

PLOMB

I/ Introduction

- Métal toxique naturellement présent dans l'écorce terrestre.
- Intoxication aiguë ou chronique : **Saturnisme**
- **L'OMS** classe le plomb parmi les 10 produits chimiques gravement préoccupants pour la santé publique

II) Caractéristiques physicochimiques

Le Plomb élémentaire: gris bleu qui ternie à l'air

symbole	N° atomique	Poids atomique	densité	Point de fusion	Point d'ébullition
Pb	82	207,2	11,34	327°C	1525°C

- Mou, malléable, flexible, facile à laminier et à tréfiler
- Faible conductivité électrique
- Lentement dissous dans l'HCl, rapidement dans l'HNO₃

III) Principaux composés

A/ Composés inorganiques du Pb

Nom	Formule chimique	utilisation
Oxydes	PbO(massicot jaune) Pb ₃ O ₄ Tétraoxyde de Pb Pb(minium) rouge PbO ₂ (dioxyde de Pb)	Verre, émaux Peinture antirouille Minerai naturel
Sulfure	PbS (Galène)	Minerai naturel
Arséniate	Pb ₃ (AsO ₄) ₂	Insecticides (rémanence très longue=> interdit)
Acétate	Pb (C ₂ H ₃ O ₂) ₂ Eau blanche	Lotion capillaire colorante
Iodures	PbI ₂	Autrefois en dermatologie
Hydrocarbonate	PbCO ₃ (céruse)	Peinture interdite
sulfates	PbSO ₄ (anglésite)	Minerai naturel; batteries

B/ Composés organiques du plomb

+++ Plomb tétraéthyle ; Plomb tétraméthyle

- Liposolubles=> toxicité du SNC; foie ;rein passage cutané
- Étaient utilisés comme antidétonants dans l'essence.

IV) Utilisation

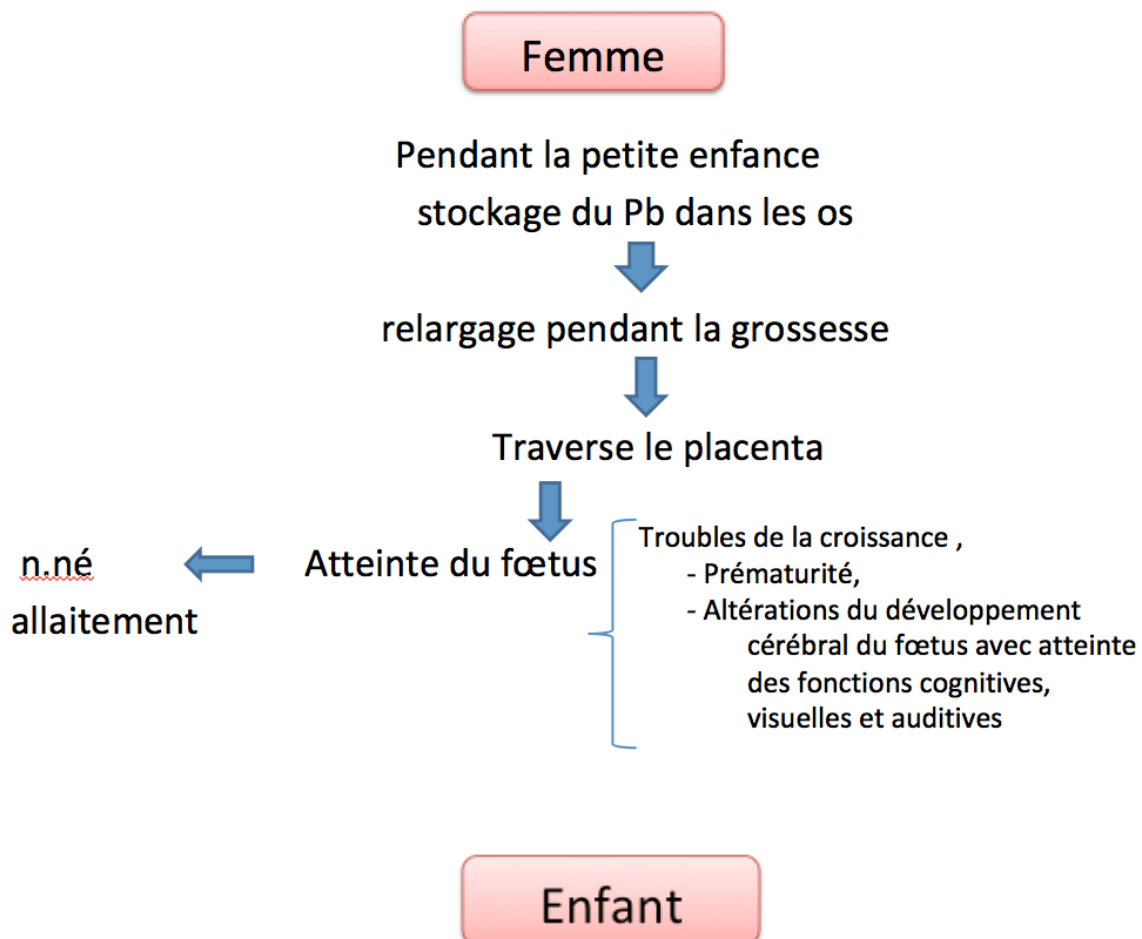
- Imprimerie et métallurgie
- Fabrication et réparation des accumulateurs au plomb et des batteries
- Fabrication et application des émaux et frites au plomb (poterie, faïencerie)
- Cosmétologie (khôl)
- Soudage à « l'étain »
- Fabrication et utilisation de pigments au plomb pour certaines peintures (chromate de plomb, minium...)
- Verres au plomb (cristal, verres techniques)

V) Sources d'exposition

- Criminelles : très rares; autrefois : « eau-blanche » (acétate Pb) mélangée au lait
- Professionnelles : +++ activités utilisent Pb
 - métallurgie
 - soudure
 - fabrication d'accumulateurs
 - récupération des métaux
 - verrerie
 - fabrication : vernis; peintures; émaux ;munitions
- Non-professionnelles :
 - ❖ Eaux de boisson :
 - Habitations anciennes : canalisations en Pb
 - Eau « agressive » (pH < 6,5) : Pb ionisé en solution
 - Eau du matin (stagnante) : plus concentrée en Pb
 - ❖ Aliments : contaminés par « procédé de fabrication »
- Conserves « ancienne génération » : soudures

- Aliments acides (fruits, salades) : ustensiles vernissés
« saturnisme du saladier »
- Gibier : fusils de chasse
- ❖ Pollution atmosphérique : charge en plomb de l'organisme
- Industrie : principale
- Rejets automobiles : essences plombées
- ❖ Poussières contaminées : dépôt / sol
- contamination par ingestion
⇒ activité de PICA / enfant
- ❖ Cigarette

VI) Population à risque



- **L'absorption digestive est élevée ;**
- **Leur système nerveux est en plein développement ;**

- **Les plus jeunes portent tout à leur bouche et ils s'intoxiquent donc plus facilement avec les poussières de plomb**

VII. Toxicocinétique :

VII.1. Absorption :

- Absorption pulmonaire = 50% dépend :
 - degrés de solubilité
 - ventilation du sujet
 - granulométrie:
 - Particules: $0,1 < \Phi < 0,5\mu\text{m}$: mieux absorbées => passage systémique (hydrosolubles)
 - $\Phi > 0,5\mu\text{m}$: dépôt dans l'arbre respiratoire puis transport vers nasopharynx/ processus de clearance pulmonaire puis déglutition.
- Orale:
 - Adulte: 5-10%
 - Enfant: 40 -50%
 - Absorption intestinale= essentiellement/ transport actif ; même en cas de prise massive la diffusion passive est mineure.
 - Son transport est bidirectionnel comme celui du Ca^{2+} .

Facteurs d'influence: l'absorption du Pb augmente :

- le jeûne,
- La carence martiale,
- les régimes pauvres en calcium
- La vitamine D.
- les particules ingérées sont plus solubles et plus petites
- Cutanée:
 - passage transcutané est faible pour les dérivés inorganiques $< 0,5\%$ si la peau est intacte
 - principalement les dérivés organiques (liposolubles)

VII.2. distribution:

Tricompartimentale

Premier compartiment = pool sanguin

La fixation se fait préférentiellement sur les GR
(affinité pour les groupement thiols)

$T_{1/2} = 35$ jrs (marqueurs d'exposition récente)

- Le reste 1-3% diffuse vers les autres tissus

Deuxième compartiment: tissus mous $\frac{1}{2}$ vie= 40j

- Le plomb est distribué dans les tissus mous en particulier dans l'épithélium tubulaire rénal, foie.
- Le passage du toxique dans le cerveau est relativement faible ;
- Le passage transplacentaire est facile dès la 12eme semaine, il se fixe dans le cerveau ; foie ; cœur du fœtus ;

la plombémie est comparable à celle de la mère.

- La concentration dans le lait maternel est faible de l'ordre de $10\mu\text{g/l}$.

Troisième compartiment: compartiment de stockage osseux 12-23 ans

- sous forme de triphosphates insolubles dans la corticale de l'os.
- Le Pb osseux n'est pas dangereux pour l'organisme; sauf en cas de variation du métabolisme phosphocalcique

VII.3. Biotransformation

Pb inorganique: ne subit aucun métabolisme

Dérivés organiques: désalkylés par CYP450: pb inorganique

VII.4. Elimination:

- L'excrétion du plomb est principalement urinaire (> 75 %) et fécale (15-20 %).
- Le reste est éliminé dans les phanères et la sueur
- La demi-vie d'élimination est très augmentée en cas d'insuffisance rénale.

- Il existe aussi une excrétion lactée.

VI. MODE D'ACTION :

- Le Plomb interfère avec +++ processus biochimiques

Similarité avec des cations divalents essentiels:

Ca²⁺ également Zn²⁺; probablement Mg²⁺

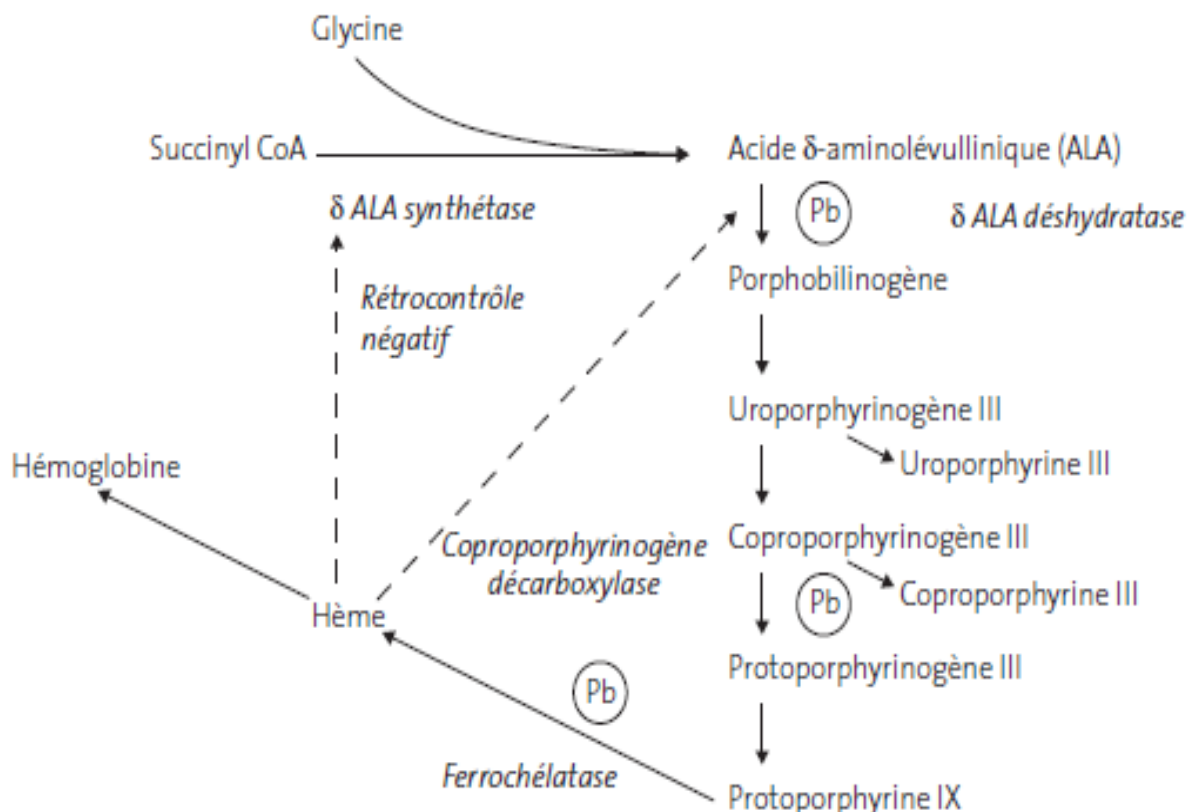
Capacité à interagir avec des protéines enzymatiques

⇒ Aspects essentiels de la toxicité du Pb

1-Hématotoxicité:

- ❖ Perturbation de la synthèse de l'hème: action thioloprive

=> Inhibition de: ALA déshydratase coproporphyrinogène décarboxylase et la ferrochélatase



- Inhibition de l'ALA déshydratase:

nécessité du Zn²⁺ pour éviter l'autooxydation des gpts SH au niveau du site actif

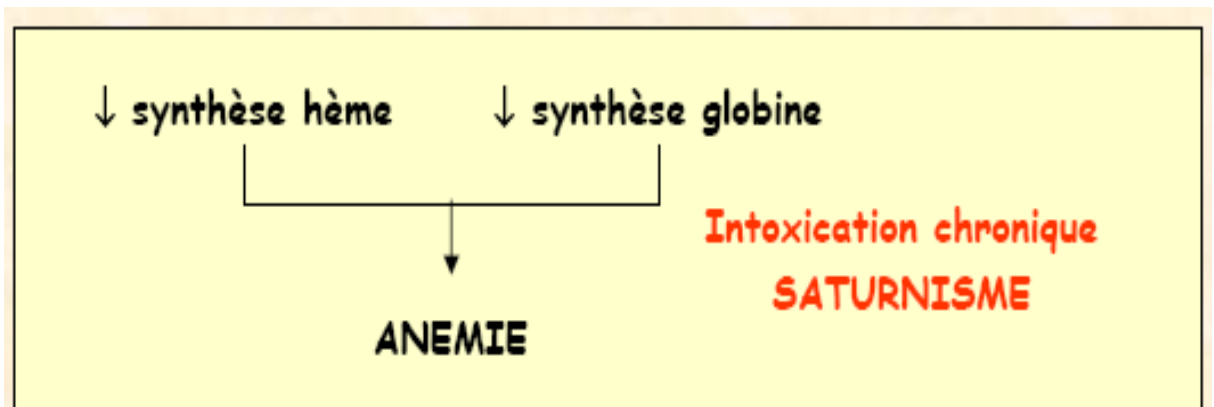
Le Pb^{2+} se substitue au Zn^{2+} => oxydation; empêchant ainsi la condensation de 2 molécules d'ALA -> Accumulation de l'ALA dans le plasma et de son élimination urinaire -> Stress oxydatif/+++ organelles

➤ Ferrochélatase:

Cette enzyme est capable de former différentes metalloporphyrines en utilisant comme substrat le fer Fe^{2+} (hème), le cobalt Co^{2+} (Co-protoporphyrine IX) et le zinc Zn^{2+} (Zn-protoporphyrine IX).

L'inhibition de la ferrochélatase par le Pb^{2+} et la non disponibilité de Fe^{2+} aboutissent à l'accumulation de zinc-protoporphyrine IX (ZPP) → caractéristique de l'intoxication chronique

- La carence en hème induit l'activation d'une protéine kinase R (PKR) conduisant à la phosphorylation de la sous - unité de l'un des facteurs d'initiation de la synthèse protéique (eIF-2).
- Cette modification covalente inhibe très fortement la synthèse protéique des globines.



Donc l'inhibition de la synthèse de l'hème:

- Une augmentation de l'ALA et
- de la coproporphyrine urinaire,
- ainsi que de la protoporphyrine érythrocytaire.

❖ Altérations morphologiques des précurseurs des GR dans la MO:

- Inhibition de la pyrimidine 5'-nucléotidase = réduction de la dégradation de l'ARN : érythroblastes à ponctuations basophiles.

❖ Effet du plomb sur les GR circulants :

l'inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase membranaire :

=> perturbation du transport actif et réduction de la viabilité des érythrocytes (hémolyse).

L'anémie saturnine est classée parmi les anémies hémolytiques

❖ l'effet pro-oxydant du Pb :

- Accumulation de l'ALA
- Accumulation de l'ion superoxyde, résultant de :
 - l'inhibition des cytochromes oxydases
 - l'inhibition des catalases

2- Perturbation de l'homéostasie du Ca^{2+} :

- Pb^{2+} active la calmoduline et CPK : altération des mécanismes de signalisation
- Inhibe la captation+ stockage mitochondrial du Ca^{++} qui sont des éléments régulateurs de l'homéostasie calcique.

3-Toxicité neurologique:

+++ mécanismes:

- ✓ Inhibition du métabolisme énergétique aérobie
- ✓ Compétition du Pb avec le Ca^{++} et blocage des canaux calciques
- ✓ Inhibition de la Na^+/K^+ ATPase membranaire
- ✓ Blocage ou suractivation des récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

4- Néphrotoxicité: Pb^{2+} produit un syndrome de Fanconi

Les ions Pb^{2+} sont rapidement absorbés /cellule des tubules proximaux où ils endommagent la mitochondrie

A long terme=> néphropathie interstielle chronique

- Formation d'inclusions (complexes Pb-prot) intranucléaires dans les cellules tubulaires rénales. Elle ne sont observées que lorsque l'exposition est de courte durée.

5-Génotoxicité et cancérogénicité:

- Tous les composés du Pb sont mutagènes 3
- Tous les composés du Pb sont reprotoxiques 3
- Acétate de Pb, chromate de Pb sont cancérigènes 3
- Hydrogéoarsénates de Pb sont cancérigènes 1

Toxicité des dérivés organiques :

Les métabolites intermédiaires du Pb

- tétraméthyl et tétraéthyl du Pb provoquent à forte dose une encéphalite liée à un œdème cérébral par inhibition d'une métalloenzyme neuronale.

VIII) SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION :

• Intoxication aigue:

- rare et ne se rencontre plus en milieu industriel sauf en cas d'accident.
- Elle est à distinguer des manifestations aiguës de l'intoxication chronique.
- En cas d'ingestion, elle associe des:

◊ *Troubles digestifs:* traduisant

- ✓ une œsophagite
- ✓ une gastrite
- ✓ vomissements blanchâtres (le PbCl₂ se

présente sous forme de cristaux blancs).

- ✓ Coliques
- ✓ Diarrhées noirâtres
- Atteinte rénale : albuminurie, oligurie
- Parfois atteinte hépatique
- En cas d'atteinte sévère : encéphalopathie convulsive et coma conduisant à la mort en 2-3 jours.
- ***Intoxication chronique:***

- Les effets observés ⇔ les limites d'épuration sont dépassées (+ de 300µg/j en moy)
- 2 phases:
- Pré saturnisme ou phase d'imprégnation: Pbs =400-500 µg/l
- ◊ L'absence de manifestations ou une prévalence élevée des signes subjectifs
- plaintes gastro-intestinales, irritabilité, douleurs musculaires et articulaires...
- Une réduction des performances mentales et psychomotrices.

◊ Le liseré de BURTON est rarement décelable (un piqueté linéaire bleu foncé à l'intérieur même du tissu gingival)

Signes biologiques (troubles hématologiques)

Anémie modérée (↓ Hb)

Hématies ponctuées (granulations basophiles)

PPZ

Phase d'état : SATURNISME

Pbs > 600- 700 µg/l

Augmentation progressive de la Pbs

fixation osseuse

Apparition d'une symptomatologie clinique mineure puis éventuellement de manifestations cliniques plus importantes

Troubles gastro-intestinaux :

- ✓ Douleurs abdominales intenses
- ✓ Coliques saturnines
- ✓ Vomissements

Troubles de l'état général :

- ✓ Malaises
- ✓ Anorexie
- ✓ Amaigrissement
- ✓ Fatigue

Troubles nerveux:

Encéphalopathie (enfant)

Signes :

- ✓ Abêtissement
- ✓ Irritabilité

- ✓ Céphalées
- ✓ Convulsions; délires ; coma

Chez enfant (tableau hypertension intracrânienne) : apathie, céphalées, vomissement, confusion, somnolence, troubles de l'équilibre, coma et convulsions.

Neuropathies périphériques :

L'atteinte neurologique périphérique est caractérisée par une polynévrite motrice résultant d'une dégénérescence axonale

- Paralysie des poignets et des doigts
- La paralysie saturnine atteint les membres inférieurs

« Mains en griffe » : faiblesse des muscles extenseurs de la main

Troubles rénaux :

Syndrome de Toni Debré Fanconi

Hyperuricémie → crise de goutte

Autres effets :

Hypertension artérielle

↓ Fécondité masculine

Fœtotoxicité

L'anémie de l'intoxication saturnine est peu sévère

Atteinte thyroïdienne par diminution de la captation de l'iode

VIII) TRAITEMENT :

1- INTOXICATION AIGUE

Traitement symptomatique :

Antalgiques / douleurs abdominales

Antispasmodiques

Traitement évacuateur :

Lavage gastrique avec une solution précipitant le Pb :

40g de sulfate de Na et Mg pour un litre d'eau.

Antidotal=chélateurs

- EDTA
- BAL
- DMPS
- DMSA
- D-penicillamine.

2- INTOXICATION CHRONIQUE

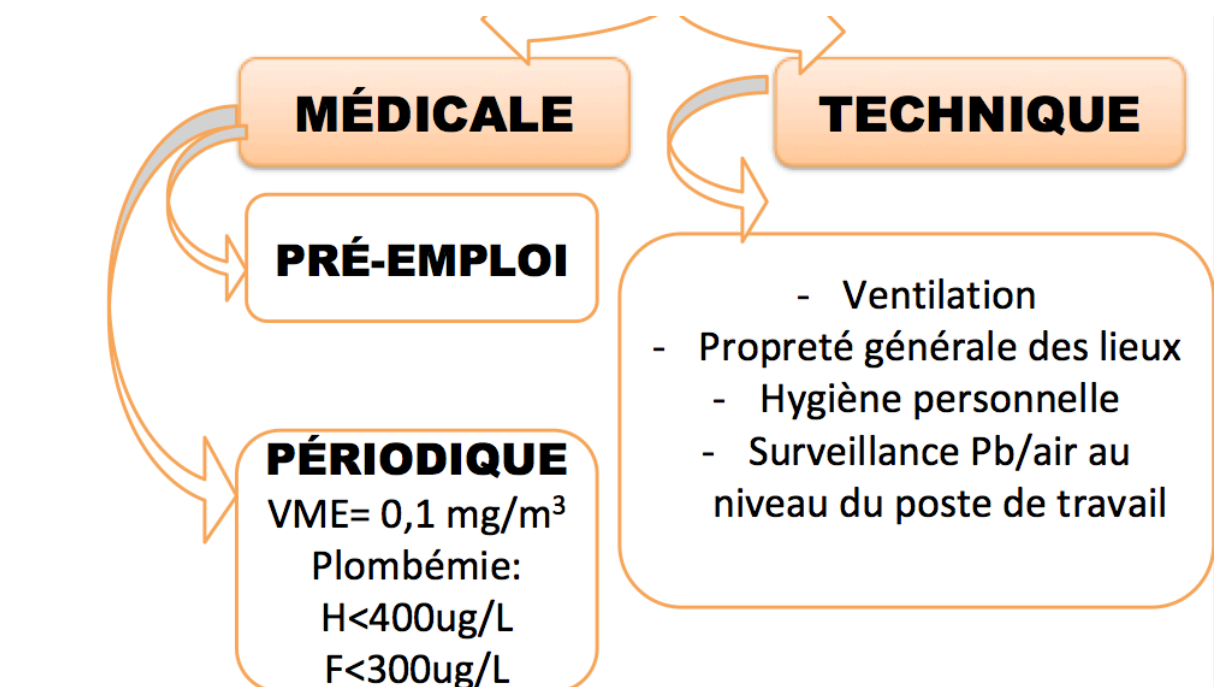
Traitement symptomatique :

- colique saturnine : antispasmodiques
- encéphalopathie saturnine : barbituriques + soluté hypertonique
- hypertension paroxystique : antihypertenseurs

Traitement épurateur : dialyse péritonéale

Traitement spécifique : EDTA, BAL, DMPS, DMSA, D-penicillamine.

IX. Prévention



X) ANALYSE

Recherche et dosage du plomb

- Milieux biologiques: sang, urine, cheveux, os, dents, viscères
- Environnement: air, eau, sol

* le sang et les urines:

Les échantillons biologiques sont minéralisés par destruction nitrosulfurique ou par micro-ondes

-Colorimétrie

=>formation d'un complexe coloré avec la diphénylthiocarbazone(dithizone)

Dosage par spectrophotométrie d'absorption atomique:

Après digestion nitrique du sang ou de l'urine, le Pb est dosé par SAA, qui présente une grande sensibilité et spécificité.

« torche à plasma »: utilisée seule ou couplée à la spectroscopie de masse (ICP/MS)

Fluorescence X.

*Atmosphère:

- les particules (support de Pb)=>recueillies par captage sur filtre en nitrate de cellulose
- le filtre =>solubilisé/ l'acide nitrique ou un mélange d'acides forts.

Le métal est ensuite absorbé aux rayons de l'une des méthodes précédemment exposées mais surtout par SAA.

XI. Surveillance biologique de l'exposition au plomb

- Indicateurs d'effets précoces

- ALA déshydratase
- ALA urinaire
- Protoporphyrine libre ou protoporphyrine-zinc

Indicateurs d'exposition:

Plombémie

- Le meilleur indicateur de l'exposition

- A l'état d'équilibre, bon indicateur de la dose interne

- Sous-estimation à distance de toute exposition et dans les semaines suivant chélation
- Surestimation dans les jours suivant une contamination aiguë

- Indicateur de référence pour :

- dépister une contamination,
- déterminer l'urgence d'une intervention,
- apprécier efficacité de la prise en charge

Plomburie spontanée

- Médiocre indicateur de l'exposition

- Ne devrait pas être utilisée

Plomburie provoquée

- Principe : mesure de l'excrétion urinaire de plomb pendant une période donnée, après l'administration d'un chélateur(EDTANa₂Ca)

- Bon indicateur du pool de plomb biologiquement actif

- Nombreux protocoles proposés

Indicateurs d'effets précoces:

❑ Déshydratase de l'acide delta-aminolévulinique (ALAD)

- Inhibée partiellement quand Pbs < 100 µg/L

- Bonne corrélation avec Pbs, en dessous de 400-600 µg/L

- Nombreuses interférences et conservation difficile des prélèvements

- N'est plus utilisée

❑ Acide delta-aminolévulinique urinaire (ALAU)

N < 5 mg/24h

Bonne spécificité

Le dosage se fait par condensation à chaud de l'ALA avec de l'acétyl acétone → formation d'un composé pyrrolique qui donne avec le réactif d'ERLICH (solution chlorhydrique de p.diméthylamino-benzaldéhyde) modifié en milieu acide et à froid un complexe coloré dont l'absorption est mesurée à 553nm.

Le dosage peut encore être pratiqué par HPLC

N'a d'intérêt qu'en cas de risque de contamination massive, en association avec Pbs

❑ Protoporphyrine: PPZ N= 35-50µg/100ml

En pratique

- Saturnisme infantile

- Dépistage et suivi : un seul indicateur utile, la plombémie
- Diagnostic et traitement : toujours plombémie en première intention ; parfois ZPP et/ou PbuEDTA associées, en fonction du niveau de plombémie

- Exposition professionnelle au plomb

- Surveillance :

- plombémie en première intention

- association utile à la ZPP

- ALAU pas assez sensible, sauf si risque contamination massive