si le système d'adduction contient des éléments en plomb (tuyaux, soudures, robinetterie, etc.). Ce phénomène a été à l'origine de nombreux cas d'intoxication [66]. En France, en 1996, 6 212 unités de distribution délivraient à 4,8 millions d'habitants des eaux faiblement minéralisées ($\text{pH} < 6,5$ et/ou conductivité $< 150 \mu\text{siemens}/\text{cm}$) [67]. Des mesures correctives sont possibles, qui diminuent l'agressivité de l'eau [57]. Par ailleurs, en France, le plomb est interdit à la pose dans les canalisations depuis 1995 et dans les soudures depuis 1998. Dans l'Union Européenne, la valeur limite pour la concentration du plomb dans l'eau destinée à la consommation humaine est de $25\mu\text{g}/\text{l}$. Elle sera réduite à $10\mu\text{g}/\text{l}$ en 2013.

6.3 Aliments :

Les aliments n'apportent, habituellement qu'une faible quantité de plomb, à condition qu'ils ne proviennent pas de végétaux cultivés (ou d'animaux élevés) dans une zone contaminée, qu'ils n'aient pas été préparés avec des ustensiles ou encore conservés dans des récipients contenant du plomb (étains décoratifs, céramiques artisanales, cristaux) [68,69]. Une étude réalisée par la Direction générale de la santé [70] a estimé à 24µg par repas solide l'apport de plomb par les aliments. Il convient d'y ajouter la boisson. Dans cette étude, les concentrations moyennes de plomb dans le vin, les jus de fruit, le cidre et le lait étaient respectivement de 70, 30, 15 et 15µg/l. L'apport moyen de plomb pour un adolescent ou un adulte était compris entre 73 et 123µg/j, dont 25 à 75µg/j, par la boisson.

6.4 Sol et poussières :

La poussière est une importante source d'exposition au plomb de la population générale. Sa teneur en plomb dépend de l'activité industrielle actuelle ou passée du voisinage [57].

Elle est modérément influencée par la circulation automobile de proximité (elle décroît rapidement à distance des routes). Elle est surtout dépendante de la nature de l'habitat : en France, toutes les habitations anciennes (construites avant 1950) contiennent des peintures riches en dérivés inorganiques solubles du métal qui ont, autrefois, été très largement utilisés, en particulier sur les huisseries. Lorsque le logement est mal entretenu, la peinture s'écaille et le plomb devient accessible. Les réhabilitations mal conduites (grattage, sablage, ponçage, décapage thermique des peintures) sont également dangereuses : elles peuvent

entraîner des contaminations massives des locaux et des occupants. Les jeunes enfants fréquentant des locaux contaminés par des écailles de peintures ou des poussières riches en plomb ont un risque particulièrement élevé d'intoxication, parce qu'ils jouent sur le sol et ont une activité main-bouche importante. Ceux qui ont un pica et mangent des écailles de peinture s'intoxiquent massivement [63]. L'utilisation dans les peintures de certains dérivés inorganiques est aujourd'hui interdite. En outre, le propriétaire d'un logement construit avant 1948 est désormais tenu d'annexer à tout bail, promesse ou acte de vente, un document faisant le bilan des sources de plomb et de leur accessibilité.

6.5 Autres sources de plomb :

D'autres sources de plomb peuvent, plus rarement, être à l'origine d'intoxications extraprofessionnelles : la contamination par des vêtements de travail indûment rapportés au domicile par un proche exposé professionnellement [71], l'utilisation de cosmétiques contenant du plomb (surma ou khôl) [72], la fabrication de soldats de plomb, l'ingestion de plomb de pêche, de chasse ou de lestage de rideaux [73,74], la consommation de médicaments traditionnels [75], la fabrication de munitions et la pratique régulière du tir avec des armes à feu dans un local mal ventilé [76]. La rétention de projectiles de plomb après blessure par arme à feu est fréquente. Elle n'est qu'exceptionnellement responsable d'une intoxication saturnine. Le principal facteur déterminant la dissolution du plomb et le risque corollaire d'intoxication est la localisation des projectiles : la plupart des cas publiés sont dus à des fragments de plomb au contact avec des fluides corporels (liquide synovial, bourse séreuse, liquide céphalorachidien, plèvre). Les projectiles inclus dans des tissus mous sont rarement en cause, car ils induisent rapidement la formation d'une coque fibreuse qui prévient la diffusion du plomb [77].

7. Propagation et devenir du Pb dans l'environnement :

Etant donné que le plomb est en grande partie insoluble dans l'eau, c'est généralement un constituant mineur de l'eau de surface et de l'eau souterraine. Il tend à être absorbé par les particules de sol et par les substances organiques, principalement près des sources de plomb. En outre, la faible solubilité du plomb dans l'eau, rend son "absorption" par les plantes généralement restreinte. En raison de ces propriétés, l'élimination des principales sources ponctuelles de contamination par le plomb pourrait permettre de réduire immédiatement les concentrations de plomb dans l'eau et chez les organismes proches de ces sources.

Le plomb libéré dans l'atmosphère est une source majeure de contamination environnementale. Une fois déposé sur le sol et les plantes ainsi que dans les eaux de surface, il peut s'introduire dans la chaîne alimentaire. Les particules de plomb peuvent être transportées sur des distances considérables dans l'atmosphère, parfois jusqu'à des milliers de kilomètres de leur source, avant d'être déposées via les précipitations [60].

8. Toxicocinétique :

8.1 Absorption :

a. Inhalation :

L'absorption des vapeurs de plomb est respiratoire. Celle des poussières inhalées

est respiratoire et digestive :

- La rétention respiratoire des particules est comprise entre 30 et 50 %, selon leur granulométrie et la ventilation des personnes exposées [59,61].

- Les poussières dont le diamètre aérodynamique est compris entre 0,1 et 0,5 μm sont celles qui sont les mieux absorbées ; leur passage systémique est d'autant plus important qu'elles sont plus hydrosolubles ou acidosolubles [59,61].
- Les particules de diamètre supérieur à 5 μm se déposent dans l'arbre respiratoire, mais elles sont drainées vers le carrefour aérodigestif et finalement dégluties [59,61].

La liaison entre la PbS et la concentration atmosphérique de plomb est linéaire (au moins, lorsque cette dernière est inférieure à 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), une exposition continue à 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, entraînant une PbS de 19 $\mu\text{g}/\text{l}$ chez un enfant et de 16 $\mu\text{g}/\text{l}$ chez un adulte [59].

b. Ingestion :

En pratique, dans la plupart des situations d'exposition (professionnelles, environnementales, alimentaires), la principale voie d'absorption du plomb est digestive. Chez l'adulte, en moyenne, seulement 5 à 10 % de la dose ingérée est absorbée. Le passage systémique est beaucoup plus important chez le jeune enfant (40-50 %) [78,79]. Il s'effectue principalement par un mécanisme de transport actif ; même en cas de prise massive, la diffusion passive est un phénomène mineur, c'est ce qui limite la gravité des intoxications aiguës par ingestion de plomb. Il est fortement augmenté par le jeûne [80], la carence martiale [81], les régimes pauvres en calcium [82] et par la vitamine D [83]. Il est d'autant plus important que les particules ingérées sont plus solubles et plus petites [84]. 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 PbS : chaque microgramme ingéré entraînant une élévation de 1,6 $\mu\text{g}/\text{l}$ chez le premier et de 0,4 à 0,6 $\mu\text{g}/\text{l}$ chez le second [59].

c. Contact cutané :

Le passage transcutané des dérivés inorganiques du plomb est très faible (< 0,5 %), si la peau est intacte [85]. 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.

8.2 Distribution :

La distribution du plomb dans l'organisme n'est pas homogène. Elle a fait l'objet de nombreuses modélisations. Les plus généralement admises distinguent trois 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 [59].

À l'état d'équilibre, le plomb sanguin ne représente que 1 à 2 % de la quantité présente dans l'organisme. Dans le sang, lorsque la PbS est inférieure à 400µg /l, 99 % du plomb se trouve dans les hématies. La fraction plasmatique augmente un peu aux plus fortes concentrations [61]. Les tissus mous contiennent 5 à 10 % de la dose interne et la plus grande partie du plomb biologiquement actif. 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. En conséquence, sa concentration augmente avec l'âge. Il est redistribué, en cas de déplétion des autres compartiments et par tous les phénomènes entraînant une déminéralisation : grossesse, allaitement, ostéoporose, immobilisation prolongée, tumeur osseuse [59,61]. Le plomb traverse facilement la barrière placentaire.

À la naissance, les PbS de la mère et de l'enfant sont très voisines [59,61].

8.3 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 PbS [59]. À l'arrêt de l'exposition, la cinétique d'élimination du plomb est polyphasique : après une exposition unique, la première période à 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 PbS est d'environ 30-40 jours ; pendant la phase terminale, la demi-vie est supérieure à 10 ans.

9. Toxicité aiguë :

L'intoxication aiguë par le plomb inorganique est rare. Elle ne peut résulter que d'une ingestion massive ou d'une administration parentérale. Elle ne doit pas être confondue avec les manifestations paroxystiques de l'intoxication chronique [86,87].

9.1 Symptomatologie :

L'intoxication aiguë évolue en deux phases. De 2 à 48 heures après la prise surviennent des douleurs abdominales, des vomissements et parfois une diarrhée. Ces troubles digestifs sont toujours d'intensité modérée et de brève durée. Ils s'accompagnent d'une hémolyse, d'une cytolyse hépatique et d'une atteinte tubulaire rénale dépendante de la dose : elles sont généralement modérées après une ingestion ; elles peuvent être plus sévères après une administration parentérale. Plus rarement, des arthralgies et/ou des signes d'atteinte neurologique centrale (céphalées, agitation, délire, hallucinations) sont également observés [63].

La PbS initiale est toujours très élevée. Lorsqu'elle est supérieure à 1000 $\mu\text{g/l}$ le lendemain de la prise, un traitement chélateur est nécessaire, même en l'absence de complication cliniquement ou biologiquement décelable, à ce stade précoce de l'intoxication. En effet, une PbS aussi élevée indique que la contamination a été assez forte pour qu'en l'absence de traitement, apparaisse progressivement la deuxième phase de l'intoxication aiguë : une intoxication chronique, développée à partir du stock de plomb constitué par une prise unique massive [63].

9.2 Traitement :

Si la radiographie de l'abdomen sans préparation montre des opacités digestives, il est souhaitable de mettre en œuvre un traitement évacuateur : lavage d'estomac si les opacités sont gastriques, accélération du transit et/ou lavement évacuateur, si elles sont intestinales. Le traitement chélateur, quand il est indiqué, utilise préférentiellement l'acide dimercaptosuccinique (DMSA, succimer, Succicaptal®), par voie orale, à la dose de 10 mg/kg, 3 fois par jour, pendant 5 jours. À défaut, il est possible d'utiliser l'éthylène diamine tétra-acétate (EDTA) calcicodisodique (EDTANa₂Ca, Calcium édétate de sodium Serb®), à la dose de 500 ou 1000 mg/m²/j, pendant 5 jours, respectivement en une ou deux perfusions intraveineuses de 1 heure, dans du soluté glucosé à 5 %. Chez l'enfant, lorsque la PbS dépasse 1000 $\mu\text{g/l}$, il est recommandé d'associer les deux chélateurs, aux posologies indiquées ci-dessus et en commençant par le DMSA, la première perfusion d'EDTANa₂Ca ne devant débuter qu'au moins 4 heures après la première prise de l'autre chélateur. Deux à 3 semaines après la fin de cette cure de 5 jours, la mesure de la PbS et celle de la plomburie provoquée permettent d'évaluer la dose interne et de décider de l'intérêt d'une nouvelle cure de 5 jours, selon les mêmes modalités que la première [63].

10. Toxicité chronique :

L'exposition répétée au plomb produit des effets nocifs dans de nombreux organes et tissus. Ils sont résumés dans le Tableau 5. Les principaux sont neurologiques, néphrologiques et hématologiques.

Effets	Plombémie (µg/l)
<ul style="list-style-type: none"> - Risque de décès, chez l'adulte. - Risque d'encéphalopathie sévère chez l'adulte. - Syndrome de Toni-Debré-Fanconi. - Risque d'intoxication mortelle, chez l'enfant. - Risque de neuropathie périphérique cliniquement évidente, chez l'adulte. - Risque élevé d'encéphalopathie sévère, chez l'enfant. 	2000
<ul style="list-style-type: none"> - Colique saturnine. - Anémie. - Risque d'encéphalopathie sévère chez l'enfant. 	1500
<ul style="list-style-type: none"> - Colique saturnine. - Anémie. - Risque d'encéphalopathie sévère chez l'enfant. 	1000
<ul style="list-style-type: none"> - troubles mentaux organiques avérés, chez l'adulte. - Elévation de l'ALA urinaire. - Douleurs abdominales et ralentissement du transit digestif. 	700
<ul style="list-style-type: none"> - Risque de néphropathie glomérulaire et tubulo-interstitielle (après exposition prolongée). - Risque d'encéphalopathie subaiguë, chez l'enfant. - Premiers signes d'atteinte tubulaire rénale. - Diminution du taux d'hémoglobine 	500
<ul style="list-style-type: none"> - Anomalies du spermogramme. - Diminution des vitesses de conduction nerveuse. - Elévation de la PPZ. - Inhibition de la synthèse de la vitamine D. 	400
<ul style="list-style-type: none"> - Trouble cognitifs, chez l'enfant. - Diminution de l'acuité auditive, chez l'enfant. - Inhibition de l'ALAD. - Inhibition du développement staturo-pondéral. 	200
	100

Tableau 5 : Effets toxiques de l'exposition prolongée au plomb.

10.1 Effets neurologiques :

Les mécanismes des effets neurotoxiques du plomb sont encore mal connus. Plusieurs modes d'action sont proposés : compétition du plomb avec le calcium et blocage des canaux calciques, inhibition de la Na^+/K^+ -ATPase membranaire, effets sur la transmission neuroexcitatrice glutamatergique, en particulier sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate ; la croissance, la différenciation et la survie des neurones pourraient également être indirectement altérées, du fait d'effets toxiques du plomb sur les cellules gliales [57].

10.2 Encéphalopathie :

L'atteinte neurologique centrale est l'effet le plus constant de l'intoxication saturnine. Chez l'adulte, la forme classique de l'encéphalopathie, telle qu'elle a été abondamment et précisément décrite par les auteurs du XIX^e siècle [51], nécessite une contamination massive, correspondant à une PbS supérieure à 2000 $\mu\text{g/l}$. Chez le jeune enfant, plus sensible que l'adulte aux effets neurotoxiques centraux du plomb, elle est généralement contemporaine d'une PbS à 1000 $\mu\text{g/l}$ (mais dans certains cas, aucun effet neurotoxique grave n'est observé, alors même que la PbS dépasse largement ce seuil) ; elle n'a jamais été observée de 700 $\mu\text{g/l}$ [61,63]. Ses manifestations cliniques sont polymorphes : délire, hallucinations, déficit moteur et/ou sensitif focalisé, amaurose, coma, convulsions [51].

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 [88]. 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 [61, 63,88].

Chez l'enfant, lorsque la PbS est comprise entre 450 et 700µg/l, on peut observer une forme mineure de l'encéphalopathie, avec diminution de l'activité motrice, apathie, irritabilité, troubles du sommeil, stagnation du développement intellectuel. Ces manifestations doivent faire craindre la survenue de l'encéphalopathie aiguë, qui peut s'installer en quelques heures. Elles commandent une prise en charge médicale urgente [63].

Chez l'adulte, quand la PbS est comprise entre 700 et 2000µg/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 [57, 59, 61, 63, 89,90]. Les latences centrales des potentiels évoqués visuels, moteurs et cognitifs sont allongées [57, 59, 91,92]. De nombreuses études épidémiologiques, conduites au cours des trois dernières décennies, montrent que des troubles cognitifs sont décelables chez le jeune enfant pour des contaminations très faibles et les travaux les plus récents indiquent une corrélation inverse, sans seuil, entre la PbS et QI dans cette population [93,94].

Les méta-analyses publiées montrent qu'une élévation de 100µg/l de la PbS entraîne une diminution de 1 à 3 points du QI [95, 96, 97,98]. Chez l'adulte, l'existence de troubles mentaux organiques aux faibles doses est discutée [59, 61, 89,90] l'absence de preuve d'effet n'est, en l'occurrence, pas une preuve de l'absence d'effet et pourrait résulter d'insuffisances méthodologiques des études publiées.

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 [99,100] et à l'âge adulte [101].

10.3 Neuropathie périphérique :

Les neuropathies périphériques cliniquement décelables sont aujourd'hui rares. Elles s'observent quand la PbS est durablement supérieure à 1200µg/l [57]. Classiquement, il s'agit d'une paralysie pseudo radiale (la force du long supinateur est conservée). Elle est souvent précédée d'un tremblement des extrémités. Elle est généralement seulement motrice. La force des extenseurs des doigts est diminuée ; celle des extenseurs propres de l'index et de l'auriculaire est d'abord respectée, de sorte que le malade fait les cornes quand on lui demande de relever les doigts. Secondairement, le déficit moteur des extenseurs touche tous les doigts, puis le poignet. D'autres territoires peuvent être atteints et, dans tous les cas, le déficit est seulement ou surtout moteur : parésies et paralysies des petits muscles des mains, des muscles des bras, des épaules, du thorax, des membres inférieurs (en particulier, des extenseurs des pieds), du larynx (responsable de dysphonie) [51]. Le déficit sensitif cliniquement décelable est inconstant et quand il existe, il peut être topographiquement dissocié de l'atteinte motrice [51].

Une diminution des vitesses de conduction motrice et sensitive est décelable, bien plus précocement que les déficits cliniques. Au niveau d'un groupe, des anomalies sont perceptibles dès que la PbS atteint 300µg/l, mais au niveau individuel, les vitesses de conduction restent dans les limites de la normale tant que la PbS ne dépasse pas 400 et souvent 700µg/l [57,59].

10.4 Autres effets neurologiques :

Le plomb a également des effets nocifs sur le système nerveux autonome. Les troubles du transit et les crises douloureuses abdominales observées en cas de contamination massive en résultent probablement. Par ailleurs, des études récentes ont montré une diminution

de l'intervalle électrocardiographique R-R et une diminution des flux sanguins digitaux, lorsque la PbS dépasse 300µg/l [57,59].

Chez l'enfant, plusieurs publications indiquent une baisse de l'acuité auditive corrélée

à la PbS [102, 103,104]. C'est un effet sans seuil, décelable au-dessous de 100µg/l, une élévation de la PbS de 60 à 180µg/l entraînant une perte de 2 dB sur toutes les fréquences [104]. Une étude est en faveur d'un effet semblable sur l'audition d'adultes professionnellement exposés au plomb [105].

Plusieurs cas de neuropathie optique ont été imputés à l'exposition professionnelle au plomb [106]. D'assez nombreuses observations de sclérose latérale amyotrophique chez des travailleurs exposés au plomb sont publiées et une étude épidémiologique montre un risque élevé de cette pathologie lié à l'exposition au métal [107].

10.5 Syndrome abdominal :

Dans sa forme typique, le syndrome abdominal réalise la colique saturnine. C'est la manifestation la mieux connue de l'intoxication par le plomb, mais elle est aujourd'hui rarement observée, parce qu'elle implique une contamination massive, correspondant à une PbS généralement supérieure à 1000µg/l [59]. Elle

associe de violentes crises douloureuses abdominales, une constipation opiniâtre et parfois, des vomissements, sans fièvre, sans contracture abdominale, sans chute tensionnelle, sans signe radiographique de pneumopéritoine. La pression artérielle est, généralement, modérément augmentée et le rythme cardiaque ralenti, pendant les crises douloureuses. La douleur est typiquement diminuée par la compression de l'abdomen au-dessus de l'ombilic [51]. Des douleurs abdominales modérées et une constipation sont souvent rapportées par les personnes dont la PbS dépasse 500µg/l [59,63,108]. Les troubles digestifs induits par le plomb résultent d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

10.6 Effets rénaux :

Deux types de néphropathie sont induits par l'exposition au plomb :

- une néphropathie subaiguë, qui survient précocement après le début de l'exposition au plomb. Elle est histologiquement caractérisée par une atteinte des cellules tubulaires proximales qui sont hyperplasiques avec une atteinte mitochondriale et des inclusions intranucléaires [109]. Biologiquement, dans sa forme typique et complète, elle réalise un syndrome de Toni-Debré- Fanconi, avec une fuite urinaire de protéines de faibles poids moléculaires (β_2 -microglobuline, α_1 -microglobuline, retinol-binding protein), une enzymurie, une glycosurie, une aminoacidurie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie. Un tel tableau ne s'observe que pour des contaminations massives, correspondant à une PbS supérieure à 1500µg/l [61]. Cependant, des travaux récents ont montré que des signes discrets d'atteinte tubulaire (enzymurie et protéinurie de bas poids moléculaire) étaient décelables dès 400µg/l et peut-être même en deçà chez l'enfant [61,110]. Cette atteinte rénale tubulaire précoce est de bon pronostic, elle guérit à l'arrêt de l'exposition [61].

• une néphropathie tardive, qui s'observe après 10 à 30 ans d'exposition au plomb, avec une dose interne correspondant à une PbS d'au moins 600 μ g/l [61]. L'atteinte est, cette fois, tubulo-interstitielle et glomérulaire [61]. Elle est définitive. Elle peut être transitoirement améliorée par l'arrêt de l'exposition et/ou un traitement chélateur [111], mais à moyen terme, elle continue de s'aggraver, même après l'éviction du risque [112].

10.7 Effets cardiovasculaires :

La colique de plomb s'accompagne classiquement d'une élévation modérée et transitoire de la pression artérielle. Les relations entre exposition au plomb et pression artérielle ont fait l'objet de nombreux travaux. Expérimentalement, dans plusieurs espèces animales l'exposition répétée au plomb a augmenté la pression artérielle [59]. Les études épidémiologiques sont inconstamment positives. Une méta-analyse d'une trentaine d'entre elles a montré une faible association positive entre les pressions artérielles diastolique et systolique d'une part, la PbS d'autre part : un doublement de la PbS s'accompagnait d'une augmentation de 1 mmHg de la pression systolique et de 0,6 mmHg de la diastolique [113].

10.8 Effets hépatiques :

La cytolysse hépatique est un signe d'intoxication aiguë par le plomb. Elle ne s'observe qu'après des contaminations massives, correspondant à une PbS supérieure à 1500 μ g/l et généralement, à 2000 μ g/l. Le plomb inhibe la synthèse des hémoprotéines, et en particulier celle du cytochrome P450, ce qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses et d'effets toxiques d'autres substances, en cas de Co-exposition. Ce sont des effets potentiels du plomb qui n'ont été que très peu étudiés [114,115].

10.9 Effets métaboliques et endocriniens :

Le plomb diminue la clairance rénale de l'acide urique. Plusieurs études épidémiologiques montrent une association entre la PbS et l'uricémie dans la population générale [116]. En revanche, la constatation d'authentiques crises de goutte chez les intoxiqués, classique au XIX^e siècle et au début du XX^e, est devenue exceptionnelle parce que les contaminations massives sont devenues rares et que l'hyper-uricémie est généralement traitée [117]. Le plomb interfère avec le métabolisme de la vitamine D : précisément, il inhibe la formation du 25-hydroxycalciférol dans le foie et celle du 1,25-dihydroxycalciférol au niveau des tubules rénaux.

Cet effet résulte probablement de l'inhibition de la synthèse de cytochrome P450 et ne devient apparent que lorsque la PbS dépasse 200µg/l [59,61]. Plusieurs publications indiquent une association négative entre la PbS d'une part et les concentrations circulantes des hormones thyroïdiennes et de la thyroid stimulating hormone d'autre [59,61], part chez des travailleurs exposés au plomb. Cette liaison n'a pas été retrouvée dans des populations d'enfants exposés. Elle semble n'apparaître que lorsque la PbS est au moins égale à 500µg/l [118,119].

10.10 Effets hématologiques :

a. Inhibition de la synthèse de l'hème :

Le plomb interfère avec la synthèse de l'hème, principalement en inhibant la ALAD qui catalyse la transformation de ALA en porphobilinogène et la ferrochélatase (ou hème-synthétase) qui contrôle la dernière étape de la synthèse de l'hème au cours de laquelle quatre molécules de protoporphyrine sont associées à un atome de fer (Fig. 1). La coproporphyrinogène- décarboxylase est également inhibée, mais à un moindre degré [59,61].

L'ALAD est très précocement inhibé, alors même que la PbS est encore inférieure à 100µg/l. L'accumulation de l'ALA qui en résulte ne devient perceptible que lorsque l'enzyme est inhibée à 80 %, ce qui correspond à une PbS de 350 à 400µg/l et la concentration urinaire de l'ALA ne dépasse habituellement la limite supérieure de la normale (5mg/g de créatinine) que lorsque la PbS atteint 500-600µg/l. L'augmentation de la concentration intraérythrocytaire du substrat de la ferrochélatase, la protoporphyrine ou de son chélate de zinc, la PPZ, commence lorsque la PbS devient au moins égale à 200-250µg/l ; elle atteint un plateau, lorsque la PbS dépasse 800µg/l. La coproporphyrinurie s'élève quand la PbS dépasse 400µg/l [59, 61,63].

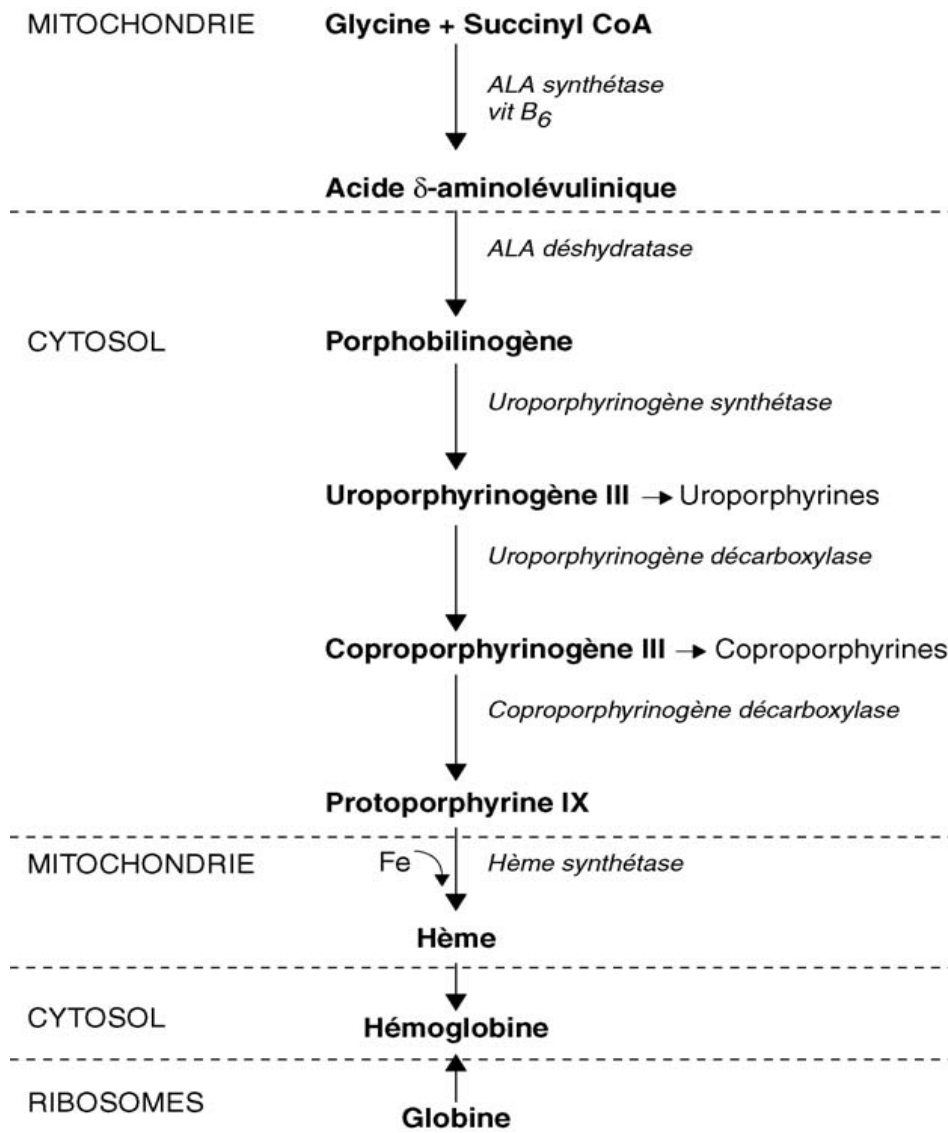


Figure 1 : Synthèse de l'hème. Le plomb inhibe l'ALA déshydratase, l'hème-synthétase et à un moindre degré, la coproporphyrinogène-décarboxylase

b. Anémie :

L'inhibition de la synthèse de l'hème est le principal mécanisme de l'anémie saturnine, qui résulte aussi d'une hyperhémolyse (due à une déplétion érythrocytaire en glutathion et à une toxicité membranaire directe), d'une inhibition de la synthèse de la globine, du transport du fer et de la production d'érythropoïétine [59,63]. Une diminution du taux d'hémoglobine corrélée à l'élévation de la PbS est observée dès que cette dernière atteint 400µg/l, mais l'anémie est généralement le fait des contaminations massives (PbS>800µg/l) ou (en particulier chez l'enfant) d'une carence martiale associée. L'anémie saturnine 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 [59, 61,63].

c. Hématies à granulations basophiles :

Les hématies à granulations basophiles (ou hématies ponctuées) sont des hématies immatures, qui contiennent des résidus ARN ribosomal. Ceux-ci prennent les colorants basiques, ce qui confère un aspect ponctué aux hématies sur les frottis. La persistance d'ARN ribosomal résulte de l'inhibition de la pyrimidine-5'-nucléotidase, enzyme qui catalyse la dégradation de cet acide nucléique. L'inhibition de la pyrimidine- 5'-nucléotidase commence lorsque la PbS atteint 200-300µg/l [120,121].

Les hématies à granulations basophiles sont le premier indicateur biologique utilisé (dès la fin du XIX^e siècle) pour la surveillance de l'exposition au plomb [122]. Leur intérêt historique est indéniable, mais elles ne doivent plus être utilisées pour la surveillance biologique de l'exposition au plomb, parce que l'on dispose d'autres indicateurs plus sensibles et plus spécifiques.

d. Signes d'imprégnation saturnine :

Certaines des manifestations classiques du saturnisme ne sont pas, à proprement parler des signes d'intoxication, mais plutôt des indicateurs de l'exposition au métal :

- le liseré de Burton est un liseré gingival, bleu ardoisé ; classiquement, il apparaît au collet des dents (mais il est gingival et ne doit pas être confondu avec un banal dépôt de tartre, qui lui se trouve sur la dent), 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 ; les taches de Gubler sont également bleu ardoisé, mais situées sur la muqueuse de la face interne des joues ; taches de Gubler et liseré de Burton traduisent la présence de sulfure de plomb dans la salive, qui colore la muqueuse ; ils ne s'observent que chez les individus exposés au plomb et qui ont une mauvaise hygiène buccodentaire[51,63,122].
- le semis de Sonkin est un piqueté grisâtre de la macula, visible à l'examen du fond d'œil et sans retentissement fonctionnel [123]; c'est probablement un effet rare, car il ne semble avoir été rapporté que par l'auteur éponyme.
- les bandes denses métaphysaires sont, comme leur nom l'indique, des opacités linéaires de la métaphyse des os longs ; elles ne peuvent être observées que chez les enfants, avant la disparition des cartilages de conjugaison ; elles apparaissent alors si la PbS reste supérieure à 500µg/l, pendant plusieurs semaines [52,55].

e. Autres effets :

Chez les jeunes enfants, il existe une corrélation négative entre la PbS d'une part, la taille, le poids et le périmètre thoracique, d'autre part [61]. Ce sont des effets sans seuil. Plusieurs études montrent des anomalies de la distribution des sous-populations lymphocytaires chez des travailleurs exposés au plomb, en particulier une diminution des lymphocytes CD3+ et CD4+, mais ces particularités n'ont pas été retrouvées par d'autres équipes [61].

f. Cancérogénicité :

Expérimentalement, l'administration répétée d'acétate et de sous-acétate de plomb par voies orale, sous-cutanée ou intra péritonéale chez le rat, celle de phosphate par voies sous-cutanée et intra péritonéale dans la même espèce et celle de sous acétate, par voie orale chez la souris ont induit des tumeurs rénales. Cet effet n'est probablement pas lié à une susceptibilité particulière des animaux testés, car contrairement à certaines tumeurs rénales induites qui ne s'observent que chez les rats mâles, elles ont été observées dans les deux espèces et dans les deux sexes.

Les rats recevant de l'acétate ou du sous-acétate de plomb par voie orale ont également développé des gliomes. L'administration d'acétate de plomb par voie intra péritonéale, chez la souris, a augmenté l'incidence des adénomes pulmonaires. CIRC considère qu'il y a des preuves suffisantes de la cancérogénicité des dérivés inorganiques du plomb, chez l'animal [124,125].

Une récente méta-analyse des études épidémiologiques publiées indique un RR modérément élevé de cancer broncho-pulmonaire (RR : 1,30 ; IC 95 % : 1,15-1,46) et de cancer gastrique (RR : 1,34 ; IC 95 % : 1,14-1,57) lié à l'exposition au plomb.

Cependant, le risque élevé de cancer broncho-pulmonaire est inconstamment retrouvé et dans l'étude où il est le plus important, il y a une Co-exposition à l'arsenic dont c'est l'un des effets attendus ; après exclusion de cette étude, le risque relatif est plus faible, mais reste significativement élevé (RR : 1,14 ; IC 95 % : 1,04- 1,73). Globalement, il n'y a pas d'augmentation des risques de cancers rénaux et cérébraux (bien que deux études montrent un risque élevé de cancer rénal et une autre un excès significatif de gliomes) [126].

En 1987, le CIRC avait considéré que les données épidémiologiques disponibles ne permettaient pas d'évaluation de la cancérogénicité des dérivés inorganiques du plomb, mais que les résultats des études expérimentales autorisaient de les considérer comme des agents possiblement cancérogènes pour l'espèce humaine [124].

10.11 Effets sur la reproduction :

a. Toxicité testiculaire :

De nombreuses études épidémiologiques montrent que le plomb perturbe la spermatogenèse. Lorsque la PbS dépasse 400-450µg/l, apparaissent une oligospermie, une asthénospermie et une tératospermie ; des modifications contemporaines des concentrations sanguines des hormones sexuelles ont été plus inconstamment observées. Cet effet toxique testiculaire est également bien documenté chez l'animal [57, 59, 61, 127,128].

b. Effets sur la grossesse :

Plusieurs études épidémiologiques ont montré un risque élevé d'avortement, d'accouchement prématuré et d'enfants de petits poids de naissance, chez les femmes dont la PbS dépasse 250µg/l, mais d'autres études ne retrouvent pas cet excès de risque [57, 59,61].

Le plomb passe librement la barrière placentaire. À la naissance, les PbS de la mère et de l'enfant sont très voisines. Le métal est toxique pour le système nerveux central en développement de l'enfant [57, 59,61]. Il n'y a pas de preuve de la tératogénicité du plomb dans l'espèce humaine. Une étude a montré une corrélation positive entre la PbS et le risque de « malformations mineures » [129]. Sous ce vocable étaient rassemblés des effets disparates et les travaux ultérieurs ne sont pas en faveur d'un excès de risque de malformations quelles qu'elles soient [130].

11. Surveillance biologique de l'exposition au Plomb :

11. 1 Plombémie (PbS) :

a. 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 le tissu où il se dépose [131].

b. 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 :**

✓ **Principes de fonctionnement :**

Elle permet de doser une soixantaine d'éléments chimiques à l'état de traces (quelques mg/l). 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.

Il existe une relation linéaire entre la quantité de lumière absorbée et la concentration de l'analyte dans l'échantillon. Pour effectuer le processus d'atomisation, on utilise soit une flamme (spectrométrie d'absorption atomique à atomisation par flamme) soit un dispositif électrothermique, la plupart du temps un four graphite (spectrométrie d'absorption atomique en four graphite) [132,133].

✓ **Applications et avantages :**

C'est une méthode quantitative avec une grande sensibilité (seuil de détection: 0,1 à 100µg/l); elle permet l'analyse des microvolumes (injection de 5-100 µl), d'où son intérêt lorsque la quantité d'échantillon disponible est limitée. Elle permet aussi l'analyse de la quasi-totalité des éléments d'intérêt clinique, en plus les éléments présents dans le sang à des concentrations inférieures à 20nmol/l (Cr, Co, Ni, Mo, V, Mn). Son utilisation est très documentés car tous les pièges sont connus et répertoriés dans le Cook Book livré avec l'appareil.

C'est une technique très répandue en raison de son coût raisonnable et du coût élevé de la torche à plasma.

Enfin, c'est une technique monoélémentaire certains appareils récents permettent l'analyse simultanée de 4 éléments.



Image 9 : Spectrométrie d'absorption atomique

➤ **La spectrométrie d'émission atomique avec plasma induit :**

Cet appareil résulte du couplage entre une torche à plasma et un spectromètre d'émission atomique.

Le principe de la spectrométrie d'émission par ICP est basé sur l'analyse de radiations émises par des atomes excités [134].

✓ **Principes de fonctionnement :**

L'échantillon introduit dans le plasma est réduit à l'état d'atomes indépendants et d'ions. Ces atomes, excités par le plasma, réémettent l'énergie qu'ils ont acquise sous la forme d'un rayonnement électromagnétique (lumière).

La lumière émise entre dans le spectromètre qui la disperse en séparant les différentes raies d'émission présentes dans le rayonnement. L'intensité des raies émises par l'échantillon étant proportionnelle à la concentration des éléments qu'il contient, cela permet donc d'en faire une analyse quantitative [135].

✓ **Applications et avantages :**

Cette nouvelle méthode présente des atouts majeurs qui la font désigner pour être la technique de base des 10 années à venir. C'est une méthode qui permet une analyse rapide, simultanée et multi élémentaire; et elle est d'une très grande sensibilité pour la majorité des métaux (limites de détection inférieures à 10 ppb ($\mu\text{g/l}$)).

De nombreux éléments sont accessibles à cette méthode et elle a une très grande linéarité (intéressante si les concentrations étudiées sont très variables).

Cependant, elle est très onéreuse et la limite de détection de nombreux éléments est encore trop élevée pour permettre leur dosage aux concentrations physiologique (Se, Co, Cr, Mn, Ni...).

C'est pourquoi cette méthode reste peu répandue dans les laboratoires de biologie clinique.



Image 10 : Spectrométrie d'émission atomique avec plasma induit (ICP-AES)

➤ **La spectrométrie d'émission atomique couplée à un spectromètre de masse :**

A l'heure actuelle, la spectrométrie d'émission en plasma induit couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS) est une des techniques les plus sensibles pour l'analyse des métaux et métalloïdes.

Elle est également très intéressante pour ses capacités d'analyse multi élémentaire et dépasse les performances de l'ICP d'émission.

✓ **Principe de fonctionnement :**

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 [132, 134,135].

✓ **Applications et avantages :**

C'est une méthode qui a des limites de détection sur liquides de 0,1 à 10ng/l, alors qu'ICP/AES de 0,1 à 10 µg/l est environ 1000 fois plus sensible. Elle permet une lecture simultanée multiélémentaire et elle à une limitation en solides dissous dans les solutions présentées à environ 0,2% (2 g/l).

Toutefois, il y a des risques de bouchage de l'interface torche/spectro de masse et les coûts d'achat, d'implantation et d'exploitation sont très élevés.



Image 11 : Spectrométrie d'émission atomique couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS)

c. 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 [2,136]. 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.

d. Résultats :

- ✓ Selon le CDC, la plombémie des individus qui ne sont pas exposés à une source spécifique de plomb est inférieure à 100µg/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 20µg/l entre 2 plombémies successives correspond à une évolution significative [137].
- ✓ En France, les valeurs de référence de la plombémie dans la population générale sont < 80µg/l chez les hommes et < 63µg/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 post [11].
- ✓ Le saturnisme infantile, maladie à déclaration obligatoire, est défini par une plombémie supérieure ou égale à 100µg/l chez un individu de moins de 18 ans [11,138].

11.2 Plomburie spontanée :

La plomburie spontanée est un médiocre indicateur de l'exposition au plomb et de sa dose interne. Les prélèvements d'urine comportent, en outre, un risque majeur de contamination externe. En pratique, l'emploi de ce paramètre n'est pas recommandable pour le dépistage ou le suivi d'une intoxication saturnine [139, 140,141].

11.3 Plomburie provoquée :

La plomburie provoquée est un bon indicateur de la dose interne de plomb. Elle en reflète le pool biologiquement actif. Elle permet d'identifier les individus qui peuvent bénéficier d'un traitement chélateur. L'épreuve de plomburie

provoquée n'est, toutefois, pas sans danger parce qu'elle entraîne une rapide redistribution du plomb qui pourrait aggraver ou faire apparaître des complications neurologiques et rénales de l'intoxication, si un traitement chélateur ne faisait pas immédiatement suite au test [55, 63,108].

Cet examen complémentaire ne pouvant être effectué que dans des centres médicaux spécialisés, il convient d'en limiter les indications :

- Chez l'enfant, l'épreuve de plomburie provoquée est toujours positive lorsque la PbS est au moins égale à $450\mu\text{g/l}$; elle est toujours négative, quand la PbS est inférieure à $250\mu\text{g/l}$; ses indications théoriques sont donc les intoxications d'enfants dont la PbS est comprise entre ces deux bornes ; cependant, il est établi que plus de 75 % des enfants dont la PbS est supérieure à $350\mu\text{g/l}$ ont une épreuve de plomburie provoquée positive et qu'elle est négative chez plus de 75 % de ceux dont la PbS est inférieure à $300\mu\text{g/l}$ [142]; ces considérations et la difficulté du recueil des urines chez les jeunes enfants expliquent que ce test ne soit plus que rarement employé, chez l'enfant.
- Chez l'adulte, l'épreuve de plomburie provoquée est toujours positive quand la PbS est supérieure à $750\mu\text{g/l}$, toujours négative quand elle est inférieure à $300\mu\text{g/l}$; c'est donc entre ces deux bornes que ce test sert à décider de l'intérêt d'un traitement chélateur [63]. Les modalités de l'épreuve de plomburie provoquée sont indiquées dans le Tableau 6. Une chélation est utile si la plomburie provoquée est au moins égale à :
 - Chez le jeune enfant, $170\mu\text{g}/5\text{ h}$, ou si la concentration de plomb dans les urines des 5 heures est au moins égale à $2750\mu\text{g/g}$ de créatinine,

ou encore si le rapport de la plomburie des 5 heures (μg) sur la quantité d'EDTA calcicodisodique (mg) est au moins égal à 0,65 [143].

- chez l'adulte, les valeurs de la plomburie au-delà desquelles un traitement chélateur peut être recommandé sont de $600\mu\text{g}/5\text{ h}$, $1600\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine et $0,60\mu\text{g}/5\text{ h}/\text{mg}$ EDTA calcicodisodique [63].

1 - Faire vider la vessie.
2 - Administrer $500\text{mg}/\text{m}^2$ d'EDTANa ₂ Ca, en perfusion intraveineuse, dans $250\text{ml}/\text{m}^2$ de soluté glucosé à 5 %, à passer en 1 heure, une alternative consiste à administrer la même dose d'EDTANa ₂ Ca par voie intramusculaire, mais c'est une injection douloureuse.
3 - Collecter les urines pendant 5 heures, à partir du début de la perfusion, en utilisant un récipient de matière plastique sans plomb (au terme des 5 heures faire impérativement vider la vessie dans le récipient).
4 - Noter la diurèse des 5 heures.
5 - Faire doser sur un échantillon les concentrations du plomb et de la créatinine.

Tableau 6 : Épreuve de plomburie provoquée par l'EDTA calcicodisodique (EDTANa₂Ca) [63,143] :

11.4 Mesure du plomb dans d'autres milieux :

La concentration osseuse du plomb mesurée, in vivo, par fluorescence X est un excellent indicateur de la dose interne de plomb. Mesurée dans l'os spongieux (calcaneus par exemple), elle reflète le pool biologiquement actif, mesurée dans l'os compact (zone médiane du tibia, par exemple), c'est un indicateur de la charge corporelle totale de plomb [57]. Les mesurages entraînent une irradiation inférieure à celle d'un examen radiographique classique.

Cependant, cette technique appartient encore au domaine de la recherche et en pratique, ces indicateurs ne peuvent, actuellement, pas être utilisés en routine pour le dépistage ou la surveillance d'une intoxication saturnine.

Le cheveu est un milieu séduisant car il est facilement accessible. Certaines études ont montré qu'il existait une corrélation entre les concentrations capillaire et sanguine du métal. Cependant, le risque de contamination externe des cheveux par le plomb est majeur et les techniques de lavage préalablement au dosage ne donnent pas de résultats satisfaisants. C'est pourquoi la concentration capillaire du plomb n'est pas un indicateur biologique recommandable pour le dépistage, le diagnostic ou la surveillance de l'intoxication saturnine [139, 140,141].

Le dosage du plomb dans la dentine des dents de lait a été proposé pour évaluer l'exposition globale pendant la petite enfance [144]. Ce type de mesure a des indications très restreintes et l'interprétation des résultats est difficile en raison de corrélations médiocres ou absentes avec les autres indicateurs biologiques d'exposition.

12. Indicateurs biologiques d'effets précoces :

Les seuls indicateurs biologiques d'effets précoces du plomb qui soient d'utilisation courante sont ceux qui traduisent les interférences du métal avec la synthèse de l'hème. Parmi ceux-ci, les seuls qui soient encore possiblement utiles sont l'ALAD, la concentration urinaire d'ALA (ALAU) et la protoporphyrine-zinc (PPZ)

12.1 Déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD) :

L'ALAD catalyse la condensation de deux molécules d'ALA, aboutissant à la production de porphobilinogène. La PbS correspondant à une absence d'inhibition de l'ALAD est inférieure à 100µg/l. Le blocage de l'enzyme est complet lorsque la PbS est au moins égale à 900µg/l. La corrélation avec la PbS n'est acceptable qu'en dessous de 400 à 600µg/l (selon la méthode de dosage de

l'ALAD). D'autres métaux que le plomb inhibent cette enzyme, mais la conservation des prélèvements est difficile. Tous ces inconvénients expliquent que cet indicateur ne soit plus aujourd'hui recommandable, au moins pour un dépistage, un diagnostic ou un suivi individuel et de routine [57].

12.2 Acide delta-aminolévulinique urinaire (ALAu) :

L'inhibition de l'ALAD par le plomb conduit à l'accumulation de l'ALA qui est son substrat. Il est d'usage de le mesurer dans les urines. La porphyrie aiguë intermittente, la tyrosinémie héréditaire et, à un moindre degré, les maladies hépatiques et le stress, quelle qu'en soit la cause, peuvent aussi augmenter l'ALAu.

Le dosage de l'ALAu est facile. Chez les personnes qui ne sont pas exposées au plomb, sa concentration est inférieure à 5 mg/g de créatinine. Il commence à s'élever lorsque la PbS atteint 350- 400µg/l, mais chez la plupart des individus il ne dépasse 5 mg/g de créatinine que lorsqu'elle est supérieure à 600µg/l. C'est donc un indicateur biologique qui manque de sensibilité dans les conditions habituelles d'exposition, en France. Au-delà de 600µg/l, les corrélations avec la PbS et la plomburie provoquée sont excellentes, même lorsque la contamination est massive. En conséquence et aussi parce que, contrairement à la PPZ, il s'élève rapidement, après l'absorption d'une forte dose de plomb, cet indicateur conserve un intérêt pour la surveillance du risque d'intoxication massive [57,63].

12.3 Protoporphyrine-zinc (PPZ) :

La PPZ est le chélate de zinc de la protoporphyrine. Celle-ci est le substrat de la ferrochélatase, enzyme catalysant la dernière étape de la synthèse de l'hème est inhibée par le plomb. Les concentrations érythrocytaires de la protoporphyrine et de la PPZ sont donc augmentées par l'intoxication. Elles varient parallèlement et le dosage de la PPZ étant plus facile et moins cher que celui de la protoporphyrine, c'est la PPZ qui est l'indicateur utilisé de préférence.

Chez les individus qui ne sont pas exposés au plomb, la PPZ est inférieure à 3µg/g d'hémoglobine. Elle s'élève lorsque la PbS atteint 150- 250µg/l et la corrélation des deux indicateurs est excellente, tant que la PbS est inférieure à 900µg/l ; au-delà, la PPZ n'augmente plus. La PPZ étant intraérythrocytaire ses variations dépendent aussi du renouvellement du pool des hématies ; elles ne suivent donc qu'avec plusieurs semaines de retard, celles de la dose interne de plomb. En conséquence, la PPZ est surtout utile quand les conditions d'exposition sont à peu près stables. Son principal inconvénient pratique est l'interférence avec la carence martiale qui l'augmente. Cette dernière est rare dans la population d'adultes masculins qui constitue l'essentiel de la population de travailleurs exposés au plomb, mais elle est très fréquente chez les enfants intoxiqués [57,63].

13. Dépistage, diagnostic, traitement et suivi du saturnisme infantile :

13.1 Dépistage :

Les manifestations cliniques du saturnisme ne sont pas spécifiques de cette intoxication et elles sont d'apparition tardive. Le saturnisme est un diagnostic à évoquer en priorité chez un enfant d'une population à risque et atteint de troubles neurologiques d'apparition récente. L'effort de dépistage doit aussi porter sur les enfants asymptomatiques, quand ils appartiennent à une population à risque élevé [57, 145,146].

a. Populations prioritaires pour le dépistage :

Les individus qui appartiennent à une population à risque élevé d'intoxication saturnine sont des enfants de 6 mois à 6 ans (et en particulier, ceux de 18 à 36 mois) :

- habitant dans un logement ou fréquentant habituellement des locaux construit(s) avant 1950 et mal entretenus.
- habitant dans un logement ou fréquentant habituellement des locaux construit (s) avant 1950 et dans le(s)quel(s) des travaux ont été récemment réalisés.
- ayant d'autres enfants intoxiqués par le plomb dans leur entourage (parentèle ou voisinage).
- dont un parent ou un adulte de leur entourage habituel a une activité professionnelle, un hobby ou des activités extraprofessionnelles l'exposant au plomb.

- habitant à proximité d'un site industriel émettant du plomb ou dans une zone dans laquelle une enquête environnementale a montré que le sol était pollué par le plomb.
- consommant habituellement une eau contaminée par le plomb.
- maquillés par du khôl ou du surma.
- traités occasionnellement avec des remèdes traditionnels.

La fréquentation de locaux anciens et dégradés est, en France, la principale source d'intoxication des enfants par le plomb. Depuis juillet 1998, la loi impose aux propriétaires vendeurs d'un logement construit avant 1949 et situé dans une zone à risque de fournir aux acheteurs un constat des risques d'exposition au plomb dans le logement. Cette obligation sera étendue aux loueurs, lors de l'établissement des baux, à partir de 2006 [55, 57, 108, 145, 146, 147,148].

b. Organisation et résultats du dépistage :

Le dépistage du saturnisme infantile emploiera, en première intention, la PbS, car les autres indicateurs biologiques ne sont pas assez sensibles ou assez spécifiques pour être utiles. Chez les enfants appartenant à un groupe à risque, le premier dosage devrait être effectué à l'âge de 6 mois. Le classement des enfants, en fonction de la PbS mesurée et les recommandations correspondantes sont indiquées dans le Tableau 7.

Classe	Plombémie µg/l	Interprétation-Recommandation
I	< 100	<ul style="list-style-type: none"> - Absence d'intoxication. - Répéter le dosage tous les ans, jusqu'à l'âge de 3 ans, si l'enfant appartient à un groupe à risque.
IIA	100-149	<ul style="list-style-type: none"> - Répéter le dosage tous les ans, jusqu'à l'âge de 6 ans, si l'enfant appartient a un groupe à risque. - En cas de dépistage, dans une communauté, de plusieurs enfants dont la plombémie dépasse 100µg/l, une recherche de sources de plomb devrait être réalisée.
IIB	150-249	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche des sources de plomb dans l'environnement de l'enfant, recherche une carence martiale, donner des conseils diététiques et d'hygiène aux parents. Si deux dosages consécutifs indiquent une plombémie supérieure à 149µg/l, une enquête environnementale avec des prélèvements, ainsi qu'une décontamination doivent être envisagées. - Répéter les dosages tous les 6 mois jusqu'à 6 ans ; après 2 résultats inférieurs à 150µg/l, le délai entre 2 dosages peut être portes à 1 an.
III	250-449	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmer le résultat en répétant le dosage, puis adresser l'enfant a une structure médicale capable d'évaluer l'intoxication et le cas échéant, de la traiter. - Identifier et éliminer les sources de plomb.
IV	450-699	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmer le résultat en répétant le dosage et adresser l'enfant à une structure médicale capable d'évaluer l'intoxication et le cas échéant, de la traiter. - Le traitement de l'intoxication, ainsi que l'identification et l'élimination des sources de plomb devraient être commences dans les 48 heures qui suivent.
V	> 699	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmer le résultat en répétant le dosage et adresser l'enfant a une structure médicale capable d'évaluer l'intoxication et le cas échéant, de la traiter : c'est une URGENCE médicale. - Le traitement doit être commence sans délai. Parallèlement, les sources de plomb seront identifiées et éliminées.

Tableau 7 : classement des enfants en fonction de la plombémie.

c. Système de surveillance du saturnisme infantile [149]:

En principe, tout médecin prescripteur d'une PbS pour le dépistage, le diagnostic ou le suivi d'une intoxication saturnine chez un enfant doit accompagner sa demande d'une fiche d'information standardisée (téléchargeable à l'adresse suivante : [http : //www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)), dûment remplie. Un double de cette fiche est transmis par le laboratoire qui fait le dosage et avec les résultats de ce dernier, au centre antipoison régional qui en assure l'exploitation statistique. Périodiquement, il est procédé à un regroupement des données régionales anonymisées pour permettre un bilan national, effectué par InVS.

d. Déclaration obligatoire [149]:

Par ailleurs, le saturnisme infantile est une maladie à déclaration obligatoire. Les praticiens et les médecins biologistes doivent déclarer tout nouveau cas d'enfant dont la PbS est au moins égale à 100µg/l, au médecin inspecteur de santé publique de DDASS. Cette déclaration se fait en deux temps :

- un signalement, sans délai, qui permet aux services de la DDASS de mettre en œuvre, au plus vite, les mesures correctives nécessaires.
- une notification anonyme au moyen d'une fiche ad hoc, identique à celle utilisée par le système de surveillance du saturnisme infantile.

13.2 Diagnostic :

Tous les enfants dont la PbS est au moins égale à 250µg/l, doivent bénéficier d'une évaluation de leur intoxication en milieu spécialisé. Le bilan comporte :

- un interrogatoire de l'entourage et, si c'est possible, de l'enfant, à la recherche de sources de plomb, d'un pica, de signes de saturnisme, d'autres cas dans l'entourage, de précédents dosages de la PbS ; les habitudes alimentaires de l'enfant sont également notées.
- un examen clinique de l'enfant ; une attention particulière est portée à l'examen neurologique, au langage et au développement psychosocial.
- un hémogramme, un dosage du fer sérique et de la ferritinémie.
- des dosages de la protoporphyrine érythrocytaire et de la PbS.
- un cliché de l'abdomen sans préparation à la recherche d'opacités intestinales, révélant l'ingestion récente de miettes de peinture au plomb.

D'autres examens complémentaires peuvent être utiles pour dépister et évaluer certains effets toxiques du plomb. Lorsqu'un traitement chélateur est envisagé, il faut au moins disposer d'une créatininémie avant le début du traitement dont l'un des risques théoriques est de faire apparaître ou d'aggraver une insuffisance rénale [63,108].

13.3 Traitement :

Le traitement de l'intoxication saturnine associe une identification et, quand elle est possible, une éradication des sources de plomb, des mesures hygiéno-diététiques et lorsque c'est nécessaire une chélation.

a. Détection et éradication des sources de plomb :

La recherche des sources de plomb ne doit pas se limiter au seul domicile de l'enfant, mais au contraire s'intéresser à tous ses lieux de vie habituelle [147]. Quand les travaux d'éradication des sources de plomb sont eux-mêmes contaminants, ce qui est le cas de figure habituel, les occupants doivent pouvoir être écartés le temps nécessaire à la mise en conformité et leur retour ne sera autorisé qu'après le contrôle de l'efficacité de la décontamination après travaux [147].

b. Mesures hygiéno-diététiques :

Tant qu'il persiste des sources de plomb accessibles dans les locaux fréquentés par des enfants, il faut engager les adultes de leur entourage à mettre en œuvre des mesures préventives telles que : la condamnation de l'accès à des zones de peinture écaillée, le ménage fréquent des sols et des surfaces avec un linge humide, le nettoyage fréquent des mains et des jouets des enfants, la coupe de leurs ongles, l'arrêt de la consommation d'eau ou d'aliments contaminés, etc [147].

L'identification et la correction des éventuelles carences martiale et/ou phosphocalcique, des erreurs diététiques et des insuffisances de l'hygiène domestique sont un autre aspect essentiel du traitement de l'intoxication saturnine. La correction d'une carence martiale ne doit être débutée qu'après la fin d'un traitement par le dimercaprol, quand celui-ci est nécessaire, car les complexes B.A.L. ®-fer sont toxiques. De même, si l'administration de vitamine D est souhaitable, elle ne doit être débutée qu'après quelques jours d'arrêt de l'exposition et la vérification radiologique de l'absence de particules de plomb dans le tube digestif (la vitamine D augmente fortement l'absorption digestive du plomb) [62,147].

c. Traitement chélateur

Les chélateurs utilisables pour le traitement de l'intoxication saturnine sont l'EDTANa₂Ca, le DMSA et le dimercaprol, selon les modalités suivantes [63, 147,150].

Les enfants dont la PbS est supérieure ou égale à 700µg/l doivent bénéficier d'un traitement chélateur en urgence. Le protocole classique associe le dimercaprol (300 mg/m²/j) et l'EDTANa₂Ca (1000mg/m²/j). Le dimercaprol est administré à la dose de 50 mg/m², par voie intramusculaire, toutes les 4 heures. L'EDTANa₂Ca est perfusé en continu dans du soluté glucosé à 5%, à partir de la 4^{ème} heure. Une cure dure 5 jours. Lorsque la PbS initiale est inférieure à 1000µg/l, trois cures séparées par un intervalle libre de 5 à 10 jours sont, d'emblée, nécessaires ; il faut porter le nombre de cures à 5 quand la PbS est d'au moins 1000µg/l ; de même, lorsqu'elle est supérieure à 700µg/l et qu'il existe des signes d'encéphalopathie. En outre, dans ce dernier cas, les posologies seront portées à

450mg/m²/j (75mg/m²/4 h) pour le dimercaprol et à 1500mg/m²/j, pour l'EDTANa₂Ca. Dans tous les cas, une hyperhydratation (3 l/m²/j) est associée à la chélation. Un contrôle quotidien de la créatininémie et une mesure pluri hebdomadaire des créatines phosphokinases (la tolérance locale du dimercaprol est mauvaise) sont souhaitables. Les injections de dimercaprol peuvent être interrompues, après le 3^{ème} jour de traitement, à condition que la PbS soit devenue inférieure à 500µg/l. L'acide dimercaptosuccinique, bien mieux toléré que le dimercaprol, pourrait probablement lui être substitué, mais les données disponibles ne permettent pas d'évaluer l'efficacité et la tolérance de son association à l'EDTANa₂Ca, dans cette indication. Une récente conférence de consensus [147] propose que le DMSA soit cependant systématiquement utilisé au lieu du dimercaprol, lorsque la PbS est inférieure à 1000µg/l. Les enfants dont la PbS est comprise entre 450 et 699µg/l sont classiquement traités par 1000mg/m²/j d'EDTANa₂Ca, en perfusion continue ou en au moins 2 perfusions de 1 heure par jour, dans du soluté glucosé à 5% ; l'administration en deux injections intramusculaires est également possible, mais elle est douloureuse. L'acide dimercaptosuccinique, qui est administrable per os, peut avantageusement être substitué à l'EDTANa₂Ca. Il s'utilise à la dose de 30mg/kg/j, en 3 prises quotidiennes et comme l'EDTANa₂Ca, par cures de 5 jours. Les enfants dont la PbS est compris entre 250 et 449µg/l sont, en principe, traités comme ceux du groupe précédent, si leur épreuve de plomburie provoquée est positive et les autres n'ont pas besoin d'un traitement chélateur. En pratique, l'épreuve de plomburie provoquée étant difficilement réalisable chez les jeunes enfants et étant généralement positive quand la PbS est au moins égale à 350µg/l, on peut proposer de traiter d'emblée tous ceux dont la PbS dépasse 349µg/l, selon le même

protocole que celui indiqué au paragraphe précédent. Tous les enfants traités par des chélateurs doivent bénéficier d'un nouveau bilan de leur intoxication (PbS) 10 à 21 jours après la fin de la chélation, afin de décider de la suite du traitement.

➤ **Dimercaprol [151] :**

Le dimercaprol (dimercapto 2,3-propanol), commercialisé en France sous le nom de BAL® (British Anti-Lewisite), est le plus ancien des chélateurs des métaux utilisés. Ce donneur de thiols est capable de se lier à l'arsenic de la lewisite, un gaz de combat synthétisé pendant la première guerre mondiale. Il a une plus grande affinité que les protéines pour l'arsenic, le mercure ou l'or, et forme avec ces derniers des composés stables, excrétés dans les urines.

▪ **Indications :**

- ✓ Intoxications aiguës par l'arsenic, le mercure, l'or, le zinc, le cuivre, l'antimoine
- ✓ Intoxication saturnine sévère, en association avec l'EDTA calcique

▪ **Contre-indications :**

- ✓ Hypersensibilité au dimercaprol ou à la butacaïne
- ✓ Hypersensibilité à l'arachide
- ✓ Aucune en l'absence d'une épuration extra-rénale

▪ **Précautions d'emploi :**

- ✓ Insuffisance hépatocellulaire grave
- ✓ Grossesse (effet tératogène, l'indication sera posée en fonction de l'analyse bénéfice/risque)
- ✓ Déficit en G6PD (hémolyse)

▪ **Réalisation pratique :**

- ✓ BAL®, ampoules de 2 ml contenant 200 mg de dimercaprol et 1 mg de butacaine
- ✓ Administration intramusculaire stricte (le BAL est une solution huileuse)
- ✓ Test de la sensibilité individuelle ; ne pas dépasser 50 mg lors de la première injection et observer le patient durant les 30 à 40 minutes après l'injection (pic plasmatique de l'antidote) pour la détection des effets indésirables, qui sont fonction des doses
- ✓ Diurèse suffisante avec un pH urinaire supérieur ou égal à 7 pour éviter une insuffisance rénale par dissociation du complexe dimercaprol-métal en milieu acide
- ✓ Posologie : 3 à 5 mg/Kg/injection
 - J1 et J2 : 6 injections/jour
 - J3 : 4 injections/jour
 - J4 à J13 : 2 injections/jour

▪ **Effets indésirables :**

- ✓ Tachycardie, hypertension artérielle, nausées, vomissements, douleurs abdominales, céphalées
- ✓ Douleurs locales au point d'injection IM
- ✓ Sensations de brûlures au visage

➤ **Calcium édétate de sodium (Calcitétracémate disodique ou EDTA calcique) [152] :**

Il était réservé à la chélation du plomb. Son élimination est exclusivement rénale (50% d'une dose administrée est éliminée dans l'heure) et elle expose à une néphrotoxicité, habituellement transitoire, mais qui peut être importante si on ne prend pas certaines précautions. On préfère utiliser actuellement le succimer (Succicaptal®).

▪ **Indications :**

Intoxication saturnine.

▪ **Contre-indications :**

- ✓ Insuffisance rénale, anurie, hypersensibilité au calcium édétate de sodium
- ✓ Précaution d'emploi : perfusion lente (1 heure) en raison des effets irritants et du risque de thrombophlébite

▪ **Réalisation pratique :**

Ampoules de 500 mg/10 mL

- ✓ Plomburie provoquée

Permet d'indiquer le traitement chélateur chez l'adulte en cas de plombémie comprise entre 300 et 750 µg/L.

- Protocole

- Vider la vessie

- Administrer 1 g d'EDTA Na₂ Ca en perfusion IV dans 250mL de soluté glucosé à 5%, à passer en 30 min
 - Collecter les urines pendant 5 h à partir du début de la perfusion et doser les concentrations de plomb et de la créatinine
- Le traitement chélateur est indiqué si plus de 600 µg de plomb sont mesurés dans l'échantillon recueilli en 5 heures

Ce test n'est pas réalisé chez l'enfant où la plombémie est le seul marqueur décisionnel.

✓ Traitement chélateur

- Chez l'adulte

- Perfusion initiale de 1 à 2 g d'EDTA dans 250mL de sérum glucosé isotonique en 4 heures (1 g maximum en cas de fonction rénale altérée)
- Puis, cures de 5 jours à la posologie de 0,5 à 1 g/jour, à répéter après un intervalle de 7 jours

- Chez l'enfant

- L'EDTA est utilisé à la posologie de 1 à 1,5 g par m² et par jour, seul ou en association au BAL en fonction de la plombémie et de la symptomatologie clinique
- Remplissage vasculaire et diurèse suffisante (2mL/Kg/h) préalable. Si après administration du chélateur, la diurèse n'est pas assurée dans les 3 heures, une épuration extra-rénale est recommandée

- Suivi de la zincémie et supplément en sels de zinc recommandés, l'EDTA calcique étant également un chélateur du zinc
- Contrôle de la plombémie (rebond éventuel provenant du plomb squelettique) permettra d'apprécier l'intérêt d'une nouvelle cure après un intervalle de 3 à 7 jours. La plombémie ne devra pas dépasser 500µg/L

▪ **Effets indésirables :**

- ✓ Si perfusion trop rapide : céphalées, vomissements, fièvre, congestion nasale, malaise général, hypotension artérielle
- ✓ Risques allergiques
- ✓ Risque de survenue de nécrose tubulaire rénale

➤ **Succimer = DMSA (acide 2,3-dimercaptosuccinique) [153] :**

Le succimer (DMSA) est commercialisé en France sous le nom de spécialité Succicaptal®.

Chélateur des métaux relativement spécifique, hydrosoluble et actif par voie orale, il augmente l'élimination urinaire des métaux lourds.

Le succimer est un donneur de thiols comme le BAL dont il est un analogue hydrosoluble.

▪ **Indications :**

- ✓ Intoxication par le plomb
- ✓ Intoxication par le mercure

- ✓ Intoxication par l'arsenic
- **Contre-indications :**
 - ✓ Galactosémie congénitale
 - ✓ Syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou déficit en lactase
- **Réalisation pratique :**

Succicaptal®, gélule à 200 mg

 - ✓ Posologie : 10 mg/Kg par prise. Ne pas dépasser 1,8 g/j chez l'adulte
 - ✓ Mode d'administration : 1 prise toutes les 8 heures pendant 5 jours puis, une prise toutes les 12 heures pendant 14 jours
 - ✓ Les doses en fonction du poids de l'enfant sont donc :

Poids en Kg	Dose unitaire en mg
8-15	100
16-23	200
24-34	300
35-44	400
> 45	500

▪ **Effets indésirables :**

- ✓ Nausées, vomissements
- ✓ Diarrhée ou constipation
- ✓ Eruptions cutanéomuqueuses
- ✓ Rhinite et toux
- ✓ Possibilité d'odeur désagréable et de perte d'appétit
- ✓ Vertiges, céphalées, paresthésies
- ✓ Eosinophilie, élévation des transaminases

Le succimer étant éliminé par le rein, la fonction rénale doit être préservée.

d. Suivi

Les enfants qui doivent bénéficier d'un suivi de leur intoxication ou de leur exposition au plomb sont ceux dont la PbS est élevée ($\geq 100\mu\text{g/l}$), ainsi que ceux dont la PbS est normale, mais qui appartiennent à un groupe à risque élevé d'exposition au plomb. L'environnement des enfants pouvant être modifié à tout moment, il est recommandé de rechercher périodiquement une source d'exposition au plomb chez tous les enfants de moins de 6 ans [147,148]. Le seul indicateur biologique utilisable pour la surveillance de l'exposition au plomb est la PbS. Le protocole présenté dans le Tableau 8 tient compte des dernières recommandations de l'ANAES [145,146] sur le saturnisme infantile [147]. Comme les résultats des prélèvements de dépistage, ceux du suivi biologique de l'exposition au plomb doivent être transmis aux systèmes régionaux et nationaux de surveillance du saturnisme infantile pour permettre une évaluation périodique des facteurs pronostiques de l'intoxication et de l'efficacité de sa prise en charge médicosociale.

Plombémie µg/L	Interprétation - Recommandations (d'après Recommandations ANAES 2003)
< 100	Absence d'intoxication Suivi de la plombémie tous les 6 mois à 1 an jusqu'à l'âge de 6 ans si groupe à risque Suppression des sources d'intoxication
100-249	Contrôle de la plombémie tous les 3 à 6 mois Suppression des sources d'intoxication Déclaration obligatoire à l'ARS : enquête environnementale Pas d'indication de chélation Conseils diététiques et d'hygiène aux parents
250-449	Contrôle de la plombémie tous les 3 à 6 mois Bilan hospitalier : évaluation de l'intoxication et discussion d'un traitement chélateur Indication d'un traitement chélateur oral (<u>succimer [DMSA]</u> 1000 mg/m ² /j en 3 prises pendant 5 jours) si : - La plombémie reste élevée malgré des mesures correctives efficaces - Anémie microcytaire résistant au traitement martial Suppression des sources d'intoxication Déclaration obligatoire à l'ARS : enquête environnementale
450-699	Hospitalisation en urgence pour mise en route du traitement : - Traitement par <u>succimer (DMSA)</u> seul (1000 mg/m ² /j en 3 prises orales en cure de 5 jours) - Nécessité de 3 cures (possibilité de traitement à domicile) Suppression des sources d'intoxication Déclaration obligatoire à l'ARS : enquête environnementale
700-999 ou signes neurologiques	Hospitalisation en urgence pour traitement : - Association <u>succimer (DMSA)</u> , 1000 mg/m ² /j pendant 5 jours en 3 prises orales) et <u>EDTA calcique</u> (1500 mg/m ² /j pendant 5 jours en IV avec hyperhydratation) - Nécessité de 5 cures Suppression des sources d'intoxication Déclaration obligatoire à l'ARS : enquête environnementale
> ou égale à 1000 et/ou signes neurologiques	Hospitalisation en urgence pour traitement : Le traitement classique <u>BAL (dimercaprol)</u> / <u>EDTA calcique</u> reste la référence : - BAL : 450 mg/m ² /j en 4 à 6 injections IM jusqu'à l'obtention d'une plombémie inférieure à 700 µg/L - EDTA : 1500 mg/m ² /j en perfusion IV continue sur 5 jours avec hyperhydratation - Plus de 5 cures sont souvent nécessaires Suppression des sources d'intoxication Déclaration obligatoire à l'ARS : enquête environnementale

Tableau 8 : le conduit à tenir selon les résultats de la plombémie chez l'enfant.

14. Surveillance médicale, traitement de l'exposition professionnelle au plomb :

14.1 Surveillance de l'exposition professionnelle au plomb :

Une surveillance médicale particulière des travailleurs exposés doit être assurée si la concentration moyenne (8 h/j) du plomb dans l'air est supérieure à $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ ou si la PbS d'au moins un d'entre eux est supérieure à $200\mu\text{g}/\text{l}$, pour les hommes et $100\mu\text{g}/\text{l}$ pour les femmes. Cette surveillance est clinique et biologique. Réglementairement, avant l'affectation au poste, chaque travailleur doit bénéficier d'un examen clinique, d'un hémogramme, d'une mesure de la créatininémie, de la PbS et de la concentration érythrocytaire de PPZ ou de la concentration d'ALAu. Les modalités de la surveillance médicale ultérieure sont également précisément fixées par des textes réglementaires qui sont récemment devenus inapplicables, lorsque la valeur limite de la PbS a changé. Celle-ci était de $500\mu\text{g}/\text{l}$, jusqu'à la fin de l'année 2005 ; après cette date, elle est de $400\mu\text{g}/\text{l}$ pour les hommes et de $300\mu\text{g}/\text{l}$ pour les femmes. Comme indiqué plus haut, quand la PbS est inférieure à $250\mu\text{g}/\text{l}$, elle est le seul indicateur d'exposition efficient. Au-delà, la PPZ peut utilement lui être associée. L'ALAu n'est pas un paramètre assez sensible, quand la PbS est inférieure à $600\mu\text{g}/\text{l}$; il ne devrait donc plus être utilisé pour la surveillance des travailleurs exposés.

Un dispositif réglementaire complexe organise la prévention technique de l'exposition au plomb, la formation et l'information des travailleurs exposés, les règles d'hygiène individuelles et collectives.

14.2 Traitement :

Le traitement de l'intoxication saturnine professionnelle consiste d'abord à repérer les causes de la contamination et à les éradiquer. Elles sont souvent multiples et complexes, liées à l'hygiène du poste de travail et à celle du travailleur. Quand la source de plomb est la poussière, l'hygiène individuelle joue souvent un rôle majeur.

Un traitement chélateur peut être proposé d'emblée, en même temps que l'éviction du risque, quand la PbS est d'au moins 750µg/l. En deçà, une épreuve de plomburie provoquée est utile pour décider des indications thérapeutiques. Le chélateur de référence est l'EDTANa₂Ca. Il est utilisé en perfusion intraveineuse dans du soluté glucosé à 5% à la dose de 500 ou 1000mg/m²/j, en continu ou en 1 ou 2 perfusions quotidiennes d'au plus 500mg/m² dans 250ml de soluté glucosé isotonique, à administrer en 1 heure. Chaque cure dure 5 jours.

Lorsque la PbS est supérieure à 1 000µg/l, on peut prévoir, d'emblée, 2 ou 3 cures à 10 jours d'intervalle. L'acide dimercaptosuccinique peut avantageusement remplacer l'EDTANa₂Ca. Il s'utilise à la dose de 30mg/kg/j, en 3 prises, également par cures de 5 jours. De 10 à 21 jours après la fin du traitement chélateur, un nouveau bilan biologique doit en évaluer les effets et permettre de décider de l'intérêt de sa poursuite [63].

III. DERIVES ORGANIQUES DU PLOMB :

Le plomb tétraéthyle et le plomb tétraméthyle sont les composés les plus importants de cette série. Ils ont été longtemps employés comme antidétonants dans les carburants. Ils ne le sont plus, en France, depuis janvier 2000 et au Maroc partir de 2014.

1. Toxicocinétique :

Ce sont des liquides très volatils. Ils sont très lipophiles et, comme tels, bien absorbés par voies respiratoire, percutanée et digestive. Ils sont déalkyles en dérivés tri- et disubstitués, au niveau du foie, par des mono-oxygénases à cytochrome P450 et le plomb trialkyle semble être le principal responsable des effets toxiques. Du fait de leur lipophile, tous ces dérivés alkylés du plomb s'accumulent dans le cerveau [61]. Le métabolisme libère du plomb inorganique qui est distribué et éliminé comme indiqué plus haut.

2. Toxicité aiguë :

Une intoxication aiguë par le plomb tétralkyle pourrait faire suite à une inhalation massive, à une contamination cutanée étendue ou à une ingestion. Elle serait responsable d'une encéphalopathie évoluant en deux temps :

- dans les heures suivant l'exposition, apparaissent des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et les premiers signes d'atteinte neurologique centrale : asthénie, céphalées, sensations vertigineuses, anxiété, insomnie ;

- les troubles neurologiques s'aggravent progressivement et apparaissent : un délire, des hallucinations, une agitation, parfois des convulsions ; une hypothermie, une hypotension et une tachycardie sont habituelles ; parfois, des signes liés à la transformation partielle du plomb organique en plomb inorganique sont également notés.

Cette encéphalopathie peut être mortelle ; le pronostic dépend du délai de survenue des manifestations cliniques : plus il est court, plus l'intoxication est sévère. Chez les survivants, le délire hallucinatoire peut persister plusieurs semaines et les séquelles cognitives ne sont pas exceptionnelles [154].

Le traitement de l'intoxication associe une décontamination cutanée et/ou digestive, selon le mode d'exposition au toxique et des mesures symptomatiques.

Les chélateurs ne semblent pas accélérer l'élimination des dérivés alkylés, mais ils augmentent l'excrétion urinaire du plomb inorganique produit par leur métabolisme.

3. Toxicité chronique :

L'exposition répétée au plomb tétra éthyle peut être responsable de troubles mentaux organiques [155]. Les premiers signes de l'atteinte neurologique centrale sont des céphalées, une asthénie, des troubles du sommeil (insomnie, cauchemars), des difficultés mnésiques et de concentration, une irritabilité, une diminution de la libido et des idées dépressives. Dès ce stade, les tests psychométriques peuvent objectiver un déficit cognitif et divers examens complémentaires (électroencéphalogramme, potentiels évoqués, tests vestibulaires...) peuvent être employés pour confirmer l'atteinte neurologique centrale. Si l'exposition est poursuivie, l'atteinte neurologique centrale s'aggrave,

par ailleurs, le plomb tétra éthyle étant partiellement transformé en plomb inorganique, des signes d'intoxication saturnine peuvent apparaître. Le traitement de ces intoxications associe l'arrêt de l'exposition à des mesures symptomatiques. Les chélateurs du plomb augmentent l'excrétion urinaire de la fraction du plomb tétra éthyle transformée en plomb inorganique.

Une étude récente a mis en évidence une liaison entre cancer colorectal et exposition au plomb tétraéthyle [156].

4. Bio métrologie :

La surveillance bio métrologique des travailleurs exposés au plomb tétra éthyle utilise la plomburie spontanée. C'est un indicateur de l'exposition récente. Elle est toujours inférieure à 50µg/g de créatinine chez les personnes qui ne sont pas exposées. Elle ne devrait pas dépasser 100µg/g de créatinine chez les sujets exposés. Quand elle est de 200µg/l des signes d'encéphalopathie sont généralement présents.

Des travaux récents indiquent que le plomb diéthyle est un bon indicateur de l'exposition au plomb tétra éthyle, mais les données disponibles sont insuffisantes pour proposer une valeur limite [155].

IV. EXPOSITION DE LA POPULATION MAROCAINE AU PLOMB: REVUE DES ETUDES REALISEES AU MAROC

Le plomb, est un métal lourd très dangereux qui peut contaminer les milieux naturels et atteindre l'homme à travers la chaîne alimentaire.

1. Le métal lourd dans l'environnement :

1.1 Utilisation du plomb au Maroc :

Le recensement qui a été fait en 2010 par le département de l'environnement, a démontré que les utilisations de plomb est essentiellement dans les domaines suivants :

- Plomb : Production de plomb de fusion, fabrication des batteries et des feuilles en plomb et production des peintures.

1.2 Evaluation des risques environnementaux et sanitaires liés au plomb :

a. Evaluation de l'exposition aux rejets atmosphériques du plomb des unités de fabrication des batteries de Sidi Bernoussi

Cette étude montre que les rejets de plomb près d'un site industriel constituent un risque sur la santé des populations avoisinantes aux sources de pollution, ce qui pourrait conduire à des plombémies critiques chez les enfants exposés [157].

b. Evaluation du plomb atmosphérique au niveau de Rabat et Salé

En 1996, l'Institut National d'Hygiène a réalisé une évaluation de la pollution atmosphérique due au plomb au niveau de Rabat et Salé. Ces villes sont soumises à deux sources de pollution au plomb: le transport à cause de l'utilisation de

l'essence au plomb et l'activité artisanale des poteries qui utilise des poudres contenant de fortes concentrations en plomb (la galène à 55% en plomb). Les résultats de cette étude montrent que [158]:

- La teneur moyenne annuelle du plomb atmosphérique ($1,12\mu\text{g}/\text{m}^3$) dépasse légèrement la norme de l'OMS ($0,5\mu\text{g}/\text{m}^3$).
- La teneur moyenne la plus élevée ($1,4\mu\text{g}/\text{m}^3$) a été enregistrée au mois de décembre 1996 à la station de l'Oulja, station où sont localisées les activités artisanales de poterie à base de plomb.
- Au niveau de la zone urbaine, les concentrations les plus élevées ont été mesurées pendant les heures de pointes (le trafic automobile est le plus dense).

L'impact de cette pollution sur l'oued Bouregreg est très inquiétant puisque les contaminations en plomb au niveau du sédiment ont un facteur de concentration de 40000 par rapport à l'Oudaya (zone loin de la pollution causée par les potiers), ainsi qu'au niveau des organismes marins, dont les teneurs en plomb sont beaucoup plus élevées que les données de la littérature.

c. Evaluation des teneurs en plomb dans les eaux potables

Réalisée également par l'Institut National d'Hygiène, cette étude a abouti aux résultats suivants :

- Eaux des réseaux de distribution : L'étude a porté sur 3000 prélèvements évaluant la contamination des eaux de réseau par le plomb dans plusieurs villes du Royaume (Casablanca, Tanger, Oujda, Nador, Taza, Agadir). Les taux décelés diffèrent en fonction des villes et de l'ancienneté et la vétusté des locaux.

C'est ainsi pour des villes telles que Nador, Oujda et Taza, les concentrations en plomb sont faibles avec une moyenne de $6,5\mu\text{g/l}$, et un maximum de $30\mu\text{g/l}$ enregistré à la ville de Nador mais plus de 80% des concentrations de ces villes ne dépassent pas les $10\mu\text{g/l}$. Pour d'autres villes telles que Casablanca, Agadir, Tanger, les concentrations en plomb sont assez élevées avec une moyenne de $28\mu\text{g/l}$ et un maximum de $123\mu\text{g/l}$.

- Nappes phréatiques : Les concentrations en plomb dans les nappes phréatiques étudiées dans la majorité des provinces, sont nettement inférieures aux normes marocaines des eaux potables et les valeurs ne dépassent pas généralement les $6\mu\text{g/l}$ pour le plomb. Cependant, quelques nappes aux voisinages des industries (exemple nappe de Mohammedia) présentent des concentrations d'environ $25\mu\text{g/l}$ pour le plomb [159].

d. Impact des sites miniers d'Aouli, Mibladen et Zaida sur les eaux et les sédiments de l'oued Moulouya (Maroc) 2005/2006 :

En vue de déterminer l'impact de la pollution des déchets miniers résultant des anciennes mines, localisées dans la haute Moulouya, sur les composantes eau et sédiments de l'oued Moulouya, une étude physicochimique et une évaluation de la pollution métallique par l'As, Pb, Zn, Cu et Cd, ont été effectuées sur les eaux de surface et les sédiments superficiels de l'oued Moulouya, prélevés en période de pluie et en période sèche.

Ces études ont permis de mettre en relief que l'oued Moulouya qui draine les sites miniers d'Aouli, Mibladen et Zaida est un exemple représentatif du transfert des métaux à partir des sites miniers abandonnés. Les sédiments dans l'oued Moulouya et dans les lacs de carrières au niveau de ces districts miniers constituent le réservoir pour ces polluants [160, 161,162].

e. Estimation de la charge polluante en Pb rejetée dans les 4 points chauds : Tanger, Tétouan, Al Hoceima et Nador dans le cadre du Programme MEDPOL/ MAROC (1999/ 2001)

L'analyse des résultats obtenus à travers les études plomb dans l'eau, des sédiments et des biotes qui ont été réalisées par différentes institutions, coordonnées par la Direction de la Surveillance et de la Prévention des Risques relevant du Ministère de l'Aménagement du Territoire, de l'Eau et de l'Environnement, a démontré qu'au Maroc, les charges polluantes en Pb d'origines terrestres sont faibles, comparées aux données rapportées dans d'autres régions méditerranéennes [163].

f. Évaluation de la contamination par le plomb du sol de la région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaêr

L'évaluation du degré de contamination des sols de Rabat-Salé-Zemmour-Zaêr par le plomb a montré que ces sols ont présenté des teneurs élevées par rapport aux teneurs normales des sols non contaminés. Elles ont dépassé de loin la valeur normale du plomb au niveau des poteries de Rabat [164].

g. Évaluation des teneurs en plomb dans les tagines

Au Maroc, le plomb entre dans la composition à des proportions importantes de certaines poudres, utilisées pour l'émaillage des tagines qui sont des marmites en terre cuite pour la cuisson. Ces poudres (galène PbS) contiennent des teneurs extrêmement élevées de plomb.

L'analyse réalisée par INH de ces poudres, a révélé des teneurs dépassant les 53% en plomb.

En 1994, l'INH a fait une étude sur l'évaluation des teneurs en plomb des tagines et sa migration éventuelle dans les aliments ainsi que la recherche éventuelle d'un moyen pour limiter ou réduire la migration du plomb. Les résultats de cette étude montrent que la migration du plomb au niveau des tagines de fabrication artisanale est très élevée, avec un taux moyen de 176mg/l et un maximum de 640mg/l (Méthode Européenne pour le contrôle de la migration des métaux lourds dans les emballages et les articles de consommation). Ces taux de plomb dépassent largement les normes internationales relatives aux produits céramiques qui sont de 1.5mg/l.

2. Impact de l'exposition de la population au plomb :

➤ Saturnisme chez la population marocaine

Le CAPM a réalisé deux études; la première sur la prévalence du saturnisme chez les habitants de la région de Rabat (Maroc) [165], et dont les résultats sont les suivants:

- Chez un échantillon de 385 donneurs de sang au centre de transfusion de Rabat, la plombémie moyenne était de $86,9 \pm 42,2\mu\text{g/l}$. La plombémie des hommes était de $92,9 \pm 51,7\mu\text{g/l}$, plus élevée que celle des femmes ($80,9 \pm 32,6\mu\text{g/l}$).
- La plombémie des habitants de Rabat et sa région ($93,6 \mu\text{g/l}$) était supérieure à celle des habitants des autres provinces ($78,8\mu\text{g/l}$). Cela peut s'expliquer par l'existence d'une circulation automobile plus dense, par l'existence des canalisations de distribution d'eau en plomb ou par des activités citadines particulières.

De même la plombémie chez les hommes qui ont un emploi était supérieure que chez ceux qui n'en ont pas. Ce constat indique qu'il y a des professions non identifiées par l'enquête, où l'imprégnation saturnine est plus importante.

La plombémie dans les bidonvilles, les zones rurales et la Médina était supérieure à celle constatée dans les quartiers résidentiels urbains.

Ce constat n'est pas particulier au Maroc, la plombémie est d'autant plus élevée que le niveau socio-économique est bas [165].

3. Impact de l'exposition au plomb en milieu professionnel

L'évaluation de l'imprégnation en milieu professionnel par les métaux lourds notamment le plomb, a enregistré les résultats suivants :

- Populations exposées au plomb (cas des industries de plomb et des mines): Les plombémies observées dépassent largement les normes de l'OMS avec un maximum de 600µg/l chez les travailleurs des unités de fonderie; de même pour certaines mines de l'oriental qui ont dépassé les 700µg/l.
- Populations non exposées au plomb: les plombémies chez les populations qui habitent au voisinage des mines de l'oriental (Jerrada) varient de 250 à 980µg/l. Plusieurs personnes de cette population sont des retraités des mines de plomb d'oued El hemeir (Jerrada).
- 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 90µg/l [158].

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 [166].

CHAPITRE 3 : INTOXICATION SATURNINE PROVOQUE PAR USAGE DE KHOL

I. INTRODUCTION :

Une revue exhaustive des effets secondaires et complications oculaires liées à l'usage des produits cosmétiques donnent des informations inexactes quant à la nature des substances entrant dans la composition des khôls : ceux-ci seraient faits d'un mélange d'antimoine et de noir animal (os brûlés ou défenses d'éléphant carbonisées) [15]. De manière étonnante, la galène (PbS, sulfure de plomb), susceptible d'être résorbée et d'avoir des répercussions oculaires et surtout, un impact grave sur la santé, n'est pas mentionnée.

La littérature médicale anglo-saxonne [14, 18, 19, 20,21] fait état, depuis une trentaine d'années de cas d'intoxication saturnine liée à l'application régulière, au niveau de la paupière et de la conjonctive, de khôl à base de PbS. 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 (où le khôl est désigné par le terme surma), en Jordanie, en Arabie, Saoudite en France, dans les pays du Golfe, et les pays du Maghreb.

II. VOIE DE PENETRATION DANS LE CAS D'UTILISATION DU KHOL :

- Voie naso-lacrymale
- Voie digestive après frottement de l'œil par l'enfant
- L'intoxication générale se réalise par la voie gastro intestinale (via le frottement des yeux puis les doigts portés à la bouche)
- Voie materno-fœtale

III. RELATION ENTRE L'UTILISATION DE KHOL ET LA PLOMBEMIE :

De nombreuses observations et études ont établi une corrélation entre l'utilisation de cosmétiques oculaires et des plombémies anormalement élevées [167, 168, 169, 170,171]. Une seule étude a été réalisée en Israël et de hautes teneurs en plomb (de 17 à 80%) ont été mesurées parmi les habitants de certains villages druzes d'Israël [172]. Ces taux élevés étaient observés parmi les utilisateurs réguliers de khôl. Il serait intéressant de connaître les pratiques en vigueur parmi les populations druzes vivant au Liban. L'intoxication générale se réalise par la voie gastro-intestinale (via le frottement des yeux, puis les doigts portés à la bouche). La gravité du saturnisme chez l'enfant résulte de ce que son cerveau est particulièrement vulnérable et que 50% du plomb ingéré est résorbé contre seulement 8 à 10% chez l'adulte [173]. L'étiquetage du flacon et/ou la notice l'accompagnant est souvent incorrect et trompeur : le khôl « makes eyes beautiful and protects eye sight » ou « use to prevent eye disease and vision defects » [174] ou « This is the purest form of surma scientifically ground in different extracts. As there is no addition of any other medications, it does not make the eye water and may be used for children below the age of 8 years » [175].

Il n'y a pas de formule fixe pour définir le contenu de la préparation et la teneur en plomb présente des variations considérables. Selon Mojdehi et Gurtner [176] et Al-Hazaa et al [177]. La majorité des khôls achetés en Inde (respectivement 80% et 100%) contiennent une forte proportion de plomb. Hardy et al [173, 175,178]. Tempèrent toutefois ces résultats, avec des chiffres de l'ordre de 40% dans les Emirats [173], 33% en Egypte [175], 32% au Qatar et 50% au Yémen [178]. En Belgique, suite aux enquêtes réalisées à Bruxelles, il apparaît que la plupart des khôls (en vente libre) contiennent, dans la majorité des cas, des proportions considérables de galène [179].

IV. CAS CLINIQUE D'INTOXICATION AU KHOL RAPPORTE :

➤ Cas clinique 1 :

1. Observation :

Une jeune femme, âgée de 22 ans, d'origine marocaine, en Belgique depuis un an, fut admise en urgence en milieu hospitalier pour des céphalées, des vomissements et des douleurs abdominales à type de crampes apparues depuis une semaine.

L'examen clinique montrait la présence d'un liseré gingival de Burton de couleur brunâtre, évocateur d'une intoxication saturnine. Les examens biologiques confirmèrent le diagnostic, avec une plombémie initiale s'élevant à 490 μ g/dL (226,7 μ mol/L), alors que le taux admis chez les sujets non exposés professionnellement est \leq 11 μ g/dL (5,31 μ mol/L). Les plaintes oculaires étaient absentes et l'examen de l'œil était normal. La patiente appliquait chaque jour autant sur ses paupières qu'au niveau des conjonctives, du khôl acheté au Maroc, dont l'analyse démontra une importante teneur en plomb (73%), témoignant de l'origine de l'intoxication. Le traitement chélateur consista en du DMPS (Unithiol, dimercaptopropane sulfonate de sodium) par voie intraveineuse pendant 5 jours, relayé par du DMSA (Succimer, acide dimercaptosuccinique) par voie orale pendant 15 jours. Après 6 semaines de traitement chélateur, la plombémie s'élevait encore à 49 μ g/dL (22,7 μ mol/L).

2. Discussion :

Les sources de contamination par le plomb sont liées à des activités humaines extrêmement variées : peintures à base de plomb (si leur usage par les professionnels est interdit par la législation, elles demeurent cependant toujours présentes dans les logements vétustes), anciennes canalisations en plomb (encore présentes dans des logements anciens) responsables de saturnisme hydrique, utilisation d'ustensiles de cuisine (théières), métallurgie du plomb et du zinc (fabrication de batteries, récupération de métaux, soudures, décapage de vieilles peintures). Depuis une trentaine d'années, il a été démontré que l'usage prolongé de produits cosmétiques oculaires (appelés différemment selon les cultures : khôl en pays arabes, surma parmi les populations d'origine indo-pakistanaise) peut être responsable d'intoxications saturnines [180].

➤ Cas clinique 2 :

1. Observation :

Une jeune femme, âgée de 33 ans sans antécédent, ayant comme profession la fabrication de khôl. Elle a présenté il y a 10 mois d'installation progressive un déficit distal des 2 membres supérieurs aggravé après 2 mois par atteinte des 2 membres inférieurs, hyperesthésie de contact généralisée, gêne respiratoire, troubles de déglutition et de phonation associés à des douleurs abdominale et constipation. L'évolution a été marquée par la persistance du déficit moteur des 4 membres et l'amélioration des autres signes.

L'examen neurologique a objectivé un syndrome neurogène périphérique moteur des 4 membres asymétrique prédominant sur les extenseurs distaux des membres supérieurs (malade fait les cornes). L'examen général a montré la

présence d'un liseré gingival de Burton. Le bilan biologique a mis en évidence une anémie normochrome microcytaire avec une plombémie à 655µg/L ($N \leq 100$). L'ENMG a objectivé une neuropathie motrice pure de mécanisme axonale. Un traitement par chélateur de plomb est démarré. Par ailleurs, L'examen clinique du reste de la famille est normal, l'EMG ainsi que le dosage de la plombémie chez ces derniers sont en cours.

2. Discussion :

L'intoxication par le plomb peut intéresser divers organes, dont l'atteinte est en fonction des seuils de plombémie atteints. Les principaux organes concernés sont l'abdomen, le cerveau, le rein et les nerfs périphériques. La forme typique de la neuropathie saturnine est une paralysie radiale se manifestant à partir d'une plombémie supérieure à 200µg/L, l'atteinte des membres inférieurs est rarement décrite. Cette observation souligne les dangers potentiels pour la sante de l'utilisation de khôl [181].

➤ Cas clinique 3 :

1. Observation :

Une femme, âgée de 39 ans, sans antécédent particulier, est technicienne de laboratoire depuis 20 ans dans la même unité de recherche. En début de carrière, deux décennies plus tôt, elle a été en contact professionnel avec de l'acétate de plomb pour réaliser des analyses de vin. Il n'y a pas eu d'autre exposition professionnelle à ce métal lourd. Suite à un changement de médecin du travail, une plombémie a été effectuée à la vue de la manipulation ancienne de dérivés de plomb. Les résultats ont démontré une concentration sanguine de 240µg Pb/L en 2009, puis de 280µg Pb/L en 2011. Bien que ces valeurs soient inférieures aux

limites admises chez les travailleurs exposés (300µg/L pour une femme, 400µg/L chez l'homme) [182] et que la patiente soit totalement asymptomatique durant les trois années de surveillance, les plombémies croissantes ont inquiété le médecin du travail. S'en est suivie une recherche d'exposition au plomb dans le cadre professionnel de cette patiente et le dosage sanguin du plomb de tous ses collègues : 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. C'est en prospectant dans l'environnement personnel de la patiente et en éliminant différentes causes possibles (tuyauteries anciennes, stockage alimentaire dans des poteries ou céramiques peintes. . .) que l'hypothèse d'une imprégnation au plomb par un usage à long terme du khôl a été émise. Effectivement, depuis l'âge de 20 ans, cette femme se maquille quotidiennement les yeux avec cette poudre noire, traditionnellement utilisée au Moyen-Orient, en Afrique du Nord et en Asie. Si depuis de nombreuses années elle se fournit au Maroc lors de voyages, le dernier flacon acheté en 2009 provient d'une boutique marseillaise spécialisée en cosmétiques orientaux. Pour confirmer la responsabilité du khôl sur les plombémies anormales, un échantillon de ce cosmétique acheté en France a été analysé par spectrométrie d'absorption atomique. Les résultats ont montré que ce produit contient plus de 80 % de plomb, ainsi que des traces d'arsenic et de mercure, autant de substances interdites dans la composition des cosmétiques en France. Une éviction définitive de ces cosmétiques d'origine nord-africaine a été demandée et la plombémie sera surveillée pour vérifier une baisse progressive des taux de plomb circulant à moyen terme.

2. Discussion :

Lorsqu'un praticien est confronté à des résultats de plombémie élevée à répétition chez des personnes dont l'exposition professionnelle au plomb est bien connue, la prise en charge associe une amélioration des conditions d'exposition, voire en cas de saturnisme avéré une éviction combinée à une chélation [183,184]. Cependant, il existe dans notre environnement plusieurs sources de plomb dont certaines peuvent être inattendues. Il est parfois nécessaire d'effectuer une véritable enquête policière à la recherche de la ou des sources à l'origine de l'imprégnation [184]. Ainsi, plusieurs publications font état de véritables saturnismes lors d'exposition à de la vaisselle [185,186], des jouets, du matériel de pêche ou de chasse [187], des médecines traditionnelles chinoises [188] ou indiennes de type ayurvédique [189]. Les cosmétiques contenant des métaux lourds étant interdits en Europe, cette source de contamination est généralement méconnue par le corps médical français. En France, il est non seulement possible d'être exposé à des métaux lourds en utilisant du khôl acheté à l'étranger, mais que des cosmétiques fabriqués sur d'autres continents peuvent se retrouver à la vente dans la France malgré leur composition majoritairement à base de métaux lourds. Les cliniciens doivent donc connaître cette source non négligeable d'exposition chronique et pouvoir l'évoquer devant toute plombémie élevée inexplicquée [190].

➤ **Cas clinique 4 :**

En 2002, Un médecin rapporte trois cas d'intoxication au plomb chez des enfants âgés de 7 mois, 11 mois et 2 ans et demi, dont deux provenant de la même famille. Les valeurs de plombémie sont respectivement de $1,18\mu\text{mol/L}$, de $1,17\mu\text{mol/L}$ et de $0,54\mu\text{mol/L}$. Après investigation, la principale source d'exposition suspectée pour ces cas s'avère être l'application d'un cosmétique pour les yeux, un produit appelé khôl. Une analyse du contenu de ce produit utilisé sur les enfants est alors demandée. Le khôl en question provient de l'extérieur du Canada. Les deux échantillons analysés révèlent une composition en plomb de 78% et de 92%. Du counseling est alors offert à la famille. L'événement est considéré, à ce moment, comme isolé. À la suite du retrait de l'exposition au produit contaminé, le suivi des enfants démontre une diminution de la plombémie à $0,81\mu\text{mol/L}$ après six mois pour l'enfant de 7 mois et à $0,62\mu\text{mol/L}$ après un mois pour l'enfant de 11 mois. Aucun autre résultat ne fait l'objet d'une déclaration par la suite [191].

➤ **Cas clinique 5 :**

En janvier 2005, un médecin traitant suspecte une intoxication au plomb chez un enfant de deux ans compte tenu des signes cliniques observés (anémie) et de sa connaissance du lien entre le khôl et les intoxications au plomb. Le médecin demande alors une mesure de plombémie pour l'enfant concerné ainsi que pour ses frères et sœurs. Deux résultats de plombémies sont à déclaration obligatoire, soit $0,61\mu\text{mol/L}$ pour l'enfant de 2 ans et $0,86\mu\text{mol/L}$ pour sa sœur (asymptomatique) de 5 ans. Aucun autre facteur de risque potentiel d'intoxication au plomb, tel que l'ingestion de peinture contaminée au plomb ou l'exposition

professionnelle des parents au plomb, n'est alors identifié. Une demande est faite aux parents pour obtenir le khôl utilisé, acquis à l'extérieur du Canada, afin de le faire analyser; mais il s'avère que ceux-ci ne disposent plus du produit concerné. Toutefois, le suivi des enfants, à la suite de l'arrêt de l'utilisation du khôl, démontre un abaissement de la plombémie après un mois à $0,49\mu\text{mol/L}$ pour l'enfant de 2 ans et après cinq mois à $0,79\mu\text{mol/L}$ pour sa sœur de 5 ans. Aucun autre résultat n'est déclaré par la suite [191].

➤ **Cas clinique 6 :**

En octobre 2005, un médecin omnipraticien de Montréal demande une plombémie pour une patiente de 2 ans et demi qui présente une anémie ferriprive et une histoire de comportement pica (Trouble du comportement alimentaire consistant à ingérer des substances non comestibles.). Comme la plombémie de l'enfant s'élève à $1,44\mu\text{mol/L}$, le médecin réfère la famille à l'urgence d'un centre hospitalier pédiatrique afin d'évaluer le risque d'intoxication aiguë chez l'enfant. Le pédiatre appelé en consultation, informé de l'alerte diffusée par Santé Canada en septembre 2005, remarque la présence de khôl sur les yeux de la mère enceinte d'un quatrième enfant de même que sur les trois fillettes l'accompagnant. Après vérification de l'information auprès de Santé Canada, il s'avère que le khôl utilisé par la famille a été acheté au Canada et qu'il est un des produits identifiés comme étant contaminés au plomb. Une plombémie est alors demandée pour les trois jeunes filles ainsi que pour leur mère.

Les résultats de plombémie des trois enfants sont à déclaration obligatoire, soit :

- ✓ 0,64 μ mol/L pour l'enfant de 17 mois, avec khôl, sans comportement pica;
- ✓ 0,66 μ mol/L pour l'enfant de 4 ans, avec khôl, sans comportement pica;
- ✓ 1,2 μ mol/L pour l'enfant de 2 ans et demi, avec khôl, avec comportement pica.

Compte tenu du comportement pica rapporté chez l'un des enfants, l'investigation porte entre autres sur les sources potentielles de plomb dans l'environnement de ce dernier. L'investigation ne permet pas d'identifier clairement une source possible (p. ex. plombémie connue dans le voisinage, présence de plomb au travail ou lors des loisirs du père, utilisation de vaisselle traditionnelle contaminée, utilisation de jouets de provenance extérieure et endommagés, prise de médicaments ayurvédiques (L'Ayurveda est un système de médecine traditionnelle et holistique ayant vu le jour en Inde il y a 3000 ans, qui est considéré comme étant à l'origine de la médecine et de tous les autres systèmes de santé, tant orientaux qu'occidentaux), présence potentielle de peinture intérieure à base de plomb, fréquentation de lieux contaminés), si ce n'est la présence de quelques écailles de peinture sur le balcon avant du logement. Cependant, la mère soutient que l'enfant au comportement pica n'ingère pas d'écailles de peinture, mais plutôt des morceaux de crépi et de ciment se détachant du revêtement des briques de la maison.

Des échantillons des sources soupçonnées sont alors prélevés pour analyse au laboratoire de toxicologie de l'INSPQ. Les résultats obtenus sont les suivants:

- ✓ 180 000 $\mu\text{g/g}$ (18 %) pour le khôl;
- ✓ 3,7 $\mu\text{g/g}$ pour les écailles de peinture du balcon;
- ✓ 16 $\mu\text{g/g}$ pour le ciment d'origine (entre les briques);
- ✓ 5,8 $\mu\text{g/g}$ pour le ciment de réparation (entre les briques).

À la suite de l'arrêt de l'utilisation du khôl par la famille, un suivi est effectué par le pédiatre. En décembre 2005, deux résultats de plombémie sont à déclaration obligatoire, soit 0,66 $\mu\text{mol/L}$ chez l'enfant de 4 ans, sans comportement pica, et 0,89 $\mu\text{mol/L}$ chez celui de 2 ans et demi, après arrêt du comportement pica. Aucun autre résultat n'est déclaré par la suite [191].

V. ARSENAL LEGISLATIF ET POLITIQUE DE PREVENTION :

Non seulement, l'usage du khôl/surma résulte d'une pratique culturelle très ancienne, profondément ancrée parmi de nombreuses populations d'Inde, du Pakistan, du Proche-Orient, mais en outre, la tradition est forte et la pression familiale pour la continuer reste solide. Cette pratique s'est depuis plusieurs décennies exportée vers les pays d'Europe occidentale et les États-Unis, parmi les communautés d'immigrés.

La question qui se pose est celle de la reconnaissance et de la prévention d'un problème de santé publique. Cette source de saturnisme est aujourd'hui reconnue dans les pays anglo-saxons. En revanche, les dangers pour la santé liés à un usage continu de khôl sont largement méconnus en pays francophones. Kassir et al [192]. Omettent ce facteur de risque.

En dépit des réglementations officielles, l'importation de khôls se poursuit. Les mesures législatives se sont avérées inefficaces : l'interdiction de la vente et de l'importation de khôls n'a empêché ni l'une, ni l'autre. La directive 76/768/CEE de la Commission Européenne [193] interdit l'importation des produits cosmétiques contenant des substances toxiques et notamment du plomb.

La législation européenne s'est montrée peu efficace : le khôl continu à être introduit dans différents pays d'Europe occidentale, malgré les interdictions. En Belgique, des dispositions légales visent à interdire la vente de produits de maquillage contenant du khôl [194], mais n'ont pas empêché la survenue d'intoxications saturnines liées à un usage prolongé de cosmétiques oculaires. Une approche plus efficace doit être de nature éducationnelle et ciblée : attirer l'attention et du personnel de santé et de la population à risque sur les dangers des

cosmétiques oculaires à hautes teneurs en plomb. C'est le moyen le plus approprié en vue de changer des habitudes comportementales dommageables, surtout pour le jeune enfant [168, 174, 195,196]. L'attitude idéale serait de rédiger des programmes d'information dans la langue véhiculaire. Les autorités sanitaires de l'état de Californie [197] et du district de Nottingham [174] prônent des campagnes d'information sous formes de vidéos, de brochures distribuées dans les centres de santé. Ces campagnes attirent l'attention surtout des jeunes femmes, sur les risques pour la santé, pour elles-mêmes et leurs enfants, de l'usage de khôls à base de plomb et visent à leur substituer des formulations non toxiques. Ces alternatives non toxiques existent. En Californie, est disponible un cosmétique oculaire dépourvu de plomb [197].

Enfin, une pression doit également être exercée sur les autorités sanitaires des pays grands producteurs : Inde, Pakistan, Arabie Saoudite. Elles doivent être informées des dangers potentiels liés à une utilisation prolongée de khôl, aviser la population de l'existence de formulations dépourvues de plomb et prendre l'initiative d'encourager leur utilisation [198]. À côté de l'intoxication saturnine provoquée par un usage prolongé de khôl à base de PbS, l'ophtalmologiste peut être confronté à deux autres complications : réactions allergiques et infections oculaires. Ces points ont été amplement développés par Kassir [192]. Ces derniers auteurs, comme d'autres, rappellent que des khôls disponibles sur le marché peuvent être contaminés par des diverses souches bactériennes [199]. AFSSAPS recommande d'ailleurs instamment aux professionnels de santé de notifier les effets indésirables rencontrés à la suite de l'utilisation d'un produit cosmétique (formulaire de déclaration téléchargeable à l'adresse suivante : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/3/cosmeto.pdf>).

VI. MOYENS DE PREVENTION ET RECOMMANDATIONS :

1. Moyens de préventions :

Le seul moyen de lutter efficacement contre l'intoxication au plomb reste la prévention primaire c'est à dire la suppression de l'exposition au risque.

- Informer les familles du risque encouru par l'utilisation prolongée du khôl contenant du plomb et sensibilisation de la population.
- Limiter l'utilisation du khôl pour le nouveau-né et les enfants du fait de la facilité d'absorption du plomb.
- L'utilisation du khôl chez les jeunes enfants et chez les femmes enceintes devrait donc être évitée à moins de disposer de la certitude que celui-ci est exempt de plomb.
- Eviter de l'utiliser en cas d'infection des bords libres des paupières de dacryocystite aigüe ou chronique le khôl frelaté peut être combiné au plomb ce qui le rend dangereux à la fois pour l'œil et le rien.
- Évite l'utilisation de même (merwed) par plusieurs personnes, en cas d'infection de l'œil (merwed) passe l'infection d'un œil malade à un autre sain.

2. Recommandations :

Plusieurs recommandations peuvent être appliquées afin de limiter les cas d'intoxications par l'utilisation prolongée du khôl.

- Faire des études analytiques pour connaître les taux de plomb et autres métaux dans le khôl vendu au Maroc.

- Les médecins devraient être sensibilisés au problème de l'intoxication chronique au plomb chez les jeunes enfants qui demeure une cause évitable de troubles cognitifs potentiellement importants.
- Réguler ou contrôler l'importation de khôl non étiqueté ou dont la composition est non connue.
- Mettre des règles d'informations et de publicité pour le grand public. L'étiquetage du flacon et/ou la notice l'accompagnant est souvent incorrect et trompeur : le khôl « makes eyes beautiful and protects eye sight » ou « use to prevent eye disease and vision defects » ou « This is the purest form of surma scientifically ground in different extracts. As there is no addition of any other medications, it does not make the eye water and may be used for children below the age of 8 years » « sans plomb » « free from lead » « خالي من الرصاص ».



Image 12: Les étiquetages des flacons du khôl

- ✓ Renforcement de la législation et du contrôle: la directive 76/768/CEE de la Commission Européenne interdit l'importation des produits cosmétiques contenant des substances toxiques et notamment du plomb.
- ✓ Inspection des lieux de vente de khôl.
- ✓ Bannir le khôl dont on ne connaît pas l'origine.
- ✓ Réaliser des études et des enquêtes locales pour connaître exactement les différents khôls qui circulent leurs origines et leur composition.

CHAPITRE 4 : PROPOSITION D'UNE METHODE D'ANALYSE DU PLOMB DANS LE KHOL.

I. ANALYSE CHIMIQUE :

1. Introduction :

Le principal défi est de passer d'un composé solide à un liquide pour pouvoir l'analyser par suite. Le moyen le plus efficace reste le traitement acide. La calcination entraîne la perte des éléments les plus volatils tels le mercure, l'arsenic et le plomb. Le fonctionnement de ce genre de traitement est simple : l'échantillon est chauffé en présence d'un acide fort ce qui permet la destruction de toute matière organique.

2. Echantillons et réactifs :

- ✓ Solution étalon de plomb (1000PMM)
- ✓ Acide nitrique exempt de métaux lourds
- ✓ Acide chlorhydrique exempt de métaux lourds
- ✓ Acide sulfurique exempt de métaux lourds
- ✓ Nitrate de magnésium R à 10g/l (modification de matrice)
- ✓ Solution de dihydrogénophosphate d'ammonium R $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ à 10% (modification de matrice)
- ✓ eau déminéralisée

3. méthode n°1 : minéralisation par micro-onde et dosage par SAA électrothermique

3.1 Appareillage :

L'appareillage typique comporte [200] :

- des fioles à minéralisation en polytétrafluoroéthylène d'un volume d'environ 120ml à fermeture hermétique pourvue d'une soupape pour régler la pression à l'intérieur du récipient et d'un tube en polytétrafluoroéthylène pour laisser s'échapper le gaz.
- Un four à micro-ondes à une fréquence du magnétron de 2450MHz avec un système pour sélectionner des accroissements de la puissance de 1 pour cent de 0 à 630 +/-70W, un ordinateur programmable, une chambre de minéralisation dont les parois sont recouvertes de polytétrafluoroéthylène et pourvues d'un système à plan tournant, d'un ventilateur à vitesse réglable et d'un tube pour la décharge de gaz.
- Un spectromètre d'absorption atomique équipé de lampes à cathode creuse comme source de radiation, d'une lampe au deutérium comme correcteur de fond ; le système est muni d'un four de graphite comme dispositif d'atomisations.

3.2 Mode opératoire [200]:

Lavez toute la verrerie et l'appareillage de laboratoire avant usage avec une solution d'acide nitrique R à 10g/l.

Solution à examiner: dans une fiole à minéralisation introduisez la prise d'essai prescrite de substance à examiner (environ 0.50g de poudre de khôl pulvérisée).

Ajoutez 6ml d'acide nitrique exempt de métaux lourds R et 4 ml d'acide chlorhydrique exempt de métaux lourds R. Fermez la fiole hermétiquement.

Placez les fioles à minéralisation dans un four à micro-ondes. Effectuez la minéralisation en 3 étapes ; selon le programme suivant prévu pour 7 fioles contenant chacune la solution à examiner : 80 pour cent de puissance pendant 15 min ; 100 pour cent de puissance pendant 5 min ; 80 pour cent de puissance pendant 20min.

A la fin du cycle ; laissez refroidir les fioles à l'air ; puis ajoutez à chaque fiole 4ml d'acide sulfurique exempt de métaux lourds R, répétez le programme de minéralisation. Après refroidissement à l'air ; ouvrez chaque fiole et versez la solution limpide et incolore obtenue dans un ballon jauge de 50ml. Rincez chaque fiole avec 2 fois 15ml d'eau R et versez les liquide de rinçage dans le ballon jauge. Ajoutez 1.0ml d'une solution de nitrate de magnésium R à 10g/l et 1.0ml d'une solution de dihydrogénophosphate d'ammonium R à 100g/l et complétez à 50.0ml avec de l'eau R.

Solution à blanc : mélangez 6 ml d'acide nitrique exempt de métaux lourds R et 4 ml d'acide chlorhydrique exempt de métaux lourds R dans une fiole à digestion. Effectuez la minéralisation de la même manière que pour la préparation de la solution à examiner.

Déterminez la teneur en plomb par la méthode des ajouts doses en utilisant des solutions de référence de l'élément à doser et en réglant l'appareil selon les paramètres instrumentaux indiqués dans le tableau 9.

La valeur de l'absorbance de la solution à blanc est automatiquement soustraite à la valeur obtenue avec la solution à examiner.

Paramètres SAA électrothermique	Valeur pour analyse du Pb
Longueur d'onde nm	283.5
Bande passante nm	0.5
Courant de lampe mA	5
Température de calcination °C	800
Température d'atomisation °C	2200
Correcteur du fond	Non
Débit d'azote L/min	3

Tableau 9: les valeurs pour analyse du Pb selon les paramètres SAA électrothermique

3.3 Méthode des ajouts dosés [201] :

Dans au moins 3 fioles jaugées identiques, introduisez des volumes égaux de la solution de la substance à examiner (solution à examiner) préparée comme prescrit.

Ajoutez à toutes les fioles, sauf une , des volumes croissants d'une solution de référence de concentration connue en élément à doser , de façon à obtenir une série de solution contenant des quantités progressivement croissantes de l'élément (0.25-4.0 PPM) et choisies de manière à obtenir des réponses situées dans la partie linéaire de la courbe , si possible . Complétez au trait de jauge avec le solvant.

Introduisez, à au moins 3 reprises, chacune des solutions dans le dispositif d'analyse avec le même nombre de répliques pour chaque solution, de façon à obtenir une lecture stable.

Calculez l'équation de régression linéaire du graphique en utilisant la méthode des moindres cares et résolvez-la de façon à obtenir la concentration de l'élément à doser dans la solution à examiner.

4. Méthode n°2 : analyse du plomb acido-soluble par SAA de flamme

L'analyse du plomb acido-soluble est une méthode qui consiste à stimuler la solubilisation du plomb dans l'estomac.

Les résultats sont exprimés en milligrammes par gramme (mg/g)

La préparation de l'échantillon est réalisée sous hotte aspirante. Il est nécessaire d'utiliser des gants à usage unique pour toute manipulation.

4.1 Prélèvement d'échantillons :

Le prélèvement est réalisé sur un khôl d'aspect homogène. On évitera le prélèvement d'autre ingrédient (impuretés, bois etc.) qui risque d'avoir pour effet de diluer la concentration en plomb de l'échantillon.

L'échantillon (300 à 500mg) est débarrassé des corps étrangers, puis broyé dans un mortier. Il est homogénéisé, puis passé au tamis de 0.5mm pour analyse.

On utilise des flacons en plastique : PE, PFA, FEP. Ces flacons doivent être préalablement lavés à l'acide nitrique.

4.2 Extraction du plomb acido-soluble.

➤ Cas 1 :

Une prise d'essai de 100 à 200 mg de l'échantillon tamisé est mise dans un flacon en matériau exempt de plomb de 150ml puis l'on ajoute 25 ml de solution d'acide chlorhydrique à 0.07 mol/l.

Le tout est mis au bain -marie à 37°C pendant une heure.

Après repos et décantation (15min), on filtre sur filtre papier et une quantité suffisante du filtrat est récupérée dans un tube à usage unique permettant le dosage.

➤ Cas 2 : four

Un échantillon de 0.2g placé dans un récipient en téflon réagit avec 4 ml d'acide nitrique concentré ; laisse à température ambiante pendant 4h puis place dans le four pendant la nuit à 85°C. Après digestion, on laisse l'échantillon refroidir à température ambiante.

En outre, après l'ajout de 1ml de 30 % de peroxyde d'hydrogène, les solutions d'échantillons sont chauffées à 85°C pendant une heure. Le surnageant clair est transféré dans des tubes en polypropylène et dilué à 10ml avec de l'eau déminéralisée.

La teneur en métal est exprimée en partie par million en poids humide PPM [202].

4.3 Dosage : SAA par atomisation dans la flamme :

Les échantillons sont nébulisés, le solvant de choix pour la préparation des solutions à examiner et des solutions de référence est de l'eau acidifiée. Il est toutefois possible d'utiliser aussi des solvants organiques en prenant les précautions nécessaires pour que le solvant n'affecte pas la stabilité de la flamme.

Pour les dosages, la gamme d'étalonnage optimale va de 0.7 fois à 1.30 fois la teneur présumée en élément à doser.

Introduire chacune des solutions dans le dispositif d'analyse avec le même nombre de répliques pour chaque solution, de façon à obtenir une lecture stable.

On trace la courbe d'étalonnage à partir de la moyenne des lectures obtenues avec les solutions de référence, en représentant les moyennes en fonction de la concentration, et déterminez la concentration de l'élément dans la solution à examiner à l'aide de la courbe obtenue [201].



Partie pratique

I. INTRODUCTION :

Objectif de ce travail est la réalisation d'une enquête sur l'utilisation du khôl par la population. Il s'intéresse au dépistage de l'imprégnation au plomb chez cette dernière, et qui va nous permet de répondre aux questions suivantes :

- ✓ Quelle est la population la plus concernée ?
- ✓ Quel est la fréquence d'utilisation du khôl ?
- ✓ Les différents types de khôl utilisés et leurs origines ?
- ✓ Quelles sont les raisons de cette utilisation ?
- ✓ Quels sont les problèmes liés à cette utilisation ?

II. MATERIEL ET METHODE :

1. Type de l'étude :

C'est une enquête s'étalant sur une période de 02 mois chez la population utilisatrices de khôl dans différentes villes du Maroc.

2. Lieu de l'étude :

Les villes	Les nombres des personnes enquêtées
Rabat	22
Salé	13
Meknès	2
Kenitra	1
Larache	4
Agadir	2
Marrakech	2
Berkane	1
Fès	2
Safi	1

Tableau10 : les nombres des personnes enquête dans différents villes du Maroc

3. Population de l'étude :

La population de l'étude est représentée par des femmes utilisatrices du khôl pour des raisons cosmétiques ou autres.

4. Recueil des données : fiche d'exploitation.

Dans le cadre du dépistage des problèmes liés à l'utilisation du khôl chez des personnes, plusieurs déplacements et enquêtes sur terrain ont été entrepris. Le recueil des données chez les différentes femmes utilisatrices du khôl a été réalisé selon une fiche d'exploitation établie et remplie grâce aux informations recueillies par un interrogatoire destiné à cette population.

A. Sexe:

B. Âge :

C. Niveau d'étude :

D. Ville :

E. Date d'enquête :

1. Connaissez-vous le khôl ? : Oui Non

2. Utilisez-vous le khôl ? Oui Non

Si oui ; quel est votre rythme d'utilisation ? : Journalier Hebdomadaire Rarement

Si oui, connaissez-vous la composition de votre khôl ? : Oui Non

3. Quelle source de khôl utilisez-vous ? : Commerciale Artisanale Autres

Si commerciale, quel est son nom vernaculaire ? :

Si artisanale, quelle est sa formule ? :

4. Quelle est la ville ou le pays où vous procurez votre khôl ?

5. Raisons d'utilisations ? : Cosmétique Médicinale Autres.....

6. Connaissez-vous la présence du Pb dans le khôl ? : Oui Non

7. Avez-vous déjà eu des problèmes en relation avec l'utilisateur de khôl ? : Oui Non

Si oui, quels sont ces problèmes ? :

8. Utilisez-vous le khôl pour vos enfants le cas échéant ? : Oui Non

III. RESULTATS :

1. Paramètre sociodémographiques :

1.1 Nombre de personnes :

Le nombre de personne établi dans cette enquête est 50 personnes.

1.2 Sexe du patient :

Le sexe féminin était la population concernées dans notre enquête.

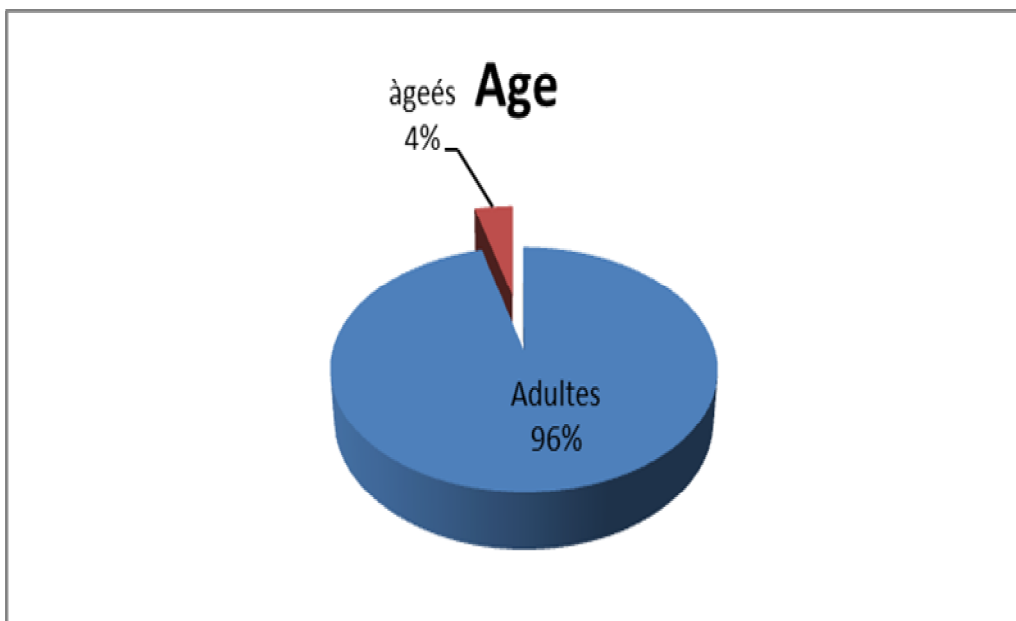


1.3 Age:

L'Age de nos patients d'étude était reparti en fonction de la classification établie par OMS et qui distingue 2 tranches d'âge :

- ✓ Adultes : âge entre 19 et 74 ans
- ✓ Personnes âgées : âge ≥ 75 ans

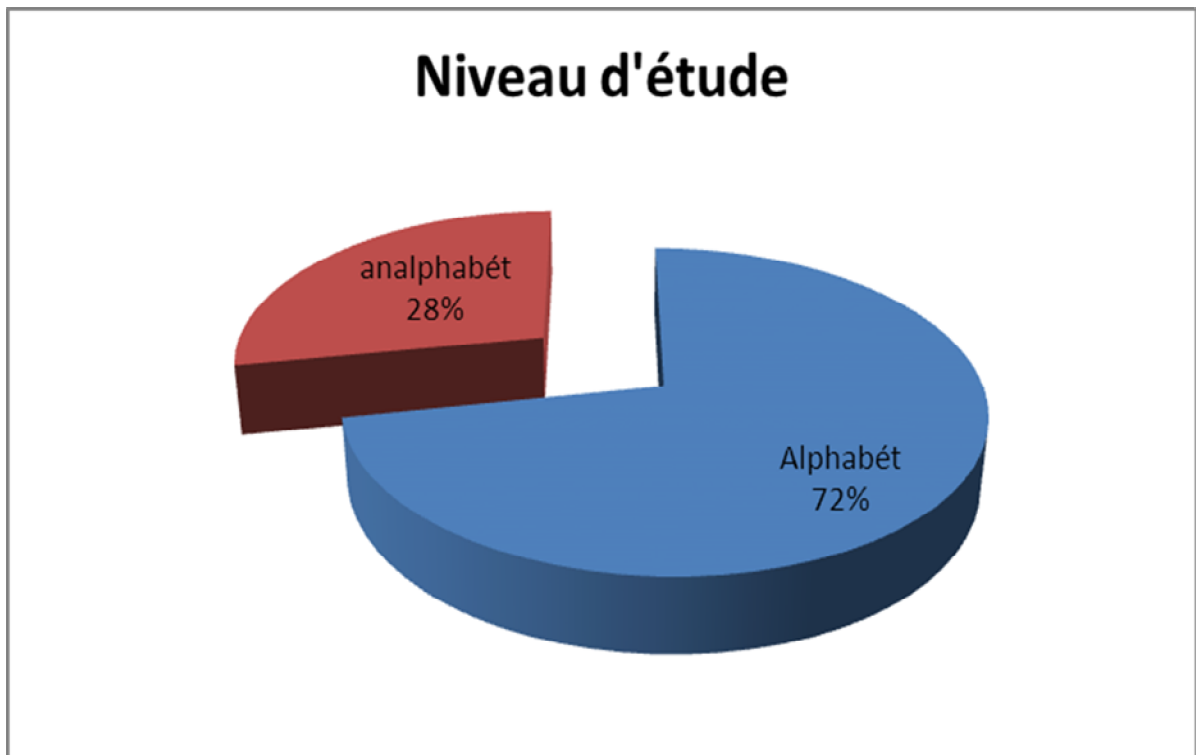
D'après notre enquête les adultes représente les personnes les plus utilisateurs du khôl 96% par rapport aux personnes âgées qui représente juste 4%.



1.4 Niveau intellectuel :

Le niveau intellectuel était apprécié en fonction du niveau d'étude :

- ✓ 28% étaient des analphabètes
- ✓ 72% étaient des alphabètes



2. Dépistages des problèmes en relation avec l'utilisation de khôl :

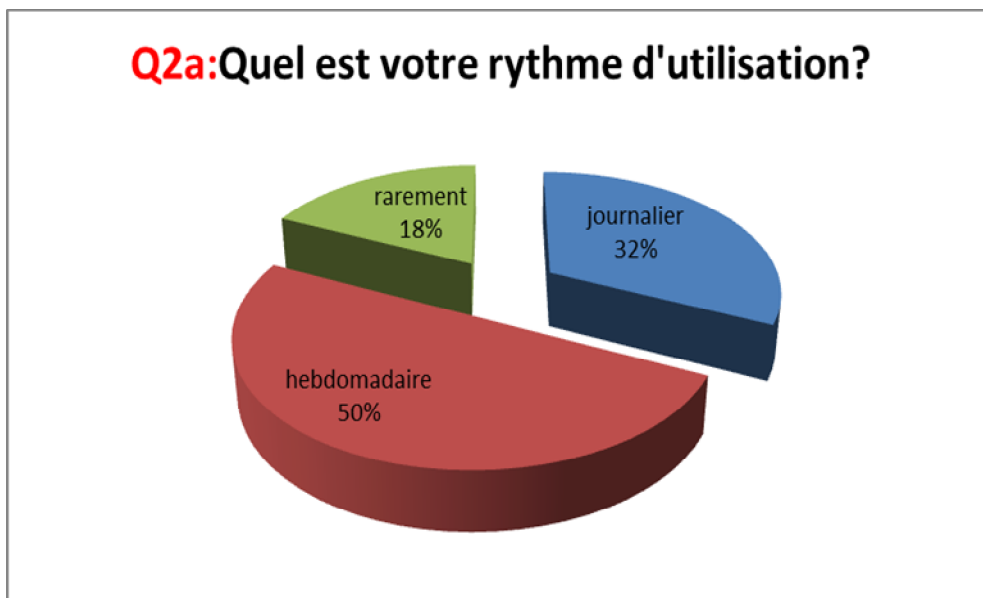
Dans le cadre du dépistage des problèmes chez l'utilisateur de khôl nous avons réalisé une enquête sur la connaissance de khôl, le rythme d'utilisation, la source de khôl, sa composition, la raison de l'utilisation et les problèmes en relation avec l'utilisation.

✚ Q1et Q2 : Toutes les femmes concernées par notre enquête connaisse et utiliser le khôl.



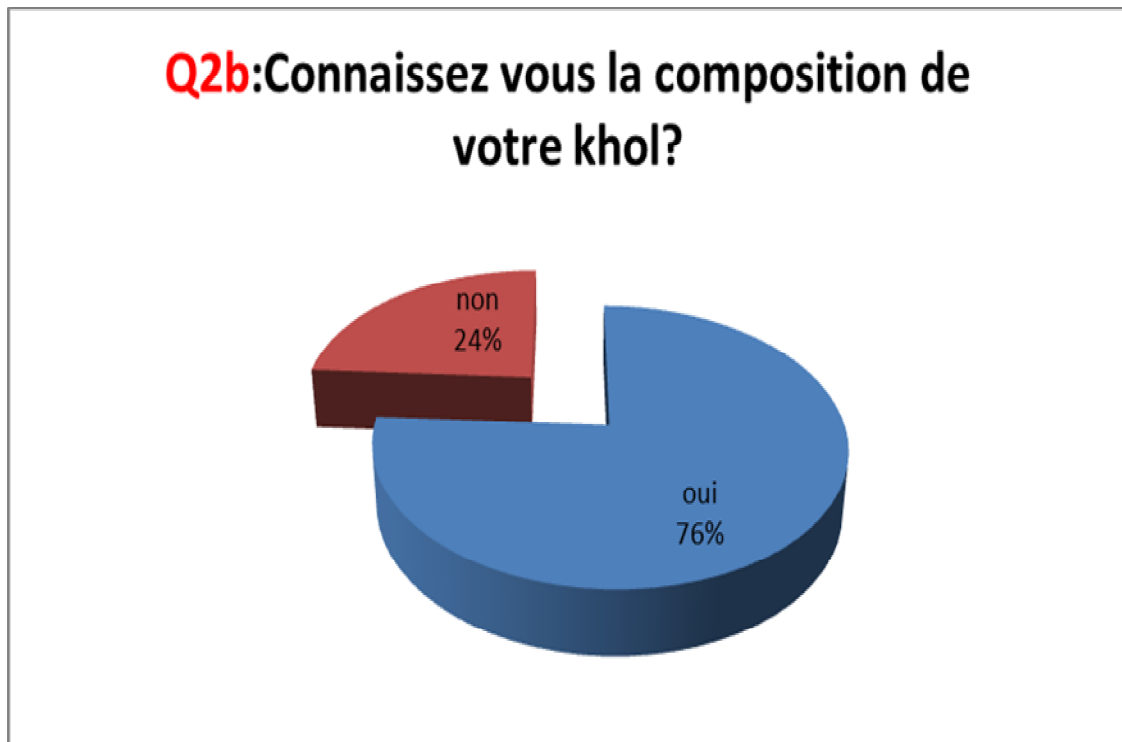
🚩 Q2a :

- ✓ 50% des femmes enquêtés ont un rythme d'utilisation hebdomadaire.
- ✓ 32% des femmes enquêtés ont un rythme d'utilisation journalière.
- ✓ 18% des femmes enquêtés ont un rythme d'utilisation rare.



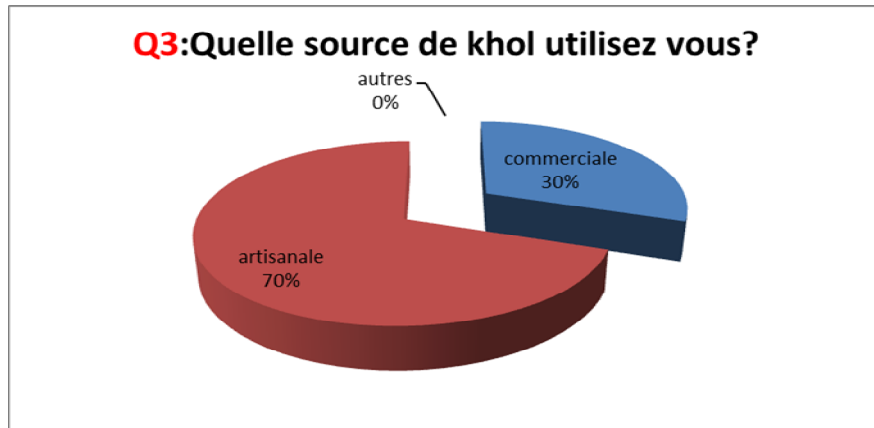
Q2b :

- ✓ 24% des femmes utilisent le khôl ne connaisse pas sa composition.
- ✓ 76% des femmes enquêtés connaisse la composition de khôl.



Q3 :

- ✓ 70% des femmes utilisent le khôl artisanal.
- ✓ 30% des femmes utilisent le khôl commercial.



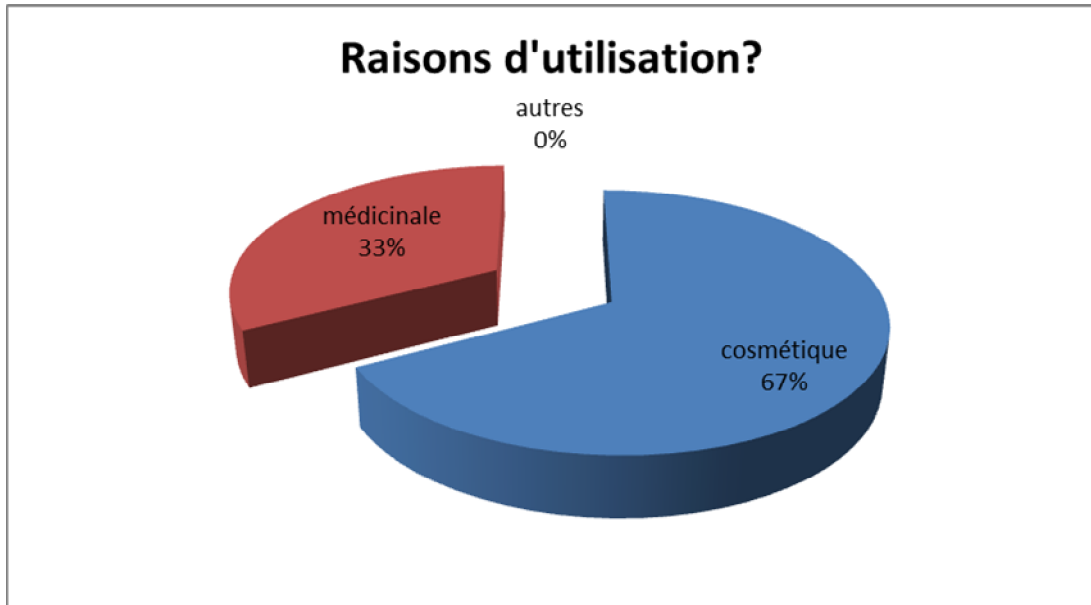
Q4 :

Les pays	Les villes
Maroc	Safi, Sahara, Taliouin, Tiznit, Figuig, Fès, Aklime, Larache, Agadir, Meknès, Marrakech, Sale, Séfrou, Taounat, Chichewa, Ben khirane, El kelaa sraghna, Al Haouz, Chaouia, Rabat.
Arabie Saudia	
Inde	
France	
Algérie	

Tableau11 : les différents pays et les villes marocaines où les femmes procurent le khôl

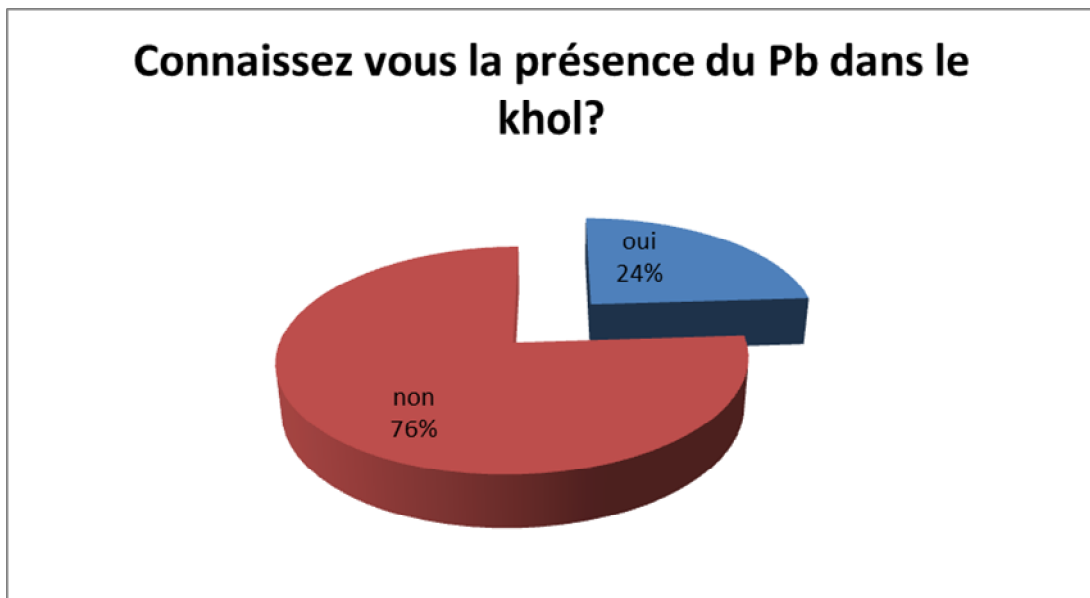
Q5 :

- ✚ 67% des femmes utilisent le khôl pour des raisons cosmétiques.
- ✚ 33% des femmes utilisent le khôl pour des raisons médicales.



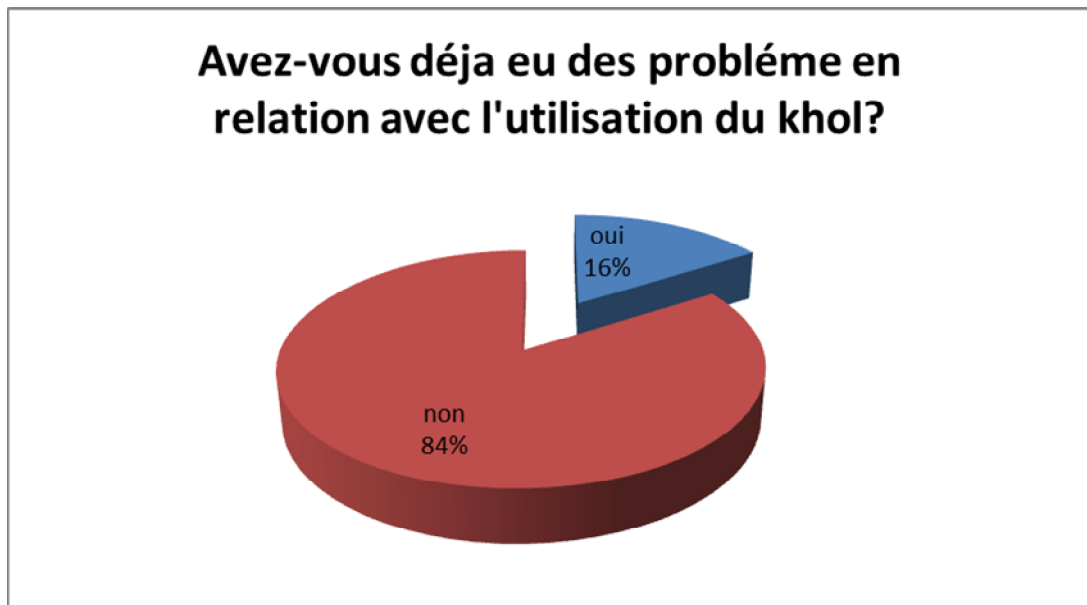
Q6 :

- 76% des femmes ne connaissent pas la présence de plomb dans le khôl.
- 24% des femmes connaissent bien que le plomb est inclut dans la composition de khôl.



Q7 :

- ✚ 84% des femmes utilisent le khôl sans aucun problème oculaire ou autre
- ✚ 16% des femmes ont des problèmes avec l'utilisation de khôl exemple :
 - ✓ Yeux rouges avec des larmes.
 - ✓ Allergie et des yeux rouges piquants toute la journée.
 - ✓ Yeux secs plus allergies.
 - ✓ Troubles de vision et de larmoiement.
 - ✓ Irritation des yeux.
 - ✓ Douleurs aux niveaux des yeux.



Q8 :

- ✚ 64% des femmes enquêtés n'utilisent pas le khôl pour leurs enfants.
- ✚ 36% des femmes utilisent le khôl pour leurs enfants pour des raisons médicales : antiseptique pour le nombril du nouveau-né, protection des yeux contre les infections oculaires et cosmétiques.



IV. DISCUSSION :

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 alarmé 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 fil 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 1^{ère} étude, réalisée par le 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) [203].

- ✓ Une 2^{ème} 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 PE et 99 appartenant à un douar témoin qui n'utilise pas les eaux usées PNE. Les valeurs du plomb sanguin ont varié des valeurs entre 15.7 et 139.2 µg/l chez la PE vis de valeurs entre 15.3 et 146 µg/l chez la PNE [204].

- ✓ Une 3^{ème} 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 [166].

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 l'utilisation 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.

1. La population la plus concernée:

Le saturnisme est une pathologie connue chez les deux sexes (hommes, femme) et toucher toutes les tranches d'âge, dans notre études les adultes 96% de sexe féminin marocaines ont les plus concerne dans le cadres de leurs utilisation pour des raisons fréquemment cosmétiques 67% et médicinales 33% qui augmente leurs fréquence d'exposition à l'intoxication au plomb. Et que 36% de ces femmes utilisent le khôl pour leurs enfants qui potentialisent la gravité du fait de leur grande sensibilité essentiellement de leurs systèmes nerveux aux effets toxique du plomb.

Plusieurs études ont été établies chez les enfants utilisateurs de khôl :

- ✓ Une étude transversale parmi 400 enfants Pakistanais de 36 à 60 mois a révélé une plombémie moyenne plus élevée chez les enfants exposés 155 μ g/l (c'est-à-dire utilisant au moins 2 fois/semaine du surma), par rapport à celle retrouvée chez les enfants non exposés 127 μ g/l [205].
- ✓ Une autre étude menée en Californie parmi des enfants d'origine Indopakistanaise entre 1991 et 1994 à montrer que la plombémie moyenne des utilisateurs de cosmétiques pour les yeux était significativement plus élevée 129 μ g/l que celle des non utilisateurs 43 μ g/l [206].

- ✓ En Israël, chez 54 enfants de 6 à 16 mois, la plombémie était significativement plus élevée chez les enfants ayant utilisé du khôl $112\mu\text{g/l}$ que chez ceux n'en ayant pas utilisé $43\mu\text{g/l}$. Parmi les enfants non directement exposés au khôl, les plombémies étaient significativement plus élevées chez les enfants dont les mères utilisaient du khôl $52\mu\text{g/l}$ par rapport à celles n'en utilisaient pas $28\mu\text{g/l}$. L'analyse par régression avait révélé que le khôl restait un facteur associé à une plombémie élevée chez ces enfants [207].

2. La fréquence et les raisons d'utilisation du khôl :

La moitié des femmes enquêtées utilisent le khôl avec un rythme d'utilisation hebdomadaire par rapport à 32% des femmes qui l'utilise est d'une façon journaliers, et 18% à rythme rare pour des raisons médicinales 33% :

- ✚ Antiseptique : ses composantes lui donnent des propriétés de collyre, et nettoient la carotide de l'œil.
- ✚ Médicament préventif et curatif pour les ophtalmies banales (conjonctivite, trachome, ophtalmie du nouveau-né)
- ✚ Antiseptique pour le nombril du nouveau-né.
- ✚ Utilisé dans le cadre d'un syndrome sec oculaire minime pour susciter la sécrétion des larmes.

Et 67% pour des raisons cosmétiques :

- ✚ Le khôl est largement utilisé par la femme, comme symbole de beauté et de féminité (cosmétique oculaire).

3. Les différents types de khôl utilisés et leurs origines :

Les femmes enquêtées procurent leurs khôls dans différentes villes marocaines et autres pays. Les sources artisanales représentent 70% et commerciales 30%.

Le nom commercial	Origine
Al sherifain	Inde
L'Oréal	France
Oriflamme the one	Sweden
Al Hachimi	Arabie Saoudite
Fashion make up	France

Le tableau12 : les noms cosmétiqués de khôl utilisé et leurs origines

Les villes	Les formules des préparations
Sahara	La galène, noyau datte, olive, poivre, clous de girofle, dafla (<i>laurier rose</i>), charbon végétale.
Taliouine, Tiznit	La galène, poivre, noyau datte, olive, huile d'olive.
Figuig	La galène, poivre, noyau datte, olive, huile d'olive.
Asfi	La galène, huile d'olive, noyau datte, olive, poivre, Sargina (<i>corrigiola telephiifolia</i>), le cade (<i>Juniperus oxycedrus</i>).
Fès	La galène, noyau datte, olive, poivre, nila fassiya (<i>Indigotine</i>).
Aklim	La galène, noyau datte, olive, clous de girofle.
Larache	La galène, noyau datte, olive, charbon végétale.
Agadir	La galène, noyau datte, olive, clou de girofle, huile d'olive, Hdida El Hamra (cuivre brûlé).
Meknès	La galène, noyau datte, olive, poivre noire.
Marrakech	La galène, noyau datte, olive, poivre, Hdida El Hamra, nila fassiya.
Sale	La galène, noyau datte, olive, clou de girofle.
Rabat	La galène, noyau datte, olive, clous de girofle, poivre, Hagus.
Séfrou, Taounate	La galène, noyau datte, olive, poivre.
Chichewa	La galène, noyau datte, huile d'olive, dafla, le poivre.
Ben khirane	La galène, noyau datte, olive, poivre, clous de girofle, nila fassiya.
El kelaa sraghna	La galène, noyau, olive, ail, poivre, clous de girofle, Hdida El Hamra.
Al Haouz	La galène, noyau datte, olive, defla, poivre, Hdida El Hamra, huile d'olive.
Chaouia	La galène, poivre, noyau datte, olive, nila fassiya, Hdida El Hamra.

Le tableau13 : les formules utilisées pour la préparation de khôl artisanale selon leur origine

D'après le premier tableau les femmes qui utilisent le khôl commercial elles le procurent dans différents pays. L'étiquetage des flacons ou les notices l'accompagnant est souvent incorrect, et trompeur. Le khôl peut contenir du plomb dans sa composition.

Dans le deuxième tableau toutes les formules des préparations de khôl artisanal utilisé par les femmes enquêtées contiennent la galène comme un composant essentiel. La galène est essentiellement source de plomb inorganique.

4. Les problèmes liés à cette utilisation :

Nous avons remarqué dans cette étude que même si 72% des femmes enquêtées sont des alphabètes une grande majorité des femmes 76% ne savent pas que le Pb est inclus dans les produits utilisés pour la préparation de khôl. Cette méconnaissance explique le pourcentage 24% des femmes ayant des problèmes en relation avec khôl telle que :

- ✓ Yeux rouges avec des larmes.
- ✓ Allergie et des yeux rouges piquants toute la journée.
- ✓ Yeux secs plus allergies.
- ✓ Troubles de vision et de larmoiement.
- ✓ Irritation des yeux.
- ✓ Douleurs aux niveaux des yeux.

En plus de risque de saturnisme :

- ✚ Certaines produits utilisés dans la formulation de khôls artisanal peuvent se révèle actif ou dangereux pour l'œil. Exemple : plantes médicinales (Sargina (*corrigiola telephiifolia*), le cade (*Juniperus oxycedrus*), dafla (*laurier rose*)).
- ✚ Toutes les préparations artisanale ou commerciale de khôl ne respectent pas les critères de qualité des préparations ophtalmiques :
 - ✓ Le volume instille
 - ✓ pH
 - ✓ isotonie
 - ✓ viscosité
 - ✓ taille des particules
 - ✓ stérilité

V. CONCLUSION :

Cette enquête menée sur l'utilisation du khôl par la population, a permis de répondre à nos questions concernant la population la plus concernée, la fréquence d'utilisation du khôl, les différents types de khôl utilisés et leurs origines, les raisons de cette utilisation, les problèmes liés à cette utilisation.

À la fin nous avons pu conclure que : la population concerné sont des femmes marocaines utilisatrices du khôl avec un rythme d'utilisation 50% hebdomadaire, 32% journalière, 18% rare, pour des raisons 67% cosmétique et 33% médicinale, et elles procurent leurs khôl de différents pays (Inde, France, Sweden, Arabie Saoudite) pour des khôls à source commerciale et différents villes (Sahara, Taliouine, Tiznit, Figuig, Asfi, Fès, Aklim, Larache, Agadir, Meknès, Marrakech, Sale, Rabat, Séfrou, Taounate, Chichewa, Ben khirane, El kelaa sraghna, Al Haouz, Chaouia) pour des khôls à source artisanale.

Parmi les femmes enquête 16% ont des problèmes avec l'utilisation du khôl.

Par contre la corrélation entre le saturnisme et l'usage de khôl nécessite un dosage de Pb dans les khôls et une évaluation de la plombémie chez les utilisateurs ce qui constitue les perspectives de ce travail.



Conclusion

L'usage du khôl résulte d'une pratique culturelle très ancienne, profondément ancrée parmi des nombreuses populations.

Le khôl est un produit cosmétique pour les yeux ; c'est une substance poudreuse de couleur généralement sombre, largement utilisé par les femmes marocaines pour des raisons cosmétique (comme symbole de beauté féminine) ou des fins médicinales. Le constituant majoritaire de khôl est la galène (sulfure de plomb: PbS).

La littérature médicale anglo-saxonne fait l'état, depuis une trentaine d'années des cas d'intoxication saturnisme liée à l'application régulière au niveau de la paupière et de la conjonctive, de khôl à la base de PbS.

Au Maroc plusieurs types de khôl sont utilisés et peu d'études sont réalisées, dans ce cadre nous avons réalisé une enquête chez 50 femmes utilisatrices de khôl dans différents villes du Maroc.

Les résultats obtenus montrent que la majorité des femmes ignorent la présence de Pb dans le khôl (76%) et certaines ont déclaré avoir des problèmes avec son utilisation (16%).

La réduction des conséquences de l'imprégnation du Pb au Maroc nécessite :

- une stratégie de surveillance, de sensibilisation et de la prévention.
- des mesures législatives concernant l'interdiction de la vente et de l'importation de khôl dans la composition est inconnu.
- un dosage de Pb dans les khôls et une évaluation de la plombémie chez les utilisateurs ce qui constitue les perspectives de ce travail.



Résumés

RESUME

Titre : Utilisation de khôl au Maroc et le risque de saturnisme

Auteur : Mokhlisse hajar

Mots clés : khôl, plomb, galène, saturnisme, enquête.

Le khôl est un produit cosmétique traditionnel pour les yeux largement utilisé par les femmes marocaines pour des raisons cosmétiques (comme symbole de beauté féminine), ou des fins médicales, deux formes sont représentées sur le marché artisanal et commercial.

Le constituant majoritaires de khôl est la galène (sulfure de plomb: PbS). Plusieurs études ont montré le lien direct entre le saturnisme et l'utilisation du khôl à la base de la galène. Dans ce cadre nous avons réalisé une enquête chez 50 femmes utilisatrices de khôl dans différentes villes du Maroc, les résultats obtenus montrent que la majorité des femmes ignorent la présence de Pb dans le khôl (76%) et certaines ont déclaré avoir des problèmes avec son utilisation (16%).

Par contre la corrélation entre le saturnisme et l'usage de khôl nécessite un dosage de Pb dans les khôls et une évaluation de la plombémie chez les utilisateurs ce qui constitue les perspectives de ce travail.

SUMMARY

Title: use of kohl to Morocco and the risk of lead poisoning

Author: mokhlisse hajar

Keywords: kohl, lead, galena, lead poisoning, inquire.

Kohl is a traditional cosmetic eye product widely used by Moroccan women for cosmetic reasons (as a symbol of feminine beauty) or for medical purposes, both forms are shown on the artisanal and commercial market.

The constituting majority of kohl is galena (lead sulfide: PbS). Several studies have shown the direct connection between lead poisoning and use of kohl based on the galena. In this context we conducted a survey among 50 women using kohl in cities across Morocco. The results show that the majority of women are unaware of the presence of Pb in kohl (76%) and some reported problems with its use (16%).

On the other hand the correlation between lead poisoning and the use of kohl requires Pb determination in kohl and evaluation of blood lead levels in users what is the outlook for this work.

ملخص

العنوان : استعمال الكحل في المغرب وخطر التسمم الرصاصي

من طرف: مخلص هاجر

الكلمات الأساسية: الكحل ، الرصاص ، غالينا ، التسمم ، بحث

الكحل مادة تقليدية لتجميل العينين ويستخدم على نطاق واسع من طرف النساء المغربيات لأسباب تجميلية باعتباره رمزا للجمال والانوثة أو لأغراض طبية. ويوجد في السوق على شكل تقليدي أو على شكل ماركات تجارية.

المكون الرئيسي لمادة الكحل هو غالينا (كبريتيد الرصاص) وهذا الأخير يعتبر المسبب المباشر للتسمم الرصاصي حسب عدة دراسات أجريت حول استعماله. وفي هذا السياق قمنا بدراسة شملت خمسون (50) امرأة يستعملن الكحل بعدة مدن مغربية. فأظهرت النتائج المحصل عليها أن أغلبية النساء يجهلن وجود رصاص في الكحل بنسبة (76%)، كما صرحت (16%) من النساء عن وجود مشاكل صحية على مستوى العيون جراء استعمالهن للكحل.

فالعلاقة بين التسمم بالرصاص واستعمال الكحل، تتطلب تحديد نسبة الرصاص في الكحل وتحديد نسبة الرصاص في الدم لمستعمليه. حيث يبقى مشروع هذه الدراسة من بين الافاق الرئيسية التي يحيلنا عليها هذا البحث مستقبلا.



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 dérives 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/rapportspublics/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] Dollfus 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] 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.
- [13] 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.
- [14] Al-Ashban RM, Aslam M, Shah AH. Kohl (surma): a toxic traditional eye cosmetic study in Saudi Arabia. *Public Health*, 2004; 118: 292-298.
- [15] Kassir M, Tham-Kassir H. Esthétique cosmétique et ophtalmologique s.l. : *journal français d'ophtalmologie*, 2001; 24:537 - 45.
- [16] El Mahdi SA, Moussa A. Etude de la composition chimique du khôl traditionnel Algérie : Mémoire du Master en génie chimique: Université Khider-Biskra, 2011.
- [17] Khan K, Saeed A, Alam MT. *Indusynic Medicine; traditional Medicine of herbal, Animal and Mineral Origin in Pakistan s.l.: BCC&T Press, University of Karachi*, 1997.
- [18] Al-Kaff A, Al-Rajhi A, Tabbora K, El-Yazigi A. Kohl-The traditional eyeliner use and analysis. 06, s.l.: *Annals of Saudi Medicine*, 1993; Vol. 13.
- [19] Needleman H. Lead poisoning s.l.: *Annu Rev Med*, 2004; 55: 209 22.
- [20] 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.
- [21] Rahbar.White MH, Agboatwalla M, Hozhabri S, Luby S. Factors associated with elevated blood lead concentrations in children in Karashi, Pakistan s.l.: *Bulletin of the World Health Organization*, 2002; 80:769-775.

- [22] Arrêté du 6 février 2001; NOR : MES P 0120406A version consolidée au 15 juillet 2010 France : s.n.2010, numéro d'ordre 289. 76/768/CEE.
- [23] M.-C. Martini, Produits de maquillage du visage, EMC Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2010
- [24] B Piot, Maquillage des yeux, Encyclopédie Médico-Chirurgicale 50-170-B-10, 2000
- [25] Kohl as traditional women's adornment in North Africa and Middle East. CJ, Catherine. s.l.: Introduction to Harquus, 2005, Vol. 02.
- [26] spectroscopy of some basic chloride containing. Frost RL, Martens W and Williams P. 01, s.l.: Mineralogical Magazine, 2003, Vol. 61.
- [27] Chemistry of ancient Egyptian cosmetics. P, Walter. 01, s.l. : Actualite Chimique, 1999.
- [28] Kohl along history in medicine and cosmetics. Hist. Sci. Med. F, Sweha. 17, s.l. : Hist. Sci. Med, 1982, Vol. 02.
- [29] spectroscopy of some basic chloride containing. Frost RL, Martens W and Williams P. 01, s.l. : Mineralogical Magazine, 2003, Vol. 61.
- [30] Cosmetic Science Regulation Skinmed. HA, Epstein. 3, s.l. : Dermatology for the Clinician, 2004, Vol. 3.
- [31] Early use of PbS nanotechnology for an ancient hair dying formula. Walter P, Welcomme E, Hallegot P, Zaluzec NJ, Deeb C, Casting J, Veysiere P, Breniaux R, and Leveque JL. 10, s.l. : Nano Letters, 2006, Vol. 6.
- [32] Hair color – Chemistry to dye for. L, Raber. s.l. : ChemMatters, 2002.
- [33] Barbara W, Donten ML, Donten M, Bulska E, Jackowska A and Sobucki W. 2, s.l. : Microchimica Acta, 2007, Vol. 159.
- [34] Indusyunic Medicine, traditional Medicine of herbal, Animal and Mineral Origin in Pakistan. Khan K, Saeed A and Alam MT. s.l. : BCC&T Press, University of Karachi, 1997.

- [35] Kohl-The traraditional eyeliner use and analysis. Al-Kaff A, Al-Rajhi A, Tabbora K, El-Yazigi A. 06, s.l. : Annals of Saudi Medicine, 1993, Vol. 13.
- [36] J.Belakhder, Pharmacopée Marocaine traditionnelle, 1997
- [37] Anup Mohta, Oman Journal of ophatalmology, vol 3, No.2, 2010
- [38] Iman Al-Saleh, Assessment of lead in cosmetic products, Regulatory Toxicology and Pharmacology 54 (2009)
- [39] Fawzi SWEHA , Kohl along history in medicine and cosmetics
- [40] Abdelhai Sijelmassi, Recettes de beauté des femmes du Maroc, 3^o édition, juillet 2004
- [41] Scientific investigation on surma. Khalid Q, Maryam M, Qadeeruddin M, Rahman Z, Qureshi IH and Rizvi SSH. 02, s.l.: Pak. J. Sci. Ind. Res, 1992, Vol. 35.
- [42] Microfine zinc oxide as a photostable UVA/UVB sunblock agent. Mitchnick MA, Fairhurst D and Pinnell SR. 40, s.l.: J. American Academy of dermatology, 1999.
- [43] Curative and medicinal uses of precious stones. JJ, Kent. 9, s.l.: Precious Stones Guide, 2004.
- [44] Selwa A.E A1-Hazzaa, Kohl: a hazardous eyeliner, International Ophthalmology 19: 83- 88, 1995.
- [45] Carol Parry, Kohl: A Lead-Hazardous Eye Makeup, Environmental Health Perspectives, Vol. 94, pp. 121-123, 1991
- [46] A.D. Hardy, Composition of eye cosmetics (kohls) used in Oman, Journal of Ethnopharmacology 60 (1998)
- [47] Laboratoire Intercommunal de Chimie et Bactériologie, Bruxelles 2000
- [48] N. Lekouch, Lead and traditional Moroccan pharmacopoeia, The Science of the Total Environment 280 (2001).

- [49] A.D. Hardy, A study of the composition of some eye cosmetics (kohls) used in the United Arab Emirates, *Journal of Ethnopharmacology* 80 (2002)
- [50] R.M. Al-Ashban, Kohl (surma): a toxic traditional eye cosmetic study in Saudi Arabia, *Public Health* (2004)
- [51] Tanquerel des Planches L. *Traité des maladies du plomb ou saturnines*. Paris: Ferra; 1839 551p.
- [52] Roscoe RJ, Ball W, Curran JJ, DeLaurier C, Falken MC, Fitchett R, et al. Adult blood lead epidemiology and surveillance- United States, 1998-2001. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1–10.
- [53] Rabin R. Warnings unheeded: a history of child lead poisoning. *Am J Public Health* 1989;79:1668–74.
- [54] Meyer PA, Pivetz T, Dignam TA, Homa DM, Schoonover J, Brody D. Centers for disease control and prevention. Surveillance for elevated blood lead levels among children - United States, 1997-2001. *MMWR Surveill Sum* 2003;52:1–21.
- [55] Commission de toxicovigilance. *Intoxication par le plomb chez l'enfant*. Paris: Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville. Direction générale de la Santé; 1993 112p
- [56] Bretin P, Cuesta J, Delour M. Dix ans de surveillance du saturnisme de l'enfant en Ile-de-France. *Bull Epidémiol Hebd* 2004;8:30–2.
- [57] Expertise collective INSERM. *Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la sant*. Paris: éditions INSERM; 1999 461p.
- [58] Commission d'orientation du plan national santéenvironnement. *Rapport*. Maisons-Alfort: AFSSE; 2004. 248p.
- [59] IPCS. *Environmental health criteria 165. Inorganic lead*. Geneva: WHO; 1995 300p.

- [60] Rapport relatif au Plomb et Cadmium. Rapport établi avec la contribution du Centre Anti Poison et l'Institut National d'Hygiène, (Ministère de la Santé Octobre 2005.
- [61] ATSDR. Toxicological profile for lead. Atlanta: US Department of health and human services. 1999 640p
- [62] Goyer R. Lead. In: Bingham E, Cohrssen B, Powell C, editors. Patty's toxicology. New-York: John Wiley and Sons; 2001. p. 611–75.
- [63] Garnier R. Plomb. In: Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville J, Garnier R, et al., editors. Toxicologie clinique. Paris: Flammarion Médecine-sciences; 2000. p. 638–55.
- [64] Testud F. Métaux. 4e partie : plomb, thallium, vanadium, zinc. In: Testud F, editor. Pathologie toxique en milieu de travail. Paris: Eska; 1998. p. 159–78.
- [65] Garnier R. Microsoudure dans l'industrie électronique. Arch Mal Prof 2000;61:286.
- [66] Thiriat-Delon H, Steffan J, Nicolas D. Enquête de dépistage du saturnisme infantile d'origine hydrique, dans les Vosges. Sante Publique (Bucur) 1994;3:263–73.
- [67] Godet J, Buffaut P, Guillemot M. Programmes d'amélioration de la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Tech Sci Meth 1996;1:51–4.
- [68] Garnier R. Verre en cristal et risque d'intoxication. Concours Med 2000;122:1805.
- [69] Jouglard J, de Haro L, Arditti J, Cottin C. Un pichet à vin à l'origine d'un cas de saturnisme. Presse Med 1996;25:243–6.
- [70] Direction générale de la santé. La diagonale des métaux. Étude sur la teneur en métaux de l'alimentation. Paris: Ministère de la Santé publique et de l'Assurance maladie; 1995 31p.

- [71] 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;87:1352–5.
- [72] Mojdehi G, Gurtner J. Childhood lead poisoning through kohl. *Am J Public Health* 1996;86:587–8.
- [73] McKinney P. Acute elevation of blood lead levels within hours of ingestion of large quantities of lead shot. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:435–40.
- [74] Mowad E, Haddad I, Gemmel DJ. Management of lead poisoning from ingested fishing sinkers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:485–8.
- [75] Spriewald BM, Rascu A, Schaller KH, Angerer J, Kalden JR, Harrer T, et al. Lead induced anaemia due to traditional Indian medicine: a case report. *Occup Environ Med* 1999; 56:282–3.
- [76] Chau TT, Chen WY, Hsiao TM, Liu HW. Chronic lead intoxication at an indoor firing range in Taiwan. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:371–2.
- [77] Garnier R. Du plomb dans le ventre. *Concours Med* 2000; 122:2032.
- [78] Alexander FW. The uptake of lead by children in differing environments. *Environ Health Perspect* 1974;7:155–9.
- [79] Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, Mahaffey KR, Fomon SJ. Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res* 1978;12:29–34.
- [80] Heard MJ, Chamberlain AC, Sherlock JC. Uptake of lead by humans and effect of minerals and food. *Sci Total Environ* 1983;30:245–53.
- [81] Marcus AH, Schwartz J. Dose-response curves for erythrocyte protoporphyrin vs blood lead: effects of iron status. *Environ Res* 1987;44:221–7.
- [82] Mahaffey KR, Gartside PS, Glueck CJ. 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.

- [83] Fullmer CS. Intestinal lead and calcium absorption: effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol and lead status. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990;194:258–64.
- [84] Barltrop D, Meek F. Effect of particle size on lead absorption from the gut. *Arch Environ Health* 1979;34:280–5.
- [85] Moore MR, Meredith PA, Watson WS, Sumner DJ, Taylor MK, Goldberg A. 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.
- [86] Nortier JW, Sangster B, Van Kestern RG. Acute lead poisoning with hemolysis and liver toxicity after ingestion of red lead. *Vet Hum Toxicol* 1980;22:145–7.
- [87] Sixel-Dietrich F, Doss M, Pfeil CH, Solcher H. Acute lead intoxication due to intravenous injection. *Hum Toxicol* 1985;4:301–9.
- [88] Chisolm Jr JJ, Barltrop D. Recognition and management of children with increased lead absorption. *Arch Dis Child* 1979;54:249–62.
- [89] Goodman M, LaVerda N, Clarke C, Foster ED, Iannuzzi J, Mandel J. Neurobehavioural testing in workers occupationally exposed to lead: systematic review and meta-analysis of publications. *Occup Environ Med* 2002;59:217–23.
- [90] 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;73:510–8.
- [91] Lille F, Margules S, Fournier E, Dally S, Garnier R. Effects of occupational lead exposure on motor and somatosensory evoked potentials. *Neurotoxicology* 1994;15:679–83.

- [92] Murata K, Araki S, Yokoyama K, Uchida E, Fujimura Y. Assessment of central, peripheral, and autonomic nervous system functions in lead workers: neuroelectrophysiological studies. *Environ Res* 1993;61:323–36.
- [93] Canfield RL, Henderson Jr CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003;348:1517–26.
- [94] Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 2000;115:521–9.
- [95] Needleman HL, Gatsonis CA. Low-level lead exposure and the IQ of children. A meta-analysis of modern studies. *JAMA* 1990;263:673–8.
- [96] Rabin R. Warnings unheeded: a history of child lead poisoning. *Am J Public Health* 1989;79:1668–74.
- [97] Schwartz J. Low-level lead exposure and children's IQ: a meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 1994;65:42–55.
- [98] Thacker SB, Hoffman DA, Smith J, Steinberg K, Zack M. Effect of low-level body burdens of lead on the mental development of children: limitations of meta-analysis in a review of longitudinal data. *Arch Environ Health* 1992;47:336–46.
- [99] 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;322:83–8.
- [100] 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;55:507–16.
- [101] 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;50:613–22.

- [102] Osman K, Pawlas K, Schutz A, Gazdzik M, Sokal JA, Vahter M. Lead exposure and hearing effects in children in Katowice, Poland. *Environ Res* 1999;80:1–8.
- [103] Schwartz J, Otto D. Blood lead, hearing thresholds, and neurobehavioral development in children and youth. *Arch Environ Health* 1987;42:153–60.
- [104] Schwartz J, Otto D. Lead and minor hearing impairment. *Arch Environ Health* 1991;46:300–5.
- [105] Forst LS, Freels S, Persky V. Occupational lead exposure and hearing loss. *J Occup Environ Med* 1997;39:658–60.
- [106] Karai I, Horiguchi S, Nishikawa N. Optic atrophy with visual field defect in a worker occupationally exposed to lead for 30 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982;19:409–18.
- [107] Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, Sandler DP. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2002;13:311–9.
- [108] Roper W, Houk V, Falk H. Preventing lead poisoning in young children. Atlanta: Centers for disease control; 1991 107p.
- [109] Cramer K, Goyer RA, Jagenburg R, Wilson MH. Renal ultrastructure, renal function, and parameters of lead toxicity in workers with different periods of lead exposure. *Br J Ind Med* 1974;31:113–27.
- [110] Verberk MM, Willems TE, Verplanke AJ, De Wolff FA. Environmental lead and renal effects in children. *Arch Environ Health* 1996;51:83–7.
- [111] Wedeen RP, D’Haese P, Van de Vyver FL, Verpooten GA, De Broe ME. Lead nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1986;8:380–3.
- [112] Perazella MA. Lead and the kidney: nephropathy, hypertension, and gout. *Conn Med* 1996;60:521–6.

- [113] Nawrot TS, Thijs L, Den Hond EM, Roels HA, Staessen JA. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2002;16:123–31.
- [114] Alvares AP, Fischbein A, Sassa S, Anderson KE, Kappas A. Lead intoxication: effects on cytochrome P-450-mediated hepatic oxidations. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:183–90.
- [115] 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;12:235–9.
- [116] Batuman V. Lead nephropathy, gout, and hypertension. *Am J Med Sci* 1993;305:241–7.
- [117] Emmerson BT. The clinical differentiation of lead gout from primary gout. *Arthritis Rheum* 1968;11:623–34.
- [118] 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;71:453–8.
- [119] 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;13:187–92.
- [120] Kim Y, Harada K, Ohmori S, Lee BK, Miura H, Ueda A. Evaluation of lead exposure in workers at a lead-acid battery factory in Korea: with focus on activity of erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase (P5N). *Occup Environ Med* 1995;52:484–8.
- [121] Mohammed-Brahim B, Buchet JP, Lauwerys R. Erythrocyte pyrimidine 5'-nucleotidase activity in workers exposed to lead, mercury or cadmium. *Int Arch Occup Environ Health* 1985;55:247–52.

- [122] Aub J, Fairhall L, Minot A. Lead poisoning. Baltimore: Williams and Wilkins; 1926.
- [123] Sonkin N. Stippling of the retina. A new physical sign in the early diagnosis of lead poisoning. *N Engl J Med* 1963;269: 779–80.
- [124] IARC. Lead and lead compounds. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Overall evaluations of carcinogenicity. An updating of IARC monographs volume 1 to 42. Lyon: IARC; 1987. p. 230–2.
- [125] Silbergeld EK, Waalkes M, Rice JM. Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action. *Am J Ind Med* 2000;38:316–23.
- [126] Steenland K, Boffetta P. Lead and cancer in humans: where are we now *Am J Ind Med* 2000;38:295–9.
- [127] Apostoli P, Kiss P, Porru S, Bonde JP, Vanhoorne M. Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. ASCLEPIOS Study Group. *Occup Environ Med* 1998;55:364–74.
- [128] Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, et al. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 2002;59:234–42.
- [129] Needleman HL, Rabinowitz M, Leviton A, Linn S, Schoenbaum S. The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *JAMA* 1984;251:2956–9.
- [130] Ernhart CB. A critical review of low-level prenatal lead exposure in the human: 1. Effects on the fetus and newborn. *Reprod Toxicol* 1992;6:9–19.
- [131] Garnier R. Plomb toxicologie clinique. Paris : Flammarion Médecinesciences, 2000; 638-655.
- [132] Kamoun P. Appareils et méthodes en biochimie. 3. Paris: Flammarion ; 1987.
- [133] Nollet L M L, Gelder L S P D. Handbook of Water Analysis. 2. New York: CRC Press Inc; 2007.

- [134] Stoog D A, Holler FJ, Nieman TA. Principes d'analyse instrumentale. 5. Paris : De Boeck ; 2003.
- [135] Hamon M, Pellerin F, Guernet M, Mahuzier G. Chimie analytique méthodes spectrales et analyse organique. 2. Paris : Masson ; 2002.
- [136] Roper W, Houk V, Falk H. Preventing Lead poisoning in young children Atlanta: Centers for disease control 1991; 107p.
- [137] 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.
- [138] Titon M et al. Guide pratique : le saturnisme. ARS du Centre, 09/2010.
- [139] Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure. Guidelines for biological monitoring. Boca Raton: Lewis Publishers; 2001 638p.
- [140] Pillière F, Conso F. Biotox. Inventaire des laboratoires effectuant des dosages biologiques de toxiques industriels. Paris: INRS; 2002 199p.
- [141] Scholler K. Selected metals. In: Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Geneva: WHO; 1996. p. 62–155.
- [142] Markowitz ME, Rosen JF. Need for the lead mobilization test in children with lead poisoning. J Pediatr 1991;119: 305–10.
- [143] Iniguez JL, Leverger G, Dollfus C, Gouraud F, Garnier R, Beauvais P. Lead mobilization test in children with lead poisoning: validation of a 5-hour edetate calcium disodium provocation test. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:338– 40.
- [144] Gil F, Facio A, Villanueva E, Perez ML, Tojo R, Gil A. The association of tooth lead content with dental health factors. Sci Total Environ 1996;192:183–91.

- [145] Harvey B, Koplan J, Jackson R. In: 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. Public health service; 2002. p. 128.
- [146] 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.
- [147] Conférence de consensus. Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte. Lille. 2003 33p
- [148] Garnier R. Quel suivi biologique? Avec quels marqueurs et à quel rythme? In: Interventions de la conférence de consensus Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte. Paris: ANAES; 2003. p. 120–33.
- [149] Bretin P, Lecoffre C, Salines G. Saturnisme de l'enfant mineur, une nouvelle dynamique pour la surveillance. Bull Epidémiol Hebd 2004;8:29–30.
- [150] American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Treatment guidelines for lead exposure in children. Pediatrics 1995;96:155–60.
- [151] Vidal Consultable à l'URL :
<http://www.evidal.fr/data/toxin/com/vidal/data/toxin/ANTIDOTE/DIMERCA P.HTM>
- [152] Vidal Consultable à l'URL :
<http://www.evidal.fr/data/toxin/com/vidal/data/toxin/ANTIDOTE/EDTA.HTM>
- [153] Vidal Consultable à l'URL :
<http://www.evidal.fr/data/toxin/com/vidal/data/toxin/ANTIDOTE/SUCCIME R.HTM>

- [154] Boeckx RL, Postl B, Coodin FJ. Gasoline sniffing and tetraethyl lead poisoning in children. *Pediatrics* 1977;60:140–5.
- [155] Zhang W, Zhang GG, He HZ, Bolt HM. Early health effects and biological monitoring in persons occupationally exposed to tetraethyl lead. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;65:395–9.
- [156] Fayerweather WE, Karns ME, Nuwayhid IA, Nelson TJ. Case-control study of cancer risk in tetraethyl lead manufacturing. *Am J Ind Med* 1997;31:28–35.
- [157] Département de l'Environnement [En ligne]. Evaluation des impacts environnementaux et sanitaires liés à l'utilisation du mercure, plomb et cadmium. [Consulté le 30 Mai 2014]. Consultable à l'URL : <http://www.environnement.gov.ma/index.php/fr/preventionrisques/> impact-sanitaire-pollution-id=188
- [158] El Abidi A et all. The impact of lead pollution on the environment of Rabat-Sale (Morocco). *Annali di Chimica*. 2000; 90: 695-702.
- [159] Serghini A, Fekhaoui M, El Abidi A, Tahri L, Bouissi M, Zaid EL. Contamination métallique des eaux souterraines de la ville de Mohammedia (Maroc). *Cahier d'études et de recherches francophones/santé*. 2003 ; 13 (3) :177-88
- [160] Bouabdli A, Saidi N, El Fountil L et Leblanc M. Impact de la mine d'Aouli sur les eaux et les sédiments de l'oued Moulouya (Maroc). *Bull Soc Hist nat Toulous*. 2004 ; 140 : 27-33
- [161] Bouabdli A, Saidi N, M'rabet S, Escarre, Leblanc M. Oued Moulouya : vecteur de transport des métaux lourds (Maroc). *Rev. Sci Eau*. 2005 ; 18 : 199-213.

- [162] El Hachimi ML, El Hanbali M, Fekhaoui M, Bouabdli A, El Founti L, Saidi N. Impact d'un site minier abandonne sur l'environnement: cas de la mine de Zaida (haute Moulouya, Maroc). Bulletin de l'institut Scientifique. 2005 ; 27 : 93-100.
- [163] Rapport de l'OMM, OMS/PNUE. 1995
- [164] Ouali Alam FZ, El Abid A, Mouhir L, Fekhaoui M, Serghini A, El Mohrit M. Evaluation de la Contamination par le Cadmium, le Zinc et le Plomb du sol de la région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaêr (Maroc). Science Lib Editions Mersienne. 2013 ; 5 : 01-11.
- [165] Khassouani CE, Soulaymani R, Allain P. Etude de l'imprégnation saturnine des habitants de la région de Rabat (Maroc). Presse Med. 1997 ; 26 :1714-16.
- [166] Laraqui CH, Caubet A, Laraqui O, Rahhali A, Curtes JP, Verger C. Etude des risques professionnels chez les potiers au Maroc. Cahiers d'études et de recherches francophones /Santé. 2000;10 (4)
- [167] Warley MA, Blackledge P, O'Gorman P. Lead poisoning from eye cosmetic. Br Med J 1968;1:117.
- [168] Ali AR, Smales ORC, Aslam M. Surma and lead poisoning. Br Med J 1978;2:915—6.
- [169] Green SD, Lealman GT, Aslam M, Davies SS. Surma and blood lead concentrations. Public Health 1979;93:371—6.
- [170] Aslam M, Healy MA, Davis Ss, Ali AR. Surma and blood lead in children. Lancet 1980;1:658—9.
- [171] Shaltout A, Yaish SA, Fernando N. Lead encephalopathy in infants in Kuwait. A study of 20 infants with particular reference to clinical presentation and source of lead poisoning. Ann Trop Paediatr 1981;1:209—15.

- [172] Nir A, Tamir A, Zelnik N, Iancu TC. Is eye cosmetic a source of lead poisoning Israel J Med Sci 1992;28:417—21.
- [173] Hardy AD, Sutherland HH, Vaishnav R. A study of the composition of some eye cosmetics (kohls) used in the United Arab Emirates. J Ethnopharmacol 2002;80:137—45.
- [174] Aslam M, Healy MA. Campaign against the use of surma in the Asian community in UK. Quarterly Specialist 1988;10:63—5.
- [175] Hardy AD, Walton RI, Vaishnav R. Composition of eye cosmetics (kohls) used in Cairo. Int J Environ Health Res 2004;14:83—91.
- [176] Mojdehi GM, Gurtner J. Childhood lead poisoning through kohl. Am J Public Health 1996;86:587—8.
- [177] Al-Hazzaa SA, Krahn PM. Kohl: a hazardous eyeliner. Int Ophthalmol 1995;19:83—8.
- [178] Hardy AD, Farrant AJ, Rollinson G, Barss P, Vaishnav R. A study of the chemical composition of traditional eye cosmetics (“kohls”) used in Qatar and Yemen. J Cosmet Sci 2008;59:399—418.
- [179] Petit D. Laboratoire Intercommunal de Chimie et Bactériologie. Bruxelles. Enquête 2000 (données non publiées).
- [180] J.-P. De Caluwé. Intoxication saturnine provoquée par l’usage prolongé de khôl, une cause sous-estimée dans les pays francophones Service de biologie clinique, Département d’hématologie, Hôpitaux IRIS Sud (HIS), Bruxelles, Belgique Reçu le 9 juillet 2008 ; accepté le 15 juin 2009 Disponible sur Internet le 5 août 2009
- [181] F. Lazrak, N. Charai , T. Meriem, A. El Midaoui , M.F. Belahsen , O. Mesouak; Intoxication saturnine d’un membre d’une famille fabriquant le khôl CHU Hassan II, Rhumatologie, 30000 Fes, Maroc CHU Hassan II, Neurologie, route sidi hrazem, 30000 Fes, Maroc.2014

- [182] De Caluwé JP. Lead poisoning caused by prolonged use of kohl, an underestimated cause in French-speaking countries. *J Fr Ophtalmol* 2009;32(7):459-63.
- [183] Garnier R. Toxicité du plomb et de ses dérivés. EMC (Elsevier SAS, Paris), Toxicologie – Pathologie professionnelle 2005;16-007-A-10.
- [184] de Haro L, Prost N, Gambini D, Bourdon JH, Hayek-Lanthois M, Valli M et al. Le saturnisme des adultes : expérience du centre antipoison de Marseille de 1993 à 2000. *Press Med* 2001;30(37):1817-20.
- [185] Jouglard J, de Haro L, Arditti J, Cottin C. Un pichet à vin à l'origine d'un cas de saturnisme. *Press Med* 1996;25(6):243-6.
- [186] Sabouraud S, Coppéré B, Rousseau C, Testud F, Pulce C, Tholly F et al. Intoxication environnementale par le plomb liée à la consommation de boisson conservée dans une cruche artisanale en céramique vernissée. *Rev Med Interne* 2009;30:1038-43.
- [187] de Haro L, Gambini D, Arditti J, Jouglard J. Saturnisme et pratique du tir : expérience du centre antipoison de Marseille. *Press Med* 1997;26(28):1338-9.
- [188] Wu ML, Deng JF. Hemolytic anemia after taking lead containing herbal medicines: a case report. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49(3):259.
- [189] Graudins A, Wijeratne N, Doery JCG. Ocult lead poisoning in Australia from ayurvedic medicines produced, prescribed and purchased in India. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49(3):221.
- [190] Morgane Kervegant, Mathieu Glaizal, Lucia Tichadou, Maryvonne Hayek-Lanthois, Luc de Haro Hôpital Salvator, centre antipoison, 249, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France. Reçu le 30 juin 2011 Accepté le 6 juillet 2011 Disponible sur internet le : 9 septembre 2011

- [191] Suzanne Brisson, Alexandra Kossowski, Direction de santé publique de Montréal, Agence de santé et de services sociaux de Montréal ; Le khôl, un cosmétique responsable d'intoxications au plomb. 15 août 2006
- [192] Kassir M, Tham-Kassir H. Esthétique-cosmétique et ophtalmologie. *J Fr Ophtalmol* 2001;24:537—45.
- [193] Directive du Conseil du 27 juillet 1976 (n° 76/768/CEE). *Journal Officiel, L* 262, 27 septembre 1976, p. 169.
- [194] Arrêté Royal du 15 octobre 1997 relatif aux produits cosmétiques. *Moniteur Belge* du 16 janvier 1998.
- [195] Bhopal RS. Surma: Use and knowledge within the Glasgow Asian community. *Public Health* 1986;100:325.
- [196] Aslam M, Wilson JV. Surma - a cosmetic that can be dangerous. *World Health Forum* 1990;11:311—2.
- [197] Sprinkle RV. Leaded eye cosmetics: a cultural cause of elevated lead levels in children. *J Fam Pract* 1995;40:358—62.
- [198] Al-Ashban RM, Aslam M, Shah AH. Kohl (surma): A toxic traditional eye cosmetic study in Saudi Arabia. *Public Health* 2004;118:292—8.
- [199] Tabbara KF, Burd EM. Microbial content of khol. *Ann Saudi Med* 1987;7:177—9.
- [200] PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 7.0. Métaux lourds dans drogues végétales et huiles grasses ;2.4.27.
- [201] PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 7.0. Spectrométrie d'absorption atomique ; 2.2.23.
- [202] Iman Al-Saleh , Sami Al-Enazi, Neptune Shinwari ; Assessment of lead in cosmetic products. Environmental Health Section, Biological & Medical Research Department, King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, P.O. Box 3354, Riyadh 11211, Saudi Arabia.

- [203] 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.
- [204] EL Kettani S, Khassouani C E, 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.
- [205] 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.
- [206] Sprinkle RV. Leaded eye cosmetics: a cultural cause of elevated lead levels in children *Fam Pract*, 1995; 40(4):358-362.
- [207] 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.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم



أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله علما أقول شهيدا

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 25

سنة : 2016

إستعمال الكحل في المغرب وخطر التسمم الرصاصي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : هاجر مخلص

المزدادة في : 17 شتنبر 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الكحل - الرصاصي - غالينا - التسمم الرصاصي - بحث.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: مصطفى الدراوي

أستاذ في الكيمياء التحليلية

مشرف

السيد: رشيد النجاري

أستاذ مبرز في الصيدلة القائمة على الإدراك الحسي

أعضاء

السيد: يونس الرحالي

أستاذ مبرز في الصيدلة الغالينية

السيد: رشيد الجودي

أستاذ مبرز في علم السموم

السيد: جواد الحرثي

أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية