

Année: 2021

Thèse N°: 281

# TROUBLES HEMATOLOGIQUES DU SATURNISME

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Monsieur Mohamed El Hacene AHMED**

*Né le 19 Août 1996 à Nouakchott*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Saturnisme; Intoxication au plomb; Système hématopoïétique et plomb;  
Pointillés basophiles; Plombémie

Membres du Jury :

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie et Chimie

**Monsieur Anas JEAIDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Présidente**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

﴿قُلْ هَلْ يَسْتَوِي الَّذِينَ يَعْلَمُونَ وَالَّذِينَ  
لَا يَعْلَمُونَ إِنَّمَا يَتَذَكَّرُ أُولُو الْأَلْبَابِ﴾



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale

Anesthésie - Réanimation

Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR

Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique

Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA Adil

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie - Obstétrique

Dermatologie

#### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

#### Mars 1995

\*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

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

**Novembre 1998**

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

**Janvier 2000**

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

**Novembre 2000**

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

**Décembre 2001**

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

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

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

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

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

\*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham\*  
 Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouda  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

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

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik

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

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

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

\*Enseignant militaire

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

**Janvier 2005**

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

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*

Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

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

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie

\*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi\*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed\*

Pr. BALOUCH Lhousaine\*

Pr. BENZIANE Hamid\*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual\*

Pr. EL BEKKALI Youssef\*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid\*

Pr. ICHOU Mohamed\*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain\*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra\*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine\*

Pr. SIFAT Hassan\*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*

Pr. TANANE Mansour\*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Pr. AGADR Aomar\*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Pr. AKHADDAR Ali\*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen\*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae\*

Pr. BOUI Mohammed\*

Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Pr. DOGHMI Kamal\*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Pr. ENNIBI Khalid\*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna\*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

\*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

#### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

#### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

#### **Mai 2012**

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

#### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

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

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie

\*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
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 <b>Vice-Doyen à la Pharmacie</b>
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
<b><u>AVRIL 2013</u></b>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<b><u>MARS 2014</u></b>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

\*Enseignant militaire

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

**DECEMBRE 2014**

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

**AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**PROFESSEURS AGREGES :**

**JANVIER 2016**

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

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

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

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

Dermatologie  
Rhumatologie

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

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie

\*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

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

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

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

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021  
KHALED Abdellah  
Chef du Service des  
Ressources Humaines  
FMPR

\*Enseignant militaire

# *Dédicaces*



## ***A Allah***

*Nos remerciements s'adressent avant tout à l'Eternel Dieu Tout-Puissant, créateur des Cieux et de la Terre, Maître des temps et des circonstances qui, dans son amour, nous fait vivre et nous rend vainqueur et qui nous a donné le souffle de vie et toutes les capacités physiques et intellectuelles nécessaires pour accomplir ce travail.*

*A lui, gloire et louange éternellement.*

## ***Au Prophète Mohamed***

*Paix et bénédictions de Dieu sur lui, en ces termes s'exprime Allah le très Haut et le très Grand, à notre Modèle, notre Professeur et notre Fierté.*

## ***A l'âme de ma mère, Zeinebou Khlil***

*A celle qui est toujours dans mon esprit et dans mon cœur, à qui je dois la vie, ton âme si belle s'est envolée au paradis, je garde en mémoire beaucoup de bons souvenirs avec toi.*

*Encore aujourd'hui, ta mort reste pour moi l'épreuve la plus triste, la plus difficile, la plus lourde, mais surtout la plus vide de sens et rien au monde ne peut alléger cette immense peine. 05 ans après ton départ, me voilà en train de réaliser ce que tu as toujours voulu voir, **me voir devenir médecin**, j'espère que j'étais à la hauteur de tes espérances. J'imagine quelle serait ta joie et combien tu aurais pu être fière de moi, mais dieu en a décidé autrement. Maman, j'ai travaillé durement pour honorer ta mémoire et si ces mots se rendent à toi saches quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer mon profond amour, respect et gratitude pour tout l'amour et l'affection que tu m'a offert. Je te dois ma vie et ma survie, je te dois tout.*

*Tes prières à Dieu le tout puissant de me donner de meilleurs lendemains et Tes bénédictions de tous les jours m'ont accompagné tout le long de ma vie.*

*Puisse Dieu tout puissant, t'accueille dans son éternel paradis.*

*« On peut enterrer la mort d'une mère mais jamais son amour. »*

***Precieux Syross Mendossa***

## *A l'âme de mon père, Mohamed Lemine Ahmed*

*Je dédie cet événement marquant de ma vie à la mémoire de mon père disparu trop tôt.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*En ce jour, après 20 ans de ton départ, j'espère réaliser l'un de tes rêves, me voir devenu le médecin de la famille.*

*J'espère que, du monde qui est tien maintenant, tu apprécies cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un fils qui a toujours prié pour le salut de ton âme. Puisse Dieu, le tout puissant, t'avoir en sa sainte miséricorde !*

**وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا**

سورة الإسراء (24)

## ***A ma deuxième mère, fatimetou Khilil (Deidda)***

*Je ne saurai traduire sur du papier l'affection que j'ai pour toi, tu as été pour moi plus qu'une mère, j'ai beaucoup appris de toi. Ton soutien et ton assistance tout au long de ce difficile parcours m'a été d'un réconfort inoubliable.*

*Te rendre fière était l'une des motivations derrière ce travail, tes constantes prières pour moi m'ont guidé et étaient la flamme pour accomplir cette thèse.*

## ***A mon deuxième père, Debellahi Khilil***

*Aucun mot ne me suffira pour exprimer ce que tu représentes et continues à représenter pour moi.*

*Je n'oublierai jamais tous vos sacrifices envers moi et toute notre famille et votre soutien durant ce long cursus, vous m'avez offert la chance que vous n'avez eu jamais, merci encore.*

*Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.*

***A mes tres cheres sœurs sena, amina et touttou***

*Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels et  
d'amour, d'attachement que j'éprouve à votre égard.*

*Ils disent qu'on ne choisit pas sa famille, mais je vous choisirais toujours comme  
sœurs.*

*Je partage avec chacun de vous des souvenirs et des histoires qui seront jamais  
oubliés.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de  
notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours.*

*Des sœurs comme on ne peut trouver nulle part ailleurs, Puisse dieu vous  
protéger, garder et renforcer notre fraternité*

***Je vous aime !***

***A mes chers freres sidatt et mouhamdy***

*Rien n'est plus beau dans la vie que d'avoir des frères comme vous. Je ne saurais exprimer l'attachement et l'affection que j'ai pour vous. En gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apporté, vous m'avez soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.*

*Rien ne vaut la chaleur familiale.*

*Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

***Je vous aime !***

## ***A toute ma famille***

*Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur,  
affectueusement.*

## ***A mes amis :***

*Mosaab jejunum, Anas Scalipan, Mohamed Reda, Artzwail, Khay Filoo.*

*Salim Chbihi, Achraf Bahi.*

*Sara Drissi, Oumayma Thimoumi, Sarra Boussta, Manalino, Oulams, Sassy.*

*Ilham Etissir, Yassine Daani, Badr El Idrissi, Basma Dazir, Youssra El Ajjouri,  
SafaA.*

*Des personnes à qui je rends grâce pour leur don de bonté, de solidarité et de  
générosité et qui ne sont pas toujours conscientes de ce que signifient leurs  
actions pour les autres. Je vous suis profondément reconnaissant pour ce que  
vous avez fait pour moi.*

***Merci !***

# *Remerciements*



***A notre maître et président de thèse***

***Madame le professeur Souad BENKIRANE***

***Professeur d'Hématologie Biologique***

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège et nous avons reçu votre acceptation de la présidence de notre jury de thèse avec une immense joie et profonde gratitude.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*

***A notre maître et rapporteur de thèse***  
***Monsieur le professeur Azlarab MASRAR***  
***Professeur d'Hématologie Biologique***  
***Chef de service du laboratoire central***  
***D'hématologie du CHU Ibn Sina Rabat.***

*Ce fut un privilège et un honneur de travailler avec vous, vos compétences, qualités humaines et votre simplicité ont été toujours une source d'une grande admiration et respect.*

*Nos sincères remerciements à vous pour votre confiance que vous m'avez accordé du début à la fin du travail, pour votre disponibilité, votre patience et surtout vos conseils judicieux.*

*C'est avec une joie et un plaisir immense que nous exprimons notre gratitude pour tous vos efforts déployés pour la réalisation de ce travail riche d'intérêt. Je vous prie de trouver ici, cher Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.*

***A notre maitre et juge de these***  
***Monsieur le professeur Abdellah DAMI***  
***Professeur de Biochimie***

*Nous tenons à vous remercier très vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très affectés par votre gentillesse, votre accueil très aimable, votre volonté d'enseigner et par votre profonde humanité.*

*Veillez accepter cher professeur l'expression de notre admiration ainsi que notre gratitude, et Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.*

***A Notre Maitre et Juge de Thèse***  
***Monsieur le professeur Anass JEALDI***  
***Professeur d'Hématologie Biologique***

*Merci de votre serviabilité dont vous nous avez témoigné en nous honorant  
d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect, gratitude et notre grande  
estime.*



# ***Liste des abréviations***



<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>Ag</b>	: Argent
<b>ALA</b>	: Acide $\delta$ -aminolévulinique
<b>ALA-P</b>	: ALA plasmatique
<b>ALA-U</b>	: ALA urinaire
<b>ALAD</b>	: Acide $\delta$ -aminolévulinique déshydratase
<b>ALAS</b>	: Acide $\delta$ -aminolévulinique synthétase
<b>ARN</b>	: Acide Ribonucléique
<b>As</b>	: Arsenic
<b>ATP</b>	: Adénosine-triphosphate
<b>BAL</b>	: British Anti-Lewisite
<b>Bi</b>	: Bismuth
<b>CaNa<sub>2</sub> EDTA</b>	: Edétate de calcium disodique
<b>CDC</b>	: Center for Disease Control and Prevention
<b>CIRC</b>	: Centre international de recherche sur le cancer
<b>CMP</b>	: Cytidine monophosphate
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>DMSA</b>	: Dimercaptosuccinic Acid
<b>EDTA</b>	: Ethylène Diamino Tetra-acetic Acid
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
<b>EP</b>	: Protoporphyrine érythrocytaire

<b>ERO</b>	: Espèces réactives de l'oxygène
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>GSH</b>	: Forme réduite du glutathion
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HCG</b>	: Gonadotrophine chorionique humaine
<b>Hct</b>	: Hématocrite
<b>Hg</b>	: Mercure
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline G
<b>IM</b>	: Intramusculaire
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LH</b>	: Hormone lutéinisante
<b>MGG</b>	: May-Grünwald Giemsa
<b>NAS</b>	: Normative Aging Study
<b>NIOSH</b>	: National Institute of Occupational Safety and Health
<b>NMDA</b>	: acide N-méthyl-D-aspartique
<b>OSHA</b>	: Occupational Safety and Health Administration
<b>P5N</b>	: Pyrimidine 5'-nucléotidase 1
<b>Pb</b>	: Plomb
<b>Pb(NO3)2</b>	: Nitrate de plomb
<b>Pb3O4</b>	: Tétraoxyde de plomb
<b>Pb3O4</b>	: Tétraoxyde de plomb

<b>PbB</b>	: Plombémie
<b>PbB</b>	: Plombémie du sang total
<b>PbCl<sub>2</sub></b>	: Chlorure de plomb
<b>PbCO<sub>3</sub></b>	: Carbonate de plomb
<b>PbCrO<sub>4</sub></b>	: Chromate de plomb
<b>PBG</b>	: Porphobilinogène
<b>PbO</b>	: Monoxyde de plomb
<b>PbO<sub>2</sub></b>	: Dioxyde de plomb
<b>PbS</b>	: Sulfure de plomb
<b>PbSO<sub>4</sub></b>	: Sulfate de plomb
<b>Ppm</b>	: Parties par million
<b>QI</b>	: Quotient intellectuel
<b>SCr</b>	: Créatinine sérique
<b>Sn</b>	: Étain
<b>SOD</b>	: Superoxyde dismutase
<b>Tyr</b>	: Tyrosine
<b>Zn</b>	: Zinc
<b>ZPP</b>	: Protoporphyrine de zinc



## ***Liste des illustrations***



## Liste des tableaux :

<b>Tableau 1 :</b> Caractéristiques du plomb et de ses principaux composés .....	12
<b>Tableau 2 :</b> Répartition des plombémies moyennes en fonction des facteurs d'exposition au niveau des deux types de populations PE et PNE (n= 150).....	102
<b>Tableau 3 :</b> Évaluation des perturbations clinico-biologiques après le contrôle chez les enfants à plombémies > 100 µg/L .....	103
<b>Tableau 4 :</b> Classement des enfants en fonction de la plombémie .....	134

## Liste des figures:

<b>Figure 1</b> : Métabolisme du plomb inorganique.....	27
<b>Figure 2</b> : Répartition du plomb dans l'organisme.....	30
<b>Figure 3</b> : Cinétique du plomb dans l'organisme .....	35
<b>Figure 4</b> : Synthèse de l'hème .....	40
<b>Figure 5</b> : Etapes de la toxicité du plomb sur la synthèse de l'hémoglobine.....	43
<b>Figure 6</b> : Structure e l'Acide $\delta$ -aminolévulinique déshydratase (ALAD).....	45
<b>Figure 7</b> : Site de condensation des deux molécules d'ALA en porphobilinogène à l'état normale (PBG) .....	45
<b>Figure 8</b> : Fixation du plomb a la place du zinc avec occupation de l'espace disponible qui sert à la condensation des deux molécules ALA.....	45
<b>Figure 9</b> : Effets cellulaires du saturnisme.....	53
<b>Figure 10</b> : Sites d'action possibles du plomb dans les neurones.....	59
<b>Figure 11</b> : Effets du plomb inorganique sur les enfants et les adultes ; Taux minimum où les effets peuvent être observés. ....	67
<b>Figure 12</b> : Bandes de Mees.....	73
<b>Figure 13</b> : Liseré gingival de Burton.....	73
<b>Figure 14</b> : Bandes métaphysaires sur une radiographie des genoux.....	74
<b>Figure 15</b> : Abdomens sans Préparation d'intoxication sévère par le plomb avec visualisation d'écailles de peinture au plomb radio-opaques (formes historiques).....	82
<b>Figure 16</b> : Hématies à granulations basophiles.....	94
<b>Figure 17</b> : Répartition des enfants selon la teneur en plomb dans les ongles .....	105
<b>Figure 18</b> : Avantages et inconvénients de la chélation .....	112

# ***Sommaire***



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Historique</b> .....	4
<b>Propriétés du plomb</b> .....	7
<b>Sources de contamination par le plomb</b> .....	13
I. Utilisations du Plomb .....	14
1. Plomberie .....	15
2. Revêtement anticorrosion.....	15
3. Batterie d'accumulateurs .....	15
4. Protection contre les radiations .....	16
5. Fusible .....	16
6. Imprimerie .....	16
7. Lubrifiant solide .....	17
8. Antidétonant .....	17
9. Un semi-conducteur : la galène .....	17
10. Cristal optique .....	18
11. Céramique .....	18
12. Cosmétique .....	18
13. Peinture .....	18
14. Essence .....	18
II. Sources d'intoxication :.....	19
III. Contaminations professionnelles .....	21
IV. Autres sources de contamination .....	23
<b>Caractéristiques toxicologiques du plomb</b> .....	26
I. La toxicocinétique du plomb .....	27
A. Absorption .....	28
1. Absorption digestive du plomb .....	28
2. Absorption respiratoire du plomb .....	29
3. Absorption cutanée du plomb .....	30

B.	Biodisponibilité .....	30
1.	Le plomb osseux .....	31
2.	Le plomb contenu dans les tissus mous.....	31
3.	Le plomb sanguin.....	32
C.	Elimination .....	33
II.	La toxicodynamie du plomb .....	36
A.	Action sur le système hématopoïétique (Hématotoxicité) .....	37
1.	Interférence avec la biosynthèse de l'hème.....	39
1.1.	Stimulation de l'activité ALAS induite par le Pb .....	44
1.2.	Inhibition du ALAD par le Pb .....	44
1.3.	Inhibition de la ferrochélatase par le Pb.....	48
2.	Altération de la production et de la destruction des érythrocytes.....	51
2.1.	Effets du Pb sur la biosynthèse et la fonction de l'érythropoïétine dans les populations humaines.....	54
2.2.	Processus de stress oxydatif dans l'hématotoxicité au Pb.....	54
B.	Action sur les autres systèmes :.....	56
1.	Effets sur le système neurologique.....	56
2.	Effets sur le système cardiovasculaire :.....	60
3.	Effets sur le système rénal.....	61
4.	Effet sur d'autres systèmes organiques .....	63
4.1.	Plomb et système immunitaire.....	63
4.2.	Plomb et système reproductif : .....	64
4.3.	Plomb et système endocrinien : .....	64
4.4.	Plomb et tissu osseux : .....	64
4.5.	Plomb et cancérogenèse : .....	65
	<b>Symptomatologie</b> .....	66
I.	Toxicité aiguë du plomb.....	68
II.	Toxicité chronique du plomb.....	72
A.	Signes d'imprégnation saturnine : .....	72

1. Le liséré de Burton :.....	72
2. Les taches de Gubler :.....	72
3. Les bandes de Mees :.....	72
4. Le semis de Sonkin :.....	72
5. Les bandes métaphysaires :.....	73
B. Troubles hematologiques :.....	74
C. Signes cardio-vasculaires :.....	75
D. Signes neurologiques :.....	77
E. Signes rénaux.....	80
F. Signes digestifs :.....	81
G. Troubles immunitaires :.....	82
H. Cancérogénicité.....	83
I. Troubles de reproduction :.....	83
J. Autres signes :.....	86
1. Hépatotoxicité :.....	86
2. Signes cutanes :.....	86
3. Parotidite et pancréatite :.....	86
<b>Diagnostic</b> .....	87
I. Diagnostic clinique :.....	89
II. Diagnostic paraclinique :.....	90
A. Tests biologiques d'exposition.....	90
1. Plombémie :.....	90
2. Plomburie :.....	91
2.1. Plomburie spontanée :.....	91
2.2. Plomburie provoquée :.....	92
3. Mesure du plomb dans d'autres milieux biologiques :.....	92
B. Tests biologiques d'altération.....	93
1. La numération formule sanguine ou NFS :.....	93
2. La numération des hématies à granulations basophiles :.....	93

3.	La déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD) .....	95
4.	L'acide delta-aminolévulinique urinaire (ALA-U) : .....	95
5.	Protoporphyrine-zinc (ZPP).....	96
<b>Saturnisme au Maroc</b> .....		97
I.	Exposition de la population marocaine au plomb.....	98
1.	Législation sur le plomb au Maroc.....	98
2.	Utilisation du plomb au Maroc.....	99
3.	Impact de l'exposition de la population au plomb.....	99
3.1.	Prévalence du saturnisme chez les habitants de la région de Rabat (Maroc) ...	99
3.2.	Evaluation de l'imprégnation en plomb chez les enfants de la région de Fès-Boulemane .....	100
3.3.	Effet de l'exposition à de faibles teneurs en plomb sur les fonctions neurocognitives des enfants scolarisés dans la région de Marrakech.....	103
3.4.	Etude sur les tajines marocains et leurs teneurs en plomb.....	106
II.	Cas clinique : Saturnisme hors exposition professionnelle .....	107
III.	Intoxication saturnine secondaire à l'usage de khôl .....	107
1.	Voie de pénétration dans le cas d'utilisation du khol : .....	107
2.	Relation entre l'utilisation de khol et la plombémie : .....	107
3.	Etude réalisée pour le dépistage du saturnisme chez une famille travaillant dans la fabrication artisanale du Khôl (revue) : .....	108
<b>Traitement</b> .....		110
I.	Moyens .....	111
A.	La supplémentation martiale .....	111
B.	Thérapie par chélation.....	111
1.	Le dimercaprol ou BAL (British Anti-Lewisite) : .....	112
2.	L'édétate de calcium disodique (CaNa <sub>2</sub> EDTA) : .....	114
3.	Le succimer : .....	116
4.	La D-pénicillamine : .....	117
C.	Mesures diététiques.....	118
D.	Traitement symptomatique et mesures complémentaires .....	118

E. Le relogement :.....	119
II. Indications .....	120
A. Enfants : .....	120
B. Adultes : .....	122
C. Cas particulier : Néphropathie chronique au plomb .....	123
<b>Surveillance thérapeutique</b> .....	126
<b>Prévention</b> .....	129
I. Prévention primaire :.....	130
II. Prévention secondaire : .....	132
<b>Conclusion</b> .....	137
<b>Résumés</b> .....	141
<b>Bibliographie</b> .....	145



# ***Introduction***



Un axiome simple du développement humain est que la croissance et le changement résultent d'une confluence de forces génétiques et environnementales qui façonnent les trajectoires des vies individuelles.

Le milieu culturel d'une société définit les types de risques auxquels vont être exposés ses citoyens, conséquence de leurs croyances, adaptations technologiques et considérations sociales générales.

La santé, la maladie, les risques environnementaux sont toujours à intégrer dans le contexte culturel. Le professeur d'anthropologie médicale américain Arthur Kleinmann, a proposé d'interpréter la maladie comme un modèle explicatif qui, au travers d'interactions culturelles et sociales bien précises, rassemble des phénomènes disparates (les symptômes) et leur donne un nom collectif (celui, justement de maladie) et non pas comme une entité objective appartenant au monde physique.

D'après ce concept, tant le patient que le médecin ne peuvent connaître la maladie qu'au travers d'une série d'interprétations qui supposent des modalités particulières d'interactions entre la biologie, les pratiques sociales et les systèmes culturels (1)

Le saturnisme est une intoxication aiguë ou chronique au plomb ou ses dérivés ( vapeurs et sels), qu'il soit d'origine professionnelle ou domestique.

En 1877 a été utilisé ce terme pour la première fois.

Il fait référence à la planète Saturne, symbole du plomb en alchimie.

En anglais, un terme est plus communément utilisé que celui de «saturnism» ou « plumbism » c'est le « lead poisoning ».

C'est un véritable problème de santé publique, mis en évidence dans les pays développés à partir des années 1980 (2), mais encore sous-estimé dans les pays en voie de développement y compris le Maroc. Il est reconnu dans la législation française comme une maladie professionnelle à déclaration obligatoire depuis 1919 (3).

Le plomb n'a pas de rôle physiologique pour l'homme et sa présence dans l'organisme est le reflet d'une contamination. Il n'y a donc pas de valeur seuil concernant sa toxicité. Cependant les dernières études tendent à montrer que le plomb est toxique avec des plombémies très faibles. En France le seuil d'intervention est de 5 µg/dl. Cela implique la déclaration obligatoire du cas et déclenche une enquête environnementale ; des mesures complémentaires peuvent être nécessaires comme la recherche de complications, la mise en œuvre d'un traitement et/ou une surveillance médicale. (4)

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 (5). 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 ; puis la prescription d'une plombémie en cas de suspicion d'imprégnation au plomb permet de détecter les personnes intoxiqués (6).

C'est une pathologie qui touche les adultes, les enfants mais également les personnes âgées.

# *Historique*



L'empoisonnement par les métaux en tant que risque pour la santé humaine est reconnu depuis des siècles. L'humanité a utilisé les métaux de diverses manières au cours de l'histoire et il n'est pas surprenant que l'empoisonnement aux métaux se produise de temps à autre.

Hippocrate, en 370 avant J.-C., a décrit un cas de colique abdominale associé à l'extraction de métaux. Au cours du 10<sup>ème</sup> siècle, Avicenne a reconnu pour la première fois des cas d'empoisonnement professionnel au mercure (7).

En 1556, Agricola a décrit les effets toxiques du cobalt arsenical chez les mineurs (8).

Dans le passé, les problèmes de santé humaine dus à une exposition excessive à des métaux lourds comme le plomb se produisaient dans des conditions environnementales particulières.

Dès le début du XX<sup>e</sup> siècle, les implications des métaux toxiques dans l'environnement général sont devenues une question très importante dans de nombreux pays industrialisés et en développement. Les effets locaux et régionaux de la pollution chimique ont été reconnus grâce à une meilleure connaissance de l'écologie. Dans les pays riches, les métaux sont à la base d'un certain nombre de matériaux et de processus. Il y a des fuites continues de métaux provenant des mines, des usines, des produits industriels, des ordures et des déchets. L'utilisation industrielle de métaux potentiellement toxiques n'a cessé de croître, entraînant une pollution continue de l'environnement (9).

Plusieurs tragédies de l'humanité au cours du siècle dernier sont étroitement liées à la contamination accidentelle de l'eau et des aliments par des intoxications aux métaux.

Sauf exposition professionnelle, la principale voie de pénétration des métaux toxiques et essentiels dans le corps humain passe par la chaîne alimentaire.

Même si la présence de l'élément chimique plomb dans l'environnement n'est pas aussi élevée que celle de certains autres éléments comme le fer et l'aluminium, il est considéré comme le 36<sup>e</sup> parmi les autres éléments du système périodique. Pourtant, le plomb (Pb) a été utilisé de diverses manières tout au long de l'histoire. C'est un élément très répandu et il a accompagné l'humanité presque depuis le début de la civilisation.

C'est l'un des premiers métaux découverts par l'homme et son utilisation était relativement répandue à partir de 3000 avant J.-C. (10).

C'est l'un des nombreux métaux de l'Antiquité et il a joué un rôle important dans le progrès de l'humanité. Les Romains de l'Antiquité utilisaient le plomb pour la fabrication des tuyaux d'eau et le revêtement des bains, et le plombier qui raccorde et répare les tuyaux tire son nom du mot latin plumbum, qui signifie plomb métallique.



# ***Propriétés du plomb***



Le plomb est l'élément lourd toxique le plus important dans l'environnement. En raison de ses importantes propriétés physico-chimiques, son utilisation remonte à des temps historiques.

À l'échelle mondiale, il s'agit d'un produit chimique environnemental abondamment distribué, important mais dangereux (11).

Ses propriétés importantes telles que la douceur, la malléabilité, la ductilité, la mauvaise conductibilité et la résistance à la corrosion semblent rendre difficile l'abandon de son utilisation. En raison de sa nature non biodégradable et de son utilisation continue, sa concentration s'accumule dans l'environnement avec des risques croissants.

Le plomb est un élément métallique tendre, malléable, ductile, d'un blanc bleuté et dense.

Le plomb naturel, d'un poids atomique de 207,2, est un mélange de quatre isotopes stables (204, 206, 207 et 208). L'isotope 208 représente 52,3 % du poids atomique du plomb. Il existe également trois isotopes radioactifs (205, 210, 214). Le plomb appartient au groupe 14 du système périodique avec un numéro atomique 82 et un poids atomique de 207,2 (12).

Le plomb élémentaire a une masse élevée et une faible conductivité électrique lui confère un pouvoir d'absorption important des rayonnements électromagnétiques, Gamma et X .

Il possède des propriétés physiques similaires à celles d'autres métaux lourds, avec une densité élevée et un faible point de fusion, et est un conducteur d'électricité et de chaleur. Il est mou, ductile et malléable. Le plomb est un métal de post-transition relativement peu réactif. Son faible caractère métallique est illustré par sa

nature amphotère. Le métal et ses oxydes peuvent réagir à la fois avec les acides et les bases, et il forme généralement des liaisons covalentes. Les composés du plomb se trouvent généralement dans les états d'oxydation +2 plutôt que dans l'état +4 qui est commun avec les membres plus légers du groupe du carbone. L'exception à cet égard est limitée aux composés organiques du plomb. Le métal peut former à lui seul des anneaux, des chaînes et des structures polyédriques. Avec le carbone, le plomb forme des composés organiques de plomb, et la nature oxydante de ces composés, comme le plomb tétraéthyle, est exploitée commercialement. Les utilisations de ces composés organiques de plomb, en particulier dans l'essence, sont actuellement limitées en raison de leurs effets toxiques.

Le plomb fraîchement extrait perd son lustre métallique lorsqu'il est exposé à l'air, formant de l'oxyde de plomb à sa surface. L'oxyde de plomb nouvellement formé peut ensuite réagir avec le dioxyde de carbone pour former du carbonate de plomb et ainsi protéger la majeure partie du métal contre d'autres réactions.

L'eau pure ne réagit pas avec le plomb. La corrosion causée par l'action de l'oxygène peut la rendre légèrement soluble dans l'eau, et elle est généralement conditionnée par la composition exacte de l'eau. Une eau douce avec un pH faible a cependant un effet corrosif beaucoup plus important sur les tuyaux en plomb.

Lorsque le plomb est exposé à l'acide acétique et à l'oxygène, il en résulte la production d'acétate de plomb. Il est donc déconseillé de conserver des boissons alcoolisées et des jus de fruits dans des récipients contenant du plomb. Dans le sol et les sédiments, le plomb se lie à d'autres particules (complexation), ce qui réduit sa capacité de biodisponibilité pour les organismes vivant dans de tels environnements.(13)

Le plomb n'est pas inerte chimiquement : à température ambiante, il résiste à l'action des acides Sulfurique, phosphorique, chromique, fluorhydrique, mais est attaqué par l'acide nitrique, l'acide Chlorhydrique et l'acide sulfurique (lorsqu'ils sont concentrés et bouillants pour ces deux derniers).

Dans les milieux acides ou exposés à l'érosion, ce plomb peut donc contaminer l'environnement, car il y est plus lixiviable (se dit d'un polluant qui peut être entraîné par les eaux d'infiltration).

La galène (PbS) est le minéral de plomb le plus important et le plus courant. Outre la galène, il existe plusieurs minéraux tels que la cérusite (carbonate de plomb), l'anglésite (sulfate de plomb), la litharge/massicot (oxyde de plomb) et quelques autres oxydes qui sont régulièrement utilisés dans la production de plomb.

De nombreux métaux forment des alliages avec le plomb fondu (Tableau 1).

Formule	Nom	Surnom	Aspect	T° fusion (°C)	Caractéristiques
Pb	Plomb	/	Solide : gris-bleu mou et malléable	327,4	Insoluble dans l'eau Soluble dans l'acide nitrique et l'acide sulfurique chaud
PbCl <sub>2</sub>	Chlorure de plomb	Chlorure plumbeux	Solide : cristaux blanc	501	Soluble dans l'eau Très soluble dans les solutions de soude ou potasse
PbCrO <sub>4</sub>	Chromate de plomb	Jaune de chrome	Solide : poudre jaune à jaune-orange	844 (décomp)	Insoluble dans l'eau, l'acide acétique ou l'ammoniaque Soluble dans l'acide nitrique Explose lorsqu'il est mélangé avec des oxydants forts, l'aluminium, le sodium et le potassium...
PbCO <sub>3</sub>	Carbonate de plomb	Cérusite	Solide : poudre blanche	400 (décomp)	Insoluble dans l'eau, l'éthanol, l'ammoniaque Soluble dans les acides nitrique et acétique dilué
PbO <sub>2</sub>	Dioxyde de plomb	Oxyde puce	Solide : poudre cristalline noire brunâtre	290 (décomp)	Insoluble dans l'eau Soluble dans l'acide chlorhydrique et à chaud dans les solutions de soude Décomposition lente à la lumière Oxydant puissant réagissant avec de nombreux métaux lorsqu'il est chauffé

PbO	Monoxyde de plomb	Litharge	Solide : cristaux jaunes ou jaune-rougeâtres	888 à 897	Très peu soluble dans l'eau Soluble dans les acides (nitrique et acétique dilués) et les bases (à chaud) Altération lente à la lumière Peut être réduit par certains métaux (Ca, Al, Mg)
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Nitrate de plomb	/	Solide : cristaux blancs	470 (décomp)	Soluble dans l'eau et l'éthanol
PbSO <sub>4</sub>	Sulfate de plomb	Anglésite	Solide : cristaux blancs	1170	Soluble dans les acides et bases concentrés Insoluble dans l'éthanol Réagit de façon violente avec le potassium
PbS	Sulfure de plomb	Galène	Solide : poudre noire	114	Très peu soluble dans l'eau Soluble dans l'acide nitrique dilué
Pb <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Tétraoxyde de plomb	Minium	Solide : pigment rouge orange brillant	830	Insoluble dans l'eau Soluble dans l'acide acétique et l'acide chlorhydrique chaud

**Tableau 1** : Caractéristiques du plomb et de ses principaux composés [14]



***Sources de contamination***

***par le plomb***



Le plomb n'a aucun rôle physiologique connu chez l'Homme, sa présence dans l'organisme témoigne toujours d'une contamination.

Bien que le plomb puisse être trouvé dans la nature sous forme d'élément pur, il est extrêmement rare, et on le trouve généralement dans des gisements d'origines diverses.

Dans la majorité des gisements, le plomb est souvent combiné avec du soufre (galène) et de l'oxygène. Le sulfure de plomb (PbS) est le minerai le plus dominant pour le plomb.

En 2014, la production annuelle de plomb était d'environ 10 millions de tonnes, dont plus de la moitié provenait du recyclage. Les principaux producteurs de plomb sont actuellement la Chine, l'Australie, les États-Unis, le Pérou, le Canada et le Mexique. Ces pays représentent 75 % de la production mondiale de plomb. (13)

Les sources de contamination par le plomb sont donc très diverses.

Le plomb n'est pas biodégradable. Il est utile de connaître ces sources d'intoxication dans la recherche étiologique d'un saturnisme.

## **I. Utilisations du Plomb**

Le plomb, seul ou en combinaison avec d'autres métaux, a été largement utilisé dès les temps historiques.

Dans l'Antiquité, il était utilisé dans les canalisations d'eau, pour des applications architecturales et techniques, pour les statues, les figurines, les poids et les pièces de monnaie (7).

## **1. Plomberie**

Le plomb était employé dans tout le monde romain en raison de sa relative résistance à la corrosion (en milieu non acide) dans l'air et le sol et de son bas point de fusion : on le retrouve dans les conduites d'eau potable et les descentes d'eau pluviales.

## **2. Revêtement anticorrosion**

L'oxyde rouge du plomb, le minimum  $Pb_3O_4$ , était utilisé jusque dans les années 1970 comme revêtement anticorrosion.

## **3. Batterie d'accumulateurs**

Il a beaucoup été utilisé en cuvelage et tuyauterie de l'acide sulfurique, auquel il résiste par formation d'une couche insoluble et protectrice de sulfate de plomb : c'est pourquoi il est encore largement utilisé aujourd'hui dans les accumulateurs électriques (batteries), qui absorbent l'essentiel de la production de plomb et sont la principale raison des envolées de son cours. Cela a pour conséquence la rentabilité du recyclage de ce métal, notamment en Afrique et en Chine où le parc automobile est en pleine expansion.

En 2004, les batteries au plomb, destinées à l'automobile ou à l'industrie, représentent 72 % de la consommation de plomb (53 % automobile, 19 % industrie). Les pigments et autres composés chimiques représentent 12 % de la consommation. Les autres applications (alliages pour soudures, tuyaux et feuilles, munitions, etc.) 16 %.

## **4. Protection contre les radiations**

Confinement d'une source radioactive avec des lingots de plomb.

Le plomb (en plaques métalliques, dans du caoutchouc ou dans du verre) sert de protection contre les radiations pour atténuer les rayons X et les rayons gamma grâce à sa densité et à ses propriétés absorbantes : à 100 keV, une épaisseur d'un millimètre de plomb atténue la dose de rayonnement d'un facteur 1 000. D'autres alliages à bas point de fusion comme l'alliage de Newton

(50 % Bi, 30 % Sn, 20 % Pb) servent également en radioprotection.

Dans certaines applications très spécifiques en physique des particules pour lesquelles la radioactivité naturelle du plomb 210 est trop importante, les blindages peuvent être issus de lingots de vieux plomb retrouvés dans le toit d'églises anciennes ou dans des épaves vieilles de plusieurs siècles, voire plusieurs millénaires.

## **5. Fusible**

Dans le monde de l'électricité, le plomb a longtemps été employé pour la fabrication des fusibles en raison de sa résistivité électrique élevée (dix fois celle du cuivre) et de sa basse température de fusion. Le nom « plomb » est encore actuellement utilisé pour désigner les fusibles bien que d'autres matériaux soient employés. Cette utilisation est à l'origine d'expressions comme « faire sauter les plombs. »

## **6. Imprimerie**

En alliage avec l'étain et l'antimoine, il était utilisé pour la fabrication des caractères mobiles d'imprimerie. On l'appelle alors plomb typographique.

## **7. Lubrifiant solide**

En sidérurgie, depuis la fin des années 1940, les bains au plomb « patentage » ont permis de tréfiler les fils d'acier à des diamètres toujours supérieurs (7, puis 8 mm) sans les rompre, en diminuant suffisamment le coefficient de frottement dans la filière. Le tréfilage produit un écrouissage de l'acier et fournit des aciers à haute limite élastique, dont les principales applications sont les câbles de hauban et les armatures de précontrainte.

## **8. Antidétonant**

Plus récemment, le plomb a été introduit dans la composition de certains additifs (antidétonants) pour les carburants automobiles, par exemple le plomb tétraéthyle. Cette application est en voie de disparition. Un des facteurs de toxicité des munitions, en effet, reste le plomb, massivement utilisé depuis longtemps pour la fabrication de munitions de guerre ou de chasse (grenaille). Avec l'arsenic et l'antimoine qui lui sont associés, il contribue à la pollution induite par les munitions. Dans le cas des plombs de chasse, on retrouve encore aujourd'hui, des sites contaminés, notamment autour des anciennes tours à plomb (bâtiment en forme de tour, spécialement conçu, sur le principe de la tour d'impesanteur pour la production industrielle de la grenaille de plomb destinée à remplir les munitions (cartouches) de chasse ou de ball-trap).

## **9. Un semi-conducteur : la galène**

Le cristal de galène, d'abord utilisé comme pigment noir et ingrédient de base pour la préparation du khôl et du blanc de céruse dans l'Antiquité, offrit au début du XXeme siècle, un semi-conducteur primitif utilisé dans la diode Schottky des premiers récepteurs radio.

## 10. Cristal optique

L'ajout de plomb (ou plus précisément de l'oxyde de plomb) à du verre augmente son éclat : c'est là l'origine du cristal vénitien et du verre flint très utilisé en optique. L'association d'un verre flint et d'un verre crown, dans les multiplicateurs de focale type lentille de Barlow, remédie à l'aberration chromatique.

## 11. Céramique

En raison de son éclat et du bas point de fusion de ses silicates, le plomb a également été utilisé pour des glaçures de poteries, fréquemment sources de saturnisme.

## 12. Cosmétique

On utilisait pour le maquillage le *blanc de céruse*. Le minium fut d'abord utilisé comme pigment rouge.

## 13. Peinture

Comme pour le maquillage le blanc de céruse et minium (rouge) furent utilisés pour peindre des tableaux, des meubles des murs et d'autres produits: jouets, etc.

## 14. Essence

En 1920, le plomb tétraéthyle est utilisé comme additif dans l'essence par General Motors, malgré les risques sanitaires. Le plomb tétraéthyle ajouté à l'essence est commercialisé sous le nom d'Ethyl, ce qui évite d'évoquer le plomb. Aux Etats-Unis, l'utilisation du plomb dans l'essence sera interdit dans les années 1980. En Europe, l'essence couplée au plomb sera interdite en 1999.

## **II. Sources d'intoxication :**

Actuellement, l'exposition au plomb chez l'homme se fait par le biais de la nourriture, en particulier les articles stockés dans des boîtes de conserve soudées au plomb et les poteries émaillées au plomb.

Comme mentionné précédemment, les sources d'eau contaminée peuvent également être une source importante d'exposition au plomb.

Une autre source importante, surtout il y a quelques décennies, est le whisky distillé illicitement et d'autres boissons alcoolisées (15).

De petites quantités de plomb peuvent également être inhalées par l'air ambiant.

Chez les nourrissons, une voie importante d'exposition au plomb est le pica, c'est-à-dire la mastication de substances non alimentaires contenant du plomb, dans la plupart des cas en écaillant la peinture et d'autres objets, et le vieux mastic de vitrage des fenêtres.

Aux États-Unis, l'empoisonnement au plomb chez les enfants reste un grave danger pour la santé. Des programmes de dépistage ont été mis en place dans les communautés urbaines et des études ont permis de sensibiliser à l'importance d'une exposition de faible intensité à long terme.(16)

La cigarette est une autre source d'ingestion de plomb.

La plupart des constituants alimentaires ne contiennent que de petites quantités de ce métal, sauf lorsque l'environnement dans lequel un aliment est cultivé est contaminé par le plomb. De nombreuses informations sont actuellement disponibles concernant la concentration de ce métal dans certaines matières alimentaires. Les informations concernant l'apport total provenant de repas préparés pour une consommation régulière sont toutefois limitées.

Les premières estimations basées sur les niveaux d'absorption provenant d'aliments individuels, de l'air, de l'eau et du tabac aux États-Unis au cours de la dernière partie du 20<sup>e</sup> siècle indiquaient une absorption de 200 à 400 mg/jour (17).

Avec les progrès technologiques et les instruments sophistiqués des 50 dernières années, les niveaux d'absorption quotidienne rapportés dans la littérature au cours des dernières décennies sont devenus très faibles et plus précis par rapport aux valeurs des dernières décennies du XX<sup>e</sup> siècle. La plupart des produits alimentaires individuels ne contiennent normalement que de faibles quantités de plomb, sauf lorsque l'environnement est contaminé par le plomb. Des études récentes, faisant appel à des techniques modernes, indiquent des niveaux beaucoup plus faibles.

Les apports alimentaires quotidiens moyens des enfants se situent entre 8 et 278 mg et ceux des adultes entre 20 et 282 mg (18).

L'apport moyen est d'environ 100 mg par jour chez les adultes. Des niveaux beaucoup plus faibles ont été signalés dans les pays scandinaves et dans un certain nombre d'autres pays européens (19).

Cependant, les données de certains pays sous-développés d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud font encore défaut.

L'essence au plomb est encore utilisée dans de nombreux pays du monde en développement. L'utilisation de certains produits cosmétiques, en particulier ceux utilisés pour les yeux, dans certains pays d'Asie et d'Afrique peut contenir des niveaux élevés de plomb qui peuvent provoquer une intoxication aiguë chez les enfants (20).

### **III. Contaminations professionnelles**

L'exposition professionnelle est une source majeure d'intoxication au plomb chez les adultes. Selon les estimations du National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), plus de 3 millions de travailleurs aux États-Unis sont potentiellement exposés au plomb sur le lieu de travail (21).

Needleman a indiqué que l'exposition professionnelle était la principale préoccupation et aussi la principale cause d'empoisonnement au plomb.(22)

Les installations de travail courantes qui impliquent des produits contenant du plomb sont les écrans anti-radiations, les munitions, certains équipements chirurgicaux, le développement de films radiographiques dentaires avant les rayons X numériques, les moniteurs fœtaux, la plomberie, les cartes de circuits imprimés, les moteurs à réaction et les émaux céramiques (23).

Tous ces éléments augmentent les risques de toxicité en cas d'exposition croissante. En outre, de nombreux autres travailleurs occupationnels, tels que les mineurs et les fondeurs de plomb, les plombiers et les installateurs, les mécaniciens automobiles, les fabricants de verre, les ouvriers de la construction, les fabricants et les recycleurs de batteries, les instructeurs de tir et les fabricants de plastique, sont exposés au risque d'exposition au plomb. Les professions comme le soudage et la fabrication de batteries de recyclage présentent également un risque d'exposition au plomb (24).

Les parents qui sont exposés au plomb sur leur lieu de travail apportent généralement de la poussière de plomb à la maison avec leurs vêtements ou sur leur peau, ce qui augmente les risques d'exposition de leurs enfants (25).

Le boom de l'industrialisation dans le monde moderne utilise le plomb et les produits à base de plomb. Ainsi, en raison de l'utilisation industrielle du plomb à l'époque moderne, il est difficile de retracer avec précision les voies par lesquelles l'exposition se produit généralement chez l'homme.

Le plomb est un polluant environnemental courant. L'exposition au plomb se produit principalement sur les sites professionnels, la production de batteries ou de tuyaux au plomb, le recyclage des métaux et les fonderies. Les enfants vivant à proximité de ces lieux sont également exposés à des niveaux élevés de plomb dans le sang. En août 2009, 2000 enfants vivant à proximité de fonderies de zinc et de manganèse ont été empoisonnés au plomb, un incident qui a provoqué des émeutes. D'autres éléments courants qui provoquent une exposition au plomb sont le plomb dans l'air, la poussière domestique, le sol, l'eau et les produits commerciaux (26).

En cas d'exposition chronique, le plomb est souvent séquestré dans les os, puis dans les reins, aux concentrations les plus élevées. Selon Les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies des États-Unis et l'Organisation mondiale de la santé, un niveau de plomb dans le sang de 10 µg/dL ou plus est une cause de préoccupation. Cependant, il n'existe pas de valeur seuil en dessous de laquelle l'exposition au plomb peut être considérée comme sûre. Il a été constaté que le plomb nuit au développement et a des effets néfastes même à des niveaux inférieurs. Une variété de composés formés par le plomb existe dans l'environnement sous différentes formes. L'empoisonnement et ses caractéristiques diffèrent également entre le plomb organique et le plomb inorganique (27).

L'empoisonnement au plomb organique est maintenant très rare dans le monde entier en raison du retrait des composés organiques du plomb comme additifs de l'essence. Néanmoins, ces composés sont toujours utilisés dans les milieux industriels. Les composés organiques de plomb traversent la peau et les voies respiratoires facilement et rapidement, affectant principalement le système nerveux central.

#### **IV. Autres sources de contamination**

Les autres sources de contamination du plomb sont plus anecdotiques car responsables par elles-mêmes de peu de cas de saturnisme mais participent à augmenter la plombémie moyenne. On peut notamment citer :

A. Certains aliments qui ont la particularité de concentrer les métaux lourds tels que les moules, les champignons lorsqu'ils sont consommés en grande quantité. Ils peuvent également être contaminés au cours des procédés de fabrication et de stockage (conserves ou fûts scellés par soudure au plomb).

B. La pêche (loisir) utilisant des plombs comme lests qui à force d'être plongés dans l'eau, s'oxydent et se dissolvent lentement, quand ils ne sont pas avalés ou arrachés par les poissons.

- La chasse, car il n'est pas rare lorsque l'on mange du gibier de retrouver les plombs ayant servi à abattre l'animal. En France sont tirés 250 millions de cartouches soit quelques 6 000 tonnes de plomb chaque année. Sachant qu'en moyenne, les chasseurs ne touchent leur cible que dans 1 cas sur 3 voire sur 6 ceci représente une dissémination importante de plomb dans la nature à laquelle il faut ajouter les 2 000 tonnes provenant de la pratique du ball-trap. Ainsi chaque année, on estime plusieurs millions d'oiseaux meurent, victimes du saturnisme. Pour lutter

contre cette pollution, le Ministère de l'environnement Français a mis en place un arrêté (arrêté du 14 avril 2005) instituant progressivement l'interdiction totale du plomb dans les cartouches à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2006.

- Certains insecticides longtemps utilisés et contenant de l'arseniate de plomb
- Les soldats de plomb
- Certains jouets fabriqués en Chine et contenant de la peinture au plomb.
- Ainsi, le 14 août 2007, le géant du jouet américain Mattel® a dû rappeler près de 18 millions de jouets.
- L'utilisation de maquillage de type khôl en poudre chez les africains du Nord et les indiens (le khôl en crème ne présente en revanche aucun danger)
- On a également constaté que les médicaments traditionnels contenaient des métaux lourds, dont le plomb. Un certain nombre de maladies ont été signalées en raison de la consommation de médicaments traditionnels (28).
- Les médicaments ayurvédiques sont considérés comme fortement contaminés par les métaux lourds. Dans une étude récente, les niveaux de plombémie ont été évalués chez les consommateurs de médicaments ayurvédiques. Sur les 115 participants, 40 % présentaient un taux de plomb élevé (10µg/dL ou plus) et 9,6 % avaient un taux de plomb supérieur à 50µg/dL (29).
- Récemment, on a signalé qu'un patient prenant des remèdes folkloriques chinois souffrait de changements dysplasiques dans les précurseurs érythroïdes en raison d'un empoisonnement au plomb (30).

- Les Centres de contrôle et de prévention des maladies ont également publié des directives concernant l'ingestion de certains médicaments populaires qui contiennent un niveau élevé de plomb et peuvent exposer les gens au plomb ou à des composés de plomb. Par exemple, Daw Tway est une aide digestive utilisée en Thaïlande et au Myanmar (Birmanie). L'analyse d'échantillons de Daw Tway a révélé jusqu'à 970 parties par million (ppm) de plomb. Les échantillons de Daw Tway contenaient également des niveaux élevés d'arsenic, jusqu'à 7 100 ppm.
- Le contact d'aliments ou de boissons acides avec une céramique artisanale (plats à tajine), un récipient en étain (théières) ou en cristal libère le plomb.



***Caractéristiques toxicologiques***  
***du plomb***

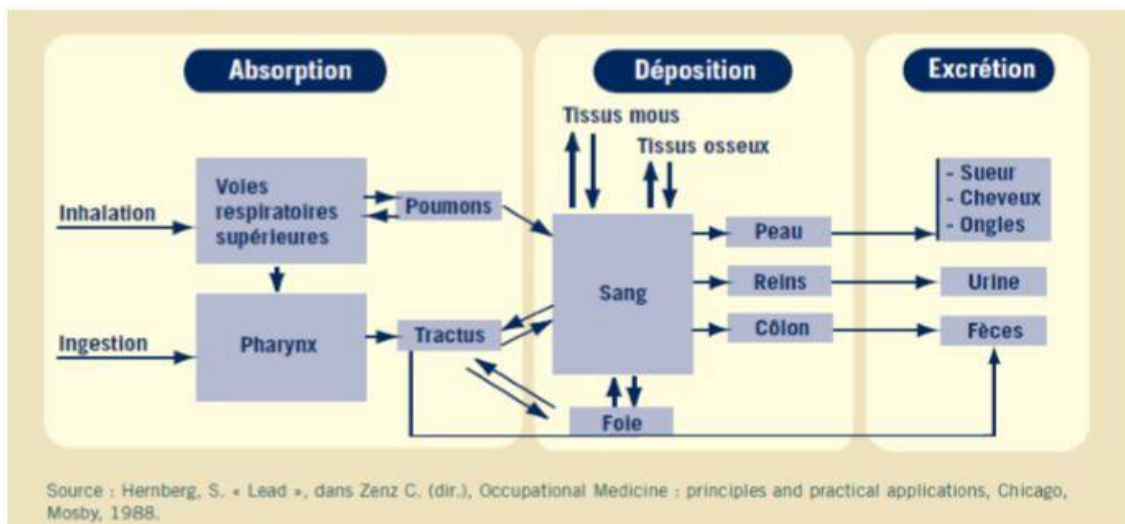


## I. La toxicocinétique du plomb

La toxicocinétique correspond à l'étude du sort d'une substance toxique dans l'organisme.

Le métabolisme du plomb se compose en première d'une étape d'absorption dans laquelle le métal emprunte les voies respiratoire et digestive. Après il y a un transport sanguin avec un stockage du plomb dans les hématies d'une façon transitoire, une distribution se fait aux divers tissus de l'organisme (Figure 1). Un phénomène d'accumulation produit par la fixation du plomb dans les organes de stockage, particulièrement au niveau de l'os cortical, ainsi il permet de déterminer l'existence d'un pool de métal susceptible d'être libéré dans le sang.

Après l'arrêt de cette exposition importante par plusieurs années ce phénomène de libération peut se produire, soit au cours des situations où les besoins en calcium augmentent (allaitement, grossesse...) ou lors des épisodes particuliers tel que (l'ostéoporose, fractures...) qui peuvent être à l'origine d'une modification de la trame osseuse.



**Figure 1 :** Métabolisme du plomb inorganique. (31)

## **A. Absorption**

La connaissance de l'effet biologique du plomb chez l'homme est largement basée sur l'étude de personnes souffrant d'un empoisonnement manifeste au plomb et sur des études de groupes de travailleurs industriels exposés au plomb. L'exposition au plomb dans ces groupes est considérablement plus importante que dans la population générale, dont l'absorption de plomb provient principalement du régime alimentaire et de l'eau qu'ils consomment et de l'air qu'ils respirent.

Le plomb n'est pas un élément essentiel pour l'homme ; c'est un métal toxique. Les effets toxiques du plomb concernent plusieurs organes et sont la conséquence de divers défauts biochimiques (32).

Le plomb est principalement présent dans notre environnement sous deux formes : les vapeurs et les poussières de plomb.

L'absorption du plomb se fait par ingestion ou inhalation, ou par la peau (33).

Les risques de toxicité forment un continuum, allant des manifestations cliniques manifestes de toxicité aux effets biochimiques cachés. L'absorption du plomb provenant de différentes sources dépend de la quantité de métal exposée aux divers organes et de la forme chimique de l'élément. L'absorption dépend également d'autres facteurs tels que l'âge et l'état physiologique de l'individu.

### **1. Absorption digestive du plomb**

C'est la principale voie d'absorption du plomb.

Comme beaucoup d'autres éléments, seuls 5 à 10 % du plomb ingéré sont absorbés (34). La majeure partie du plomb non absorbé est excrétée par les selles.

Cette absorption du plomb par l'intestin est beaucoup plus importante chez les enfants (40 à 55 %).

Elle s'effectue par transport actif ; même lorsque la concentration dans la lumière du tube digestif est élevée, la diffusion passive représente moins de 20% du flux total.

On sait que certains nutriments tels que le fer, le calcium, le zinc, le phosphore et la vitamine D influencent l'absorption et la toxicité du plomb (33).

Le régime alimentaire influence aussi le taux d'absorption du plomb : un régime riche en graisses et faible en minéraux augmente son absorption alors qu'un régime riche en minéraux la diminue.

Les écailles de plomb peuvent représenter un substitut de « bonbons » pour les enfants à cause de leur goût légèrement sucré et agréable ( *Pica syndrome* )

## **2. Absorption respiratoire du plomb**

L'absorption du plomb par voie respiratoire est également plus importante chez les enfants que chez les adultes et ce pour 2 raisons majeures :

1. La fréquence respiratoire d'un enfant est plus importante que celle d'un adulte.

Ainsi au repos, un enfant de 3 ans inhale 2 fois plus d'air par kilo de poids qu'un adulte.

2. Les enfants sont plus actifs physiquement que les adultes. Or l'activité augmente les besoins en oxygène et donc la fréquence respiratoire ainsi que le volume mobilisé à chaque inspiration/expiration.

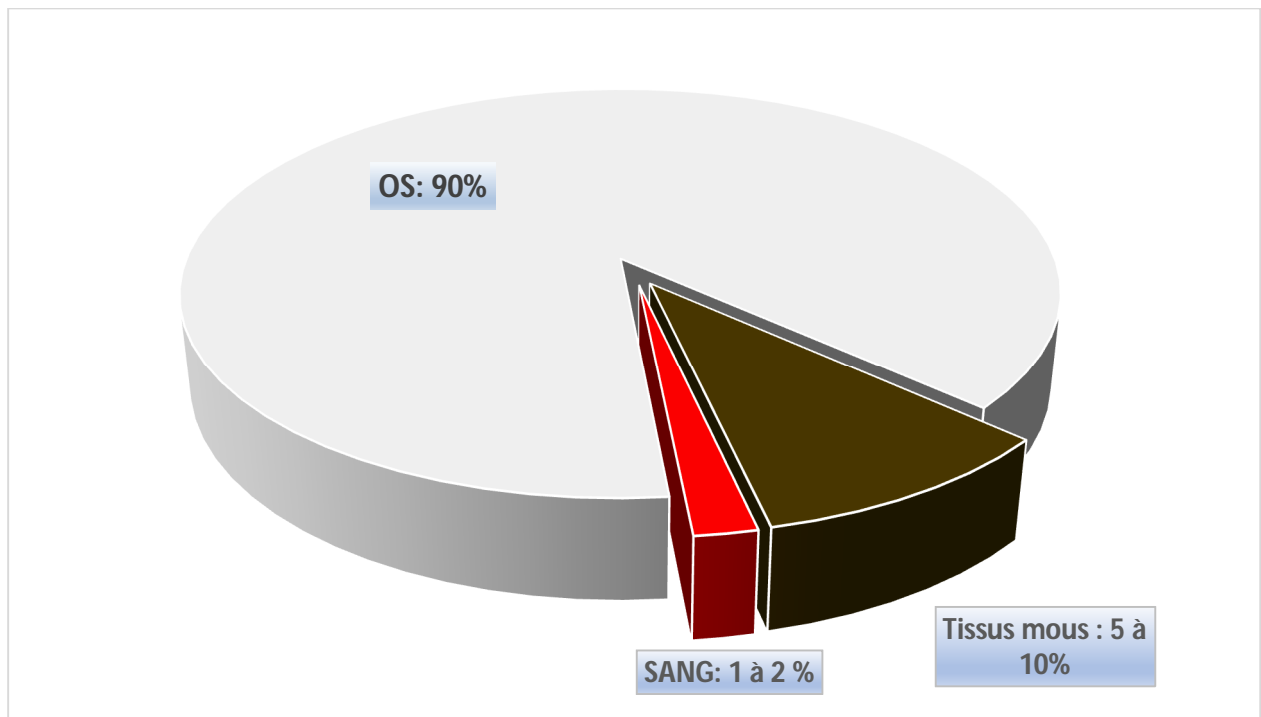
### 3. Absorption cutanée du plomb

Concerne surtout les dérivés organiques du plomb comme le plomb tétraéthyle.<sup>7</sup>

*A noter que le degré d'absorption est accru pendant les périodes de jeûne prolongé (35).*

#### B. Biodisponibilité

Le plomb se répartit majoritairement dans 3 compartiments (cf. Figure 2 ci-dessous).



**Figure 2** : Répartition du plomb dans l'organisme

## 1. Le plomb osseux

Il est à noter que plus de 90 % (75 % chez l'enfant) du plomb de l'organisme est stocké dans les os. Celui-ci peut-être réparti en 2 catégories :

- le plomb lié à l'os compact, biologiquement inactif, donc n'entraînant pas d'effet toxique et dont les mouvements sont très lents ; il peut cependant être relargué massivement en cas de déminéralisation étendue.

- le plomb fixé sur l'os trabéculaire qui tout comme celui des tissus mous est biologiquement actif et facilement mobilisable.

Cette mobilisation peut être provoquée par l'acidose ou l'hypocalcémie, et dans l'ostéoporose post-ménopausique due à une carence en œstrogènes.

Il existe une association notable entre les taux de plombémie et dans les os chez les femmes ménopausées qui ne suivaient pas de traitement oestrogénique substitutif.

Bien que le plomb stocké dans les os ne soit pas très toxique, des syndromes toxiques peuvent résulter de la libération de plomb qui se produit sous certaines contraintes, notamment une infection, de la fièvre et, par conséquent, des changements dans l'équilibre acido-basique du sang.

Le métabolisme du plomb dans les os est parallèle à celui du calcium.(16)

## 2. Le plomb contenu dans les tissus mous

Outre les os, les dents et le sang, de nombreux autres tissus stockent le plomb dans l'organisme, c'est-à-dire le foie , les intestins, le cerveau, la rate, les reins et les poumons (36).

Les tissus mous contiennent 5 à 10 % des stocks de plomb de l'organisme, majoritairement au niveau du foie et de l'intestin. Ce plomb est biologiquement actif (donc peut être à l'origine de symptômes cliniques).

Les composés organiques du plomb sont métabolisés dans le foie par le cytochrome P450s dans des réactions de désalkylation oxydative. Le plomb organique interne est métabolisé par la formation de complexes avec des ligands protéiques et non protéiques. (16)

### **3. Le plomb sanguin**

Le plomb sanguin ne représente que 1 à 2 % de la quantité totale présente dans l'organisme.

Environ 99% des niveaux de plomb dans le sang total se trouvent en intra-érythrocytaires ; seulement 1% environ se trouvent dans le plasma.

Le plomb plasmatique est, en grande partie, lié aux protéines. Ce qui laisse une fraction diffusible correspondant à 0,2 % du plomb sanguin lorsque la plombémie est de 100 µg/L, à 1,5-2 % lorsqu'elle est de 1000 µg/L.

Les niveaux de plombémie varient d'un pays à l'autre ; les niveaux moyens sont d'environ 165 mg par litre avec une fourchette de 150-400 mg par litre (37).

Le plomb peut traverser la barrière hémato-encéphalique dans une mesure limitée: la concentration dans le liquide céphalo-rachidien est égale à la moitié du taux sérique. (38)

Par contre, il est à noter que le plomb passe librement la barrière placentaire. Ainsi la plombémie de l'enfant à la naissance est voisine de celle de la mère.

La demi-vie du plomb inorganique dans le sang peut atteindre 30 jours, et le plomb est excrété dans l'urine ; son stockage dans les os peut se poursuivre pendant plus de 20 ans.

Le taux d'absorption du plomb dans les os et les dents est élevé, atteignant près de 94 % chez les adultes, alors que chez les enfants, ce taux est de 70 %, ce qui permet aux tissus mous d'absorber davantage de plomb et donc de causer de graves conséquences sur la santé.

La demi-vie du plomb dans ces tissus entraîne son induction dans la circulation sanguine longtemps après l'exposition initiale. La demi-vie du plomb dans le sang est plus faible, soit environ 40 jours seulement chez l'homme. Elle augmente chez les femmes enceintes et chez les enfants dont les os sont en phase de développement. Les os en développement des enfants qui subissent un remodelage permettent au plomb d'être continuellement réintroduit dans la circulation sanguine.(39)

### **C. Elimination**

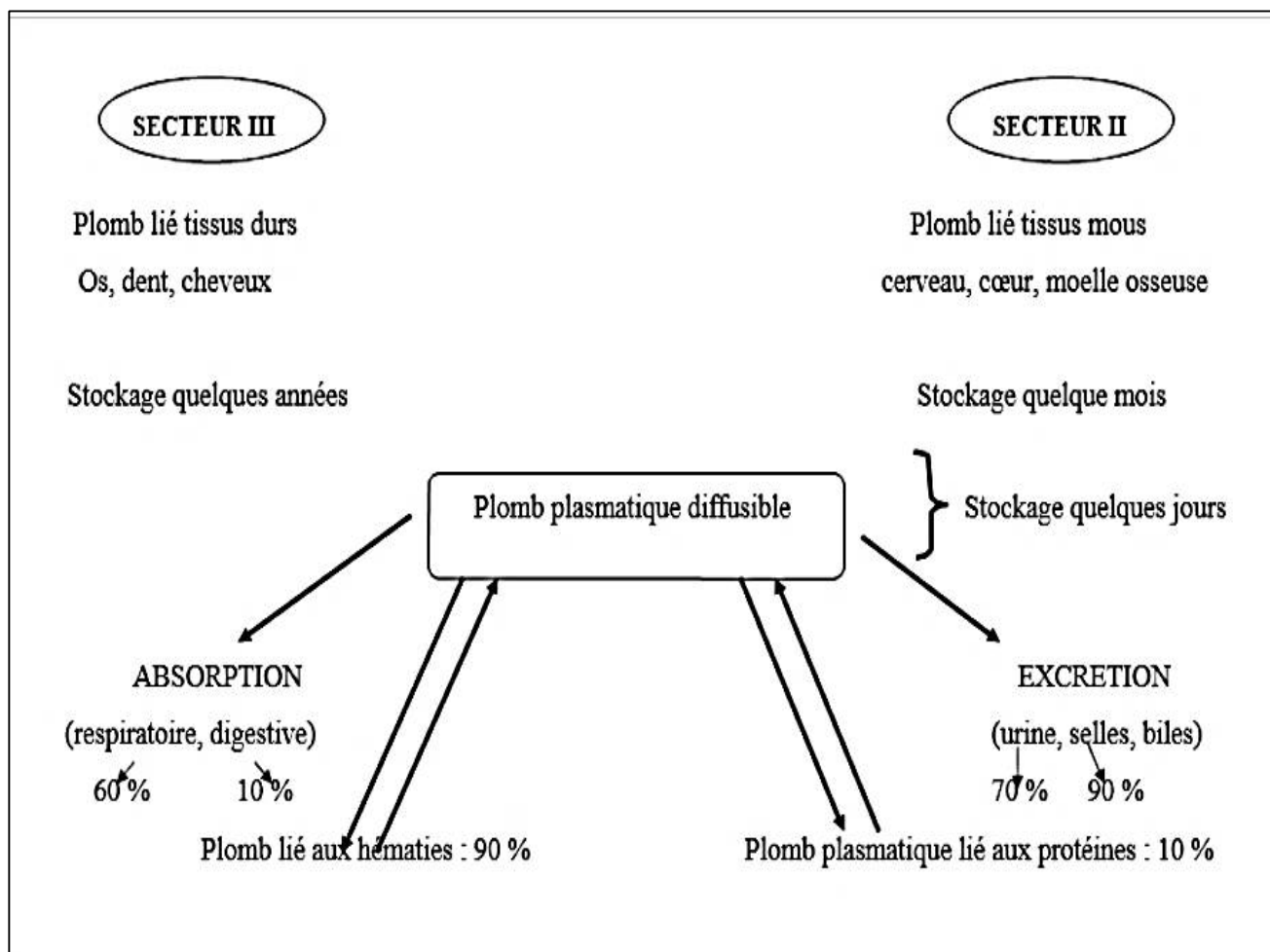
L'excrétion du plomb est principalement urinaire (> 75%, concerne essentiellement le plomb absorbé) et fécale (15-20%, concerne principalement le plomb non absorbé et celui éliminé par la bile). Il existe une élimination anecdotique via les phanères (cheveux, ongles), la sueur, la salive, les sécrétions bronchiques et lactée (on retrouve une concentration de plomb dans le lait maternel allant de 2 à 30 µg/L même chez les femmes n'étant pas particulièrement exposées au plomb), à l'origine de particularités cliniques ou radiologiques (liseré de Burton, taches de Gùbler...) (31)

L'élimination rénale du plomb est moins performante chez le jeune enfant que chez l'adulte puisqu'on estime que le rein d'un adulte élimine 75 à 90% du plomb absorbé avant sa fixation sur le squelette, contre seulement 30% pour celui d'un enfant.

Dans le cas d'une exposition unique massive, on observe une décroissance triphasique de la plombémie après arrêt de l'exposition :

- La première phase : correspond à la période d'élimination du plomb non fixé et a une demi-vie brève (de 30 minutes à quelques heures).
- La seconde phase : c'est le plomb faiblement lié (tissus mous) qui est éliminé, la demi-vie d'élimination est d'environ 30 jours.
- La dernière phase : correspond à l'élimination du plomb fortement fixé au niveau osseux et elle est supérieure à 10 ans (voire beaucoup plus en cas d'insuffisance rénale).

La plombémie s'élève dès J1 pour atteindre un état d'équilibre environ 3 mois après le début de l'exposition lorsque l'exposition est stable (voire près de 120 jours lors d'expositions prolongées à des niveaux élevés) et diminue 1 mois après la fin de l'exposition (31)



**Figure 3 :** Cinétique du plomb dans l'organisme.(40)

## **II. La toxicodynamie du plomb**

La toxicodynamie correspond à l'action du toxique sur l'organisme.

Le plomb est un métal toxique qui affecte tous les systèmes biologiques du corps humain. Il a été détecté dans tous les tissus de l'homme et des animaux.

Les enfants sont plus vulnérables que les adultes vis-à-vis de l'intoxication au plomb. Cette gravité résulte de :

- D'une part le cerveau des enfants est particulièrement vulnérable.
- D'autre part 50% du plomb ingéré chez l'enfant est résorbé contre seulement 8 à 10% chez l'adulte [41].

L'effet toxique du plomb affecte de nombreux organes de l'organisme et manifeste une variété de défauts biochimiques. Les risques forment un continuum, allant des manifestations cliniques manifestes de toxicité aux effets biochimiques cachés.

Les troubles hématologiques liés au plomb seront les plus détaillés dans notre travail.

Cependant les autres systèmes de l'organisme qui sont affectés par le plomb seront aussi abordés.

La connaissance des effets biologiques du plomb chez l'homme est principalement basée sur des études de personnes souffrant d'un empoisonnement clinique manifeste au plomb et sur l'expérience de la surveillance médicale des personnes exposées au métal dans l'industrie. En plus des données humaines, nous disposons d'un nombre important de données provenant d'études expérimentales sur des animaux de laboratoire courants.

Dans les sections suivantes, nous aborderons les aspects d'interaction du plomb et des protéines interagissant avec le plomb, ainsi que la base cellulaire des symptômes provoqués par la toxicité du plomb.

### **A. Action sur le système hématopoïétique (Hématotoxicité)**

L'hématotoxicité du plomb, tout comme des effets tels que la neurotoxicité, la néphrotoxicité et les déficiences cardiovasculaires, est reconnue depuis longtemps comme accompagnant les expositions chroniques au plomb chez l'enfant et l'adulte dans divers contextes d'exposition au Pb.

La concentration du Plomb dans la moelle osseuse est d'environ 50 fois celle du sang circulant ce qui entraîne une altération de la maturation des globules rouges. (40)

L'interaction du plomb avec les cellules hématologiques induit des changements dans l'homéostasie cellulaire et aboutit à l'anémie. Les protéines affectées par le plomb jouent des fonctions essentielles dans le métabolisme sanguin, contrôlant la synthèse des biomolécules et le traitement des métabolites. L'inhibition des enzymes liées aux voies hématologiques entraîne une accumulation de substrat, diminuant la concentration des métabolites finaux des voies.

Les effets hématotoxiques du plomb occupent une place importante dans l'histoire de la santé clinique et professionnelle de cet élément, ayant été associés à une anémie chronique résultant d'une diminution de l'érythropoïèse, d'une altération de la production d'hémoglobine et de la présence de pointillés basophiles dans la zone gingivale, résultant d'un dérèglement du métabolisme des pyrimidines. Le sujet a généré plusieurs centaines d'articles de recherche au cours des décennies et a été largement examiné et critiqué dans des traités de consensus d'experts.

Une grande partie de la littérature sur l'hématotoxicité associée au plomb est assez ancienne, ayant fait l'objet de recherches considérables dans les années 1970 et 1980. Des études plus récentes ont été consacrées à des questions persistantes sur la relation dose-réponse et la mécanique.

L'hématotoxicité du plomb n'est pas seulement un critère de toxicité de l'exposition au Pb chez les humains et les animaux, mais elle fournit également des biomarqueurs d'exposition au Pb par le biais d'effets toxiques précoces sur les voies de biosynthèse de l'hème et de la pyrimidine érythropoïétique.

Ces biomarqueurs d'effet précoce ont défini divers segments de la courbe dose-réponse de l'hématotoxicité du plomb.

Les effets hématotoxiques du plomb ont déclenché des débats sur la nature et la gravité de l'hématotoxicité du plomb par rapport à la toxicité du plomb associée aux lésions cérébrales, cardiovasculaires et rénales. Une partie du débat porte sur la question fondamentale de savoir ce qui constitue un effet toxicologiquement défavorable, un effet fonctionnellement défavorable et un effet biochimiquement défavorable. Les effets du Pb sur la formation de l'hème à partir de précurseurs sont produits par des effets sur la fonction mitochondriale.

Un deuxième sujet de discordance provient de la question de la réversibilité. Les effets du Pb qui sont supposés être réversibles lorsque l'exposition au Pb cesse sont souvent considérés comme moins préoccupants que ceux qui sont persistants et probablement irréversibles. Les effets tels que les effets neurotoxiques sur le développement de la fonction cognitive dans les populations d'enfants sont largement considérés comme faisant partie de ces derniers. Les effets réversibles du Pb avec la suppression de l'exposition,

cependant, sont sans doute d'un intérêt plus théorique que réel. Les scénarios courants d'exposition au Pb où l'élimination de l'exposition est hautement improbable, par exemple, les enfants pendant l'âge de vulnérabilité maximale dans les logements des centres-villes avec une peinture au Pb détériorée, peuvent faire fonctionner l'effet comme un point final toxique persistant de facto à toutes fins pratiques.

L'importance relative de tout effet hématotoxique du Pb à de faibles expositions environnementales au Pb dans les populations humaines actuelles reste incertaine, en particulier pour les effets précoces qui sont des biomarqueurs d'exposition au Pb.

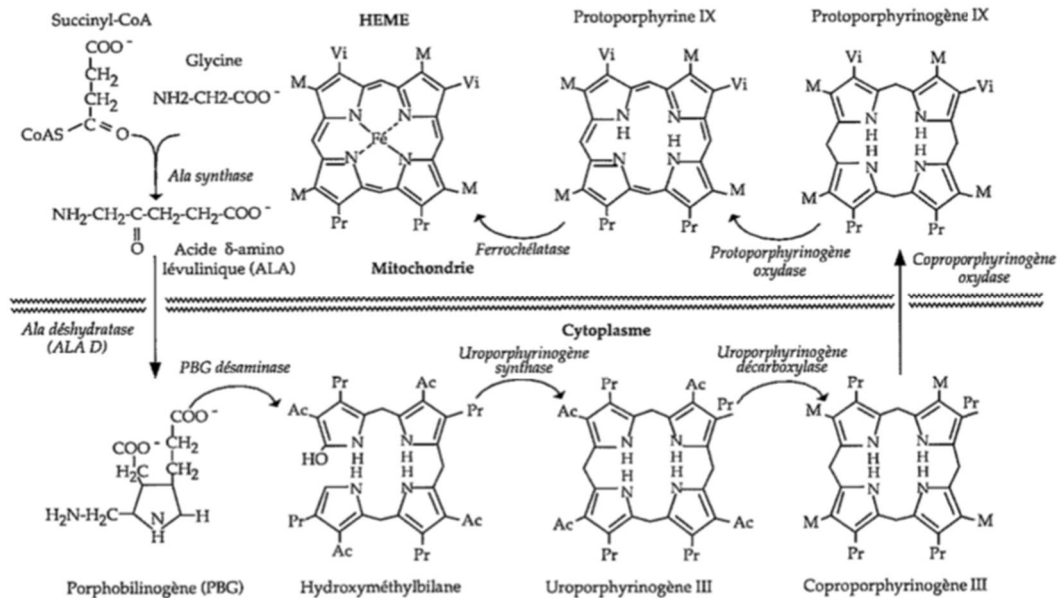
Les effets hématotoxiques du Pb sont une conséquence de l'exposition au Pb dans les populations humaines sensibles où ils semblent être modulés par des susceptibilités génétiques différentes parmi divers sous-groupes. Il est généralement admis que la susceptibilité génétique affecte la toxicocinétique du Pb, mais l'effet net des influences génétiques annonçant une toxicité moindre ou plus importante reste incertain.

## **1. Interférence avec la biosynthèse de l'hème**

Cette section traite des effets reconnus depuis longtemps de l'exposition au Pb sur la biosynthèse de l'hème, en particulier en ce qui concerne l'accumulation d'intermédiaires de l'hème dans divers organes, tissus et milieux biomarqueurs. Le sujet a été largement examiné dans des traités individuels et de consensus.

Pour mieux comprendre l'action du plomb sur la biosynthèse de l'hème, nous allons expliquer le déroulement normal de la biosynthèse de l'hème.

Toutes les cellules aérobies des bactéries, des plantes et des animaux (y compris l'Homme) synthétisent l'hème. Cette synthèse nécessite plusieurs enzymes, qui sont bien étudiées. ( voir figure 4)



**Figure 4 :** Synthèse de l'hème [42]

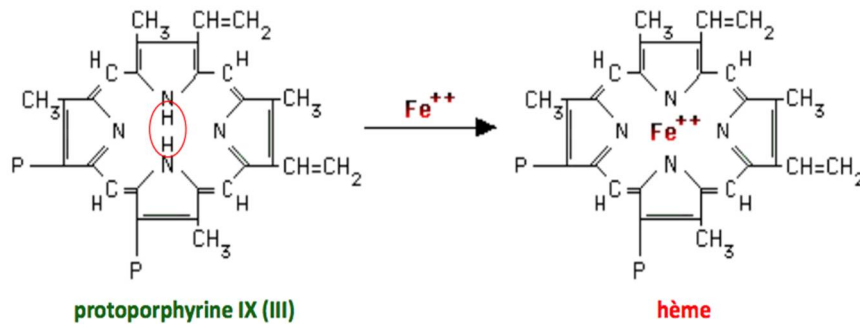
La biosynthèse de l'hème dans les systèmes mammifères est un processus étroitement régulé avec une boucle de rétroaction et des contrôles internes dépressifs.

Cette synthèse débute dans la mitochondrie, se poursuit dans le cytoplasme et s'achève dans la mitochondrie.

La formation de l'hème se déroule en *sept étapes* :

- **La première étape** : formation de l'acide delta-aminolévulinique (ALA) dans la mitochondrie à partir de la glycine et du succinyl coenzyme A, catalysée par l'enzyme acide delta-aminolévulinique synthétase (ALAS). Constitue l'étape limitant la vitesse de la biosynthèse globale.
- **La deuxième étape** : condensation au niveau du cyoplasme de deux molécules de ALA en une molécule de porphobilinogène (PBG).
- Cette condensation est catalysée par l'acide delta-aminolévulinique déshydratase (ALAD), également appelée porphobilinogène synthase, qui est la deuxième enzyme qui régule la synthèse de l'hémoglobine chez l'homme.
- **La troisième étape** : toujours au niveau du cytoplasme, comprend deux réactions :
  - 1ere réaction : formation à partir de 4 molécules de porphobilinogène d'hydroxyméthylbilane grâce à la porphobilinogène désaminase.
  - 2eme réaction : l'uroporphyrinogène III cosynthase catalyse la transformation d'hydroxyméthylbilane en uroporphyrinogène III.
- **La quatrième étape** : dernière étape cytoplasmique où l'uroporphyrinogène III est transformé en coproporphyrinogène III sous l'effet de l'uroporphyrinogène décarboxylase.
- **La cinquième étape** : retour à la mitochondrie, transformation de coproporphyrinogène III en protoporphyrinogène IX, réaction catalysée par la coproporphyrinogène III oxydase

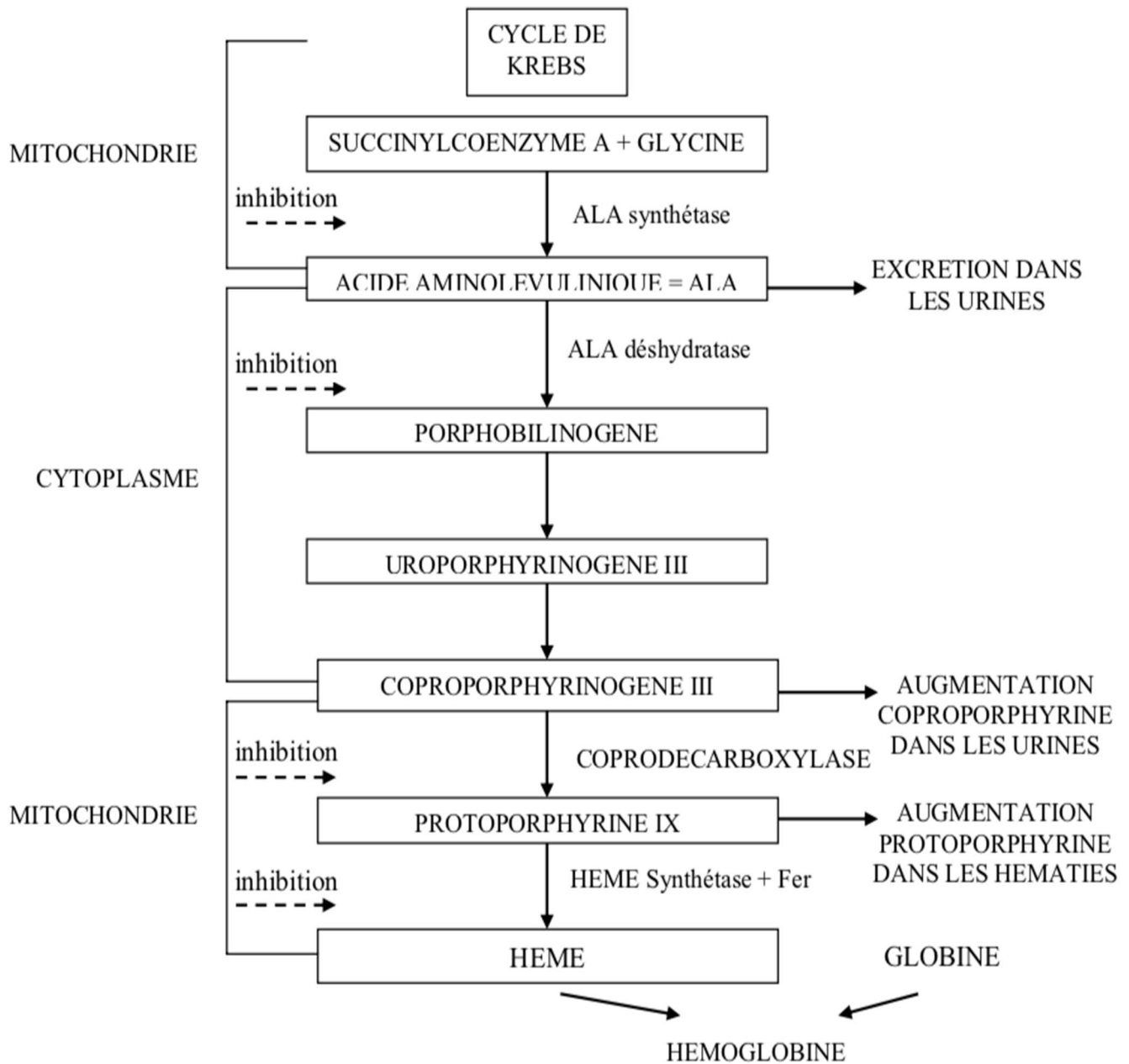
- **La sixième étape :** la protoporphyrinogène IX oxydase, enzyme mitochondriale, catalyse la formation de protoporphyrine IX à partir de protoporphyrinogène IX.
- **La septième et dernière étape :** liaison du Fer dans la mitochondrie, réaction catalysée par la ferrochélatase aussi dite hème synthase



- l'atome de Fer remplace 2H portés par 2N mais est lié aux 4 N par coordination.
- Il peut encore échanger 2 liaisons de coordination dans un plan perpendiculaire.
- Seul le Fe<sup>++</sup> confère la capacité de stocker et de transporter l'oxygène.

Chez l'homme et les autres mammifères, l'hème est le cofacteur fonctionnel de divers processus métaboliques critiques dans l'organisme, tels que le transport de l'oxygène par l'hémoglobine et la myoglobine, le fonctionnement de divers cytochromes dans les processus oxydatifs allant de la phosphorylation oxydative et de la détoxification des xénobiotiques organiques à la formation à médiation enzymatique de la forme hormonale de la vitamine D dans le rein.

Le plomb altère la biosynthèse de l'hème à diverses étapes.( voir figure 5)



**Figure 5** : Etapes de la toxicité du plomb sur la synthèse de l'hémoglobine (43)

### **1.1. Stimulation de l'activité ALAS induite par le Pb**

La stimulation de l'activité ALAS en réponse à l'inhibition par le Pb des étapes en aval de la biosynthèse de l'hème, en particulier l'inhibition par le Pb de ALAD, a été enregistrée chez les travailleurs au Pb (44). Une telle stimulation, en tandem avec l'inhibition de l'activité ALAD, conduit à l'accumulation du substrat ALA dans le plasma, l'urine et divers organes et tissus des mammifères (45).

Le seuil de stimulation enzymatique de ALAS en réponse à l'altération de la biosynthèse de l'hème par le Pb est relativement élevé en termes d'accumulation de ALA ou de niveau de plombémie. Des études sur les leucocytes de travailleurs exposés au Pb suggèrent un seuil de plombémie de  $\approx 40 \mu\text{g/dl}$ , tandis qu'une fourchette de plombémie de 18-40  $\mu\text{g/dl}$  conduit à un doublement du ALA circulant.

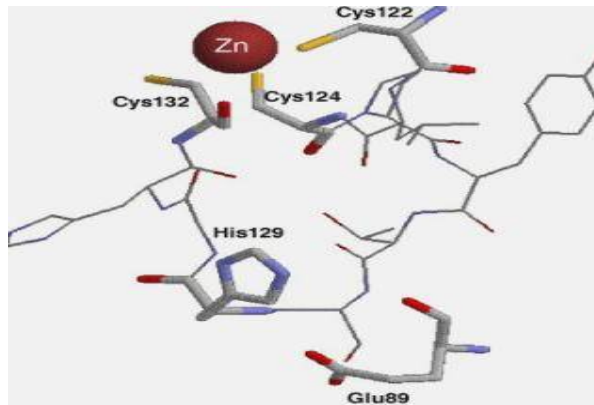
### **1.2. Inhibition du ALAD par le Pb**

L'enzyme ALAD est une métalloenzyme allostérique nécessitant du Zn qui requiert également un groupe thiolique au niveau du site actif. (voir Figure 6)

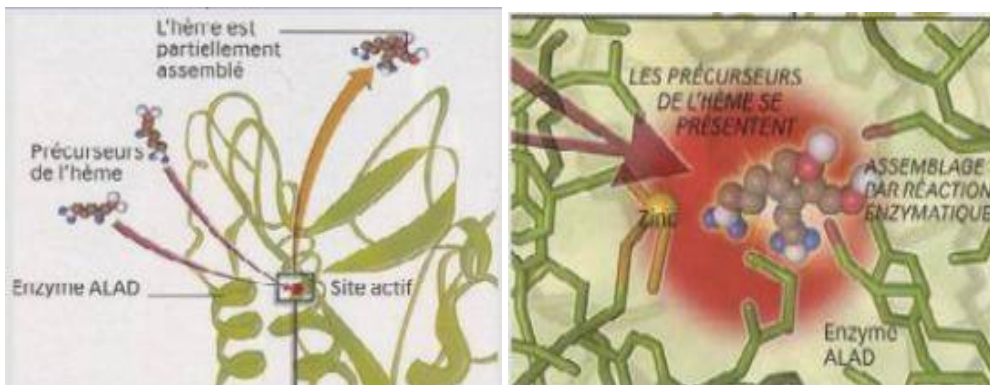
Son rôle est de catalyser la condensation de deux unités de ALA pour former du PBG. (voir Figure 7)

Elle est extrêmement sensible à l'inhibition par le Pb en raison de la liaison thiolique étroite du Pb par rapport au Zn. (voir Figure 8)

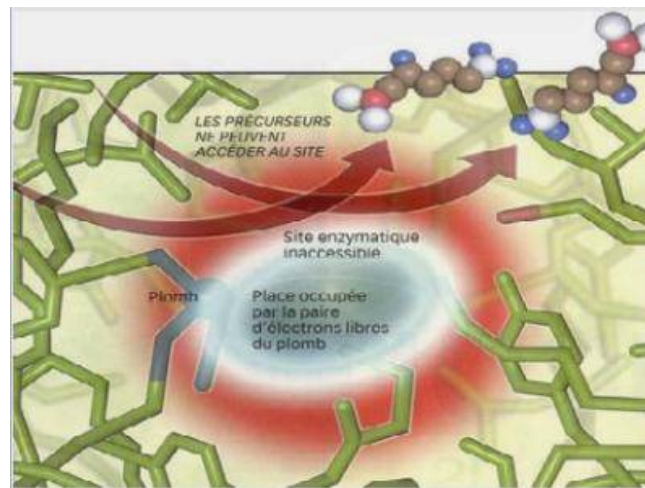
L'inhibition est réversible par la régénération du groupe thiolique grâce à l'utilisation d'agents tels que le dithiothréitol ou le zinc. Cette capacité de régénération et le polymorphisme génétique connu des allèles de l'enzyme ont été incorporés dans les méthodes d'évaluation des effets du plomb sur l'enzyme (46).



**Figure 6 :** Structure e l'Acide  $\delta$ -aminolévulinique déshydratase (ALAD) [48].



**Figure 7 :** Site de condensation des deux molécules d'ALA en porphobilinogène à l'état normale (PBG) [48].



**Figure 8 :** Fixation du plomb a la place du zinc avec occupation de l'espace disponible qui sert à la condensation des deux molécules ALA[48].

L'une d'entre elles utilise un rapport d'activité entre l'activité inhibée et l'activité complète plutôt qu'une mesure directe de l'activité ALAD.

L'inhibition par le Pb d'une enzyme nécessitant du Zn comme l'ALAD soulève plusieurs questions sur cette interaction ternaire en ce qui concerne les expositions environnementales et professionnelles aux deux métaux par rapport aux effets enzymatiques et aux conséquences potentielles d'un effet négatif du Pb sur la voie de biosynthèse de l'hème chez les groupes présentant des carences en Zn.

Le Zn, en tant qu'oligo-élément essentiel, est sous contrôle homéostatique en termes de biocinétique et de disposition métabolique.

Par conséquent, on s'attend à ce que la biodisponibilité du Zn pour les métalloenzymes du zinc soit régulée, contrairement au Pb, et que l'accès au site actif de l'enzyme soit limité dans diverses espèces et divers organes et tissus au sein des espèces.

Les premières études ont montré qu'une gamme de niveaux de Zn sérique a peu d'impact sur l'inhibition induite par le Pb. (47)

Une conséquence est que les travailleurs des fonderies exposés à des niveaux élevés de Pb et de Zn dans les opérations de PbZn ne devraient probablement pas avoir d'expositions élevées au Zn compensant l'inhibition par le Pb d'ALAD et de la biosynthèse globale de l'hème.

Roth et Kirchgessner (49) dans leurs études sur la carence en Zn produite expérimentalement ont montré une activité enzymatique réduite.

Cependant, la carence en Zn dans les populations humaines est relativement rare.

L'ALAD a été associée à d'autres processus que la biosynthèse de l'hème, comme l'interaction avec les complexes protéiques et la modulation de la dégradation des protéines. (50)

La relation dose-réponse dans l'inhibition d'ALAD par le Pb dans diverses populations humaines a fait l'objet de nombreuses études, datant de 1970 à ces dernières années.

Il existe une association négative statistiquement significative du logarithme de l'activité enzymatique ou du rapport d'activité avec le niveau de plombémie chez les travailleurs du Pb et les jeunes enfants. Les représentations statistiques de cette relation logarithmique entre les études sont assez similaires et ne suggèrent aucun effet du sexe ou de l'âge sur cette relation.

Diverses études indiquent que le seuil d'inhibition en termes de niveau de plombémie est apparemment de  $\leq 5 \mu\text{g/dl}$  (51).

Globalement, une inhibition de 50 % de l'enzyme semble se produire à une plombémie de  $\approx 20 \mu\text{g/dl}$ , tandis qu'il y a une inhibition pratiquement complète à une plombémie  $> 40 \mu\text{g/dl}$ .(52)

Les effets combinés du Pb sur les étapes enzymatiques susmentionnées de la voie de biosynthèse de l'hème conduisent à une accumulation d'ALA plasmatique (ALA-P), d'ALA urinaire (ALA-U ) et de coproporphyrine dans divers organes et tissus de l'homme et des systèmes expérimentaux.

Les relations dose-réponse pour l'ALA-U, le milieu bioindicateur couramment testé, prennent la forme d'une association positive entre le log de l'ALA-U et la plombémie. Le seuil de cette relation est généralement considéré comme étant de  $40 \mu\text{g/dl}$ .(53)

Il existe une forte corrélation entre l'ALA-P et la plombémie allant jusqu'à 100 µg/dl, et le seuil d'augmentation de l'ALA-P commence à la très faible valeur de plombémie de 5 µg/dl. (54)

L'exposition au plomb entraîne une augmentation du ALA dans des sites corporels autres que le tissu hématopoïétique. La quasi-totalité des données, pour des raisons évidentes, proviennent d'études expérimentales sur des animaux.

L'accumulation de coproporphyrine urinaire a également été signalée, principalement chez les enfants et les travailleurs du plomb fortement exposés. Cette accumulation est due à l'inhibition par le plomb de l'utilisation de la coproporphyrine dans la formation ultérieure de protoporphyrine, réponse relativement tardive à l'exposition au Pb chez les enfants et les travailleurs, et l'association de la coproporphyrine urinaire avec la plombémie est principalement observée à des valeurs de PbB de 40 µg/dl.

Elle a rarement été utilisée ces dernières années depuis l'évolution de meilleurs biomarqueurs, beaucoup plus sensibles, à la fois de l'exposition et des effets précoces.

### **1.3. Inhibition de la ferrochélatase par le Pb**

L'étape finale de la biosynthèse de l'hème, l'insertion du Fer ferreux par la ferrochélatase dans la protoporphyrine IX pour former l'hème, est inhibée par le Pb.

Ce qui entraîne une augmentation de la protoporphyrine érythrocytaire (EP) et de la protoporphyrine de zinc (ZPP), cette dernière résulte de la fixation d'un ion zinc, au lieu de  $Fe^{++}$ , sur la protoporphyrine IX.

En raison de ces propriétés, l'EP et le ZPP sont utilisés dans le diagnostic du saturnisme. Cependant, les limites de l'utilisation de l'EP et de la ZPP incluent le fait que les niveaux de plomb dans le sang doivent atteindre 30 µg/dL ou plus chez les adultes et 15 µg/dL chez les enfants pour que les niveaux de ZPP augmentent, ainsi que le fait que le déclin de la synthèse de l'hème ne se limite pas au saturnisme, et que des résultats similaires peuvent être trouvés dans des cas tels que la porphyrie, le vieillissement normal du cerveau, l'hépatocirrhose et la carence en fer [55].

Bien que la base de ce phénomène soit largement considérée comme l'inhibition de l'enzyme modulant le processus, la ferrochélatase, on ne peut pas exclure d'autres mécanismes tels qu'une altération de la formation du Fe ferreux et/ou du transport intra-mitochondrial.

Comme c'est le cas pour d'autres étapes de la voie de l'hème exploitées à des fins diagnostiques pour déterminer les expositions toxiques au Pb dans les populations exposées, l'association de l'accumulation de protoporphyrine avec la plombémie est influencée par un certain nombre de facteurs, notamment la présence d'une anémie due à une carence en Fer. En cas de carence en Fer, notamment chez les enfants de 6 ans ou moins, l'accumulation de protoporphyrine est significative, indépendamment de l'exposition au Pb.

Les relations dose-réponse pour la modification de la protoporphyrine avec l'exposition au Pb, y compris les seuils, sont logarithmiques et semblent montrer que les enfants sont plus sensibles que les adultes, tandis que les femmes sont un peu plus sensibles que les hommes. Chez les enfants, la relation dose-réponse persiste jusqu'à un seuil de plombémie de l'ordre de 15-20 µg/dl, et chez les adultes tous sexes confondus, 25-35 µg/dl.

Cette relation dose-réponse est affectée par l'évolution temporelle de l'accumulation de protoporphyrine avec l'augmentation de l'exposition de Pb indexée par la plombémie. (56)

Une exposition accrue produit une augmentation relativement rapide de plombémie par rapport à l'augmentation correspondante de la protoporphyrine érythrocytaire (EP). En d'autres termes, l'accumulation de protoporphyrine dans l'érythropoïèse est un indicateur tardif de l'exposition au Pb et de sa toxicité car l'accumulation ne se produit que dans la population de cellules formées après le début de l'exposition, c'est-à-dire à un taux de 0,8 % par jour sur la base d'un taux de renouvellement complet des érythrocytes de 120 jours.

La diminution de l'EP accumulée se produira lentement avec un changement à la baisse de l'exposition active au Pb.

La présence d'une EP élevée avec une plombémie élevée et l'absence de carence en Fer sont plus indicatives d'une exposition chronique que d'une exposition plus courte ou intermittente.

Comme indiqué précédemment, l'hème sert de groupe prosthétique pour diverses protéines remplissant diverses fonctions métaboliques, une grande partie de ces informations ayant été évaluée dans des essais sur des animaux. Les enfants avec des expositions relativement élevées au Pb, produisant un PbB de l'ordre de 33-120 µg/dl, avaient des réductions significatives de la forme hormonale de la vitamine D, 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D, qui est formée par hydroxylation de la prohormone vitamine D par un complexe oxydase cytochrome P-450 contenant de l'hème dans le tubule rénal, le système 1-hydroxylase.

L'altération de l'hydroxylation peut donc provenir d'une réduction initiale de la production d'hème par une altération de l'activité de la ferrochélatase et/ou du transport du fer ferreux pour son insertion dans l'EP. (57)

## **2. Altération de la production et de la destruction des érythrocytes**

La réduction marquée de la survie des érythrocytes est un facteur contribuant à l'anémie générale associée au Pb chez les travailleurs du plomb et les enfants intoxiqués au plomb. Il est difficile d'attribuer précisément les causes de l'anémie à la réduction de l'hémoglobine ou à l'altération de la survie des érythrocytes au cours d'une intoxication aiguë ou chronique par le plomb à des expositions élevées chez des enfants individuels ou dans des populations d'enfants.

Les chercheurs ont utilisé des marqueurs érythropoïétiques tels que l'altération du volume érythrocytaire ou du nombre d'érythrocytes - par la mesure de l'hématocrite - ou la production d'érythropoïétine.

Un autre facteur de déstabilisation de la structure érythrocytaire est l'accumulation de résidus de nucléotides pyrimidine en raison de l'inhibition puissante de l'enzyme *pyrimidine 5'-nucléotidase 1* (P5N), qui est une enzyme érythrocytaire impliquée dans le métabolisme des nucléotides pyrimidines, catalysant l'hydrolyse des nucléotides cytidine monophosphate (CMP) ou 7-méthylguanosine monophosphate.

Le plomb inhibe la P5N par un mécanisme encore peu clair (voir Figure 9)

L'inhibition de cette enzyme provoque l'accumulation de nucléotides pyrimidine, ce qui affecte le catabolisme de l'ARN. L'accumulation de molécules d'ARN stimule son agrégation et il apparaît comme un pointillé basophile dans les érythrocytes. La présence de ces caractéristiques histologiques dans le sang périphérique est une autre indication du saturnisme.

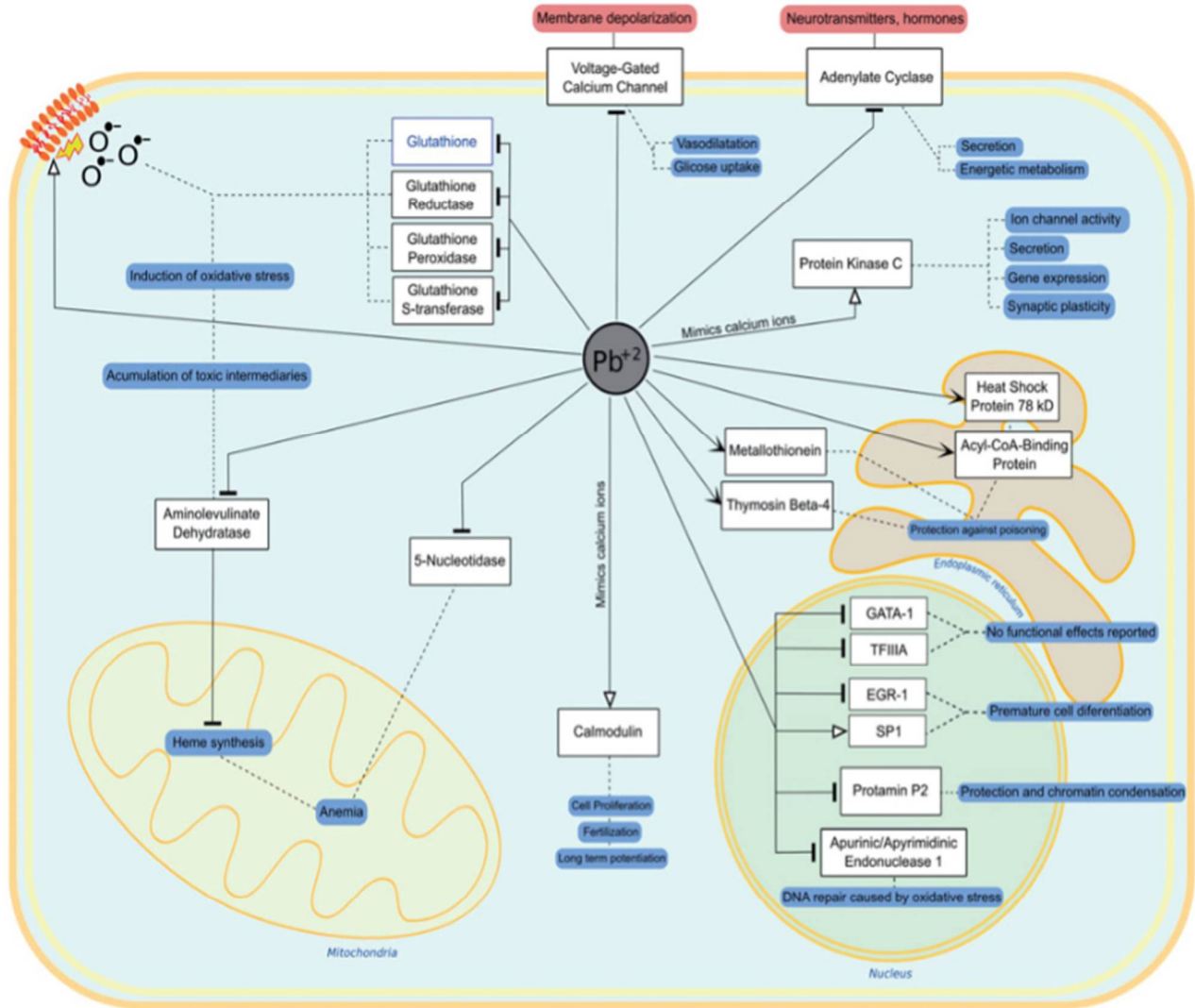
D'autre part, les pointillés basophiles sont présents dans le déficit congénital en P5N , ce qui rend difficile l'utilisation de ces derniers comme biomarqueur spécifique du saturnisme.(58)

Ce processus d'inhibition donne lieu à des pointillés basophiles à des valeurs de plombémie relativement élevées.

L'inhibition de l'ALAD et de la P5N perturbe la physiologie des cellules sanguines. Par conséquent, les personnes intoxiquées présentent une anémie due à la combinaison d'une diminution de la biosynthèse de l'hème et d'une altération de la synthèse de l'hémoglobine. L'accumulation de métabolites et l'oxydation des lipides entraînent l'élimination précoce et la destruction des érythrocytes dans la rate, le foie et/ou la moelle osseuse.(59)

Des études antérieures ont également démontré que la survie des cellules est altérée par le fonctionnement conjoint de la fragilité accrue des érythrocytes et de la résistance osmotique accrue des membranes cellulaires. Une raison communément acceptée pour ces résultats est l'inhibition puissante par le plomb de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase de la membrane érythrocytaire. Cette enzyme contrôle le transport des cations.

Les changements dans le volume et le nombre d'érythrocytes se reflètent cliniquement dans la mesure de l'Hématocrite et la numération cellulaire.



Legend:  
 —▶ Stimulation  
 —| Inhibition  
 —→ Binding

**Figure 9 :** Effets cellulaires du saturnisme.

Le plomb peut affecter la détoxification redox (oxydo-reduction) par l'inhibition du système de glutathion, augmentant les espèces réactives de l'oxygène. Le plomb peut également inhiber certaines enzymes importantes impliquées dans la synthèse de l'hème, entraînant des symptômes hématologiques.

Le plomb interfère avec le métabolisme du calcium, par l'activation de la protéine kinase C et de la calmoduline, et par l'inhibition de l'adénylate cyclase et des canaux calciques voltage-dépendants, qui sont des protéines clés liées à la transduction du signal et à l'activation des seconds messagers. Le plomb peut interagir avec les protéines nucléaires, telles que les facteurs de transcription et les enzymes de réparation de l'ADN. Enfin, le plomb peut être chélaté par des protéines cytosoliques et des protéines du réticulum endoplasmique.(60)

### **2.1. Effets du Pb sur la biosynthèse et la fonction de l'érythropoïétine dans les populations humaines**

La production d'érythropoïétine, généralement indexée comme le niveau d'érythropoïétine sérique, est un facteur principal de l'activité de l'érythropoïèse. Elle est significativement affectée par le plomb chez les enfants, chez les travailleurs du plomb et chez les femmes adultes ayant une exposition environnementale au Pb.

Le plomb entraîne, outre une réduction de l'érythropoïétine, une réduction de la capacité de réserve de l'érythropoïèse.

Le seuil des effets érythropoïétiques du Pb sous la forme d'une réduction de l'érythropoïétine sérique peut être relativement faible en termes de dose-réponse.(61)

### **2.2. Processus de stress oxydatif dans l'hématotoxicité au Pb**

Le principal mécanisme de la toxicité du plomb est dû à la génération accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et à l'interférence avec la génération d'antioxydants.

Le plomb provoque la génération de ERO comme l'hydroperoxyde, le peroxyde d'hydrogène et l'oxygène singulet. Les ERO sont stabilisées par le glutathion dans l'organisme.

90 % du glutathion dans la cellule existe sous forme réduite (GSH) et 10 % sous forme oxydée, et il agit généralement comme un mécanisme de défense antioxydant. Le glutathion stabilise les ERO, et après avoir été converti (oxydation) en disulfure de glutathion, il est réduit à nouveau en GSH par la glutathion réductase.

Le plomb inactive le glutathion en se liant au groupe sulfhydryle du GSH, ce qui rend la reconstitution du GSH inefficace, augmentant ainsi le stress oxydatif. Le plomb interfère également avec l'activité d'autres enzymes antioxydantes, notamment la superoxyde dismutase et la catalase.

L'augmentation du stress oxydatif entraîne des lésions de la membrane cellulaire dues à la peroxydation des lipides. Le plomb bloque l'activité de l'ALAD et entraîne une oxydation de l'hémoglobine qui, avec la peroxydation des lipides, peut provoquer une hémolyse des globules rouges[62].

L'anémie du saturnisme a été décrite classiquement comme une anémie hypochrome et microcytaire, comme on peut s'y attendre en raison des effets du plomb sur la synthèse de l'hème. Bien que l'on ait dit que l'anémie était une constatation courante dans les cas d'intoxication au plomb, en réalité, l'anémie est rare, sauf si l'intoxication au plomb est grave ou s'il y a une carence en fer associée.

Il existe une forte association entre le saturnisme et la carence en fer chez les enfants. Les deux ont tendance à se produire dans la même population, dont le statut socio-économique est principalement inférieur.

Il a été démontré expérimentalement qu'une carence en fer augmente l'absorption du plomb, sa rétention dans les tissus et sa toxicité. La carence en fer diminue également l'excrétion du plomb pendant la chélation.(63)

Le plomb peut entraver l'absorption du fer et le métabolisme, ce qui conduit à un cercle vicieux d'augmentation de la toxicité du plomb et d'aggravation de la carence en fer. Dans une étude sur les enfants souffrant d'une intoxication au plomb (plombémie  $\geq 30$   $\mu\text{g/dL}$ ), on a constaté que 86 % d'entre eux présentaient une carence en fer, et que 100 % de ceux souffrant d'une intoxication au plomb plus grave (classe de risque III des CDC) présentaient une carence en fer.(64)

## **B. Action sur les autres systèmes :**

### **1. Effets sur le système neurologique**

Le cerveau est l'organe le plus sensible à l'exposition au plomb. Dans le cerveau en développement d'un enfant, la formation de la synapse est fortement affectée par le plomb dans le cortex cérébral. Le plomb interfère également avec le développement des neurotransmetteurs et l'organisation des canaux ioniques. (65)

Le saturnisme entraîne également la perte de la gaine de myéline des neurones, la réduction du nombre de neurones, il interfère avec la neurotransmission et diminue la croissance neuronale. Le cerveau des adultes exposés à des niveaux de plomb accrus pendant leur enfance présente également un volume réduit, en particulier dans le cortex préfrontal en IRM (66).

Le plomb est capable de traverser les cellules endothéliales au niveau de la barrière hémato-encéphalique car il peut se substituer aux ions calcium et être absorbé par les pompes de l'ATPase de calcium, interférant ainsi avec la formation des synapses.

Les enfants dont la concentration de plombémie est supérieure à 10µg/dL sont plus exposés à des troubles du développement. L'effet du plomb sur les capacités cognitives des enfants se situe à des niveaux très faibles. Il n'existe apparemment pas de seuil inférieur à la relation dose-réponse en dessous duquel l'exposition au plomb est considérée comme sûre.

Il a été constaté que des niveaux de plombémie inférieurs à 5 µg/dL étaient associés à une baisse des résultats scolaires. Des niveaux de plombémie inférieurs à 10 µg/dL ont été associés à un QI plus faible et à des problèmes de comportement tels que l'agressivité, en proportion du niveau de plomb dans le sang donné. Entre les niveaux de plombémie de 5-35 µg/dL, une baisse de QI de 2 à 4 points pour chaque augmentation de 1 µg/dL a été signalée chez les enfants.

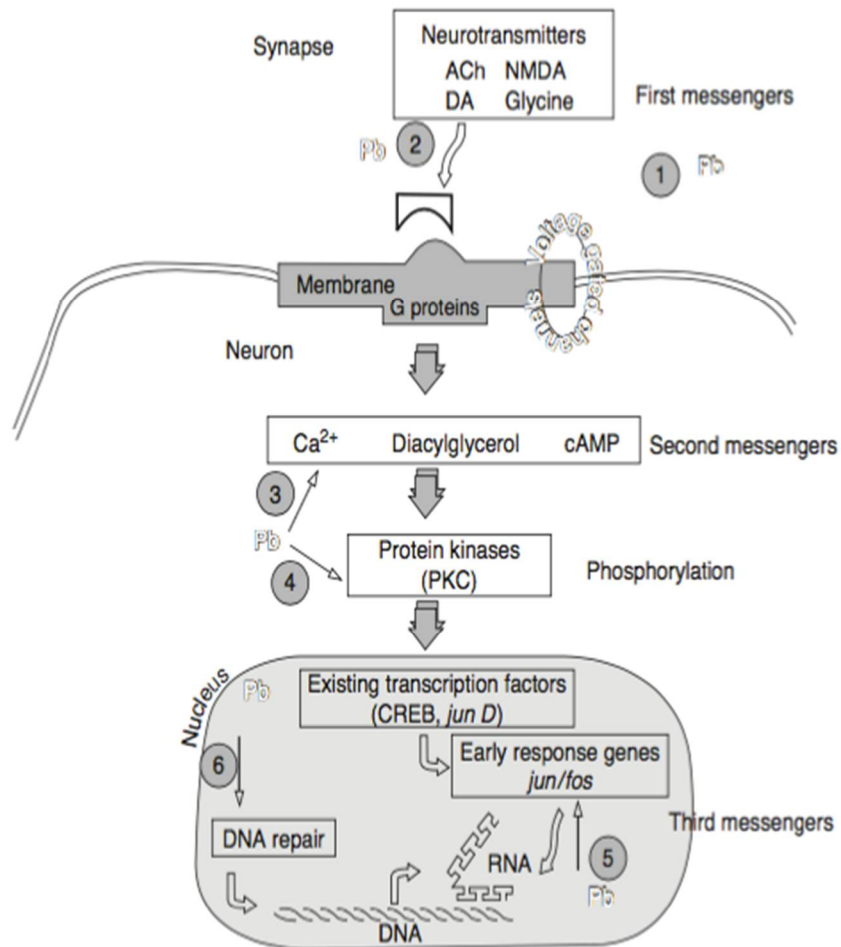
L'augmentation des niveaux de plomb dans le sang est également associée à une diminution des performances cognitives et à d'autres troubles psychiatriques comme la dépression et l'anxiété. Une augmentation des niveaux de plomb dans le sang de 50 à environ 100 µg/dL chez les adultes a été associée à des conditions plus graves, comme une altération permanente du fonctionnement du système nerveux central.

Avec l'augmentation de l'exposition au plomb chez les enfants, on a constaté une augmentation des troubles neuropsychiatriques tels que le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention et le comportement antisocial. L'exposition prénatale et infantile au plomb a été signalée en corrélation avec des crimes violents à l'âge adulte. Il a également été démontré que les niveaux de plomb les plus élevés dans l'air dévient du comportement normal et deviennent agressifs et violents. Ainsi, par exemple, les taux de meurtre les plus élevés ont été constatés dans les pays où les niveaux de plomb dans l'air sont élevés.(67)

L'hippocampe est une partie du cerveau impliquée dans l'apprentissage et la mémoire. La principale raison de l'interférence du plomb dans l'apprentissage, en particulier chez les enfants, est qu'il détruit les cellules de l'hippocampe. Chez les rats exposés au plomb, des dommages structurels tels que des noyaux irréguliers et une dénaturation de la myéline ont été signalés.

Le plomb est également impliqué dans l'interférence avec la libération de neurotransmetteurs. Les neurotransmetteurs sont des substances chimiques utilisées par les neurones pour envoyer des signaux à d'autres cellules. Cette interférence entraîne une perturbation de la communication entre les cellules.

Le plomb interfère généralement avec le glutamate, un neurotransmetteur qui est important pour de nombreuses fonctions, comme l'apprentissage. Il fonctionne en bloquant les récepteurs NMDA. On pense que le blocage de ces récepteurs est la principale cible de la toxicité du plomb. Une étude a montré qu'en plus de l'inhibition du récepteur NMDA, l'exposition au plomb diminuait également la quantité de gène pour ce récepteur dans une partie du cerveau. Des études animales ont également montré que le plomb était impliqué dans l'apoptose des cellules cérébrales. (66)



**Figure 10 :** Sites d'action possibles du plomb dans les neurones.

Points d'interaction du plomb: 1, canaux voltage-dépendants; 2, neurotransmetteurs, premiers systèmes messagers; 3, seconds messagers ; 4, protéines kinases; 5, troisièmes systèmes messagers; 6, réparation de l'ADN.

ACh, acétylcholine ; AMPc, adénosine monophosphate cyclique ; CREB, protéine de liaison à l'élément de réponse de l'AMPc ; DA, dopamine ; NMDA, N-méthyl-D-aspartate. (68)

## 2. Effets sur le système cardiovasculaire :

Au cours des dernières décennies, un grand nombre d'études ont été menées dans différentes parties du monde pour étudier l'influence de l'exposition au plomb sur les événements cardiovasculaires.

Des études épidémiologiques récentes menées dans des contextes de population et des cohortes professionnelles ont donné des résultats variés.

Des niveaux élevés de plomb sont associés à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Les résultats globaux ont montré une faible élévation de la pression artérielle en association avec une augmentation des niveaux d'exposition au plomb.(69)

La plupart des études épidémiologiques étaient transversales et, de ce fait, la causalité de la pression artérielle associée à l'exposition au plomb n'est peut-être pas absolue. Même une faible association entre l'exposition au plomb et l'augmentation de la pression artérielle a une conséquence très importante sur la santé publique.

La toxicité du plomb est associée à un certain nombre de changements biochimiques et morphologiques dans le système cardiovasculaire de l'homme et des animaux de laboratoire. Ces changements comprennent une incidence plus élevée d'hypertension chez les travailleurs exposés au plomb. Des études épidémiologiques indiquent une association entre une charge corporelle élevée de plomb due à l'exposition professionnelle et une augmentation de la pression artérielle. Elle est souvent liée à l'âge et au sexe. La pression artérielle la plus élevée a été constatée chez les hommes de plus de 45 ans.

Le mécanisme exact par lequel le plomb influence le système cardiovasculaire n'est pas très clair. Cependant, des études indiquent que le dysfonctionnement rénal induit par le plomb pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de l'hypertension. Le stress oxydatif peut également jouer un rôle majeur dans l'hypertension. Bien que l'hypertension et le dérèglement de la fonction rénale soient les mécanismes proposés pour l'effet du plomb sur les maladies cardiovasculaires, d'autres mécanismes sont susceptibles d'être impliqués

Certaines études ont établi que le plomb inhibe le cytochrome P450, ce qui entraîne une accumulation de lipides dans les parois cellulaires. Il a également été démontré que le plomb inhibe la superoxyde dismutase (SOD), ce qui entraîne une augmentation des peroxydes lipidiques sériques. Cela favorise l'adhésion et l'agrégation des plaquettes. On sait que ces changements sont associés à un risque de maladies cardiovasculaires (70).

La principale préoccupation à l'heure actuelle concerne les effets à long terme de l'exposition professionnelle au plomb, qui incluent la mortalité due à des événements cardiovasculaires. Cependant, le risque actuel est plutôt faible en raison d'un contrôle professionnel et environnemental strict.

### **3. Effets sur le système rénal**

Les effets toxicologiques du plomb sur les reins se manifestent principalement par un dysfonctionnement tubulaire.

Chez les enfants exposés de manière aiguë, le dysfonctionnement tubulaire rénal est souvent réversible. En cas d'exposition chronique, le dysfonctionnement tubulaire rénal est généralement irréversible et se caractérise par une sclérose vasculaire, une atrophie des cellules tubulaires, une fibrose interstitielle et une sclérose glomérulaire.

La néphropathie chronique au plomb est plus fréquente après une exposition professionnelle prolongée (70).

Pendant la phase initiale de l'exposition chronique, les changements morphologiques et fonctionnels des reins sont confinés aux tubules rénaux, et sont prononcés dans les cellules tubulaires proximales. L'altération de la fonction des tubules proximaux se manifeste par une aminoacidurie, une glycosurie et une hyperphosphaturie.

Le plomb s'accumule dans les mitochondries et provoque des altérations structurelles et fonctionnelles, altérant ainsi les processus dépendant de l'énergie tels que le transport tubulaire. Il peut également avoir un effet direct sur le muscle lisse artériel. Cependant, la plombémie est un mauvais indicateur de la charge en plomb de l'organisme et la teneur en plomb des os pourrait offrir une meilleure corrélation, bien qu'il existe peu d'études à ce sujet.

On pense que l'apparition de l'hypertension due à une exposition chronique au plomb, comme mentionné précédemment, est due à ce mécanisme.

Lors d'une exposition aiguë chez l'homme et les animaux de laboratoire, des changements morphologiques tels que des corps d'inclusion nucléaire peuvent être observés. Des changements structurels dans les organites, en particulier dans les mitochondries, peuvent être observés.

Il existe une relation entre l'exposition chronique au plomb et la goutte. Le plomb réduit l'excrétion d'acide urique (71).

## 4. Effet sur d'autres systèmes organiques

Outre les systèmes organiques mentionnés ci-dessus, le plomb peut également avoir des effets néfastes sur d'autres systèmes organiques. Il s'agit notamment des effets sur l'immunologie, la reproduction, les fonctions des cellules osseuses et même la cancérogenèse (70).

### 4.1. Plomb et système immunitaire

Quelques études humaines et expérimentales indiquent des altérations fonctionnelles du système immunitaire.

Le plomb semble réduire la résistance aux infections et augmenter la mortalité des animaux de laboratoire.

Il s'agit notamment de l'immunité humorale et de l'immunité à médiation cellulaire (72).

Des études sur la prolifération des lymphocytes et la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles ont montré une inhibition. La concentration sérique d'immunoglobines n'a cependant pas diminué chez les travailleurs exposés au plomb par rapport aux témoins sains. Les résultats des études sur les animaux ont montré à eux seuls une nette diminution de la réponse des anticorps, une baisse des IgG sériques, une altération des réactions d'hypersensibilité retardée et une diminution du poids du thymus lors de l'exposition au plomb inorganique (73).

Le plomb altère apparemment la production d'anticorps et diminue les cellules formatrices de plaques d'immunoglobine [74].

Un article chinois récent semble montrer que les travailleurs ayant des niveaux de plomb dans le sang  $>60 \mu\text{g}/100\text{ml}$  ont une fonction immunitaire cellulaire supprimée et des sous-ensembles de cellules T anormaux [75].

#### **4.2. Plomb et système reproductif :**

La toxicité du plomb affecte les systèmes reproducteurs masculin et féminin. Pendant la grossesse, elle traverse le placenta, ce qui entraîne une prématurité, des décès intra-utérins et un faible poids de naissance. Différentes études in vivo prouvent qu'une exposition constante au plomb peut provoquer une inhibition des menstruations, de l'ovulation et de la croissance folliculaire, un retard de l'ouverture vaginale et une diminution de la fréquence des ovules implantés[76]

#### **4.3. Plomb et système endocrinien :**

Le plomb, comme d'autres métaux lourds, entrave l'absorption de l'iode. Chez les rats empoisonnés au plomb, l'absorption de l'iode 131 et la conversion de l'iode en iode lié aux protéines sont retardées.

Les femmes sont plus touchées que les hommes. Chez les travailleurs qui sont exposés au plomb, l'absorption d'iode 131 sur 24 heures est retardée.

Les résultats de diverses études menées sur des animaux de laboratoire et chez l'homme indiquent que le plomb peut endommager l'axe hypophyso-thyroïdien, au niveau de la thyroïde, de l'hypophyse antérieure et éventuellement de l'hypothalamus (77)

L'augmentation des niveaux sanguins de plomb est associée à un retard de la puberté chez les filles (78).

#### **4.4. Plomb et tissu osseux :**

En ce qui concerne l'effet du plomb sur le tissu osseux, il est important de réaliser que l'os est le plus grand dépositaire de la charge corporelle. Une grande partie du plomb absorbé est incorporée dans le squelette, qui contient plus de 90% de la charge corporelle totale.

Chez les travailleurs professionnellement exposés au plomb, le tissu osseux peut s'accumuler encore plus. Par analogie avec l'existence d'un pool de calcium très rapidement échangeable, il semble qu'il existe également un petit pool de plomb squelettique rapidement échangeable. Le plomb dans l'os trabéculaire et cortical a un renouvellement plus lent.

On sait que le plomb dans l'os peut se mobiliser dans un certain nombre de conditions physiologiques et pathologiques. L'âge, l'état endocrinien, l'ostéoporose et les maladies rénales sont autant de conditions qui influencent la mobilité du plomb à partir du tissu osseux.

La mesure de la teneur en plomb des dents et des doigts est souvent utilisée comme indice d'exposition au plomb dans la population générale.

#### **4.5. Plomb et cancérogenèse :**

Aucune étude épidémiologique indiquant un cancer et une exposition au plomb chez l'homme n'est disponible à l'heure actuelle. Le plomb est cependant classé comme cancérigène de catégorie 2B par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). (79)

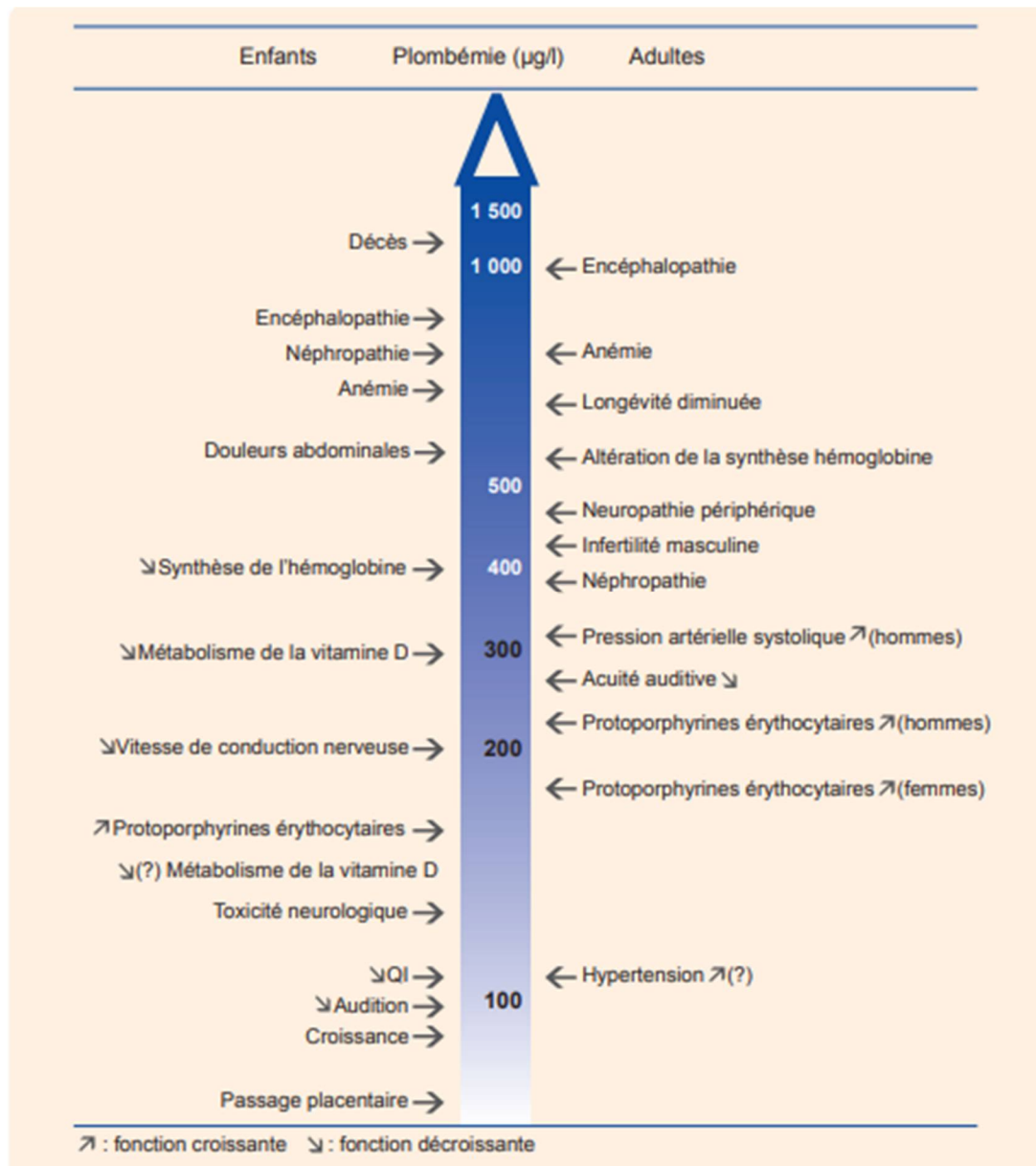
Un certain nombre d'études sur les animaux le confirment. Les preuves de l'existence d'un cancer chez l'homme dû au plomb sont actuellement insuffisantes. De nombreuses études expérimentales indiquent l'incidence de l'adénocarcinome rénal en fonction de la durée et de la gravité de l'exposition. Il est souvent lié à la dose et n'a pas été signalé chez les animaux à des niveaux inférieurs à ceux qui produisent une néphrotoxicité.

Les composés du plomb stimulent la prolifération des cellules épithéliales des tubules rénaux, et des effets similaires ont été observés dans le foie des rats.

# *Symptomatologie*



Les effets cliniques du plomb absorbé varient selon les individus. L'âge du patient, la quantité de plomb absorbée et le taux d'absorption, la présence d'infections associées et la tolérance individuelle déterminée par des facteurs génétiques peuvent modifier le tableau clinique.



**Figure 11 :** Effets du plomb inorganique sur les enfants et les adultes ; Taux minimum où les effets peuvent être observés. (80)

## I. Toxicité aiguë du plomb

Aucune étude contrôlée chez l'homme n'a évalué la toxicité aiguë du Pb. Les informations disponibles sont anecdotiques, obtenues à partir de nombreux rapports de cas. Les données ne sont donc pas suffisantes pour établir une relation dose-réponse pour la toxicité aiguë relative à la plombémie (PbB). La toxicité aiguë du Pb est caractérisée par des symptômes de douleurs abdominales/coliques, de vomissements, de constipation, de neuropathie périphérique, d'œdème cérébral et d'encéphalopathie, qui peuvent conduire à des convulsions, au coma et à la mort. Les enfants sont plus sensibles que les adultes à l'empoisonnement aigu au plomb.

Il y a plusieurs incertitudes dans les rapports de cas sur la toxicité aiguë du Pb. Par conséquent, il est difficile d'établir des relations dose-réponse pour la toxicité aiguë relative à la PbB. Les incertitudes comprennent :

- Les données de base sur la PbB sont rarement disponibles.
- Il y a un manque de données quantitatives sur la dose de Pb ingérée.
- Aucune information sur l'absorption fractionnée du Pb ingéré.
- Le temps entre l'ingestion de Pb et le développement des symptômes de toxicité aiguë du Pb est souvent inconnu.
- Le temps écoulé entre l'ingestion de Pb et la première évaluation clinique et l'évaluation de la PbB est souvent inconnu.
- Les symptômes gastro-intestinaux et le malaise général sont typiquement les premiers symptômes de la toxicité aiguë au Pb

Ces symptômes généraux sont souvent attribués à d'autres causes, ce qui conduit à un mauvais diagnostic initial ou à un retard dans le traitement.

- Les données permettant de développer les courbes temps-concentration de la PbB sont incomplètes.
- De nombreux facteurs peuvent contribuer à la susceptibilité individuelle à une exposition aiguë au Pb, notamment l'âge, les maladies intercurrentes, les problèmes de développement sous-jacents, le régime alimentaire et l'état nutritionnel, la prise simultanée de médicaments et l'exposition à d'autres produits chimiques. (81)

### **Présentation clinique de la toxicité aiguë du plomb :**

L'apparition de la toxicité aiguë est rapide et se produit généralement dans les 1 à 5 jours suivant l'exposition.

Les principaux systèmes d'organes impliqués sont les systèmes gastro-intestinal, hématologique et neurologique. Les signes et les symptômes augmentent en gravité avec l'augmentation de la PbB, allant de légers à graves.

- **Les effets gastro-intestinaux** comprennent les coliques/douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la diarrhée et la constipation. Une perte massive de liquides gastro-intestinaux peut entraîner une déshydratation.

- **Les effets hématologiques** comprennent une diminution de la synthèse de l'hémoglobine, une anémie et une crise hémolytique aiguë caractérisée par une anémie et une hémoglobinurie.

- De nombreux **symptômes neurologiques** sont associés à la toxicité aiguë du Pb, notamment des maux de tête, une hyper-irritabilité, une diminution de l'activité, une paresthésie, des douleurs et une faiblesse musculaires, une démarche ataxique, des troubles de la conscience, un œdème cérébral entraînant des convulsions et un coma, une encéphalopathie et la mort. D'autres symptômes comprennent l'astringence buccale, un goût métallique dans la bouche et la soif.

**Susceptibilité des enfants :** Les enfants sont plus sensibles que les adultes à l'empoisonnement au plomb car l'absorption fractionnelle du plomb ingéré est plus élevée que chez les adultes et le système nerveux central en développement est plus vulnérable à la toxicité par rapport à un système nerveux pleinement développé (22).

En plus d'être plus sensible que les adultes, la toxicité aiguë chez les enfants peut avoir des effets durables. Par exemple, les enfants qui se remettent d'une encéphalopathie aiguë peuvent présenter des diminutions à long terme de leurs capacités cognitives, des déficits d'attention et des troubles du comportement. Les enfants sont également sensibles en raison d'une exposition accrue.

**Relation dose-réponse pour la toxicité aiguë relative à la plombémie :**

Comme indiqué ci-dessus, les données des rapports de cas ne sont pas suffisantes pour établir une relation dose-réponse pour la toxicité aiguë relative à la plombémie (PbB) . Certaines observations générales peuvent être faites à partir des rapports disponibles ; cependant, les relations dose-réponse sont très incertaines et peuvent ne pas s'appliquer aux individus exposés de manière aiguë au Pb.

A une PbB inférieure à 30 µg/dL, les signes et symptômes de toxicité aiguë ne sont généralement pas observés. Cela ne doit pas être interprété comme signifiant qu'aucun effet indésirable induit par le Pb (par exemple, diminution de la synthèse de l'hémoglobine) ne se produit à des PbB <30 µg/dL, mais que les symptômes amenant les individus à demander une intervention médicale (par exemple, coliques abdominales et vomissements) ne sont généralement pas observés à des PbB <30 µg/dL.

Lorsque les PbB augmentent à  $>30 \mu\text{g/dL}$ , des signes et symptômes de toxicité gastro-intestinale et neurologique sont observés, la gravité augmentant avec la PbB. Une encéphalopathie induite par le Pb a été signalée à des PbB  $<100 \mu\text{g/dL}$ , mais elle est plus souvent associée à des PbB  $>100 \mu\text{g/dL}$ .

Dans une revue de 96 cas de décès dus à une intoxication aiguë au Pb chez des enfants, le décès est survenu à une PbB  $>100 \mu\text{g/dL}$  (82).

## **II. Toxicité chronique du plomb**

### **A. Signes d'imprégnation saturnine :**

L'intoxication chronique au plomb peut se manifester par des signes qui ne sont pas vraiment des effets toxiques du plomb, mais plutôt des signes qui reflètent l'exposition chronique du corps au plomb.

#### **1. Le liseré de Burton :**

C'est un liseré gingival gris à bleu ardoise dû à l'intoxication par le plomb ou les dérivés du plomb.

Ce liseré n'apparaît pas toujours. Il peut être discret, et s'il est lié au biofilm bactérien qui se développe à l'interface dents-gencives, il pourrait être de plus en plus rare en raison d'une meilleure hygiène bucco-dentaire.

C'est cependant encore un signe reconnu de saturnisme quand il est présent.

#### **2. Les taches de Gübler :**

Ce sont des taches bleues ardoisées situées sur la face interne des joues au niveau de l'orifice du canal de Sténon, liées tout comme le liseré de Burton à l'élimination salivaire du sulfure de plomb.

Observées surtout en cas de mauvaise hygiène bucco-dentaire.

#### **3. Les bandes de Mees :**

Ce sont des bandes unguéales blanchâtres transversales.

#### **4. Le semis de Sonkin :**

C'est une lésion rétinienne sous forme de piqueté grisâtre siégeant au pourtour de la macula, visible au fond d'œil, sans retentissement fonctionnel.

## 5. Les bandes métaphysaires :

Ce sont des opacités linéaires localisées au niveau de la métaphyse des os longs. Elles ne s'observent que chez les enfants avant la disparition des cartilages de conjugaison.



**Figure 12 :** Bandes de Mees.



**Figure 13 :** Liseré gingival de Burton.



**Figure 14 :** Bandes métaphysaires sur une radiographie des genoux.

### **B. Troubles hématologiques :**

L'anémie purement liée au plomb est considérée comme étant légèrement normocytaire et hypochrome ou normochrome.

En cas d'exposition sévère, on observe occasionnellement des pointillés basophiles dus à un dérèglement de l'activité érythropoïétique et à l'accumulation de nucléotides pyrimidiques.

La réticulocytose est observée suite à la réduction du temps de survie des érythrocytes.

La toxicité du plomb induit l'anémie par les effets combinés d'une production réduite d'hémoglobine et d'une destruction accrue des érythrocytes.

Un problème chez les jeunes enfants est la confusion entre l'anémie due à une carence en fer et l'anémie induite par le plomb, au moins sur une base de groupe, ce qui nécessite des mesures de laboratoire diagnostiques plus approfondies. Par conséquent, les mesures de l'hémoglobine (Hb) et de l'hématocrite (Hct) sont associées à des mesures telles que la saturation de la transferrine en pourcentage. À l'heure actuelle, il est généralement admis que la carence en fer en présence d'un saturnisme infantile a pour effet d'exacerber la composante toxique du plomb et vice versa (56).

### **C. Signes cardio-vasculaires :**

Le plomb augmente la pression artérielle, ce qui accroît le risque de décès par maladie cardiovasculaire. L'exposition au plomb augmente la fréquence de l'hypertension artérielle, ainsi que des maladies cérébrovasculaires et cardiovasculaires. Il a été démontré qu'une augmentation des niveaux de plomb dans le sang avait une corrélation significative avec les décès liés aux maladies cardiovasculaires. Certains résultats ont semblé montrer un degré significatif de corrélation entre les niveaux de plomb dans le sang et la pression sanguine systolique et diastolique. De nombreuses recherches ont été menées sur la relation entre de faibles niveaux d'exposition au plomb et la pression artérielle, et bien que de nombreux points restent à débattre, des études récentes ont montré que de faibles niveaux d'exposition au plomb peuvent provoquer une pression artérielle élevée. Le mécanisme par lequel le plomb augmente la pression artérielle n'est pas encore clairement compris. Alors que certaines études affirment qu'il existe un lien avec la néphropathie chronique, des résultats récents suggèrent que le stress oxydatif est le mécanisme en cause [83].

Au cours des dernières décennies, un grand nombre d'études ont été menées dans différentes parties du monde pour étudier l'influence de l'exposition au plomb sur les événements cardiovasculaires. Des études épidémiologiques récentes menées dans des contextes de population et des cohortes professionnelles ont donné des résultats variés. Les résultats globaux ont montré une faible élévation de la pression artérielle en association avec une augmentation des niveaux d'exposition au plomb.(69)

La plupart des études épidémiologiques étaient transversales et, de ce fait, la causalité de la pression artérielle associée à l'exposition au plomb n'est peut-être pas absolue. Même une faible association entre l'exposition au plomb et l'augmentation de la pression artérielle a une conséquence très importante sur la santé publique. La toxicité du plomb est associée à un certain nombre de changements biochimiques et morphologiques dans le système cardiovasculaire de l'homme et des animaux de laboratoire. Ces changements comprennent une incidence plus élevée d'hypertension chez les travailleurs exposés au plomb. Des études épidémiologiques indiquent une association entre une charge corporelle élevée de plomb due à l'exposition professionnelle et une augmentation de la pression artérielle. Elle est souvent liée à l'âge et au sexe. La pression artérielle la plus élevée a été constatée chez les hommes de plus de 45 ans. Le mécanisme exact par lequel le plomb influence le système cardiovasculaire n'est pas très clair. Certaines études ont établi que le plomb inhibe le cytochrome P450, ce qui entraîne une accumulation de lipides dans les parois cellulaires. Il a également été démontré que le plomb inhibe la superoxyde dismutase (SOD), ce qui entraîne une augmentation des peroxydes lipidiques sériques. Cela favorise l'adhésion et l'agrégation des plaquettes. On sait que ces changements sont associés à un risque de maladies cardiovasculaires (70).

La principale préoccupation à l'heure actuelle concerne les effets à long terme de l'exposition professionnelle au plomb, qui incluent la mortalité due à des événements cardiovasculaires.

#### **D. Signes neurologiques :**

Le système nerveux central est l'une des cibles les plus vulnérables à la toxicité du plomb. L'un des effets graves du saturnisme est une encéphalopathie aiguë avec un certain nombre de complications neurologiques. Heureusement, cela ne se produit que lorsque les concentrations de plomb dans le sang sont très élevées. Des études expérimentales sur des rongeurs et des primates non humains ont démontré que l'exposition chronique au plomb affecte les capacités d'apprentissage, en particulier chez les animaux en développement. Les informations sur les effets néfastes du plomb sur le fonctionnement du système nerveux central et périphérique chez l'homme se limitent entièrement à des observations cliniques et post mortem. Chez les enfants qui meurent d'une encéphalopathie aiguë, la principale lésion a été constatée dans le cervelet et dans les cellules endothéliales de la coiffe (84).

Des études expérimentales indiquent que des doses relativement élevées sont nécessaires pour induire des lésions dans le système nerveux. Des études au microscope électronique montrent que la démyélinisation segmentaire est associée à une lésion des cellules de Schwann. Ces résultats concordent avec les observations faites chez les humains souffrant de neuropathie périphérique due à une exposition chronique au plomb. Les nourrissons et les jeunes enfants sont particulièrement sensibles aux effets toxiques du plomb (70).

Cliniquement, l'intoxication au plomb entraîne des signes du système nerveux central et périphérique. Les adultes sont affectés par des syndromes impliquant à la fois le cerveau (encéphalopathie) et le nerf périphérique (neuropathie), alors que les enfants développent principalement une encéphalopathie. Cependant, les symptômes de la toxicité du plomb peuvent également être non spécifiques, voire absents.

Dans les cas d'empoisonnement chronique de longue durée, des changements décrits comme un "vieillissement prématuré" peuvent se produire. Les individus deviennent apathiques, perdent du poids et de la force et présentent une posture voûtée. Ils sont extrêmement irritables et lunatiques. Ils se fatiguent facilement et se plaignent de vagues douleurs dans les muscles et les articulations. Il y a une perte d'intérêt marquée pour le travail et la vie quotidienne. Des tremblements et des secousses musculaires au niveau du visage et des extrémités peuvent se produire, ainsi qu'un syndrome correspondant à une maladie des motoneurones (sclérose latérale amyotrophique).

L'atteinte des nerfs moteurs et sensoriels périphériques est caractéristique de l'intoxication chronique légère au plomb chez l'adulte.

Les phénomènes sensoriels se manifestent par des sensations de picotements (paresthésies) et des douleurs spontanées. L'atteinte motrice est plus importante, révélant une faiblesse de plus grande intensité dans les muscles les plus sollicités. Chez l'adulte, la mononeuropathie ou l'atteinte d'un seul nerf se produit parfois dans l'extrémité la plus exposée au plomb. Chez les peintres, l'exposition à la peinture au plomb entraîne généralement une paralysie du nerf radial ou une chute du poignet dans la main qui tient le pinceau.

Chez les enfants, l'encéphalopathie prédomine et le syndrome diffère de celui des adultes. Lorsque de grandes quantités de plomb sont ingérées, des signes aigus d'augmentation de la pression intracrânienne se développent, avec des vomissements de projectiles et un gonflement des disques optiques (papilloedème). Ces signes sont suivis d'apathie, de léthargie et de convulsions. L'intoxication saturnine chronique peut également provoquer des changements d'attitude et un comportement régressif, l'enfant devenant irritable, agité, souvent bruyant et désobéissant. Il peut y avoir de longues périodes de pleurs ou de cris. Contrairement à l'empoisonnement des adultes, les paralysies des nerfs crâniens et l'atteinte motrice sont généralement absentes. La vision est brouillée en raison du gonflement de la papille optique et de l'augmentation de la pression intracrânienne. Bien que la neuropathie périphérique soit plus caractéristique de l'empoisonnement chez l'adulte que chez l'enfant, lorsqu'une lésion nerveuse isolée se produit, elle affecte le nerf péronier et provoque un pied tombant. Il existe des preuves de la réversibilité du déficit neurocomportemental avec la diminution de l'exposition au plomb.

De nombreuses études ont montré des séquelles neurologiques chez l'enfant avec des niveaux de plomb  $\geq 10$  mg/dl.

De plus, la toxicité du plomb est une cause possible de démence dégénérative. Les troubles cérébraux induits par le plomb peuvent imiter ou exagérer les symptômes des maladies dégénératives et vasculaires du cerveau.

La toxicité oxydative subclinique du plomb a été suggérée comme étant responsable de certaines maladies et phénomènes dégénératifs chez les personnes âgées.(85)

## E. Signes rénaux

Les effets toxicologiques du plomb sur les reins se manifestent principalement par un dysfonctionnement tubulaire. Chez les enfants exposés de manière aiguë, le dysfonctionnement tubulaire rénal est souvent réversible. En cas d'exposition chronique, le dysfonctionnement tubulaire rénal est généralement irréversible et se caractérise par une sclérose vasculaire, une atrophie des cellules tubulaires, une fibrose interstitielle et une sclérose glomérulaire. La néphropathie chronique au plomb est plus fréquente après une exposition professionnelle prolongée (70).

Pendant la phase initiale de l'exposition chronique, les changements morphologiques et fonctionnels des reins sont confinés aux tubules rénaux, et sont prononcés dans les cellules tubulaires proximales. L'altération de la fonction des tubules proximaux se manifeste par une aminoacidurie, une glycosurie et une hyperphosphaturie. On pense que l'apparition de l'hypertension due à une exposition chronique au plomb, comme mentionné précédemment, est due à ce mécanisme.

Lors d'une exposition aiguë chez l'homme et les animaux de laboratoire, des changements morphologiques tels que des corps d'inclusion nucléaire peuvent être observés. Des changements structurels dans les organites, en particulier dans les mitochondries, peuvent être observés. Il existe une relation entre l'exposition chronique au plomb et la goutte. Le plomb réduit l'excrétion d'acide urique (71).

Les symptômes provenant des reins après une exposition au plomb sont souvent subtils. Les symptômes apparaissent souvent lorsque des réductions significatives des fonctions rénales ont eu lieu et que les niveaux de plomb sont souvent supérieurs à 600 mg/l (70).

Au niveau fonctionnel, la glycosurie rénale est depuis longtemps reconnue comme un symptôme concomitant de l'intoxication au plomb clinique. En outre, des cas de fructosurie et de citraturie ont été signalés chez des enfants souffrant d'une intoxication aiguë au plomb. L'importance de ces résultats reste entièrement inexpliquée (86).

### **F. Signes digestifs :**

Les symptômes digestifs de l'intoxication par le plomb sont frustrés : nausées, constipation, douleurs abdominales, ... Et retrouvés chez seulement 3% des patients atteints de saturnisme.

Dans les formes historiques, était décrite la « colique de plomb » ou « colique saturnine ». Elle correspond à douleurs abdominales intenses associées à une constipation opiniâtre et, parfois, à des vomissements, sans fièvre, sans contracture abdominale, sans chute tensionnelle, sans signe radiographique de pneumopéritoine ou d'occlusion ; dans la forme typique, la pression artérielle est modérément élevée et on constate une bradycardie, la compression de l'abdomen, au-dessus de l'ombilic calme la douleur. Aujourd'hui, il est exceptionnel d'observer ces coliques saturnines, qui ne sont fréquentes que lorsque la plombémie dépasse 1000 µg/L : les intoxiqués dont la plombémie dépasse 500 µg/L ne se plaignent souvent que de vagues douleurs abdominales et d'une constipation.(87)

La radiographie de l'abdomen sans préparation montre classiquement une distension colique purement aérienne avec possiblement la visualisation d'écailles de plomb radio-opaques (voir Figure 15).



**Figure 15 :** Abdomens sans Préparation d'intoxication sévère par le plomb avec visualisation d'écailles de peinture au plomb radio-opaques (formes historiques). (88)

### **G. Troubles immunitaires :**

Quelques études humaines et expérimentales indiquent des altérations fonctionnelles du système immunitaire. Il s'agit notamment de l'immunité humorale et de l'immunité à médiation cellulaire.

Des études sur la prolifération des lymphocytes et la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles ont montré une inhibition (89).

La concentration sérique d'immunoglobines n'a cependant pas diminué chez les travailleurs exposés au plomb par rapport aux témoins sains. Les résultats des études sur les animaux ont montré à eux seuls une nette diminution de la réponse des anticorps, une baisse des IgG sériques, une altération des réactions d'hypersensibilité retardée et une diminution du poids du thymus lors de l'exposition au plomb inorganique (77).

## **H. Cancérogénicité**

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) considère que le plomb inorganique est probablement cancérigène pour l'homme (groupe 2A du CIRC), sur la base de preuves suffisantes issues de l'expérimentation animale et de preuves limitées sur des sujets humains. Les fonderies de plomb, les plombiers, les fonderies de recyclage de batteries, les producteurs de pigments, etc. sont exposés à un risque d'exposition occupationnelle. L'exposition au plomb est connue pour augmenter le risque de cancer du poumon, de l'estomac et de la vessie. Le plomb organique appartient au groupe 3 du CIRC, ce qui signifie qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour évaluer s'il provoque ou non le cancer chez l'homme. Cependant, une partie du plomb organique peut être métabolisée en plomb ionique, et dans ce cas, une toxicité similaire à celle du plomb inorganique peut apparaître. (90)

## **I. Troubles de reproduction :**

Le système de reproduction des hommes et des femmes est affecté par le plomb. Chez les hommes, le nombre de spermatozoïdes est réduit et d'autres changements se produisent dans le volume des spermatozoïdes lorsque le niveau de plomb dans le sang dépasse 40 µg/dL. Des activités comme la motilité et la morphologie générale du sperme sont également affectées à ce niveau. (91)

Les problèmes de reproductivité des femmes dus à l'exposition au plomb sont plus graves. Les niveaux toxiques de plomb peuvent entraîner des fausses couches, la prématurité, un faible poids à la naissance et des problèmes de développement pendant l'enfance (92).

Les niveaux de plomb dans le sang des mères et des nourrissons sont généralement similaires car le plomb présent dans le sang maternel passe dans le fœtus par le placenta et aussi par le lait maternel (36).

Comme ce sont les os qui stockent la plus grande quantité de plomb, si des changements métaboliques mobilisent le plomb des os vers le sang en raison de la grossesse, les risques de toxicité du plomb augmentent. Toutefois, un apport accru de calcium pendant la grossesse peut contribuer à atténuer ce phénomène (93).

On a constaté que de faibles doses de plomb réduisaient considérablement le nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme des souris, tandis que des doses élevées réduisaient à la fois le nombre et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles et entraînaient une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes épидидymaires anormaux. Le plomb cible directement la matogenèse des spermatozoïdes testiculaires et les spermatozoïdes de l'épididyme, ce qui induit une toxicité reproductive.

Dans les groupes traités au plomb, on a signalé des taux de testostérone sérique supprimés, des numérations intratesticulaires de spermatozoïdes et des taux de production de spermatozoïdes. En étudiant la réversibilité des effets toxiques du plomb sur l'axe de la reproduction mâle, il a été montré que les paramètres de la testostérone sérique et du sperme se normalisaient à la fin de la période de récupération chez les animaux pré-pubères, mais pas chez les animaux pubères. Il a été démontré que les rats pré-pubères étaient moins

sensibles aux effets toxiques du plomb que les rats dont l'exposition au plomb a commencé après le début de la puberté. Chez les rats exposés au plomb, une réduction de 80% de la testostérone plasmatique et testiculaire et une réduction de 32% de l'hormone lutéinisante (LH) plasmatique ont été signalées. Chez les rats exposés au plomb, une forte diminution de la testostérone a été observée : LH a été observée. Le mécanisme détaillé de la manière dont le plomb induit la stérilité masculine a été examiné (94).

Certains auteurs ont suggéré qu'un retard dans le développement de la sécrétion de l'hormone de croissance hypophysaire spécifique au sexe entraînerait éventuellement des effets de croissance du plomb plutôt qu'un défaut de développement persistant. Il a été démontré qu'une exposition à long terme à de faibles doses de plomb modifiait le système de signalisation entre l'hypothalamus et l'hypophyse des rats mâles. Cette signalisation est perturbée par l'exposition à long terme, ce qui modifie le système hormonal de libération de la gonadotrophine chez le rat mâle (95).

Dans une étude récente de Zhang et al. (96), les auteurs ont étudié les interactions du plomb avec la gonadotrophine chorionique humaine (HCG). L'étude des HCG par spectroscopie d'absorption UV-visible, par spectroscopie de dichroïsme circulaire et par ELISA a montré que l'acétate de plomb modifiait la structure secondaire des HCG en détachant et en détruisant le squelette des HCG et en augmentant l'hydrophobie autour des résidus de Tyrosine (Tyr), ce qui entraînait une diminution des bioactivités des HCG. Ce travail présente les interactions directes du plomb avec les hormones sexuelles et suggère un mécanisme possible de toxicité reproductive induite par le plomb au niveau moléculaire.

## **J. Autres signes :**

### **1. Hépatotoxicité :**

Des études ont montré que la toxicité du plomb entraîne une inhibition du CYP450. Mais elle tend à induire le CYP51, une enzyme importante dans la synthèse du cholestérol, augmentant ainsi les niveaux de cholestérol. Le nitrate de plomb provoque également une prolifération des cellules hépatiques chez les rats sans nécrose concomitante des cellules hépatiques. (97)

### **2. Signes cutanés :**

Dans une étude récente en Iran, une hyperpigmentation de la peau a été rapportée chez des patients intoxiqués au plomb. (98)

### **3. Parotidite et pancréatite :**

Ce sont des manifestations classiques du saturnisme chronique. Elles sont rarement observées. En revanche, l'amylasémie et l'amylasurie sont parfois modérément élevées. (99)

# ***Diagnostic***



Afin de prévenir l'empoisonnement et la toxicité du plomb, un diagnostic approprié est une question primordiale et assez importante. Pour établir un diagnostic correct, il est indispensable d'enquêter sur les voies d'exposition possibles (100).

L'enquête doit inclure les antécédents médicaux et la détermination des signes cliniques. L'implication du personnel approprié, c'est-à-dire des toxicologues cliniques et des spécialistes médicaux, peut aider à établir un diagnostic et un traitement appropriés.

Le décapage des basophiles est un signe important d'empoisonnement au plomb. Ce stripping rend visibles au microscope des points dans les globules rouges (23). Ainsi, l'examen du film sanguin à la recherche de tels signes pourrait être efficace pour détecter l'empoisonnement au plomb. L'empoisonnement au plomb est associé à une anémie par carence en fer. Le saturnisme peut également être évalué en mesurant la protoporphyrine érythrocytaire (EP) dans des échantillons de sang (23). On sait que l'EP augmente lorsque la quantité de plomb dans le sang est élevée, avec un retard de quelques semaines (101). Cependant, le niveau d'EP seul n'est pas assez sensible pour identifier des niveaux élevés de plomb dans le sang en dessous d'environ 35µg/dL (23). En raison de ce seuil de détection plus élevé et du fait que les niveaux d'EP augmentent également en cas de carence en fer, l'utilisation de cette méthode pour détecter l'exposition au plomb a diminué. Les niveaux de plomb dans le sang sont un indicateur principalement de l'exposition récente ou actuelle au plomb, et non de la charge corporelle totale. La mesure du niveau de plomb dans le sang ne donne pas le compte réel du plomb stocké dans le corps, c'est juste un indicateur de l'exposition récente au plomb.

Le plomb dans le corps entier peut être mesuré dans les os de manière non invasive par fluorescence aux rayons X ; c'est peut-être la meilleure mesure de l'exposition cumulative et de la charge corporelle totale. Les rayons X peuvent également révéler la présence de matières étrangères contenant du plomb, telles que des éclats de peinture, dans le tractus gastro-intestinal (101).

## **I. Diagnostic clinique :**

### **Il comporte :**

- **Un interrogatoire** du patient et de son entourage ; pour reconnaître les facteurs de risque et rechercher les sources possibles de contamination par le plomb, des signes de saturnisme, d'autres cas dans l'entourage, de précédents dosages de la plombémie ; les habitudes alimentaires du patient (notamment un pica-syndrome chez la population pédiatrique)

### **Les populations à risque :**

- les jeunes enfants : ils portent naturellement les doigts et les objets à la bouche (le plomb a un goût sucré),
- les enfants à comportement PICA : ils présentent des troubles alimentaires compulsifs qui consistent à ingérer de façon systématique certaines substances non comestibles,
- les femmes enceintes : le plomb passe aisément la barrière placentaire,
- les personnes issues de l'immigration récente d'un pays à risque : Afrique sub-saharienne, Niger, Inde, Pakistan, Chine, Moyen-Orient, Amérique du sud, Nouveaux pays d'Europe de l'Est,
- les personnes effectuant des séjours réguliers dans leur pays d'origine à risque,

- les enfants adoptés d'un pays à risque,
- les personnes appartenant à la communauté des gens du voyage (récupérateur de métaux),
- les professions à risque : rénovation et démolition dans le bâtiment, récupération de métaux, fonderie, automobile, verrerie...

- **Un examen clinique** : il est assez souvent négatif. Il permet de découvrir une pâleur cutanéomuqueuse, un ballonnement abdominal, une corde colique gauche, des troubles du comportement et un retard dans les acquisitions psychomotrices.

## **II. Diagnostic paraclinique :**

### **A. Tests biologiques d'exposition**

Les biomarqueurs d'exposition utilisés aujourd'hui dans la pratique sont les mesures des niveaux de Pb total dans les fluides ou les tissus corporels, tels que le sang, les os ou l'urine. Les composés tétra-alkylés du Pb peuvent également être mesurés dans l'haleine.

#### **1. Plombémie :**

Le principal outil pour détecter des niveaux élevés de plomb dans l'organisme est de mesurer le niveau de plomb dans les échantillons de sang. Ce test ne donne cependant qu'un compte rendu du plomb présent dans le sang circulant mais ne peut pas montrer la quantité de plomb stockée dans le corps. En 2012, les *Centers for Disease Control and Prevention* (États-Unis) ont fixé la norme de plombémie élevée à 10 µg/dL pour les adultes et à 5 µg/dL pour les enfants (102).

Le dosage de la plombémie doit être réalisé :

- dans des conditions empêchant tout risque de contamination externe
- par un laboratoire expérimenté et participant à des contrôles de qualité
- sur un prélèvement veineux et requiert une technique basée sur la spectrophotométrie d'absorption atomique.

Des techniques non invasives par fluorescence X mesurent au niveau du tibia ou des phalanges l'accumulation du plomb dans le tissu osseux. De même, les taux de plomb dans les dents ou les cheveux sont des marqueurs rétrospectifs d'exposition réelle.

Le dosage de la plombémie est considérée comme le biomarqueur le plus fiable pour un usage clinique général et la surveillance de la santé publique. Actuellement, la mesure de la plombémie est le test de dépistage de choix pour identifier les enfants présentant un taux élevé de PbB (102).

## **2. Plomburie :**

### **2.1. Plomburie spontanée :**

Le dosage du plomb urinaire peut se faire dans des conditions similaires à celles du dosage sanguin, cependant son intérêt est faible en dehors du contrôle après chélation ou pour la surveillance des ouvriers exposés au plomb organique. Il existe une corrélation entre plomburie et plombémie, le dosage de la plomburie pouvant éviter les dosages sanguins chez les patients ayant une bonne fonction rénale. Cependant la plomburie peut être constante quand bien même la répartition entre sang, tissus mous et tissus durs est totalement modifiée et elle ne reflète pas la quantité de plomb accumulée dans l'organisme. La plomburie spontanée est donc un examen médiocre pour le suivi des intoxications au plomb et n'est plus utilisé en pratique courante.(31)

## 2.2. Plomburie provoquée :

En revanche la plomburie provoquée est un bon indicateur de la dose interne de plomb car elle en reflète le pool biologiquement actif. Elle permet d'identifier les patients nécessitant un traitement chélateur. Cependant, il faut savoir que l'épreuve de plomburie provoquée n'est pas sans danger car elle entraîne une rapide redistribution du plomb qui pourrait aggraver ou faire apparaître des complications rénales ou neurologiques de l'intoxication si un traitement chélateur ne faisait pas immédiatement suite au test. Elle ne doit donc être réalisée que dans les centres médicaux spécialisés, disposant d'un traitement chélateur si nécessaire.(31)

On tolère une concentration inférieure à 50  $\mu\text{g} / \text{g}$  de créatinine chez les sujets non exposés et 100  $\mu\text{g} / \text{l}$  chez les sujets professionnellement exposés.

— Dans les cas douteux de l'existence d'une imprégnation saturnine → plomburie provoquée par EDTA : Elle permet de mieux apprécier l'imprégnation en mobilisant le Plomb grâce à un chélateur : l'EDTA calcique à raison de 1 g perfusé dans 250 ml de sérum glucosé à 5% .

Le Plomb dosé dans les urines dans les cinq premières heures ne doit pas dépasser 400  $\mu\text{g} / \text{l}$  chez les sujets non exposés et 800  $\mu\text{g} / \text{l}$  chez les sujets exposés.

## 3. Mesure du plomb dans d'autres milieux biologiques :

- **Plomb osseux :**

Mesurable, in vivo par fluorescence X.

- Dans l'os spongieux: bon indicateur du plomb biologiquement actif.
- Dans l'os compact : bon indicateur de la charge corporelle totale.

- **Plomb dans les cheveux :**

Problème majeur= contamination externe.

## **B. Tests biologiques d'altération**

Ces tests permettent d'évaluer l'impact toxique du Plomb sur l'organisme.

### **1. La numération formule sanguine ou NFS :**

L'anémie du saturnisme résulte non seulement d'une inhibition de la synthèse de l'hème, mais encore : d'une toxicité membranaire directe et d'une déplétion en glutathion des hématies, entraînant une hyperhémolyse ; d'une inhibition de la synthèse de la globine, du transport du fer et de la production d'érythropoïétine. Une chute de l'hémoglobine est décelable dès que la plombémie atteint 400 µg/L, mais l'anémie est le fait des formes graves ou d'une carence martiale associée.

Elle est généralement modérée, typiquement normochrome, normocytaire, sidéroblastique et discrètement hypersidérémique. Chez l'enfant, elle est souvent hypochrome et microcytaire du fait de la carence martiale, souvent associée.(99)

### **2. La numérotation des hématies à granulations basophiles :**

Sur frottis sanguin, ce sont des hématies immatures. Les granulations sont constituées de résidus d'ARN ribosomal qui s'agglomèrent en mottes après coloration basique. Elles résultent de l'inhibition de la pyrimidine-5'-nucléotidase érythrocytaire. Leur nombre est normalement inférieur à 0,5 pour 10 000 hématies. (99)

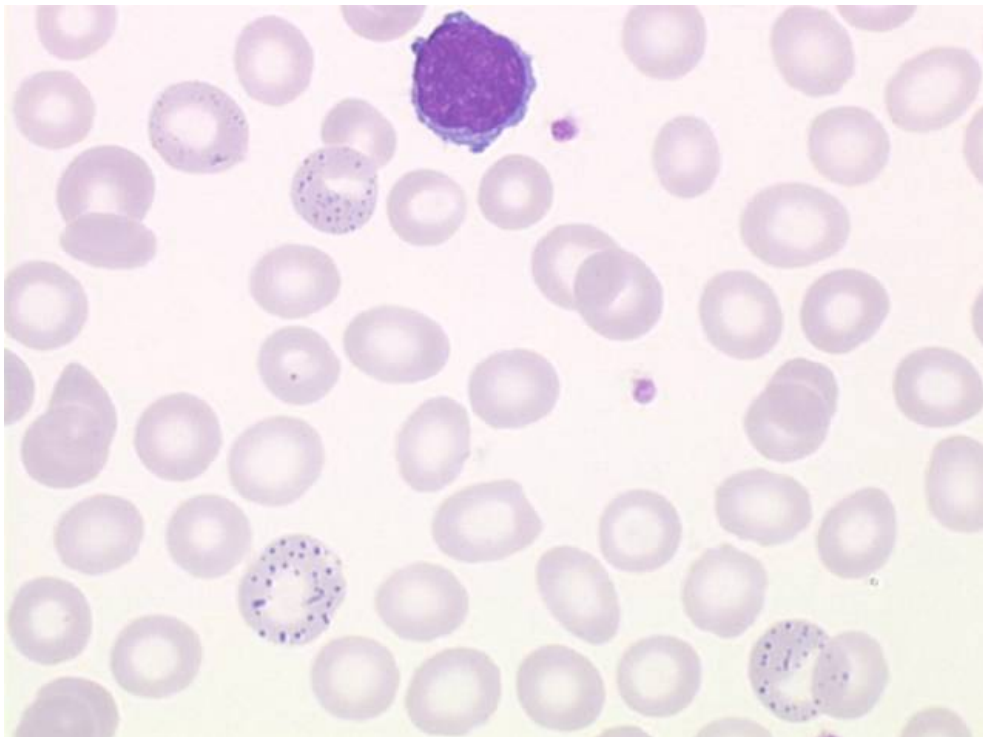
La négativité de ce test ne doit pas exclure une intoxication.

Particularité : les ponctuations sont mieux visibles sur sang EDTA ou sur sang coloré au MGG avec pH un peu alcalin (pH = 8).

Les ponctuations basophiles sont de grosse taille dans le saturnisme.

Outre le plomb, autres causes peuvent être à l'origine des pointillés basophiles :

- Intoxication par d'autres métaux lourds (Zn, As, Bi, Ag et Hg)
- Thalassémies majeures et mineures
- Le déficit constitutionnel en pyrimidine-5' nucléotidase



**Figure 16** : Hématies à granulations basophiles. (103)

### 3. La déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD)

Le dosage de l'ALAD érythrocytaire doit être réalisé en moins de 3h après le prélèvement sanguin, ce qui peut entraîner des difficultés méthodologiques d'autant que d'autres métaux, outre le plomb, inhibent cette enzyme.

Le blocage enzymatique de l'ALAD débute pour des plombémies de 100 µg/L et il est complet lorsque la plombémie est  $\geq 900$  µg/L.

Sa spécificité est élevée (100%) mais sa sensibilité est faible ( $\approx 37\%$ ), surtout en cas de carence martiale. En l'état actuel, le dosage de l'ALAD érythrocytaire n'est pas retenu pour le dépistage précoce du saturnisme.(31)

### 4. L'acide delta-aminolévulinique urinaire (ALA-U) :

L'ALA-U est le témoin des effets sur l'organisme après une exposition récente, il reflète le Pb métaboliquement actif et qui est spécifique. c'est donc un bon test en cas d'exposition brève ou accidentelle. Il est bien corrélé à la plombémie lorsque celle-ci dépasse les 600 µg/L.

Le taux s'élève en 15 jours, se normalise rapidement à l'arrêt de l'exposition.

Dans le cas d'urines hyper-diluées ou hyper-concentrées, on peut corriger les taux d'ALA-U en fonction de la créatinine.

On considère comme :

- Physiologique : un taux de 6 mg / g de créatinine
- Imprégnation de l'organisme : un taux entre 7 et 20 mg /g de créatinine
- Excessif : un taux supérieur à 20 mg / g de créatinine
- Dangereux : un taux supérieur à 30 mg / g de créatinine (31)

## 5. Protoporphyrine-zinc (ZPP)

Le plomb inhibe la ferrochélatase, enzyme catalysant la dernière étape de la synthèse de l'hème, cette inhibition et la non disponibilité de  $Fe^{2+}$  aboutit à l'accumulation de zinc-protoporphyrine IX (ZPP), caractéristique de l'intoxication chronique.

La protoporphyrine érythrocytaire libre (EP) ou mieux la protoporphyrine ayant séquestré le zinc (ZPP) – 95% des protoporphyrines étant liées au zinc – est en général utilisée pour la surveillance des personnes exposées professionnellement ou comme index d'efficacité des thérapies par chélation.

Le dosage de la ZPP étant plus facile et moins cher que celui de l'EP, c'est la ZPP qui est l'indicateur utilisé de préférence.

En effet, en cas d'exposition stable et prolongée, les ZPP sont de bons indicateurs du pool de plomb biologiquement actif. Les ZPP sont fortement corrélées à la plombémie pour des taux compris entre 350 et 800  $\mu g/L$  mais ne s'élèvent plus au-delà d'une plombémie supérieure à 900  $\mu g/L$ .

Les ZPP s'élèvent 2 à 3 semaines après le début de l'exposition et diminuent en 2 à 4 mois (voire jusqu'à 1 an) après arrêt de l'exposition.

Les résultats sont exprimés en  $\mu g/g$  d'hémoglobine.

La carence martiale interfère avec la ZPP en l'augmentant. Le dosage se fait par chromatographie liquide haute performance suivie d'une détection en fluorimétrie.

Dans la population générale non exposée au plomb, les valeurs de l'EP sont inférieures à 750  $\mu g/L$  et celles de la ZPP inférieures à 3  $\mu g/g$  d'hémoglobine.(99)



# ***Saturnisme au Maroc***



## **I. Exposition de la population marocaine au plomb**

L'intoxication par le plomb reste un problème de santé publique majeur au Maroc [104].

### **1. Législation sur le plomb au Maroc**

Le Maroc dispose d'un certain nombre de documents législatifs ou normatifs relatifs au plomb(105)

- La loi n° 24.09 et ses textes d'application et normes obligatoires relatives à la sécurité des produits et services normalisent la teneur en plomb de certains produits, notamment les jouets (NM 21.8.003), les crayons et feutres pour enfants (NM 21.8) .010), les produits textiles et les vêtements (NM 09.0.000).

- Le décret n°2-12-431 du 21 Moharam 1435 (25 novembre 2013) précise les conditions d'utilisation des substances ou préparations pouvant mettre en danger la santé ou la sécurité des salariés. Le décret exécutif n° 4575.14 du 1 Rabi I 1436 (24 décembre 2014) précise les conditions d'utilisation du plomb ou de ses composés. Cet arrêté interdit, l'emploi de l'hydrocarbonate de plomb, ou céruse, du sulfate de plomb et de toute préparation renfermant l'une de ces substances, dans tous les travaux de peinture. Il fixe également les limites d'exposition professionnelle à ne pas dépasser pour le plomb. Un autre arrêté applicable de ce décret, n°4576.14 du 1er rabi I 1436 (24 décembre 2014) fixe les valeurs limites d'exposition professionnelle à ne pas dépasser pour plus de 80 produits chimiques dangereux, pour prévenir la survenue de maladies dues à la présence de polluants sur les lieux de travail.

- Depuis 2010, des normes de spécifications (NM ISO 8391-2.3P ; NM ISO 6486-2-2002) relatives aux limites d'émission du plomb admissibles et des normes d'essais (NM ISO 8391-1-2002, NM ISO 6486-1-2002). La limite d'émission du Plomb a été révisée de 5mg/l à 2 mg/l.
- Ratifier la convention n°13 de l'Organisation Internationale du Travail interdisant l'utilisation du carbonate de plomb (le pigment blanc dans les peintures).

## **2. Utilisation du plomb au Maroc**

En 2010, le département de l'environnement a réalisé un recensement, qui a mis en évidence que l'utilisation de plomb est principalement dans les domaines suivants : Production de plomb de fusion, fabrication des batteries et des feuilles en plomb et production des peintures. [106]

## **3. Impact de l'exposition de la population au plomb**

Saturnisme chez la population marocaine :

### **3.1. Prévalence du saturnisme chez les habitants de la région de Rabat (Maroc)**

Le CAPM a réalisé cette étude sur la prévalence du saturnisme chez les habitants de la région de Rabat (Maroc) [107], 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 µg/l) était bien supérieure à celle des habitants des autres régions (78,8µg/l). Cela s'explique par l'existence d'une circulation automobile plus importante, par des activités citadines particulières et l'existence des canalisations de distribution d'eau en plomb ou par

De même la plombémie chez les employés de sexe masculin était supérieure que chez ceux qui n'ont pas d'emploi. Cela prouve qu'il y a des professions non identifiées par l'enquête, où l'imprégnation par le plomb est plus importante.

Dans les bidonvilles, les zones rurales et la Médina la PbB était supérieure par rapport à celle des quartiers résidentiels urbains.

Ceci n'est pas exclusif au Maroc, la PbB est d'autant plus élevée que le niveau socio-économique est bas [107].

### **3.2. Evaluation de l'imprégnation en plomb chez les enfants de la région de Fès-Boulemane**

Le Centre anti poison et de pharmacovigilance du Maroc (CAPM) met en évidence une sous- estimation des effets sanitaires de l'exposition au plomb au Maroc, (Le risque d'imprégnation saturnine est plus élevé chez les enfants, relève l'étude). [108]

Cette étude réalisée dans un premier temps dans le site industriel et artisanal Ain Nokbi (Fès) a pour objectif d'estimer les plombémies des enfants d'une population exposée (PE) vivant près d'un site industriel et les comparer avec les plombémies des enfants habitant dans d'autres régions non exposées (PNE) [109 ].

Cette analyse a montré des taux très élevés qui ont dépassé le seuil approuvé par l’OMS (100 µg/L). La moyenne des plombémies de la population d’étude (PE et PNE) était de  $58,21 \pm 36$  µg/L avec des extrêmes allant de 18,22 à 202,30 µg/L et une médiane de 48 µg/L. Dans les deux populations, les taux de plombémie étaient plus élevés chez les garçons que chez les filles ( $p = 0,001$ ). Le facteur âge n’a pas influencé les plombémies pour les deux populations. La moyenne des plombémies chez les enfants de la PE ( $71,43 \pm 40$  µg/L) était statistiquement plus élevée ( $p < 0,0001$ ) que chez les enfants de la PNE ( $38,38 \pm 13$  µg/L).

Parmi les 90 enfants de la population exposée, 71 (78,88%) présentaient une PbB  $< 100$  µg/L avec une moyenne de  $53,96 \pm 17,35$  µg/L. [109].

Les 19 enfants restant avaient des PbB  $> 100$  µg/L avec une moyenne de  $136,75 \pm 32,59$  µg/L.

La prévalence du saturnisme au niveau de la PE était de 21,1% (IC 95% : 20,21-21,99%). Cependant, les plombémies infantiles de la PNE (N= 60) n’ont en aucun cas atteint 100 µg/L, ils ont enregistré une PbB moyenne de  $38,38 \pm 13$  µg/L. La moyenne des PbB des enfants de la PE était plus élevée que celle des enfants de la PNE quel que soit l’âge des habitats, des fonctions à risque des parents, de la nature de la consommation d’eau, de l’utilisation des ustensiles traditionnels ou khôl et de la présence ou non du comportement pica ou du tabagisme passif (Tableau 2)[109].

	PE	PNE	P
	Moy. Pb ± ET	Moy. Pb ± ET	
Total	71 ± 40	38 ± 13	<0,0001
Age			
<6 ans	71 ± 43,8	42,8 ± 14,3	<0,001
>6 ans	71,4 ± 37,4	35 ± 11,3	<0,0001
Sexe			
Masculin	77,3 ± 43,7	43,3 ± 14,9	<0,001
Féminin	61,2 ± 30,9	32,3 ± 10,8	<0,001
Pica			
Oui	72,9 ± 38,5	38,2 ± 11	0,0001

**Tableau 2 :** Répartition des plombémies moyennes en fonction des facteurs d'exposition au niveau des deux types de populations PE et PNE (n= 150).

Les résultats des tests cliniques et biologiques sont présentés dans le (Tableau 3). L'examen clinique a mis en évidence l'apparition de quelques troubles essentiellement neurologiques et qui sont représentés par 25 cas, ils étaient à type de microcéphalie (3 cas), d'épilepsie (1 cas), de céphalées (5 cas), d'agitation (6 cas), de retards du langage et de la marche (3 cas) et de manque de concentration (7 cas). Alors que les troubles digestifs étaient notés chez 9 enfants et ont été figurés par les troubles bucco-dentaires sous forme de liseré de Burton (3 cas), des douleurs abdominales (3 cas), des nausées (2 cas) et de la constipation (1cas) et enfin, des troubles de l'appareil locomoteur qui sont objectivés par des retards staturopondéraux (4 cas) et des douleurs musculaires et articulaires (2 cas).

Les résultats de l'examen biologique ont montré l'existence d'une anémie hypochrome microcytaire (7 cas) et d'hypocalcémie (8 cas). La diminution de la ferritinémie a été observée chez 4 cas, aucune insuffisance rénale ou hépatique n'a été décelée. Cependant, 95% des enfants intoxiqués avaient une carence en magnésium[109].

Perturbations clinico-biologiques	Dépistage		Contrôle	
	Effectif	%	Effectif	%
<b>Signes cliniques</b>				
Troubles neurologiques	25	54,34	21	45,65
Troubles gastro- intestinaux	9	90	1	10
Troubles locomoteurs	6	54,54	5	45,45
Autres signes	16	53,33	14	46,66
<b>Signes biologiques</b>				
Anémie	7	77,77	2	22,22
Hypocalcémie	8	72,72	3	27,27
Carence en Fer Carence en magnésium	4	66,66	2	33,33
	18	51,42	17	48,57

**Tableau 3 :** Évaluation des perturbations clinico-biologiques après le contrôle chez les enfants à plombémies > 100 µg/L[109].

### 3.3. Effet de l'exposition à de faibles teneurs en plomb sur les fonctions neurocognitives des enfants scolarisés dans la région de Marrakech

Le plomb (Pb) est l'un des éléments traces métalliques (ETM) non essentiels pouvant entraîner des nuisances, même quand ils sont rejetés en quantité très faibles. La sensibilité spéciale des enfants, même à des niveaux relativement bas d'exposition peut causer des dégâts neurologiques irréversibles, menant à la déficience intellectuelle permanente.

L'objectif de ce travail était d'étudier l'effet de l'exposition au plomb sur les fonctions cognitives des enfants scolarisés à la zone semi urbaine SAADA "Drâa Lesfer" à la province de Marrakech[109].

- Population de l'étude Ont été sélectionnés des enfants de 6 à 10 ans des deux sexes scolarisés au niveau du premier cycle de l'enseignement fondamental (classes de CE1 et CE2). Trois groupes scolaires ont été concernés suite à un échantillonnage aléatoire simple sur la base d'une liste de 10 écoles :

- École Tzakourt (zone minière, Douar Ouled El guern ; n= 41).
- École Bou Aïcha (zone minière, Douar Ouled Ben Aïcha ; n= 15).
- École Al Mourabitin (Douar Mrabtin ; n=22). Des consentements éclairés établis avec les parents, pour chaque enfant ont été obtenus.

- Il s'agit d'une étude transversale utilisant un questionnaire auprès des couples mères- enfants afin d'identifier les variables pouvant influencer les fonctions cognitives des enfants, telles que le statut socio-économique des parents et les habitudes alimentaires des enfants y compris le mode d'allaitement.

Des mesures anthropométriques : des enfants ont été également notées pour évaluer la croissance staturopondérale[109].

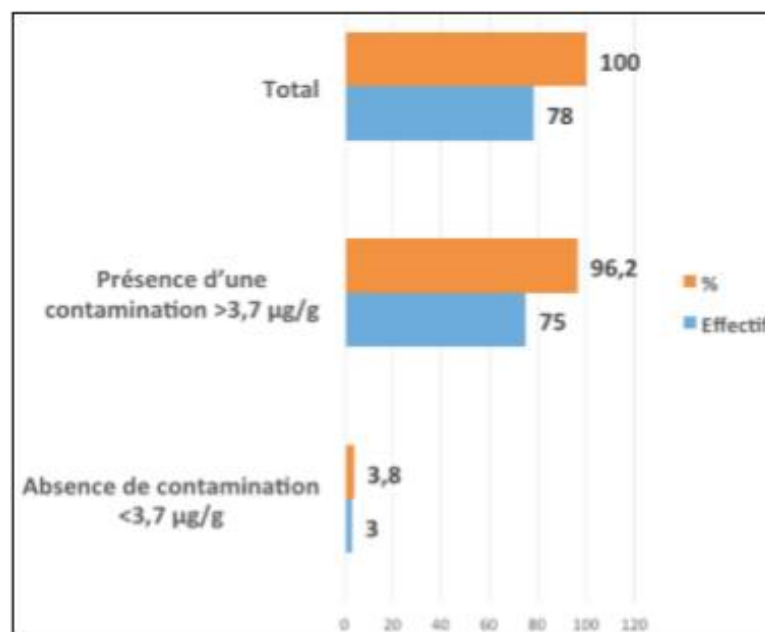
Une évaluation des fonctions cognitives basée sur quatre composantes des fonctions cognitives a été effectuée en utilisant un kit de quatre tests neuropsychologiques validés et adaptés à l'âge des enfants :

- test des matrices progressives de Raven qui évalue l'intelligence, la capacité intellectuelle et l'habileté mentale générale,
- Bell test ou test de barrage des cloches (TBC) qui permet de mesurer les capacités visuo-attentionnelles des enfants dans le cadre d'une épreuve de recherche de cible parmi des distracteurs [110]
- Test de Mémoire de Travail ou "l'empan des chiffres" qui est un subtest de l'échelle verbale du WISC III (Wechsler Intelligence Scale for Children)
- Labbel qui est un test de langage[111].

Des mesures éco-toxicologiques ont été réalisées sur des échantillons d'ongles (de 5 à 10 ongles), prélevés de la main à l'aide des coupants en acier inoxydable (n=78). Les échantillons ont été analysés par le Spectrophotomètre d'absorption atomique à flamme. L'analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS version 20. Le seuil de significativité était retenu pour un  $p < 0,05$ [109].

### Résultats :

La teneur moyenne en plomb dans les ongles au niveau de notre population était à  $40,5 \pm 36,7 \mu\text{g/g}$ . La totalité de notre population infantile (96,2%) présente une surcharge en plomb (Figure 11). Il est à noter que 71,25% de notre population réside à proximité de la mine Drâa Lasfar. Les troubles d'attention visuelles étaient prédominants chez les enfants des deux niveaux scolaires (88,5%). Les scores obtenus par le test de Raven étaient très bas. Une association significative entre les teneurs en plomb dans les ongles et la fonction d'attention visuelle a été mise en évidence (Test exact de Fisher,  $p < 0.031$ ).



**Figure 17** : Répartition des enfants selon la teneur en plomb dans les ongles[109].

### **3.4. Etude sur les tajines marocains et leurs teneurs en plomb**

Au Maroc, le plomb entre dans la composition à des proportions importantes de certaines poudres, utilisées pour l'émaillage des tajines qui sont des assiettes de faïence émaillée, souvent de couleur rouille, munie d'un grand couvercle en forme de cône. Il s'agit d'un contenant dans lequel on fait cuire et servir des plats traditionnels marocains. 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.[112]

## **II. Cas clinique : Saturnisme hors exposition professionnelle**

Selon cette étude de (FUSSLER BAGUR. 2011) Mme B âgée de 61 ans, est une patiente hospitalisée de juin à décembre 2010 dans le service de médecine interne de l'Hôpital Tenon (France), dans le cadre du bilan étiologique d'une asthénie et d'un amaigrissement associés à une anémie, n'entrant pas dans les cadres nosologiques habituels. Le diagnostic posé, après de nombreuses investigations, était celui d'intoxication chronique au plomb suite à des rituels avec fonte de plomb qu'elle faisait régulièrement à son domicile. (113)

## **III. Intoxication saturnine secondaire à l'usage de khôl**

### **1. Voie de pénétration dans le cas d'utilisation du khol :**

- Voie digestive après frottement de l'œil par l'enfant
- Voie naso-lacrymale
- 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

### **2. Relation entre l'utilisation de khol et la plombémie :**

De nombreuses observations et études ont établi une corrélation entre l'utilisation de cosmétiques oculaires et des plombémies anormalement élevées [114-118].

L'intoxication générale se réalise par la voie gastro-intestinale. 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.[119]

Il n'y a pas de formule fixe pour définir le contenu de la préparation et la concentration en plomb présente des variations considérables. Selon Mojdehi et Gurtner [120] et Al-Hazzaa et al [121]. La majorité des khôls achetés en Inde (respectivement 80% et 100%) contiennent une forte proportion de plomb. Hardy et al [122] tempèrent toutefois ces résultats, avec des chiffres de l'ordre de 40% dans les Emirats [124], 33% en Egypte [119], 32% au Qatar et 50% au Yémen [122]. En Belgique, suite aux enquêtes réalisées à Bruxelles, il apparaît que la plupart des khôls contiennent des proportions considérables de galène [123].

### **3. Etude réalisée pour le dépistage du saturnisme chez une famille travaillant dans la fabrication artisanale du Khôl (revue) :**

L'objectif de cette étude c'est de faire un dépistage du saturnisme chez une famille habitant l'ancienne médina de Fès et travaillant dans la fabrication artisanale du Khôl au domicile[125].

Il s'agit d'une étude transversale s'étalant sur une durée de 8 mois chez une famille de 12 patients (7 enfants et 5 adultes). Chez chacun de nos patients des renseignements anamnestiques ont été recueillis et des prélèvements sanguins et urinaires ont été effectués [125].

Cette étude a inclus 12 patients dont l'âge moyen était de  $25,2 \pm 16$  ans avec une légère prédominance féminine (sex-ratio H/F de 0,5). A noter que 50 % de patients étaient des enfants avec un âge variant entre 3 et 13 ans. L'étude a montré que 66 % des patients étaient asymptomatiques, 16,5 % avaient un retard scolaire (3 enfants) et 8 % présentaient des signes hépato-digestifs. Une anémie a été retrouvée chez deux patients. Le diagnostic d'intoxication de plomb chez ces fabricants de Khôl a été posé par le dosage de la plombémie sanguine qui variait entre 292,8 µg/L et 655 µg/L avec une moyenne de  $406,1 \pm 102$  µg/L.

La prise en charge a consisté en l'administration d'un chélateur des métaux lourds : Succinaptal® par voie orale avec une diminution moyenne de  $60 \pm 12,2$  µg/L de plombémie 3 semaines après arrêt du traitement.

En conclusion, le saturnisme chez les fabricants artisanaux de Khôl est un risque authentique. Un programme de dépistage de masse chez ces populations s'avère nécessaire afin de mettre en place des mesures de prévention.[125]

# *Traitement*



## **I. Moyens**

Le traitement du saturnisme repose sur cinq mesures principales:

1. Prévenir et corriger une carence martiale par administration systématique de fer.
2. Utiliser la thérapie par chélation.
3. Mesures diététiques
4. Traitement symptomatique et mesures complémentaires
5. Éviter les sources de contamination par le plomb passant par le relogement. [43]

### **A. La supplémentation martiale**

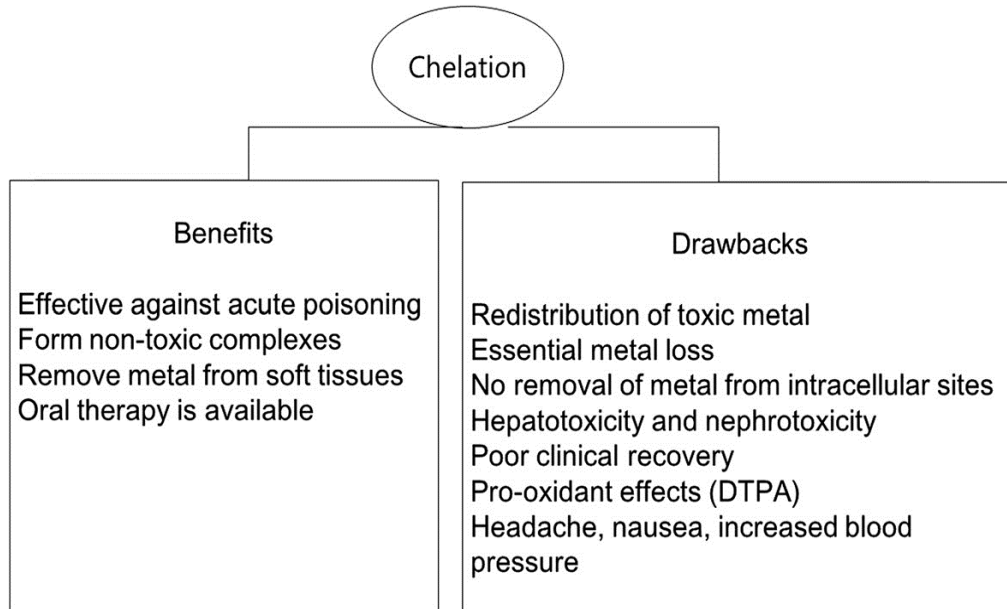
Le plomb et le fer étant en compétition pour leur absorption intestinale par transport actif, la supplémentation martiale permet, en plus de permettre de corriger une éventuelle carence martiale, de diminuer l'absorption intestinale du plomb.

Pour faire diminuer la plombémie, il faut d'abord arrêter de la faire augmenter.

### **B. Thérapie par chélation**

La thérapie par chélation, en particulier dans le cadre d'une encéphalopathie, peut être compliquée. Si les installations appropriées pour le traitement ne sont pas disponibles, envisagez un transfert vers un établissement capable de gérer un patient encéphalopathique et disposant également d'un prestataire expérimenté dans le saturnisme et la thérapie par chélation. Idéalement, les enfants devraient être traités dans des unités de soins intensifs pédiatriques spécialisées.

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(126)



**Figure 18 :** Avantages et inconvénients de la chélation (127)

**Les agents chélateurs utilisés sont :**

### **1. Le dimercaprol ou BAL (British Anti-Lewisite) :**

Est le plus ancien des agents chélateurs. Il a la particularité d'avoir une très bonne diffusion tissulaire, y compris cérébrale.

En raison de ses nombreux effets secondaires et inconvénients, il n'est utilisé qu'en cas d'intoxication très grave au plomb (c'est-à-dire plombémie > 100 µg/dL) pour prévenir le risque d'encéphalopathie. Il est utilisé conjointement avec le CaNa<sub>2</sub> EDTA. (128)

- **MODE D'ADMINISTRATION**

- BAL®, ampoules de 2 ml contenant 200 mg de dimercaprol et 1 mg de butacaïne,
- 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 INDESIRABLES**

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

## 2. L'édétate de calcium disodique (CaNa<sub>2</sub> EDTA) :

Est un agent chélateur parentéral. Il ne doit jamais être utilisé comme agent unique chez les patients présentant une encéphalopathie au plomb, car il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et peut potentiellement conduire à une exacerbation de l'encéphalopathie au plomb ; le dimercaprol, qui traverse la barrière hémato-encéphalique, doit être administré en premier.

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 (Succipital®).

L'EDTA monocalcique qui est un bon chélateur du plomb fixé dans l'os mais qui a l'inconvénient de ne pas être spécifique (fuite d'autres métaux). Il est administré en perfusion veineuse ou en intra-musculaire et nécessite une hospitalisation. (129)

- **Précaution d'emploi :**

Perfusion lente (1 heure) en raison des effets irritants et du risque de thrombophlébite.

- **Réalisation pratique :**

**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 Na<sub>2</sub> 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.

• **POSOLOGIE :**

➤ 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 m<sup>2</sup> et par jour, seul ou en association au BAL en fonction de la plombémie et de la symptomatologie clinique

- **EFFETS INDÉSIRABLES :**

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

### 3. Le succimer :

Également appelé acide dimercaptosuccinique (**DMSA**) est un agent chélateur hydrosoluble administré par voie orale qui est approprié en cas de taux de plombémie supérieur à 45 µg/dL[130].

Dans une étude rétrospective réalisée au Nigéria, le traitement par chélation à l'aide du **DMSA** a permis d'abaisser les niveaux de plomb dans le sang chez des enfants souffrant d'une grave intoxication au plomb[131].

Le succimer, analogue hydrosoluble du BAL, est utilisable per os et bien toléré. Il est administré en ambulatoire par cures de quelques jours.

- **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.

- **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.

#### **4. La D-pénicillamine :**

La pénicillamine est un produit de dégradation de la pénicilline. Elle forme des liaisons disulfure avec les protéines du sang et des tissus, créant ainsi des réservoirs potentiels à libération lente du médicament. Le médicament est métabolisé dans le foie et principalement éliminé par les reins. Le groupe sulfhydryle de la D-pénicillamine se combine avec le plomb pour former des composés cycliques favorisant l'élimination [132].

En fait, il a été mentionné que son effet sur les métaux peut être dû à la chélation et à l'élimination ou à la réduction des métaux [133], [134].

La D-pénicillamine était autrefois utilisée comme seul agent chélateur pour le saturnisme, mais elle n'est pas actuellement approuvée par la FDA aux États-Unis, principalement en raison de ses effets indésirables courants [132].

- **POSOLOGIE :**

La dose recommandée en routine pour l'administration de D-pénicillamine est de 30-40 mg/kg/jour ou 600-750 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 6 mois, administrée 2 h avant ou 3 h après les repas.

- **EFFETS INDESIRABLES :**

- leucopénie ou une thrombocytopénie transitoire
- une éruption cutanée
- une énurésie
- des douleurs abdominales

### **C. Mesures diététiques**

Le régime alimentaire doit être adéquat en termes d'apport énergétique (calorique) et riche en calcium, zinc et fer. Les données de la Normative Aging Study (NAS) suggèrent qu'un faible apport alimentaire en vitamine D peut augmenter l'accumulation de plomb dans les os, tandis qu'un faible apport alimentaire en vitamine C et en fer peut augmenter les niveaux de plomb dans le sang chez des sujets d'âge moyen à avancé.

Des données similaires associent la carence en calcium et en fer à l'absorption de plomb chez les enfants. Bien qu'aucune étude n'ait spécifiquement abordé le traitement de l'exposition au plomb par une supplémentation en calcium et en fer, il s'agit d'une thérapie logique pour aider à limiter l'absorption du plomb.

### **D. Traitement symptomatique et mesures complémentaires**

- Antispasmodiques : si colique de plomb,
- Encéphalopathie saturnine :
- convulsions : barbituriques,
- hypertension intracrânienne : soluté hypertonique.
- Hypotenseurs : si hypertension paroxystique,
- Dialyse péritonéale : si atteinte rénale.

Surveillez étroitement l'état cardiovasculaire et mental des patients atteints de saturnisme. Maintenir un débit urinaire adéquat. Évaluer les fonctions rénale et hépatique.

La diphénhydramine peut aider à atténuer les effets indésirables du dimercaprol. La supplémentation en fer doit être évitée chez les patients recevant une thérapie de chélation au dimercaprol, car le dimercaprol forme un complexe avec le fer, ce qui entraîne une toxicité.

### **E. Le relogement :**

L'étape la plus importante du traitement consiste à prévenir toute nouvelle exposition au plomb.

Une des mesures les plus importantes du traitement repose bien évidemment sur le relogement car la principale cause d'intoxication des enfants par le plomb provient de l'habitat. Il faut que tout enfant traité soit extrait de toutes les sources de contamination par le plomb pour éviter qu'il ne se contamine à nouveau.

Une évaluation précise de l'exposition environnementale et professionnelle est essentielle. Il est bénéfique de modifier le comportement des enfants afin de réduire l'activité main-bouche.

## II. Indications

### A. Enfants :

Les actions recommandées en fonction de la plombémie sont indiquées ci-dessous. Les niveaux de plombémie capillaire doivent être confirmés par des prélèvements de sang veineux. L'urgence de la confirmation dépend de la plombémie.

Les niveaux de 40-59 µg/dl nécessitent une confirmation dans les 48 heures, les niveaux entre 60 et 69 µg/dl nécessitent une confirmation dans les 24 heures, et les niveaux plus élevés nécessitent une confirmation immédiate. (135)

- **Plombémie < 5 µg/dl**

Partagez les résultats avec la famille. Effectuer une évaluation de routine du développement nutritionnel, physique et mental et évaluer les facteurs de risque de déficience en fer. Les familles doivent recevoir des conseils anticipés sur les sources courantes d'exposition environnementale au plomb. Répéter le dosage de la plombémie dans les 6 à 12 mois si l'enfant présente un risque élevé d'exposition au plomb ou si le profil de risque augmente. Pour les enfants initialement dépistés avant l'âge de 12 mois, envisagez de refaire un test dans les 3 à 6 mois pour les enfants à haut risque.

- **Plombémie entre 5 et 9 µg/dL**

Évaluation de routine des étapes de la nutrition et du développement, évaluation environnementale pour identifier les sources potentielles d'exposition au plomb, et conseils nutritionnels liés à l'apport en calcium et en fer et faire suivre la plombémie.

- **Plombémie entre 10 et 19 µg/dl**

Une visite à domicile pour identifier les sources potentielles d'exposition au plomb en plus de ce qui précède est nécessaire. Envisagez de vérifier le taux de fer dans le sang et répétez la plombémie dans les 3 mois.

- **Plombémie entre 20 et 44 µg/dl**

En plus de ce qui précède, les patients ont besoin d'une évaluation du développement neurologique, d'une évaluation des taux de fer dans le sang et de radiographies abdominales avec décontamination intestinale si cela est indiqué. Les patients dont la plombémie est comprise entre 20 et 24 µg/dl doivent subir un contrôle dans un délai de 1 à 3 mois. Si la plombémie se situe entre 25 et 44 µg/dl, un nouveau test doit être effectué dans un délai d'un mois.

- **Plombémie comprise entre 45 et 69 µg/dl**

De tels niveaux justifient un traitement médical par chélation orale, ainsi qu'une évaluation et une correction de l'environnement dans les 48 heures. Si un environnement sans plomb ne peut être assuré, les sujets doivent être hospitalisés.

- **Plombémie supérieure à 70 µg/dL**

Ces niveaux sont considérés comme des urgences médicales, indépendamment de la présence ou non de symptômes neurologiques. Le risque d'encéphalopathie est élevé et un traitement est nécessaire. Cependant, les niveaux de plomb doivent être examinés dans le contexte de l'examen clinique et de l'histoire. Par exemple, un enfant peut avaler un corps étranger en plomb, présenter un taux de plombémie documenté supérieur à 70 µg/dL dans les 2 jours, tout en ayant une faible charge corporelle totale (le plomb se trouvant

principalement dans le compartiment sanguin dans ce scénario).

L'encéphalopathie ne serait pas attendue dans ce scénario. Cependant, un enfant qui ingère de façon chronique de la poussière de peinture au plomb peut avoir un taux de plombémie plus faible mais une charge corporelle totale beaucoup plus élevée et peut ensuite présenter des signes neurologiques (dans ce scénario, le plomb a eu le temps de se redistribuer dans tous les compartiments).

## **B. Adultes :**

Les recommandations pour la prise en charge des adultes sont résumées ci-dessous : [136]

- **Plombémie < 5 µg/dl :**

Aucune action nécessaire.

- **Plombémie 5-9 µg/dl :**

Discuter des risques pour la santé et réduire l'exposition pendant la grossesse

- **Plombémie 10-19 µg/dl :**

Discuter des risques pour la santé, diminuer l'exposition, surveiller la plombémie et supprimer l'exposition en cas de grossesse, de certaines conditions médicales et de risques à long terme.

- **Plombémie 20-29 µg/dl :**

Retirez-vous de l'exposition pendant la grossesse, retirez-vous de l'exposition si le taux de plombémie répété après 4 semaines reste > 20 µg/dl et si un examen médical annuel est recommandé.

- **Plombémie 30-49 µg/dl :**

Retirer de l'exposition et fournir une évaluation médicale rapide

- **Plombémie 50-79 µg/dl :**

Retirer de l'exposition. Fournir une évaluation médicale rapide et envisager une chélation en cas de symptômes significatifs.

- **Plombémie > 80 µg/dl :**

Retirer de l'exposition et fournir une évaluation médicale urgente. La chélation peut être indiquée. [136]

L'administration américaine de la santé et de la sécurité au travail (OSHA) a des recommandations concernant l'exposition professionnelle au plomb. Selon ces recommandations, la limite d'exposition admissible est de 50 µg/m<sup>3</sup> pour une moyenne pondérée dans le temps de 8 heures.

Les travailleurs présentant une plombémie de 60 µg/dL ou plus doivent être retirés du lieu de travail. De plus, les employés doivent être retirés du lieu de travail si la moyenne de leurs trois derniers taux de plombémie est de 50 µg/dL ou plus. Les personnes avec un taux de 40 µg/dL ou plus doivent subir une évaluation médicale[137].

### **C. Cas particulier : Néphropathie chronique au plomb**

Les patients atteints de néphropathie chronique au plomb, en l'absence de fibrose interstitielle marquée et avec une altération minimale de la fonction rénale, peuvent répondre au traitement par chélation.

On dispose de données extrêmement limitées concernant les avantages du traitement par chélation en cas de néphropathie au plomb documentée. En 1979, Wedeen et ses collègues ont traité des patients atteints de néphropathie professionnelle au plomb et ont constaté une amélioration de 20 % du DFG chez 4 des 8 patients ayant reçu de l'EDTA 3 fois par semaine pendant 6 à 50 mois[138].

Les améliorations signalées de la fonction rénale pourraient être dues à l'inversion de la néphropathie aiguë ou chronique au plomb.

Lin et ses collègues de Taïwan ont réalisé trois études bien conçues portant sur des populations de patients présentant un taux de plomb élevé et une maladie rénale chronique. [139]

➤ La première de ces études a porté sur 32 sujets atteints de maladie rénale chronique (taux de créatinine sérique [SCr] de 1,5 à 4 mg/dL) et présentant une charge corporelle en plomb légèrement élevée (valeur d'excrétion du plomb de 150 à 600 µg avec le test de mobilisation du plomb 3-D CaNa<sub>2</sub> EDTA). Les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement chélateur EDTA ou un placebo chaque semaine pendant 2 mois et ont été suivis pendant 12 mois supplémentaires. Les données sur la réciproque de la créatinine sérique (1/SCr) en fonction du temps ont suggéré que l'utilisation de la chélation peut ralentir la progression de la maladie rénale.

➤ La deuxième étude décrivait les résultats d'un traitement par chélation chez 36 sujets (24 sujets du groupe d'étude et 12 témoins) présentant des valeurs de créatinine sérique de 1,5 à 4 mg/dL et une charge osseuse en plomb élevée et normale. Cette fois, la thérapie de chélation avec CaNa<sub>2</sub> EDTA a été administrée chaque semaine pendant 3 mois. Dans le groupe traité, la clairance de la créatinine s'est améliorée de 10,2 % à un an, alors que dans le groupe témoin, la fonction rénale a diminué de 11 %.

➤ La troisième étude a inclus 202 sujets qui ont été suivis pendant 2 ans. Dans cette étude, 64 patients présentant une charge corporelle en plomb élevée et normale (excrétion urinaire de plomb > 80 µg et < 600 µg après perfusion de 1 g de CaNa<sub>2</sub> EDTA) et un SCr inférieur à 4,2 mg/dL ont été randomisés entre chélation et placebo.

Au cours des trois premiers mois, le groupe chélateur a reçu 1 g de CaNa<sub>2</sub> EDTA chaque semaine, et les témoins ont reçu un placebo. Au cours des 24 mois suivants, un traitement chélateur répété a été administré chaque semaine aux patients présentant une charge en plomb élevée et normale, à moins que, lors de tests répétés, la charge en plomb dans l'organisme ne tombe en dessous de 60 µg.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a augmenté de 11,9 % (+3,4 ml/min) dans le groupe chélateur à la fin des 3 premiers mois, alors qu'il a diminué de 3,6 % (-1 ml/min) dans le groupe témoin. Par la suite, aucune autre amélioration du DFG n'a été observée chez ces patients. Au bout de 27 mois, la variation moyenne du DFG était de +2,1 ml/min dans le groupe chélateur et de -6 ml/min dans le groupe témoin au cours de l'étude de 27 mois.

Ces études suggèrent que chez les patients présentant une charge en plomb accrue, la chélation avec de petites doses de CaNa<sub>2</sub> EDTA à des intervalles plus longs pourrait être sûre pour traiter la maladie rénale chronique. Cependant, l'exposition répétée et chronique au CaNa<sub>2</sub> EDTA peut créer sa propre néphrotoxicité ; il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on décide d'instaurer un traitement par chélation.

Exclure les autres causes de la maladie rénale et définir un critère d'évaluation du traitement, tel que la normalisation des résultats du test CaNa<sub>2</sub> EDTA ou l'amélioration de la fonction rénale.



# *Surveillance thérapeutique*



Une fois les patients traités, il est important de mettre en place un suivi ; cela nous permet non seulement de vérifier l'efficacité du traitement mais également de contrôler les autres mesures qui ont été prises, notamment pour s'assurer que le patient a bien été extrait de la source de contamination.(43)

Les symptômes gastro-intestinaux, l'anémie et la neuropathie périphérique chez les adultes disparaissent généralement pendant le traitement et après la cessation de l'exposition. En outre, il existe des preuves que les déficiences rénales tubulaires induites par le plomb peuvent être réversibles. Cependant, à la suite d'une encéphalopathie infantile, des symptômes et des signes cérébraux résiduels sont courants, notamment des déficits moteurs, des troubles visuels, des changements de personnalité et des convulsions. Les patients sont également soumis à un risque accru de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Les maladies rénales peuvent apparaître plus tard dans la vie.

Pour les adultes comme pour les enfants, en cas d'empoisonnement mineur, la guérison est généralement complète après avoir éliminé la source de l'empoisonnement et fourni une thérapie adéquate. Cependant, les niveaux de plomb dans le sang et les tissus restent élevés pendant de longues périodes après la cessation de l'exposition. Le pronostic est beaucoup moins bon chez les enfants que chez les adultes.(85)

Le traitement médical (c'est-à-dire la thérapie par chélation) n'est qu'un élément d'un plan de traitement complet de l'exposition au plomb ; l'élimination de la source d'exposition au plomb est plus importante.

La chélation ne présente qu'un avantage transitoire chez le patient dont la source d'exposition au plomb n'a pas été identifiée et supprimée.

Tous les patients traités pour une intoxication au plomb nécessitent un suivi ambulatoire important. L'objectif d'un tel suivi est d'éviter une nouvelle exposition au plomb et de maintenir les niveaux de plomb dans la fourchette acceptable.

Après la chélation, le taux de plomb dans le sang doit être revérifié après 7 à 21 jours afin de déterminer si un nouveau traitement par chélation est nécessaire. Le traitement chélateur, oral ou intraveineux, peut être poursuivi en ambulatoire si cela est indiqué. Surveiller attentivement les fonctions rénale et hépatique pendant le traitement.

Évaluer la source du plomb. La participation du service de santé local peut être utile à cet égard. Ne pas faire sortir les patients de l'hôpital avant qu'ils ne puissent aller dans un environnement sans plomb. Les enfants, en particulier, ne doivent pas être autorisés à retourner dans un environnement contaminé par le plomb ; s'ils sont exposés à davantage de plomb, leur taux de plomb augmentera à nouveau rapidement.

Il existe une croyance générale, probablement erronée, selon laquelle une fois la chélation terminée, les taux de plombémie rebondissent rapidement.

De nombreuses publications ont discuté de l'effet du plomb stocké dans les os. [140]

À la lumière de la cinétique connue du plomb dans l'organisme et des rapports faisant état d'une diminution attendue de la plombémie avec le temps, cela ne semble pas être attendu, car la demi-vie du plomb dans les os se mesure en années. Ainsi, des élévations significatives de la plombémie après la fin de la chélation doivent être considérées comme une probable réexposition.



# *Prévention*



Le saturnisme a des effets graves et constitue un sujet de préoccupation important, mais surtout, il est évitable.

On distingue deux types de prévention : primaire et secondaire.

### **I. Prévention primaire :**

La prévention primaire consiste à l'identification et l'élimination des principales sources d'exposition au plomb.

L'objectif de Healthy People 2010 d'éliminer le saturnisme infantile peut être atteint par la prévention primaire. Les pédiatres et les médecins de famille jouent un rôle fondamental en donnant des conseils anticipés sur les sources potentielles d'exposition au plomb et ses dangers pour le développement des enfants.

Une prévention primaire réussie doit se concentrer sur les deux principales sources d'exposition des enfants au plomb :

- le plomb dans les logements
- les utilisations non essentielles du plomb dans certains produits, tels que les jouets, les ustensiles pour manger et boire, les cosmétiques et les médicaments traditionnels.

Les mesures environnementales pour la prévention de la toxicité du plomb comprennent la réduction de l'utilisation de la peinture au plomb, le retrait du plomb de l'essence et le retrait de la soudure au plomb des boîtes de conserve. L'élimination du plomb dans les habitations doit être effectuée par des travailleurs qualifiés et expérimentés.

Pour les adultes, les mesures professionnelles se concentrent sur les contrôles techniques, tels que l'isolation par le confinement et les systèmes d'évacuation locaux, les équipements de protection individuelle (par exemple, les respirateurs) et les bonnes pratiques de travail.

Les travailleurs doivent être informés des risques sanitaires du plomb et des sources susceptibles de provoquer un empoisonnement.

Les normes de l'OSHA ( **O**ccupational **S**afety and **H**ealth **A**dministration ) doivent être respectées sur le lieu de travail. Ces normes d'exposition admissible limitent le plomb sur le lieu de travail à un maximum de 50 µg/m<sup>3</sup> d'air en moyenne sur une période de 8 heures.

Une surveillance médicale est indiquée lorsque les travailleurs sont exposés à des niveaux de plomb dépassant 30 µg/m<sup>3</sup> pendant plus de 30 jours par an (indépendamment de la protection respiratoire).

Il est recommandé de laver fréquemment les mains des enfants et d'augmenter leur apport en calcium et en fer. Il est également recommandé de décourager les enfants de mettre leurs mains, qui peuvent être contaminées, dans leur bouche de manière habituelle, ce qui augmente les risques d'empoisonnement au plomb. Passer fréquemment l'aspirateur et éliminer l'utilisation et/ou la présence d'objets contenant du plomb, comme les stores et les bijoux, dans la maison peut également contribuer à prévenir les expositions. Les tuyaux contenant du plomb ou les soudures de plomberie installés dans les vieilles maisons doivent être remplacés pour éviter la contamination au plomb par l'eau potable. On pense que l'eau chaude contient des niveaux de plomb plus élevés que l'eau froide, il est donc recommandé de préférer l'eau froide à l'eau chaude pour les usages domestiques. (142)

## II. Prévention secondaire :

Les efforts pour prévenir l'intoxication par le plomb se sont principalement concentrés sur la prévention secondaire parce que le coût de la prévention primaire, sous forme d'inspection environnementale et d'élimination de toutes les maisons et autres sources de plomb, est prohibitif. Cette focalisation ne reflète pas la véritable importance de la prévention primaire.(141)

La prévention secondaire se concentre sur la détection précoce du saturnisme ; c'est-à-dire *le 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 appartenant à 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.

### ❖ Populations prioritaires pour le dépistage :

Les enfants de 6 mois à 6 ans, habitant ou séjournant dans des appartements anciens (antérieurs à 1950) et mal entretenus, sont le groupe pour lequel le risque d'intoxication est le plus élevé.

Le dépistage doit s'adresser en priorité aux enfants :

- de 18 à 36 mois
- ayant des intoxiqués par le plomb dans leur entourage (parentèle ou voisinage)

- ayant un pica
- vivant dans des locaux où des travaux de réparation ou de rénovation ont été récemment effectués
- dont les proches sont professionnellement exposés au plomb
- vivant à proximité d'entreprises productrices ou utilisatrices de dérivés inorganiques du plomb.

❖ **Saturnisme infantile** : organisation du dépistage et conduite à tenir

Le dépistage du saturnisme infantile repose, en première intention, sur le dosage de la plombémie, 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 plombémie mesurée avec les recommandations correspondantes sur la conduite à tenir sont indiquées dans le tableau ci-dessous.(Tableau 4)

<b>Classe :</b>	<b>Plombémie:(µg/L)</b>	<b>Interprétation - Recommandations</b>
<b>I</b>	<b>&lt; 100</b>	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.
<b>IIA</b>	<b>100 - 149</b>	Répéter le dosage tous les ans, jusqu'à l'âge de 6 ans, si l'enfant appartient à un groupe à risque. En cas de dépistage, dans une communauté, de plusieurs enfants dont la plombémie dépasse 100 µg/L, une recherche de sources de plomb devrait être réalisée.
<b>IIB</b>	<b>150 - 249</b>	Rechercher des sources de plomb dans l'environnement de l'enfant. Rechercher une carence martiale. Donner des conseils diététiques et d'hygiène aux parents. Si deux dosages consécutifs indiquent une plombémie supérieure à 149 µg/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 150 µg/L, le délai entre 2 dosages peut être porté à 1 an.
<b>III</b>	<b>250 - 449</b>	Confirmer le résultat en répétant le dosage, puis adresser l'enfant à une structure médicale capable d'évaluer l'intoxication et le cas échéant, de la traiter. Identifier et éliminer les sources de plomb.
<b>IV</b>	<b>450 - 699</b>	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'intoxiqué, ainsi que l'identification et l'élimination des sources de plomb devraient être commencées dans les 48 heures qui suivent.
<b>V</b>	<b>≥ 700</b>	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 : c'est une URGENCE médicale. Le traitement doit être commencé sans délai. Parallèlement, les sources de plomb seront identifiées et éliminées.

**Tableau 4 :** Classement des enfants en fonction de la plombémie(143)

### ❖ Saturnisme professionnel :

Les sujets exposés professionnellement au plomb sont surveillés par le médecin du travail suivant un protocole spécifique. Ils bénéficient d'un examen clinique et d'examens complémentaires, notamment plombémie et PPZ, à l'embauche et de façon périodique en fonction de l'exposition.

Le seuil à partir duquel le salarié bénéficie d'une surveillance médicale renforcée est de 100 µg/l chez la femme et 200 µg/l chez l'homme. Pour des plombémies supérieures à 300 µg/l chez la femme et à 400 µg/l chez l'homme, il y a retrait immédiat du poste.

Des mesures de prévention collectives et individuelles doivent être mises en œuvre par les entreprises lorsqu'il y a exposition au plomb.

Les règles d'hygiène stricte doivent être respectées.

Tout employé qui présente des symptômes cliniques ou biologiques liés à une exposition au plomb peut faire une déclaration de Maladie Professionnelle n°1 à l'aide du certificat médical initial délivré par le médecin accompagné des examens complémentaires spécifiques (plombémie et ZPP) (144)

Organiser des campagnes de dépistage à grande échelle par plombémie sanguine coûte cher et est malheureusement peu rentable. Afin d'améliorer la pertinence de ces campagnes de dépistage, il a été proposé la mise en place de questionnaires visant à cibler les populations à risque par l'évaluation des facteurs de risque de plombémie augmentée.

Ainsi, aux Etats-Unis, plusieurs études ont été réalisées montrant une sensibilité des questionnaires réalisés par CDC (Center for Disease Control and Prevention) à dépister les plombémies supérieures à 100 µg/L à 64 à 87% avec une spécificité comprise entre 32 et 75%. (145)

L'évaluation médicale, le traitement et le suivi de l'environnement et de la santé publique sont essentiels chez les personnes présentant un taux élevé de plombémie.

### ❖ **Consultations**

La consultation d'un toxicologue et d'un néphrologue est appropriée. Les services de toxicologie médicale peuvent généralement être trouvés en contactant un centre antipoison local.

Toute exposition professionnelle doit être signalée aux autorités sanitaires concernées.

Les services de santé locaux ou du comité responsables du suivi des sujets présentant une toxicité au plomb doivent être informés des patients présentant des niveaux élevés de plomb ou de ceux qui suivent un traitement médical, afin qu'ils puissent entreprendre une évaluation environnementale appropriée et une réduction du plomb.

De nombreux services de santé locaux ont des programmes de dépistage approprié du plomb chez les enfants, en coopération avec les pédiatres locaux. Il est important d'insister sur la nécessité d'un dépistage chez tout patient à risque (en raison de l'habitat, de l'industrie, de l'ethnie, des loisirs). Les réparations des maisons anciennes doivent être effectuées avec soin pour éviter l'exposition au plomb. L'élimination appropriée du plomb dans les vieilles maisons prévient l'exposition future au plomb et, par conséquent, prévient d'autres intoxications au plomb.

# ***Conclusion***



De toutes les intoxications aux métaux lourds, l'intoxication au plomb semble être la plus importante. L'utilisation du plomb est connue depuis l'Antiquité et les rapports de toxicité sont bien documentés. En raison de ses importantes propriétés physico-chimiques, il a été utilisé partout dans le monde.

Avec le début de l'industrialisation à partir du dix-septième siècle, son utilisation s'est multipliée, entraînant une toxicité accrue chez l'homme.

Bien que le plomb soit utilisé depuis des milliers d'années et que ses effets toxiques soient bien connus, les effets sur la santé d'une exposition au plomb de faible niveau font encore l'objet d'un débat considérable. Il ne fait aucun doute que des recherches supplémentaires de qualité sont nécessaires, mais cela devient de plus en plus difficile au fur et à mesure que la population des travailleurs exposés au plomb se réduit.

Le plomb est présent partout dans l'environnement et n'est pas connu pour avoir un rôle physiologique dans le corps. Dans notre pays, ses effets nocifs sont plus susceptibles d'être observés en raison de son utilisation dans les peintures et du recyclage des batteries. Il faut être conscient des effets toxiques du plomb afin de pouvoir mettre en place une thérapie appropriée et opportune chez les personnes affectées.

Malgré la longue et triste histoire des effets néfastes du plomb sur la santé humaine, les efforts des défenseurs de la santé publique au cours du dernier demi-siècle ont permis de réduire de manière impressionnante l'exposition des enfants dans la plupart des pays industrialisés. Cependant, bien que l'exposition au plomb soit presque entièrement évitable, des millions d'enfants dans le monde continuent de souffrir des effets néfastes d'une exposition excessive à cette puissante toxine.

Les enfants sont plus exposés, en particulier sur les sites où des activités liées au plomb se déroulent à proximité de leurs terrains de jeu.

Les travailleurs qui sont exposés au plomb dans le cadre de leur travail courent également un risque accru d'empoisonnement au plomb.

Les enfants dont les parents sont exposés au plomb dans le cadre de leur travail doivent être fréquemment contrôlés pour vérifier les niveaux de plomb dans leur sang afin d'éviter les risques liés au plomb.

La toxicité du plomb est évidente dans la littérature et il n'existe pratiquement aucune fonction de l'organisme qui ne soit pas affectée par le plomb.

La toxicité du plomb perturbe les fonctions du système hématopoïétique, du système nerveux, du système cardio-vasculaire, du système de reproduction, etc.

De plus, le plomb empêche les enzymes de mener à bien leurs activités normales. Le plomb perturbe même le processus normal de transcription de l'ADN et provoque une invalidité des os.

Le plomb en tant que tel n'a aucun rôle physiologique dans l'organisme et des niveaux de plomb encore plus faibles peuvent entraîner une toxicité.

La bonne nouvelle est cependant qu'il est possible de renverser la tendance et de réduire les niveaux de plomb dans l'organisme grâce à la thérapie par chélation.

Bien qu'il existe aujourd'hui plusieurs méthodes de traitement, il est certainement préférable de prévenir l'exposition directe aux toxines et d'éviter ainsi les conséquences futures. Il est également recommandé aux parents d'éduquer leurs enfants sur la manière de prévenir l'intoxication saturnine accidentelle.

Les stratégies de traitement ne sont pas aussi efficaces pour tout le monde en raison des différences allant des facteurs génétiques à l'environnement et au régime alimentaire.

Le moment de l'exposition au plomb est incontestablement un facteur important pour déterminer l'ampleur des effets néfastes. Le moment de la plus grande vulnérabilité, tant chez les humains que chez les animaux non humains, est la période de la gestation, de la petite enfance.

Les psychologues du développement et les spécialistes de la médecine et de la santé publique s'accordent à dire que seule une prévention primaire de l'exposition au plomb pendant la gestation et la petite enfance permettra de réduire les risques.



# *Résumés*



## **RESUME :**

**Titre :** Troubles hématologiques du saturnisme

**Auteur :** AHMED Mohamed El Hacene

**Rapporteur :** Pr MASRAR Azlarab

**Mots clés :** Saturnisme – Intoxication au plomb – Système hématopoïétique et plomb – Pointillés basophiles – Plombémie.

La toxicité du plomb est l'une des toxicités métalliques les plus dangereuses.

Le plomb n'est pas connu pour avoir un rôle physiologique dans le corps mais il est omniprésent dans la nature. Il existe de nombreuses sources d'exposition au plomb, en particulier les peintures, le recyclage des batteries, la poussière, l'eau, le sol, la vaisselle et les médecines traditionnelles.

Après avoir été absorbé par le tube digestif ou le système respiratoire, il est stocké dans les tissus mous ainsi que dans les os. Le plomb provoque une anémie, par inhibition de la synthèse de l'hème et perturbation de la membrane cellulaire des érythrocytes, et des hématies à granulations basophiles.

Le plomb affecte également les systèmes nerveux, cardiovasculaire, rénal, immunitaire, osseux, reproductif, etc.

Le diagnostic et le dépistage du saturnisme repose sur la mesure de la plombémie.

Le traitement consiste à utiliser des agents chélateurs, mais l'élimination des sources d'exposition du plomb contribuerait grandement à prévenir le saturnisme.

Malgré la longue et triste histoire des effets néfastes du plomb sur la santé humaine, les efforts des défenseurs de la santé publique au cours du dernier demi-siècle ont abouti à une réduction impressionnante de l'exposition des enfants dans la plupart des pays industrialisés. Cependant, bien que l'exposition au plomb soit évitable, des millions d'enfants dans le monde continuent de subir la toxicité de cette puissante neurotoxine.

L'objectif principal de ce travail est de résumer la détection de la toxicité du plomb, ses sources, son mécanisme et ses divers effets toxicologiques sur la santé humaine. Il se concentre également sur la prévention et le traitement de la toxicité du plomb.

## Abstract :

**Title:** Lead poisoning hematological disorders

**Author:** AHMED Mohamed El Hacene

**Reporter:** Pr MASRAR Azlarab

**Keywords:** Lead poisoning - Lead intoxication - Hematopoietic system and lead - Basophilic stippling - Blood lead level.

Lead has been used for 6,000 years around the world in a variety of applications, including industry, and the history of lead poisoning dates back nearly 2,500 years. Lead toxicity is one of the most dangerous metal toxicities.

Lead is not known to have a physiological role in the body but is ubiquitous in nature. There are many sources of lead exposure, including paints, battery recycling, dust, water, soil, dishes and traditional medicines.

After being absorbed from the digestive tract or respiratory system, it is stored in soft tissue and bone. Lead causes anemia by inhibiting heme synthesis and disrupting the cell membrane of erythrocytes and basophilic granulated red blood cells.

Lead also affects the nervous, cardiovascular, renal, immune, bone and reproductive systems, etc.

Diagnosis and screening for lead poisoning is based on the measurement of blood lead levels.

Treatment consists of the use of chelating agents, but the elimination of sources of lead exposure would go a long way toward preventing lead poisoning.

Despite the long and unfortunate history of lead's adverse effects on human health, the efforts of public health advocates over the past half-century have resulted in an impressive reduction in childhood exposure in most industrialized countries. However, although lead exposure is preventable, millions of children around the world continue to experience the toxicity of this potent neurotoxin.

The main objective of this review is to summarize the detection of lead toxicity, its sources and mechanism, including the various toxicological effects on human health. It also focuses on the prevention and treatment of lead toxicity.

## ملخص :

• العنوان : الاضطرابات الدموية للتسمم بالرصاص

• المؤلف : احمد محمد الحسن

• المشرف : الأستاذ عز العرب مسرار

• الكلمات الأساسية : التسمم بالرصاص - نظام المكونة للدم والرصاص - التنقيح

القاعدية - نسبة الرصاص في الدم.

يستخدم الرصاص منذ 6000 عام في جميع أنحاء العالم في العديد من التطبيقات بما في ذلك الصناعة ، ويعود تاريخ التسمم بالرصاص إلى ما يقرب من 2500 عام. تعتبر سمية الرصاص من أخطر أنواع سمية المعادن.

من غير المعروف أن للرصاص دوراً فسيولوجياً في الجسم ، ولكنه موجود في كل مكان بطبيعته. هناك العديد من مصادر التعرض للرصاص وخاصة الدهانات والبطاريات المعاد تدويرها والغبار والماء والتربة والأطباق والأدوية التقليدية.

بعد امتصاصه من خلال الجهاز الهضمي أو الجهاز التنفسي ، يتم تخزينه في الأنسجة الرخوة وكذلك في العظام. يسبب الرصاص فقر الدم ، عن طريق تثبيط تخليق الهيم وتعطيل غشاء خلايا كريات الدم الحمراء ، وخلايا الدم الحمراء ذات التنقيح القاعدية.

يؤثر الرصاص أيضاً على الجهاز العصبي والقلب والأوعية الدموية والكلية والمناعة والعظام والجهاز التناسلي ، إلخ.

يعتمد تشخيص وفحص التسمم بالرصاص على قياس نسبة الرصاص في الدم.

يشمل العلاج استخدام عوامل مخلبية ، لكن القضاء على مصادر التعرض للرصاص سيقطع شوطاً طويلاً في منع التسمم بالرصاص.

على الرغم من التاريخ الطويل والحزين للأثار الضارة للرصاص على صحة الإنسان ، أدت الجهود التي بذلتها دعاة الصحة العامة على مدى نصف القرن الماضي إلى انخفاض مثير للإعجاب في تعرض الأطفال في معظم البلدان الصناعية. ومع ذلك ، على الرغم من أن التعرض للرصاص يمكن الوقاية منه ، إلا أن ملايين الأطفال حول العالم لا يزالون يعانون من السمية من هذا السم العصبي القوي.

الهدف الرئيسي من هذا العمل التجميحي هو تلخيص الكشف عن سمية الرصاص ومصادرها وآلياتها ، بما في ذلك التأثيرات السمية المختلفة على صحة الإنسان. كما يركز على الوقاية والعلاج من سمية الرصاص.

# ***Bibliographie***



- [1]. FUSSLER BAGUR Elsa. Rituels et intoxication au plomb chez l'adulte. Thèse de médecine, FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE, UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6), 2011, N° 2011PA06G058 , 120p.
- [2]. Delour M, Squinazi F. Intoxication saturnisme du jeune enfant. Rev Pediatr 1989; 1:38-47.
- [3]. Garnier R. Toxicite du plomb et ses derives. Toxicologie -Pathologie professionnelle: EMC, 2005; 16-007-A-10.
- [4]. HCSP - Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion - juin 2014 [En ligne]. AFVS. [cité le 31 mars 2018]. Disponible: <http://www.afvs.net/download/hcspexpositions-au-plomb-determination-de-nouveaux-objectifs-de-gestion/>
- [5]. Dollfus C. Saturnisme chez l'enfant. EMC, 2014; 4-002-G80.
- [6]. IVS (Institut de Veille Sanitaire). Saturnisme chez l'enfant . 2014.
- [7]. Abdulla, M., 1986. Inorganic Chemical Elements in Prepared Meals in Sweden. Department of Clinical Chemistry, Lund University, Lund, Sweden, pp. 6–127. PhD dissertation.
- [8]. Agricola, G., 1974. De Re Metallica. Basel. Quoted in “The Diseases of the Occupations”, D. Hunter (ed), English University Press, pp 74–75
- [9]. Fowler, B.A., 1975. Heavy metals in the environment II. Environ. Health Persp. 22, 259–260.
- [10]. Nriagu, J.O., 1983. Lead and Lead Poisoning in Antiquity. John Wiley & Co., New York, pp. 437–438
- [11]. Mahaffey KR. (1990). Environmental lead toxicity: nutrition as a component of intervention. Environ Health Perspect **89**: 75–78.
- [12]. Gulson, B., 2008. Stable lead isotopes in environmental health with emphasis on human investigations. Sci. Total Environ. 400, 75–92.
- [13]. Chapter 13 Lead Mohamed Abdulla Department of Primary Health Care, Swedish Medical Board, Karlskrona, Sweden

- [14]. ATSDR. Toxicological profile for lead. Atlanta: US Department of health and human services. 1999 640p
- [15]. Rom, W.N. (Ed.), 1992. Environmental and Occupational Medicine. second ed. Little Rock, Brown, Boston, pp. 735–758.
- [16]. Lead Y Finkelstein, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel EJ Martinez-Finley, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA LG Costa, University of Washington, Seattle, WA, USA M Aschner, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA
- [17]. Schutz, A., 1986. Metabolism of Inorganic Lead at Occupational Exposure. Department of Occupational Medicine and Environmental Hygiene, University of Lund, Sweden, pp. 14–45. PhD dissertation.
- [18]. Barry, P.S.I., 1975. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br. J. Ind. Med.* 32, 119–139
- [19]. Björcklund, H., Lind, B., Piscator, M., Hoffer, B., Olsson, L., 1982. Lead, zinc and copper levels in intraocular brain tissue grafts, brain and blood of lead- exposed rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 60, 424–430.
- [20]. Needleman, H.L., 1991. The health effects of low level exposure to lead. *Annu Rev Public Health* 12, 111–140.
- [21]. Staudinger KC, Roth VS. (1998). Occupational lead poisoning. *Am Fam Physician* 57: 719–726.
- [22]. Needleman H. (2004). Lead poisoning. *Annu Rev Med* 55: 209–22
- [23]. Patrick L. (2006). Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev* 11: 2–22.
- [24]. Sanborn MD, Abelsohn A, Campbell M, Weir E. (2002). Identifying and managing adverse environmental health effects: 3. Lead exposure. *CMAJ* 166: 1287–1292.
- [25]. Watts J. (2009). Lead poisoning cases spark riots in China. *Lancet* 374(9693): 868.
- [26]. Rossi E. (2008). Low Level Environmental Lead Exposure – A Continuing Challenge. *Clin Biochem Rev* 29: 63–70.

- [27]. Kosnett MJ. (2007) Heavy metal Intoxication and chelators. In Katzung BG. Basic and clinical Pharmacology. McGraw Hill Professional.
- [28]. Karri SK, Saper RB, Kales SN. (2008). Lead Encephalopathy Due to Traditional Medicines. *Curr Drug Saf* **3**: 54–9.
- [29]. Breeher L, Mikulski MA, Czczok T, Leinenkugel K, Fuortes LJ. (2015). A cluster of lead poisoning among consumers of Ayurvedic medicine. *Int J Occup Environ Health*. Apr 6:2049396715Y0000000009. [Epub ahead of print]
- [30]. Lv C, Xu Y, Wang J, Shao X, Ouyang J, Li J. (2015). Dysplastic changes in erythroid precursors as a manifestation of lead poisoning: report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* **8**: 818–23.
- [31]. Claire Masson Samoyault. Évaluation du risque de saturnisme chez les patients ayant du plomb intracorporel et mise en place d'un suivi. *Médecine humaine et pathologie*. 2017. dumas-01665186, 108p.
- [32]. Casas, J.S., Sordo, J., 2006. An overview of the historical importance, occurrence, isolation, properties and applications of lead. In: Casas, J.S., Sordo, J. (Eds.), *Lead, Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impact and Health Effects*. Elsevier B.V., pp. 1–40.
- [33]. USA Environmental Protection Agency, 1986. *Lead Effects on Cardiovascular Function, Early Development and Stature: An Addendum to U.S. EPA Air Quality Criteria for Lead*. USA Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC.
- [34]. Grandjean, P., Landrigan, P.J., 2006. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* **368**, 2167–2178.
- [35]. Markowitz, M., 2000. Lead poisoning. *Pediatr. Rev.* **21**, 327–335.
- [36]. Dart RC, Hurlbut KM, Boyer-Hassen LV. (2004). Lead. In Dart, RC. *Medical Toxicology* (3rd ed.). Lippincot Williams and Wilkins.
- [37]. Neri, L.C., Hewitt, D., Johansen, S., 1983. Health effects of low level occupational exposure to lead. *Arch. Environ. Health* **38**, 180–189.

- [38]. Goldwater, L.J., Hoover, A.W., 1967. An international study of “normal” levels of lead in blood and urine. *Arch. Environ. Health* 15, 60–63.
- [39]. Barbosa Jr F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. (2005). A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect* 113: 1669–74.
- [40]. Ayoub Bensakhria. Toxicité des métaux. 2016.  
<https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-plomb/?pdf=2709>
- [41]. 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.
- [42]. KAMINSKY P, KLEIN M, DUC M. Physiopathologie de l'intoxication par le plomb inorganique. *Rev Med Interne* 1993, 14: 163-170
- [43]. HAPPIETTE Laurent. Le saturnisme d’hier et d’aujourd’hui. Thèse de doctorat en médecine UNIVERSITÉ PARIS VII DENIS DIDEROT. 2006
- [44]. Meredith, P.A., Moore, M.R., Campbell, B.C., Thompson, G.G., Goldberg, A., 1978. Delta-aminolevulinic acid metabolism in normal and lead-exposed humans. *Toxicology* 9, 19
- [45]. Moore, M.R., 1988. Hematological effects of lead. *Sci. Total Environ.* 71, 419-431.
- [46]. Chisolm Jr., J.J., 1971. Increased lead absorption: toxicological considerations. *Pediatrics* 48, 349-352.
- [47]. Meredith, P.A., Moore, M.R., 1980. The in vivo effects of zinc on erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 45, 163-168.
- [48]. William I. Manton, Sources of Lead in Cocoa and Chocolate, *Environ Health Perspect.* 2006 May; 114(5): A274–A275. En ligne (Consulté le 06/09/2019). Consultable à L'URL : (<http://sanssac-pc-services.org/plombez-votre-chocolat/effets-sur-la-sante.html>).

- [49]. Roth, H.-P., Kirchgessner, M., 1981. [Ger.] Dependence of delta-aminolevulinic acid dehydratase upon alimentary zinc. *Z. Tierphysiol. Tiernaehr. Futtermittelkd.* 46, 59–63.
- [50]. Schmitt SM, Neslund-Dudas C, Shen M, Cui C, Mitra B, Dou QP. 2016. Involvement of ALAD-20S proteasome complexes in ubiquitination and acetylation of proteasomal  $\alpha 2$  subunits. *J Cell Biochem.* 117:144–151.
- [51]. Hernberg, S., Nikkanen, J., 1970. Enzyme inhibition by lead under normal urban conditions. *Lancet* 1 (7637), 63–64.
- [52]. Roels, H., Lauwerys, R., 1987. Evaluation of dose effect and dose response relationships for lead exposure in different Belgian population groups (fetus, child, adult men, women). *Trace Elem. Med.* 4, 80–87.
- [53]. Oishi, H., Nakashima, M., Tokai, T., Tomokuni, K., 1996. Chronic lead exposure may inhibit endothelium-dependent hyperpolarizing factor in rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 28, 558–563.
- [54]. Sakai, T., Morita, Y., 1996.  $\delta$ -Aminolevulinic acid in plasma or whole blood as a sensitive indicator of lead effects, and its relation to the other heme-related parameters. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 68, 126–132.
- [55]. Somashekaraiah BV, Venkaiah B, Prasad AR. Biochemical diagnosis of occupational exposure to lead toxicity. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1990;44:268–75.
- [56]. Marcus, A.H., Schwartz, J., 1987. Dose response curves for erythrocyte protoporphyrin vs. blood lead: effects of iron status. *Environ. Res.* 44, 221–227.
- [57]. Rosen, J.F., Chesney, R.W., 1983. Circulating calcitriol concentrations in health and disease. *J. Pediatr.* 103, 1–7.
- [58]. Chiarelli LR, Fermo E, Zanella A, Valentini G. 2006. Hereditary erythrocyte pyrimidine 50-nucleotidase deficiency: a biochemical, genetic and clinical overview. *Hematology.* 11:67–72.

- [59]. Jang WH, Lim KM, Kim K, Noh JY, Kang S, Chang YK, Chung JH. 2011. Low level of lead can induce phosphatidylserine exposure and erythrophagocytosis: a new mechanism underlying lead-associated anemia. *Toxicol Sci.* 122:177–184.
- [60]. Iara Dantas de Souza, Abraão Silveira de Andrade & Rodrigo Juliani Siqueira Dalmolin (2018): Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning, *Critical Reviews in Toxicology*, DOI: 10.1080/10408444.2018.1429387
- [61]. Sakata, S., Shimizu, S., Ogoshi, K., Hirai, K., Ohno, Y., Kishi, T., et al., 2007. Inverse relationship between serum erythropoietin and blood lead levels in Kathmandu tricycle taxi drivers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 80, 342–345.
- [62]. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdiscip Toxicol.* 2012 Jun. 5 (2):47-58. [Medline].
- [63]. Markowitz ME, Rosen JF, Bijur PE: Effects of iron deficiency on lead excretion in children with moderate lead intoxication. *J Pediatr* 116(3):360–364, 1990.
- [64]. Cohen AR, Trotzky MS, Pincus D: Reassessment of the microcytic anemia of lead poisoning. *Pediatrics* 67(6):904–906, 1981.
- [65]. Casarett LJ, Klaassen CD, Doull, J. ed. (2007). Toxic effects of metals. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons (7th ed.) McGraw Hill Professional.
- [66]. Cleveland LM, Minter ML, Cobb KA, Scott AA, German VF. (2008). Lead hazards for pregnant women and children. *Am J Nurs* 108: 40–49.
- [67]. Lead toxicity: a review **Ab Latif WANI**, *Interdiscip Toxicol.* 2015; **Vol. 8**(2): 55–64. doi: 10.1515/intox-2015-0009
- [68]. Finkelstein Y, Markowitz ME, et Rosen JF (1998) Low-level lead-induced neurotoxicity in children : An update on central nervous system effects. *Brain Research Reviews* 27 : 168-176.
- [69]. Vaziri, N.D., 2008. Mechanism of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. *Am. J. Phys. Heart Circ. Phys.* 295, 454–465.

- [70]. Flora, S.J.S., Flora, G., Saxena, G., 2006. Environmental occurrence, health effects and management of lead poisoning. In: Casas, J.S., Sordo, J. (Eds.), *Lead, Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impact and Health Effects*. Elsevier B.V., pp. 158–228.
- [71]. Goyer, R.A., Rhyne, B., 1973. Pathological effect of lead. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 12, 1–17.
- [72]. Mishra, K.P., Singh, V.K., Rani, R., Yadav, V.S., Chandran, V., Srivastava, S.P., Seth, P.K., 2003. Lymphocyte proliferation, natural killer (NK) cells cytotoxicity and interferon gamma production in rats. *Toxicology* 188, 1–5.
- [73]. El-Ansari, A., Björklund, G., Tinknov, A.T., Skanly, A., Hussaion, A.D., 2017. Relationship between selenium, lead and mercury in red blood cells of Saudi autistic children. *Met. Brain Dis.* 32, 1073–1080.
- [74]. Taha N, Korshom M, Mandour A-W, LebDAH M, Aladham E. Effect of lead toxicity on mineral metabolism and immunological factors in rats. *Alexandria JVet Sci* 2013;**39**:64–73.
- [75]. Wang L, Wang JY, Bai H, Li XF, Wan F. Impact of excessive blood-lead levels on T cell subsets in lead exposed workers. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2011;**19**:1509–1511.
- [76]. Vigh M, Smith DR, Hsu PC. How does lead induce male infertility? *Iran J Reprod Med* 2011;**9**:1-8.
- [77]. Mostafa, G.A., Björklund, G., Urbina, M.A., Ayadhi, L.Y., 2016. The positive association between elevated blood lead levels and brain-specific auto-antibodies in autistic children from low lead polluted areas. *Metab. Brain Dis.* 31, 1047–1054.
- [78]. Schoeters G, Hond ED, Dhooge W, Larebeke NV, Leijns M. (2008). Endocrine Disruptors and Abnormalities of Pubertal Development. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **102**: 168–175.
- [79]. Godwin, H.A., 2001. The biological chemistry of lead. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 5 (2), 223–227.
- [80]. Agency for toxic substance and disease registry, 1990

- [81]. Skerfving S, Bergdahl IA. 2015. Lead. Specific metals, Volume II. In: Nordberg GF, Fowler BA, eds. Handbook of toxicology of metals. Fourth ed. Academic Press, 911-967.
- [82]. NAS. 1972b. Lead: Airborne lead in perspective: Biological effects of atmospheric pollutants. Washington, DC: National Academy of Sciences, 71-177, 281-313.
- [83]. Kim HC, Jang TW, Chae HJ, Choi WJ, Ha MN, Ye BJ, et al. Evaluation and management of lead exposure. *Ann Occup Environ Med* 2015;27:30.
- [84]. Sindhu, K.K., Sutherling, W., 2015. Lead in the central nervous system: effect on electroencephalography, evoked potential, electro-retinography and nerve conduction. *Neurodiagn. J.* 55 (2), 107–121.
- [85]. Y Finkelstein and all Lead 2014 Encyclopedia of the Neurological Sciences, Volume 2 doi:10.1016/B978-0-12-385157-4.00262-1
- [86]. Fowler, B.A., Kimmel, C.A., Woods, J.S., McConnel, E.E., Grand, L.D., 1980. Chronic low level lead toxicity in the rat. III. An integrated assessment of long-term toxicity with special reference to the kidney. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56, 59–77.
- [87]. Henretig FM. (2006). Lead. IN Golgfrank, LR. Goldfrank's Toxicologic Emergencies (8<sup>th</sup> ed.) McGraw Hill Professional.
- [88]. C. LECOFFRE, P. BRETIN, Description des cas de saturnisme de l'enfant survenus en France au cours de l'année 2006. Note technique, Mai 2008, Institut de veille sanitaire, p19.
- [89]. Kumber, I., Stonard, M.D., Gidloa, D.A., 1986. Immune function in lead workers exposed occupationally to lead for 4-30 years. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 57, 117–123.
- [90]. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans volume 87: Inorganic and organic lead compounds. International Agency for Research on Cancer, 2004. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol87/mono87.pdf>. Accessed 01 July 2015.

- [91]. Navas-Acien, A., Guallar, E., Silbergeld, E.K., Rothenburg, S.J., 2007. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review. *Environ. Health Perspect.* (3), 472–482.
- [92]. Park SK, O’Neill MS, Vokonas PS, Sparrow D, Wright RO, Coull B, Nie H, Hu H, Schwartz J. (2008). Air Pollution and Heart Rate Variability: Effect Modification by Chronic Lead Exposure. *Epidemiology* **19**: 111–120
- [93]. Grant LD. (2009). Lead and compounds. IN Lippmann, M. *Environmental Toxicants: Human exposure and their health effects* (3rd ed.) Wiley-Interscience
- [94]. Mohsen V, Derek RS, Ping-Chi H. (2011). How does lead induce male infertility? *Iran J Reprod Med* **9**: 1–8.
- [95]. Sokol RZ, Wang S, Wan YY, Stanczyk FZ, Gentschein E, Chapin RE. (2002). Long term, low dose lead exposure alters the Gonadotrophin-Releasing Hormone System in the Male Rats. *Environ Health Perspect* **110**: 871–874.
- [96]. Zhang H, Liu Y, Zhang R, Liu R, Chen Y. (2014). Binding Mode Investigations on the Interaction of Lead (II) Acetate with Human Chorionic Gonadotropin. *J Phys Chem B* **118**: 9644–9650.
- [97]. Anuradha Mudipalli Lead hepatotoxicity and potential health effects *Indian J Med Res* 2007; 126: 518-27
- [98]. Talaie H, Nasiri S, Gheisari M, Dadkhahfar S, Ahmadi S. Observational study of dermatological manifestations in patients admitted to a tertiary poison center in Iran *Turk J Med Sci.* 2018 Feb 23;48(1):136-141. doi: 10.3906/sag-1707-141.
- [99]. Garnier R. Plomb. In: Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville J, Garnier R, et al., editors. *Toxicologie clinique*. Paris: Flammarion Médecinesciences; 2000. p. 638– 55.
- [100]. Nevin R (2007). Understanding international crime trends: the legacy of pre-school lead exposure. *Environ Res* **104**: 315–336.
- [101]. Kosnett MJ. (2007) Heavy metal Intoxication and chelators. In Katzung BG. *Basic and clinical Pharmacology*. McGraw Hill Professional.

- [102]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2012). Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention.
- [103]. <http://www.hematocell.fr/images/Images-GR/40grponc2.JPG>
- [104]. Intoxication par le plomb : des répercussions sur la santé  
<https://fr.scribd.com/document/392455881/Intoxication-Au-Plomb>
- [105]. Intoxication au plomb : des répercussions sur la santé.  
<http://www.khidmat-almostahlik.ma/portal/fr/actualites/intoxication-au-plomb-des-r%C3%A9percussions-sur-la-sant%C3%A9>.
- [106]. El Abidi A et all. The impact of lead pollution on the environment of RabatSale (Morocco). Annali di Chimica. 2000; 90: 695-702.
- [107]. 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
- [108]. Le centre anti-poison alerte sur l'exposition au plomb.  
<https://www.medias24.com/MAROC/SOCIETE/173786-Maroc.-Le-centre-anti-poison-alerte-sur-l-exposition-au-plomb.html>
- [109]. Rachida Soulaymani Bencheikh. L'exposition au plomb au Maroc. Toxicologie Maroc. N° 30-3ème trimestre 2016 Publication officielle du Centre Anti Poison du Maroc (Ministère de la santé)
- [110]. Jacquier-Roux M., Valdois S., Zorman M. (2002). Odédys. Outil de dépistage des Dyslexies. Grenoble: Laboratoire cogni-sciences, IUFM de Grenoble
- [111]. Raven, Y. Test de matrices progresivas. Escala general. Buenos Aires, Paidós, version 2007.
- [112]. LE TAGINE MAROCAINUN DÉLICE ...MAISDANGER POUR LA SANTÉ!!!Adil MANDIL et Aziz AMINELaboratoire des Analyses Chimiques et Biocapteurs, Faculté des Sciences et Techniques,Université Hassan II - Mohammedia, BP146, Mohammedia – Maroc.
- [113]. Ibrahim EL MCHICHI Saturnisme.These de pharmacie, UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT, FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT . 2020 n°27 103p

- [114]. Warley MA, Blackledge P, O’Gorman P. Lead poisoning from eye cosmetic. *Br Med J* 1968;1:117.
- [115]. Ali AR, Smales ORC, Aslam M. Surma and lead poisoning. *Br Med J* 1978;2:915—6.
- [116]. Green SD, Lealman GT, Aslam M, Davies SS. Surma and blood lead concentrations. *Public Health* 1979;93:371—6. .
- [117]. Aslam M, Healy MA, Davis Ss, Ali AR. Surma and blood lead in children. *Lancet* 1980;1:658—9.
- [118]. 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.
- [119]. Hardy AD, Walton RI, Vaishnav R. Composition of eye cosmetics (kohls) used in Cairo. *Int J Environ Health Res* 2004;14:83—91.
- [120]. Mojdehi GM, Gurtner J. Childhood lead poisoning through kohl. *Am J Public Health* 1996;86:587—8.
- [121]. Al-Hazzaa SA, Krahn PM. Kohl: a hazardous eyeliner. *Int Ophthalmol* 1995;19:83— 8.
- [122]. 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.
- [123]. Petit D. Laboratoire Intercommunal de Chimie et Bactériologie. Bruxelles. Enquête 2000 (données non publiées).
- [124]. 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.

- [125]. S. Achour, I. Iken, K. Abidi, X. Dumont, O. Messouak, F. Belhcen, A. Bernard. Dépistage du saturnisme chez une famille travaillant dans la fabrication artisanale du Khôl. Laboratoire de pharmaco-toxicologie, Service de neurologie médicale, CHU Hassan II, Fès, Maroc, Laboratoire de toxicologie médico-légale, institut national, Rabat, Maroc, Laboratoire de toxicologie, université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique. 2019.
- [126]. Shukla V, Shukla P, Tiwari A, Lead poisoning, Indian Journal of Medical Specialities (2010), <https://doi.org/10.1016/j.injms.2018.04.003>
- [127]. Kim et al. Annals of Occupational and Environmental Medicine (2015) 27:30 DOI 10.1186/s40557-015-0085-9
- [128]. Stewart M. et al. The Impact of Patient-Centered Care on Outcomes, J Fam Pract. 2000;49:796-804
- [129]. Hudelson P., Que peut apporter l'anthropologie médicale à la pratique de la médecine?, Médecine et Hygiène, 2002 ; n°2407
- [130]. Fluri F, Balestra G, Christ M, Marsch S, Fuhr P, Rüegg S. Stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges (SIRPIDs) elicited by stimulating exclusively the ophthalmic nerve. Clin Neurophysiol. 2008 Aug. 119(8):1934-8. [Medline].
- [131]. Thurtle N, Greig J, Cooney L, Amitai Y, Ariti C, Brown MJ, et al. Description of 3,180 courses of chelation with dimercaptosuccinic acid in children  $\leq 5$  y with severe lead poisoning in Zamfara, Northern Nigeria: a retrospective analysis of programme data. *PLoS Med.* 2014 Oct. 11 (10):e1001739. [Medline].
- [132]. Lowry JA. Oral chelation therapy for patients with lead poisoning. WHO factsheet. 2010. Cited 2015 Oct 25.  
[http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/18/applications/4\\_2\\_LeadOralChelators.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/4_2_LeadOralChelators.pdf).
- [133]. Peterson RG, Rumack BH. D-penicillamine therapy of acute arsenic poisoning. *J Pediatr* 1977;91:661-6.

- [134]. Sisombath NS, Jalilehvand F, Schell AC, Wu Q. Lead(II) binding to the chelating agent D-penicillamine in aqueous solution. *Inorg Chem* 2014;53:12459–68.
- [135]. CDC’s Childhood Lead Poisoning Prevention Program. Centers for Disease Control and Prevention.  
[https://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/blood\\_lead\\_levels.htm](https://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/blood_lead_levels.htm). October 30, 2012;
- [136]. Kosnett MJ, Wedeen RP, Rothenberg SJ, Hipkins KL, Materna BL, Schwartz BS, et al. Recommendations for medical management of adult lead exposure. *Environ Health Perspect*. 2007 Mar. 115 (3):463-71.
- [137]. Occupational Safety and Health Standards. Medical surveillance guidelines. United States Department of Labor.  
[https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show\\_document?p\\_id=10033&p\\_table=STANDARDS](https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_id=10033&p_table=STANDARDS).
- [138]. Wedeen RP, Malik DK, Batuman V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. *Arch Intern Med*. 1979 Jan. 139(1):53-7.
- [139]. Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan 23. 348(4):277-86.
- [140]. Guérin O, Carré N, Garnier R. [Determining factors in lowering blood lead levels below the poisoning threshold in Greater Paris (1992-2006)]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010 Jun. 58(3):181-7.
- [141]. Pranay Kathuria, MD, FACP, FASN, FNKF. Lead toxicity. 2020. 1174752.
- [142]. Baselt RC. (2008). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man* (8th ed.). Biomedical Publications. pp. 823–6.

- [143]. Direction Générale de la Santé. Sous Direction de la gestion des risques des milieux. Bureau Bâtiment, Bruit et milieu de travail (SD7C). Sous Direction des pathologies et de la santé . Bureau des maladies chroniques enfants et vieillissement (SD5D). Le saturnisme. 2002. [http://umvf.omsk-osma.ru/urgences/IMG/pdf/le\\_saturnisme.pdf](http://umvf.omsk-osma.ru/urgences/IMG/pdf/le_saturnisme.pdf)
- [144]. Agence Régionale de Santé du Centre. Direction santé publique et environnementale.  
Le saturnisme Intoxication par le plomb  
[https://www.centre-val-de-loire.ars.sante.fr/sites/default/files/2016-12/Guide\\_intoxications\\_plomb\\_medecins.pdf](https://www.centre-val-de-loire.ars.sante.fr/sites/default/files/2016-12/Guide_intoxications_plomb_medecins.pdf)
- [145]. MA STEFANAK, C. C. BOURGUET, T. BENZIES-STYKA, Use of the Centers for Disease Control and Prevention childhood lead poisoning risk questionnaire to predict blood lead elevations in pregnant women, 1996, *Obstet Gynecol* ; 87:209-212.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجمل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 281

سنة : 2021

# الاضطرابات الدموية للتسمم بالرصاص

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيد محمد الحسن احمد

المزاد في 19 غشت 1996 بنواكشوط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التسمم بالرصاص؛ النظام المكونة للدم والرصاص؛ التنقيح القاعدية؛  
نسبة الرصاص في الدم

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي