

# 2 Toxicité du plomb et saturnisme infantile

■ H. ISNARD

Médecin inspecteur de santé publique, ministère des Affaires sociales, de la santé et de la ville, direction générale de la santé

Le risque d'intoxication par le plomb semblait, en dehors du milieu professionnel et de quelques expositions bien spécifiques, avoir totalement disparu en France. Le saturnisme infantile, en particulier, n'était évoqué qu'épisodiquement puisque, entre 1956 et 1981, moins de 10 observations ont été publiées.

Or, le saturnisme infantile est considéré aux Etats-Unis comme le premier problème de santé publique chez l'enfant. Ainsi les CDC\* estiment que, chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, la plombémie est supérieure à :

- 150 µg/l pour 17 % d'entre eux,
- 200 µg/l pour 5,2 % d'entre eux,
- 250 µg/l pour 1,4 % d'entre eux.

Il est aussi considéré comme tel en Australie depuis la fin du siècle et en Grande-Bretagne depuis les années 70.

Les équipes parisiennes de PMI ont apporté un sévère démenti à l'idée que la France était indemne de ce problème. Ainsi, entre 1987 et 1992, elles ont testé 3 409 enfants à risque d'intoxication ; 56 % d'entre eux (soit près de 2 000) présentent une plombémie supérieure à 150 µg/l et 1 sur 10 a nécessité une prise en charge hospitalière.

Mais nous savons maintenant que le problème ne se limite pas à Paris et qu'on le rencontre aussi bien en banlieue parisienne qu'en province dès qu'on le recherche chez des enfants vivant dans un habitat ancien et vétuste.

C'est à l'intoxication chez l'enfant que nous nous intéresserons prioritairement pour deux raisons principales.

C'est, en effet, chez l'enfant que le risque d'exposition au plomb est le plus important :

- le jeune enfant a une activité main-bouche très développée qui fait partie de ses modes de découverte de l'environnement. Ainsi, on a pu estimer la quantité de poussière ingérée par un enfant de 1 à 4 ans entre 10 et 40 mg/jour ;
- l'absorption digestive est de l'ordre de 30 à 50 % du plomb ingéré contre 10 % chez l'adulte ;
- la quantité d'aliment ingérée, d'air inhalé par kilogramme de poids est plus importante que chez l'adulte.

Mais surtout, les études épidémiologiques qui se sont multipliées depuis le début des années 70 ont montré que le plomb pouvait à faible dose avoir un effet néfaste sur le développement neuro-comportemental de l'enfant et ces effets semblent irréversibles.

Nous examinerons dans un premier temps les principaux effets toxiques du plomb et reviendrons dans un deuxième temps sur les effets sur le système nerveux à la lueur des études épidémiologiques.

## 1. Les principaux effets toxiques

### 1.1. Effets hématologiques

Le plomb interfère dans la synthèse de l'hémoglobine en inhibant l'activité de plusieurs enzymes intervenant dans cette synthèse : l'acide delta aminolévulinique deshydrase (ALAD), l'hémosynthétase et la coproporphyrinogène décarboxylase.

L'une des conséquences de ces inactivations est l'augmentation des substrats situés en amont de la réaction freinée :

- augmentation des taux d'acide delta aminolévulinique (ALA) urinaire, à partir d'un seuil de plombémie situé entre 100 et 400 µg/l ;
- augmentation de la protoporphyrine intra-érythrocytaire, à partir d'un niveau de plombémie de l'ordre de 200 µg/l.

Le plomb réduit aussi la durée de vie des globules rouges.

La conjugaison des deux phénomènes peut conduire à une anémie qui chez l'enfant survient pour des plombémies de l'ordre de 500 µg/l.

### 1.2. Effets sur le système nerveux périphérique

La survenue de paralysies, particulièrement au niveau du nerf radial, est rare et nécessite des plombémies très élevées supérieures à 1 200 µg/l.

Par contre, une diminution de la vitesse de conduction nerveuse peut être constatée pour une élévation de la plombémie de l'ordre de 140 µg/l.

### 1.3. Effets sur le système nerveux central

L'encéphalopathie aiguë est l'atteinte la plus dramatique. Elle ne survient que pour des plombémies très élevées (1 000 µg/l) et jamais en dessous de 700 µg/l. Elle conduit au coma et à la mort en quelques heures si elle n'est pas rapidement traitée. En cas de guérison, les séquelles invalidantes sont fréquentes.

Des troubles neurologiques multiples, en dehors de l'encéphalopathie, peuvent être associés à une élévation de la plombémie. Il s'agit d'irritabilité, de troubles du sommeil, d'anxiété, de perte de mémoire, de fatigue... Le seuil est variable selon les auteurs, 200 à 400 µg/l pour certains, 700 µg/l pour d'autres.

Ce sont des études épidémiologiques récentes utilisant des tests psychomoteurs qui ont permis la mise en évidence de la sensibilité particulière de l'enfant et la survenue de troubles du développement neuro-comportemental à des niveaux très faibles. Ce point est développé plus loin.

### 1.4. Effets rénaux

Une exposition massive aiguë peut entraîner une atteinte rénale réversible concomitante généralement d'une encéphalopathie aiguë. La plombémie est en général supérieure à 1 500 µg/l.

Une exposition chronique peut, par contre, conduire à une insuffisance rénale chronique.

### 1.5. Effets sur le système cardio-vasculaire

De nombreuses études ont mis en évidence une relation entre augmentation de la plombémie et augmentation de la tension artérielle. Celle-ci pourrait survenir pour des niveaux de l'ordre de 70 µg/l.

### 1.6. Effets sur la reproduction masculine

L'augmentation de la plombémie (> 400 µg/l) peut se traduire par une altération de production des spermatozoïdes qualitative (asthénospermie et tératospermie) et quantitative (oligospermie). Cependant les répercussions sur la fertilité ne sont pas clairement établies.

Il peut exister de même une modification des sécrétions hormonales avec parfois une baisse de la libido.

### 1.7. Autres effets

Le stockage du plomb au niveau des os peut se traduire chez l'enfant par l'apparition de bandes opaques à la radio au niveau métaphysaire.

La "colique de plomb" classique chez le travailleur n'est que rarement observée chez l'enfant. Cependant celui-ci présente fréquemment, pour des plombémies supérieures

\* Center for disease control.

à 500 µg/l, des douleurs abdominales, une constipation, une anorexie et parfois des vomissements.

Le poids et la taille de l'enfant sont corrélés négativement avec la plombémie et ce, à partir de niveaux de l'ordre de 50 µg/l.

Enfin, l'intoxication fœtale entraîne une augmentation de la prématurité.

## 2. Effets du plomb à faible dose sur le système nerveux

C'est au début des années 70 que les épidémiologistes ont commencé à s'intéresser aux effets du plomb à faible dose sur le développement neuro-comportemental de l'enfant. Le groupe de travail de la Commission de toxicovigilance a recensé, de façon non exhaustive, 17 études cas-témoins, 29 enquêtes transversales et 6 études prospectives dont certaines de très grande ampleur.

### 2.1. Les études cas-témoins

Dans les études cas-témoins, les plus faciles à réaliser, les cas sont des enfants présentant des troubles psychiatriques, retards mentaux, hyperactivité, troubles du comportement, dyslexie, difficultés scolaires et qui ont été recrutés dans des consultations spécialisées. Les témoins sont des enfants ne présentant pas de troubles, recrutés en consultation de pédiatrie, en orphelinat ou à l'école.

L'exposition est mesurée par le dosage du plomb dans le sang ou les cheveux.

La plupart des études concluent à une relation significative entre troubles psychologiques et exposition au plomb.

Mais l'évaluation rétrospective des facteurs confondants pouvant expliquer aussi les troubles psychologiques est difficile et ils ne sont pas toujours pris en compte dans ces études. La mesure au même moment de l'indicateur d'exposition (plomb dans le sang ou dans les cheveux) et des effets ne permet pas de savoir lequel a précédé l'autre. Les troubles sont-ils dus à l'exposition ou la surexposition est-elle due à l'existence de troubles psychologiques ?

### 2.2. Les études transversales

Ces études se sont attachées à examiner à un âge donné la relation existant entre le niveau d'exposition et les effets sur le développement neuro-comportemental.

Les facultés cognitives ont été mesurées à l'aide de tests standardisés d'intelligence : échelle de WECHSLER (WISC-R ou WPPSI selon l'âge), échelle de MAC CARTHY, échelle de développement de STANFORD-BINET ou de GRIFFITH. Ces différents tests permettent d'établir un quotient intellectuel. La plupart des auteurs observent une chute de 4 à 10 points du QI, significative dans la majorité des cas et ce, pour des niveaux d'exposition faible.

Les résultats concernant le QI verbal sont beaucoup plus contradictoires.

Au total, sur 29 enquêtes analysées, seules 9 ne sont pas significatives sur le plan statistique.

Le QI ou l'indice de performance ont été aussi mesurés. Les résultats sont là aussi contradictoires avec un effet négatif de 4 à 7 points dans certaines études, négatif mais non significatif dans d'autres cas et enfin, pas de différence dans d'autres.

Enfin, le comportement des enfants a été fréquemment analysé, qu'il soit évalué par les parents, par l'enseignant ou par un psychologue. Un certain nombre d'enquêtes trouvent une relation positive entre niveaux de plombémie et troubles de l'attention, troubles du comportement, échec scolaire, absentéisme...

### 2.3. Les études prospectives

Ce sont les études les plus intéressantes pour étudier l'association entre plombémie et troubles neuro-comportementaux. En effet, dans la plupart des cas, les dosages de plombémie ont débuté dans la phase prénatale et ont continué pendant toute la période de suivi. On est ainsi sûr que l'exposition précède l'apparition éventuelle des troubles. De plus, il est possible d'appréhender au mieux l'ensemble des facteurs pouvant interférer dans cette relation.

Dans la plupart de ces études, les expositions prénatales ont été associées avec un ralentissement du développement sensitif et moteur et un retard de développement des capacités cognitives.

Une étude menée en France par HUEL et al. a montré que l'exposition intra-utérine au plomb s'accompagnait d'une diminution des fonctions cognitives générales, des performances verbales et des capacités de mémorisation des enfants à l'âge de 6 ans.

Le *tableau 1* résume les principales enquêtes prospectives.

ETUDES	PERIODES DE DOSAGE DU PLOMB	CONSEQUENCES
<b>BOSTON (USA)</b> (Bellinger et al. 1987)	Pb S délivrance / cordon ombilical 2 ans	- effets sur l'index de développement mental à 6, 12, 18 et 24 mois - effets sur l'échelle McCarthy à 5 ans
<b>CINCINNATI (USA)</b> Dietrich et al. 1987 Bhattacharya et al. 1988	Pb S prénatal / maternel 10 jours 2 ans	- effets sur l'index de développement mental à 3 et 6 mois - effets sur l'index de développement mental à 12 mois - effets sur la sphère posturale à 6 ans
<b>CLEVELAND (USA)</b> Ernhart et al. 1986 Wolf et al. 1985 Morrow-Tlucack et Ernhart 1987	Pb S délivrance / cordon ombilical délivrance / sang maternel délivrance / cordon ombilical	- effet sur l'index de développement mental à 12 mois - effet sur l'index de développement mental, de développement psychomoteur et le score de développement de Kent à 6 mois - effet sur l'acquisition du langage à 2 ans
<b>PORT PIRIE (Australie)</b> Wigg et al. 1988 Mc Michael et al. 1988 Baghurst et al. 1992	Pb S 6 mois 6, 24, 36 mois et postnatal intégré 6 mois, 2, 3, 4 ans	- effet sur l'index de développement mental à 2 ans - effet sur les capacités des enfants sur l'échelle de Mc Carthy à 4 ans - effet sur toutes les échelles de QI (Wisc) à 7 ans (de 100 à 300 µg/l → QI de 4 à 5 points)
<b>SYDNEY (Australie)</b> Cooney et al. 1989	Pb S cumulé	- effet sur le développement cognitif (p = 0.14) de 36 à 48 mois
<b>HAGUENAU (France)</b> Huel et al. 1992	Pb cheveux prénatal	- effet sur l'index cognitif de McCarthy à 6 ans

Tableau 1. Résumé des études prospectives (d'après EPA 1990)

## 2.4. Les études neurophysiologiques

Des anomalies de l'électroencéphalogramme (altération des potentiels corticaux lents) ont été mises en évidence dans deux études pour des niveaux de plombémie de 300 µg/l et 150 µg/l. De même, ont été mises en évidence une altération des potentiels évoqués visuels et une baisse de l'acuité auditive à partir de doses aussi faibles que 60 µg/l.

## 3. Discussion

Les difficultés méthodologiques rencontrées pour la mise en évidence des effets neurotoxiques du plomb sont nombreuses :

- Alors que la toxicité résulte d'une action chronique ou cumulée dans le compartiment cellulaire, avec probablement des périodes particulièrement sensibles pour le développement neurologique, l'indicateur le plus "facile" à utiliser (la plombémie), reflète, sur une période relativement courte, un équilibre entre le plomb absorbé au cours des semaines précédentes, et le plomb déjà stocké dans les tissus. Les études qui prennent en compte le plomb contenu dans la dentine, ou dans les cheveux, sont meilleures de ce point de vue, mais les sources d'erreur viennent là du choix des dents, et des techniques d'extraction... Les études qui suivent régulièrement des cohortes d'enfants depuis la naissance donnent un meilleur reflet des effets à moyen terme de l'intoxication aux différents moments du développement. Le suivi peut toutefois lui-même difficilement éviter de s'accompagner d'interventions de prévention de la poursuite de l'intoxication, ou de ses conséquences, minuant possiblement les effets dans la mesure où ces effets peuvent être en partie réversibles.

- Le plomb n'est bien sûr pas le seul facteur en cause dans les troubles du développement neuro-comportemental. L'association de différents facteurs sociaux avec, d'une part, le développement neurologique, et d'autre part les conditions (habitat, nutrition...) associées à l'intoxication, introduit une "confusion" certaine. Il est donc logique et nécessaire de contrôler l'effet de ces facteurs. Mais l'addition des erreurs de mesure, voire le contrôle de facteurs étroitement liés à l'intoxication, ou modifiant la production des effets toxiques, peuvent contribuer à minimiser la relation étudiée. Il ne paraît en fait pas déraisonnable de postuler

qu'il existe une interaction entre facteurs sociaux et plomb vis-à-vis du développement neurologique : les effets toxiques du plomb pourraient être en partie compensés par les stimulations de l'environnement. A l'inverse, des enfants vivant dans des conditions sociales médiocres, et ne bénéficiant d'aucune attention particulière, subiraient des effets maximums.

- L'existence d'études ne mettant pas en évidence d'effet statistiquement significatif ne suffit enfin pas à remettre en cause la validité des études "positives", si ces études ont été conduites et analysées rigoureusement. Il est important de se rappeler qu'en termes statistiques, l'absence de signification d'un test n'est pas une démonstration de l'absence de relation, mais reflète simplement l'incapacité de faire la part du "hasard" dans la production de l'effet observé : une relation est dite "non statistiquement significative" quand il est possible qu'elle soit seulement liée au "hasard" (par convention, habituellement, quand il y a plus de 5 chances sur 100). De plus, en matière de risque toxicologique, et au contraire notamment des situations d'essai thérapeutique, le risque de conclure à tort à l'existence d'un effet toxique (risque de première espèce) ne devrait pas être privilégié, ni même considéré comme équivalent par rapport au risque de négliger un effet présent dans la réalité (risque de deuxième espèce).

## 4. Conclusion

Le plomb est un métal "ubiquitaire". Les études expérimentales et épidémiologiques menées en très grand nombre depuis une vingtaine d'années ont montré la diversité des atteintes de l'organisme liées à ce métal en particulier sur le plan neurologique, qui s'expliquent par la multiplicité des sites d'interaction du plomb au niveau enzymatique et des effets observés au niveau de la neurotransmission. Ces études ont montré de plus, que chez l'enfant, les effets sur le développement neuro-comportemental et certaines altérations neuro-physiologiques survenaient à des niveaux d'exposition très faibles, voire même sans seuil.

C'est cette dernière hypothèse qui a été retenue par l'OMS qui, dans sa dernière révision des valeurs guides pour l'eau, a décidé de retenir comme apport en plomb acceptable celui n'entraînant aucune accumulation chez l'enfant.

## Résumé

### H. ISNARD : Toxicité du plomb et saturnisme infantile.

A la lumière d'enquêtes récentes, il apparaît, qu'en France, le saturnisme infantile est un problème majeur de santé publique qui concerne tous les enfants vivant dans un habitat ancien. Pour une même exposition au plomb, les risques encourus sont plus importants pour l'enfant que pour l'adulte, car son comportement et son aptitude digestive le conduisent à en absorber davantage.

A dose moyenne, le plomb a des effets hématologiques qui débouchent sur l'anémie.

A dose moyenne ou élevée, il provoque des troubles graves du système nerveux ; d'autre part, des études ont montré que des troubles du développement neuro-comportemental de l'enfant peuvent être associés à des expositions légères ou très légères. Bien que les résultats de ces dernières études ne soient pas unanimes, l'OMS a décidé d'en tenir compte pour définir un niveau de plomb acceptable pour l'enfant.

## Summary

### H. ISNARD : Lead toxicity and infantile lead poisoning.

According to recent enquiries, it seems that in France, lead poisoning in children is a major public health problem which concerns all children living in ancient habitats. For a same exposure to lead, the possible risks are more important for a child than for an adult, as his behaviour and his digestive capacity lead him to a higher uptake.

For an average dose, lead exerts hematological effects leading to anaemia.

For a medium or high dose, it causes serious troubles of the nervous system ; researches have shown moreover that in the child, disturbances of the development of nervous behaviour may be associated with light or very light exposures. Though these last studies did not give unanimous results, WHO decided to take them into account in order to define a lead level acceptable to the child.