

République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1
FACULTÉ DE MÉDECINE



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

**PROFIL METALLIQUE SANGUIN ET URINAIRE.
APPLICATION A L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU PLOMB
ET AUTRES ELEMENTS TOXIQUES DANS UNE ENTREPRISE DE
BATTERIES A SETIF**

THESE

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES**

Spécialité : Toxicologie

Soutenu par :

Faiza BOUCHALA

Maitre assistante Hospitalo-Universitaire en Toxicologie

Le : 04 Juillet 2023

Directeur de thèse : Professeur Mohamed AZZOUZ

Jury d'évaluation :

Pr Slimane LAOUAMRI	Faculté de médecine de Sétif	Président
Pr Rachid DJAFER	Faculté de médecine d'Annaba	Membre
Pr Mohamed HAMADOUCHE	Faculté de médecine de Sétif	Membre
Pr Sabah BENBOUDIAF	Faculté de médecine de Sétif	Membre
Pr Mohamed AZZOUZ	Faculté de médecine d'Alger	Rapporteur

Année universitaire : 2022-2023

REMERCIEMENTS

A mon Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur Mohamed AZZOUZ

Professeur en Toxicologie

Permettez-moi, Monsieur le Professeur de vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien inestimable et votre précieuse guidance tout au long de ma thèse. Votre engagement indéfectible envers mon travail de recherche a été une source d'inspiration pour moi. Je voudrais prendre un moment pour vous remercier sincèrement pour votre contribution exceptionnelle à ma formation académique et professionnelle.

Votre expertise, votre patience et votre disponibilité ont été inestimables pour moi. Vos conseils éclairés et vos suggestions judicieuses ont grandement contribué à l'enrichissement de mon travail.

Enfin, je suis reconnaissante pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'être mon directeur de thèse.

Une fois de plus, je tiens à vous exprimer ma plus sincère reconnaissance pour votre soutien indéfectible, votre expertise et votre mentorat tout au long de ce parcours de recherche. Votre influence positive restera gravée dans ma mémoire et je suis honorée d'avoir pu travailler sous votre direction.

REMERCIEMENTS

Président de jury,

Monsieur le Professeur Slimane LAOUAMRI

Professeur en Epidémiologie

Monsieur le Professeur, vous me faites l'honneur et le grand plaisir de présider le jury de ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers vous en tant que président de jury lors de ma soutenance de thèse. Votre présence et votre contribution ont été fondamentales dans le succès de cette étape majeure de mon parcours académique.

Je souhaite vous remercier pour votre confiance et votre encouragement constants. Je suis honorée d'avoir eu la chance de bénéficier de votre guidance et de votre soutien.

Veillez accepter, Monsieur, l'expression de ma profonde considération et ma grande estime.

REMERCIEMENTS

Examineur,

Monsieur le Professeur Rachid DJAFER

Professeur en Toxicologie

Monsieur le Professeur, vous me faites l'honneur et le grand plaisir d'évaluer cette thèse.

Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de votre évaluation critique et de votre soutien bienveillant.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma grande estime et de mes sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

Examineur,

Monsieur le Professeur Mohamed HAMADOUCHE

Professeur en Médecine de Travail

Je vous remercie Monsieur le Professeur, pour avoir accepté d'examiner et de juger cette thèse.

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ce travail, et pour m'avoir permis de réaliser ma thèse au sein de votre service.

Votre soutien et votre confiance ont été d'une importance cruciale dans l'aboutissement de mon projet de recherche.

Veillez accepter, Monsieur, toute ma gratitude et mes sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

Examineur,

Madame le Professeur Sabah BENBOUDIAF

Professeur en Toxicologie

Madame le Professeur, vous me faites l'honneur et le grand plaisir de juger ce travail.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers vous, pour votre engagement à m'accompagner dans mon travail de recherche.

Votre soutien moral, votre écoute attentive et votre présence bienveillante m'ont été d'une importance capitale.

Votre amitié sincère et votre capacité à me redonner confiance ont été des sources d'inspiration et de réconfort tout au long de ce parcours exigeant.

Je suis reconnaissante pour votre disponibilité et votre générosité. Votre présence amicale a été un soutien essentiel.

Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de votre accompagnement et de compter parmi les toxicologues qui évoluent au niveau de votre service.

Veillez accepter Madame, ma profonde considération et ma grande estime

REMERCIEMENTS

Ce manuscrit de thèse est l'aboutissement d'un travail qui n'aurait jamais pu voir le jour sans l'aide de nombreuses personnes.

En premier lieu, j'aimerais remercier Mme Anne Boos, et Mme Barbara Ernst pour avoir accepté de m'accueillir au sein du groupe de Reconnaissance et Procédés de Séparation Moléculaire de l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (IPHC – Université de Strasbourg), et pour m'avoir permis de réaliser mes travaux de recherche.

Je tiens à exprimer une gratitude infinie envers Mme Anne BOOS pour son aide inestimable, sans laquelle ce travail n'aurait jamais été accompli. Sa rigueur et son expertise ont été et resteront une source d'inspiration pour moi. Je souhaite également adresser mes remerciements les plus chaleureux à Pascale Ronot et Islah El Masoudi de la plateforme d'analyse des inorganiques, pour leurs conseils avisés, leur assistance précieuse et leur joyeuse ambiance.

J'adresse mes remerciements sincères à tout le personnel du service de Médecine de Travail du CHU Sétif, médecins et infirmiers et à leur tête le Médecin chef, Pr Mohamed HAMADOUCHE.

Je tiens à remercier mes collègues et amies du service de Toxicologie CHU Sétif : Dr YAMOUN Assia, Dr KOULOUGHLI Khaoula, Dr RADOUANE Hiba, et à leur tête Pr Sabah BENBOUDIAF, pour leur soutien, leurs encouragements et pour nos discussions enrichissantes qui ont été une source de motivation et d'inspiration pour moi. Je suis reconnaissante d'avoir eu l'opportunité de

travailler à leurs côtés, et de compter parmi cette belle équipe de Toxicologues de Sétif.

Je n'oublierai pas tout le personnel du service de Toxicologie CHU Sétif, à leur tête Mr MOUSSAOUI Smail, ainsi que les résidentes de Toxicologie : Dr ZAHRAOUI Ibtissem, Dr MEDKOUR, et Dr LAHMAR pour leur aide dans la collecte des données.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ma thèse. Que ce soit par des discussions inspirantes, des conseils avisés, des encouragements ou une aide technique.

Je remercie particulièrement Pr ZEBBICHE Younes pour ses conseils et ses orientations qui m'ont été d'une aide précieuse.

Je vous adresse à tous mes plus sincères remerciements.

Dédicaces

À mes chers parents, Ahmed et Dalila

Vous êtes mes premiers mentors, mes soutiens indéfectibles et mes sources inépuisables d'amour et d'encouragement. Vos sacrifices, votre dévouement et votre confiance en moi ont été les fondations sur lesquelles j'ai construit ma vie. Cette thèse est le fruit de votre amour, de votre éducation et de vos valeurs. Je vous dédie ce travail avec une gratitude infinie. J'aspire à être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez et à mériter votre fierté. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver, et vous accordez, santé, longue vie et bonheur

À mon cher époux Toufik

Tu as été mon pilier, ma source de réconfort et mon meilleur ami tout au long de cette aventure. Ta présence inébranlable et ton soutien inconditionnel m'ont permis de surmonter les obstacles et de persévérer. Je te dédie ce travail avec toute ma reconnaissance et mon affection éternelle.

À mes chers filles, mes princesses Ranime et Yasmine,

Vous êtes ma plus grande fierté et ma motivation quotidienne. Votre innocence, votre curiosité et votre amour inconditionnel ont illuminé ma vie. Votre compréhension des moments où j'étais plongée dans mon travail et votre soutien constant ont été des cadeaux précieux. Cette thèse est un témoignage de ma détermination à vous montrer que rien n'est impossible lorsque l'on poursuit ses rêves. Je vous dédie ce travail avec tout mon amour et l'espoir que vous puissiez réaliser vos propres aspirations.

À mes chers frères, Bachir, Mehdi, et Oualid

Vous êtes mes compagnons de vie, et mes alliés. Votre soutien inconditionnel, votre présence réconfortante et votre amour sont mes piliers. Vos encouragements, et nos moments de complicité ont nourri ma détermination et ont renforcé ma confiance en moi. Cette thèse est dédiée à vous, mes frères, en reconnaissance de notre lien familial unique et de notre soutien. Je suis profondément reconnaissante d'avoir des frères aussi formidables que vous. Que cette dédicace témoigne de mon amour sincère, de ma gratitude éternelle et de ma fierté d'être votre soeur.

À mes belles sœurs Ibtissem, Hadjer, Samia, Nadia, Sakina, et Rachida

Vous êtes des membres précieux de ma famille, des sœurs de cœur et des amies bienveillantes. Votre présence, votre gentillesse et votre soutien ont enrichi ma vie de manière inestimable. Cette dédicace vous est adressée, en témoignage de l'importance que vous avez dans ma vie, qu'elle soit une expression de ma gratitude sincère, de mon amour et de mon affection pour vous.

À mes adorables neveux et nièces, Amir, Yanis, Iyed, Rym Léa, Lyne, et notre petit dernier Anis

Vous êtes ma source de bonheur, de joie et d'émerveillement. Vos sourires contagieux, votre innocence et votre curiosité insatiable ont illuminé notre famille. Chacun de vous est une étoile brillante qui apporte une dimension spéciale à nos vies. Que cette dédicace témoigne de l'amour infini, de votre « amima » et de sa fierté d'être votre tante.

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	XI
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XIII
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
CHAPITRE I : BATTERIES ACIDES AU PLOMB.....	6
I.1- Description d'une batterie d'accumulateur au plomb (BAP).....	8
I.1.1- Définitions.....	8
I.1.2- Eléments constitutifs d'une batterie au plomb.....	8
I.2- Procédé de fabrication et utilisation des BAP.....	10
I.2.1- Procédés de fabrication.....	10
I.2.2- Utilisations des BAP.....	13
I.3- Recyclage des batteries d'accumulateur au plomb usées (BAPU).....	14
I.4- Sources potentielles de contamination de l'environnement.....	16
I.5- Collecte, transport et stockage des batteries au plomb usées (BAPU) : situation en Algérie.....	18
I.6- Cadre législatif et directives nationales et internationales sur le stockage et le traitement des batteries et accumulateurs.....	20
I.6.1- Cadre international.....	20
I.6.2- Cadre national.....	20
CHAPITRE II : SOURCES D'EXPOSITION ET MECANISME D'ACTION TOXIQUE DU PLOMB.....	22
II.1- Généralités sur le plomb.....	23
II.1.1- Propriétés et utilisation.....	24
II.1.2- Sources d'exposition.....	26
II.1.2.1- Exposition professionnelle.....	26
II.1.2.2- Exposition non professionnelle.....	28
II.1.2.3- Niveaux d'exposition sûrs.....	31
II.1.2.4- Niveaux réglementaires du plomb dans l'eau, les aliments et l'air.....	32
II.2- Toxico cinétique du plomb.....	33
II.2.1- Absorption.....	33
II.2.1.1- Voie orale.....	33

II.2.1.2- Voie respiratoire	35
II.2.1.3- Voie cutanée	35
II.2.2- Distribution.....	36
II.2.2.1- Dans le sang.....	36
II.2.2.2- Dans les tissus mous.....	37
II.2.2.3- Dans le tissu osseux.....	37
II.2.2.4- Transfert mère-fœtus-nourrisson	39
II.2.3- Métabolisme	40
II.2.4- Elimination	40
II.3-Mécanisme d'action toxique du plomb	42
II.3.1- Chimie et biochimie du plomb	42
II.3.2- Action cellulaire et moléculaire.....	43
II.3.2.1- Action sur les protéines de liaison et distribution subcellulaire du plomb	43
II.3.2.2.- Action sur les protéines à zinc.....	44
II.3.2.3- Action sur les protéines à calcium.....	45
II.3.3- Stress oxydatif.....	46
II.3.4- Action sur l'homéostasie ionique	47
II.3.5- Apoptose.....	52
CHAPITRE III : TOXICITE DU PLOMB	53
III.1- Symptomatologie de l'intoxication au plomb.....	54
III.1.1- Intoxication aiguë.....	54
III.1.2- Intoxication chronique	55
III.1.2.1- Syndrome abdominal	55
III.1.2.2- Manifestations neurologiques	56
III.1.2.3- Manifestations rénales.....	57
III.1.2.4- Manifestations hématologiques.....	60
III.1.2.5- Manifestations cardiovasculaires	62
III.1.2.6- Manifestations immunologiques	63
III.1.2.7- Troubles endocrinien et de la reproduction :.....	65
III.1.2.8- Cancer	67
III.1.2.9- Troubles musculo-squelettiques.....	68
III.2- Prise en charge de l'intoxication chronique au plomb.....	71
III.2.1- stratégie du traitement en fonction de la plombémie et des signes cliniques.....	72
CHAPITRE IV : SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION AU PLOMB	74
IV.1- Surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux produits chimiques.....	75
IV.2- Biomarqueurs de la surveillance de l'exposition au plomb.....	76
IV.2.1- Biomarqueurs d'exposition.....	76

.IV.2.1.1- Le plomb dans le sang total	76
IV.2.1.2- Le plomb dans le plasma/sérum.....	79
IV.2.1.3- Le plomb dans les urines.....	81
IV.2.1.4- Le plomb osseux	82
IV.2.1.5- Le plomb dans la salive.....	83
IV.2.1.6- Le plomb dans les cheveux	84
IV.2.2- Biomarqueurs d'effet	85
IV.2.2.1- Activité de l'enzyme ALAD	85
IV.2.2.2- ALA urinaire	86
IV.2.2.3- Coproporphyrines urinaires	87
IV.2.2.4- Protoporphyrines et protoporphyrines zinc.....	88
IV.2.2.5- Hématies à granulations basophiles	89
IV.2.2.6- Nicotinamide adénine dinucléotide synthétase.....	89
IV.2.2.7- Autres biomarqueurs d'effet	89
IV.2.3- Biomarqueurs de susceptibilité.....	90
CHAPITRE V : PROFIL METALLIQUE ET TOXICITE DES METAUX ET METALLOIDES	92
V.1- Le profil métallique : un nouveau concept.....	93
V.1.1- Intérêt du Profil métallique en toxicologie.....	93
V.1.2- Aspect analytique	94
V.1.2.1- Matrices biologiques et conditions de prélèvements.....	94
V.1.2.2- Méthodes de préparation des échantillons.....	97
V.1.3- Méthodes d'analyse.....	98
V.2- Toxicité des métaux et métalloïdes autre que le plomb	102
V.2.1- Cadmium	103
V.2.2- Arsenic	106
V.2.3- Mercure	109
V.2.4- Chrome.....	113
V.2.5- Sélénium.....	115
V.2.6- Baryum.....	118
V.2.7- Antimoine.....	120
V.2.8- Etain	123
V.2.9- Nickel.....	125
PARTIE PRATIQUE	127
OBJECTIFS	128
CHAPITRE VI : MATERIEL ET METHODES	130

VI.1- MATERIEL	131
VI.1.1- Réactifs chimiques.....	131
VI.1.2- Appareillage.....	132
VI.2- METHODES.....	132
VI.2.1.- Présentation de l'étude.....	132
VI.2.2- Modalités de recrutement.....	133
VI.2.3- Recueil des données.....	134
VI.2.4- Prélèvement sanguin et urinaire.....	135
VI.2.5- Procédures analytiques.....	137
VI.2.6- Paramètres étudiés pour l'évaluation de l'impact sanitaire de l'exposition professionnelle au plomb.....	141
VI.2.7- Critères de jugement.....	142
VI.2.8- Méthodes statistiques.....	145
CHAPITRE VII : RESULTATS	147
VII.1- Description de la population.....	148
VII.2- Caractéristiques professionnelles des travailleurs exposés.....	150
VII.2.1- Répartition des travailleurs selon le poste occupé.....	151
VII.2.2- Répartition des travailleurs selon l'ancienneté.....	152
VII.2.3- Risque potentiel d'exposition.....	154
VII.2.4- Moyens de protection et règles d'hygiène.....	156
VII.3- Profil métallique des deux populations de l'étude.....	158
VII.3.1- Comparaison des concentrations des éléments entre les deux populations.....	163
VII.3.2- Corrélations entre les concentrations des éléments métalliques et la plombémie.....	165
VII.3.3- Niveaux des éléments du profil métallique selon la plombémie des travailleurs.....	166
VII.3.4- Variations des concentrations des éléments selon la norme.....	167
VII.4- Biomarqueurs du saturnisme.....	169
VII.4.1- Biomarqueur d'exposition : la plombémie.....	169
VII.4.2- Biomarqueurs d'effet.....	180
VII.5- Etude des corrélations de la plombémie avec les biomarqueurs d'effet.....	188
VII.6- Niveaux des indicateurs d'effet selon la plombémie des travailleurs.....	188
VII.7- Résultats du bilan biologique.....	190
VII.7.1- Hémogramme.....	190
VII.7.2- Bilan rénal.....	194
VII.7.3- Bilan glucidique.....	196
VII.7.4- Bilan lipidique.....	197
VII.7.5- Bilan martial.....	199
VII.7.6- Etude de la corrélation entre les paramètres du bilan biologique des travailleurs exposés.....	200

VII.7.7- Variations des paramètres biologiques selon la plombémie des travailleurs.....	202
VII.8- Profil médical des deux populations.....	206
VII.9- Résultats du questionnaire médical	209
VII.9.1 Symptômes ressentis par la population d'étude.....	209
VII.9.2- Associations : signes cliniques / plombémie, chez les travailleurs exposés.....	212
VII.10- Résultats du questionnaire neurologique.....	214
VII.10.1- Score des fonctions neurocognitives de la population d'étude.....	214
VII.10.2 – Corrélation entre la plombémie et les scores du questionnaire neurologique des travailleurs exposés	217
CHAPITRE VIII : DISCUSSION.....	218
VIII.1- Evaluation de la poly exposition aux métaux par l'étude du profil métallique	220
VIII.1.1- Cadmium.....	220
VIII.1.2- Manganèse.....	221
VIII.1.3- Chrome.....	223
VIII.1.4- Arsenic	224
VIII.1.5- Nickel.....	225
VIII.1.6- Sélénium.....	225
VIII.1.7- Antimoine.....	226
VIII.1.8- Etain	228
VIII.1.9- Cuivre et Baryum	228
VIII.1.10- Résumé du profil métallique	229
VIII.2- Impact de l'exposition au plomb sur la santé des travailleurs	230
VIII.2.1- Plombémie des travailleurs exposés.....	230
VIII.2.1.1- Plombémie et valeurs limites	232
VIII.2.1.2- Etude de la plombémie selon les postes de l'unité « fabrication ».....	233
VIII.2.1.3- Etude de la plombémie selon les postes de l'unité « recyclage ».....	235
VIII.2.1.4- Facteurs de variation de la plombémie.....	237
VIII.2.2- ALA urinaire	238
VIII.2.3- Protoporphyrines Zinc « PPZ ».....	240
VIII.2.4- Bilan biologique	242
VIII.2.4.1- Hémogramme	242
VIII.2.4.2- Bilan rénal	247
VIII.2.4.3- Bilan lipidique.....	249
VIII.2.4.4- Bilan glucidique	252
VIII.2.5- Manifestations cliniques.....	253
VIII.2.6- Questionnaire neurologique « SNI ».....	257
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	260

ANNEXES

ANNEXE 1 : Gestion écologiquement rationnelle (GER) des batteries au plomb usées

ANNEXE 2 : Directives et autres dispositions internationales sur le stockage et le traitement des batteries et accumulateurs

ANNEXE 3 : Les médicaments chélateurs

ANNEXE 4 : La surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux produits chimiques

ANNEXE 5 : Intérêt du Profil métallique en toxicologie

ANNEXE 6 : Méthodes de préparation des échantillons et d'analyse des métaux et métalloïdes

ANNEXE 7 : Validation analytique de la méthode de dosage spectrophotométrique de l'acide delta aminolevulinique urinaire

ANNEXE 8 : Questionnaires

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques du plomb et ses dérivés	25
Tableau 2 : Principales activités professionnelles exposant au plomb.....	27
Tableau 3 : Sources et modalités d'exposition au plomb.....	30
Tableau 4 : Concentrations de plomb dans l'air, l'eau et le sol	31
Tableau 5 : Effets du plomb sur les fonctions de diverses protéines	50
Tableau 6 : Effets neurologiques associés à une exposition chronique au plomb	56
Tableau 7 : Tendances générales de la relation plombémie, fonction rénale.....	59
Tableau 8 : Aperçu des effets hématologiques associés à une exposition chronique au plomb	62
Tableau 9: Effets cardiovasculaires associés à une exposition chronique au plomb	63
Tableau 10 : Tendances générales de la relation entre la plombémie et les effets sur la reproduction masculine	66
Tableau 11 : quelques études épidémiologiques évaluant la relation entre cancers et plombémie	68
Tableau 12 : Synthèse des effets du plomb sur la santé.....	69
Tableau 13 : Valeurs d'interprétation en milieu professionnel	79
Tableau 14 : Niveaux de plomb dans le sang en fonction de la nature de l'allèle	91
Tableau 15 : Etudes portant sur le pré-traitement et le dosage des métaux dans les milieux biologiques	98
Tableau 16 : Préparation des standards de calibration	137
Tableau 17 : Réglages de l'ICP-MS triquadripolaire (ICP-QQQMS ou ICP-MS/MS) type Agilent 8900.....	138
Tableau 18 : Modes de détection selon les isotopes des éléments a analysé	139
Tableau 19 : Caractéristiques de performance de la méthode ICP-MS pour chaque élément	140
Tableau 20 : valeurs biologiques d'interprétation des éléments métalliques issues de la population générale adulte.....	142
Tableau 21 : Valeurs limites des paramètres biologiques du saturnisme.....	144
Tableau 22 : Valeurs normales de l'hémogramme.....	144
Tableau 23 : Valeurs normales du bilan biologique.....	145
Tableau 24 : Classification selon la normalité de distribution des variables quantitative	146
Tableau 25 : Caractéristiques générales des deux populations étudiées	148

Tableau 26 : Description de la population exposée des deux unités de l'usine	150
Tableau 27 : Répartition des travailleurs selon le poste de travail.....	151
Tableau 28 : Moyenne d'âge et d'ancienneté des travailleurs de l'usine.....	153
Tableau 29 : Réponses des travailleurs sur l'utilisation des moyens de protection individuelle	156
Tableau 30 : Réponses des travailleurs sur la disponibilité des moyens de protection collective	156
Tableau 31 : Réponses des travailleurs sur le respect des règles d'hygiène	157
Tableau 32 : Description du profil métallique sanguin des populations étudiées (concentrations exprimées en µg/L).....	158
Tableau 33 : Comparaison de la concentration des éléments du profil métallique des deux populations (concentrations exprimées en µg/L)	163
Tableau 34 : Proportions des sujets avec des concentration des éléments dans le sang < LOQ des deux populations	164
Tableau 35 : Corrélation des concentrations des éléments métalliques avec la plombémie chez les deux populations	165
Tableau 36 : Niveaux des éléments métalliques des travailleurs selon la plombémie limite	167
Tableau 37 : Variations des concentrations des éléments méralliques selon leurs VBI	168
Tableau 38 : Plombémie des populations étudiées.....	169
Tableau 39 : Comparaison de la plombémie entre les deux unités de l'usine.....	174
Tableau 40 : Comparaison de la plombémie entre les ateliers	175
Tableau 41 : Résultats du test POST HOC de Bonferroni pour les postes de fabrication	177
Tableau 42: Résultats du test POST HOC de Bonferroni pour les postes de recyclage	178
Tableau 43 : ALA urinaire des populations étudiées	180
Tableau 44 : PPZ des travailleurs exposés	182
Tableau 45 : Comparaison de l'ALA urinaire et des PPZ entre les deux unités de l'usine ...	184
Tableau 46 : Comparaison de l'ALA urinaire et des PPZ entre les ateliers.....	185
Tableau 47: Corrélation de Spearman entre les biomarqueurs du plomb chez la population exposée	188
Tableau 48 : Niveaux des indicateurs d'effet des travailleurs selon la plombémie limite....	189
Tableau 49 : Variations des indicateurs d'effet par rapport à leurs valeurs normales	189
Tableau 50 : Résultats de l'hémogramme des deux populations exposée et non exposée.....	190

Tableau 51 : Répartition des résultats de l'hémogramme des deux populations selon les valeurs normales	191
Tableau 52 : Description et comparaison des résultats de l'hémogramme entre les deux unités	193
Tableau 53 : Description et comparaison des résultats du bilan rénal entre les deux populations	194
Tableau 54 : Répartition des résultats du bilan rénal des populations de l'étude selon les valeurs normales	195
Tableau 55 : Description et comparaison des résultats du bilan rénal entre les deux unités..	195
Tableau 56 : Description et comparaison des résultats du bilan glucidique entre les deux populations	196
Tableau 57 : Répartition des résultats du bilan glucidique des populations de l'étude selon les valeurs normales.....	197
Tableau 58 : Description et comparaison des résultats du bilan glucidique entre les deux unités	197
Tableau 59 : Description et comparaison des résultats du bilan lipidique entre les deux populations	198
Tableau 60 : Répartition des résultats du bilan lipidique des populations de l'étude selon les valeurs normales.....	198
Tableau 61 : Description et comparaison des résultats du bilan lipidique entre les deux unités	199
Tableau 62 : Description et comparaison des résultats du dosage du fer sérique entre les deux populations exposée et non exposée.....	199
Tableau 63 : Répartition des résultats du dosage du fer sérique des populations de l'étude selon les valeurs normales	200
Tableau 64 : Description et comparaison des résultats du dosage du fer sérique entre les deux unités	200
Tableau 65 : Corrélations entre la concentration de plomb sanguin et le bilan biologique chez les travailleurs exposés.....	201
Tableau 66 : Niveaux des paramètres biologiques selon la plombémie des travailleurs	202
Tableau 67 : Variation des résultats biologiques par rapport à leurs valeurs normales	204
Tableau 68 : Comparaison des données cliniques entre la population exposée et non exposée	206
Tableau 69 : Maladies chroniques recensées chez les deux populations exposée et non exposée	207

Tableau 70 : Antécédent médical rapporté par les travailleurs exposés.....	208
Tableau 71 : Antécédents de maladies liées au plomb.....	208
Tableau 72 : Résultats du questionnaire médical	209
Tableau 73 : Troubles urinaires rapportés par la population d'étude.....	212
Tableau 74 : Association entre la concentration du plomb sanguin et les symptômes décrits par les travailleurs exposés.....	212
Tableau 75 : Score des fonctions neurocognitives des travailleurs et des témoins.....	214
Tableau 76 : Corrélations entre la concentration de plomb sanguin et les scores du questionnaire neurologique, chez les travailleurs exposés	217
Tableau 77 : Niveaux de plomb dans le sang rapportés dans la littérature	230
Tableau 78 : Liste non exhaustive d'études portant sur les expositions professionnelles aux métaux et métalloïdes.....	320
Tableau 79 : Comparaison des avantages et limitations des modes d'atomisation en AA	334
Tableau 80 : Comparaison des avantages et limitations de l'ICP-AES et l'ICP-MS	338
Tableau 81 : Le test de COCHRAN.....	341
Tableau 82 : Test de validité de l'ajustement	342
Tableau 83: Test de l'existence d'une pente significative.....	342
Tableau 84: Test de comparaison de l'ordonnée à l'origine avec 0	343
Tableau 85: Les absorbances d'un blanc et d'une solution étalon à 10 mg/l.....	343
Tableau 86: Les absorbances d'un blanc matrice et d'une solution étalon à 10mg/l préparée dans les urines.....	344
Tableau 87: Données brutes de l'étude de la fidélité.....	345
Tableau 88: Calcul de la répétabilité inter-jour.....	346
Tableau 89 : Résultats de l'étude de la justesse (biais relatif et % de recouvrement).....	347
Tableau 90 : Performances analytiques de la technique de dosage de l'ALA-urinaire	349

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Composants et structure d'une batterie au plomb	10
Figure 2 : Lingots de plomb comme produit final	15
Figure 3 : Etapes du recyclage d'une batterie conduisant à un rejet de plomb	16
Figure 4 : Distribution du plomb chez l'homme	39
Figure 5 : Structure du modèle de Leggett	41
Figure 6 : Métaux toxiques dans le tableau périodique des éléments	42
Figure 7 : Devenir du plomb dans la cellule	43
Figure 8 : Protéines ciblées par le Pb^{2+} impliquées dans la neurotoxicité et l'homéostasie du calcium .	46
Figure 9 : Mécanisme et cibles possibles du stress oxydatif induit par le plomb	47
Figure 10: Inhibition de la biosynthèse de l'hème par le plomb	61
Figure 11 : Relations entre les méthodes de surveillance de l'exposition et les étapes menant du moment de l'exposition au développement de la maladie	75
Figure 12 : Échange dynamique du stock de plomb dans le corps et biomarqueurs d'exposition.....	85
Figure 13 : Stress oxydatif suite à une attaque cellulaire par les métaux lourds	103
Figure 14 : Mécanismes possibles de la toxicité induite par le mercure	111
Figure 15 : Absorption et risque pour la santé du baryum	120
Figure 16 : Tube BD Vacutainer K2 EDTA	136
Figure 17 : Flacon pour prélèvement d'urines	137
Figure 18 : Répartition des travailleurs selon leur ancienneté dans l'usine	152
Figure 19 : Répartition des travailleurs selon leur ancienneté dans le poste actuel	152
Figure 20 : Risque d'exposition des travailleurs de l'unité de fabrication aux poussières et vapeurs métalliques.....	155
Figure 21 : Risque d'exposition des travailleurs de l'unité de recyclage aux poussières et vapeurs métalliques.....	155
Figure 22: Médianes des concentrations de Chrome dans le sang des deux populations	160
Figure 23: Médianes des concentrations de Manganèse dans le sang des deux populations	161
Figure 24: Médianes des concentrations de Nickel dans le sang des deux populations	161
Figure 25: Médianes des concentrations de Sélénium dans le sang des deux populations	162
Figure 26: Moyennes des concentrations de l'Etain dans le sang des deux populations	162
Figure 27: Médianes des concentrations du Plomb dans le sang des deux populations.....	162
Figure 28 : Répartition des travailleurs exposés selon la valeur limite du plomb sanguin	170
Figure 29 : Répartition des travailleurs exposés selon les niveaux de la plombémie	170

Figure 30 : Répartition des travailleurs exposés selon les niveaux de la plombémie et l'unité de travail	171
Figure 31 : Répartition des travailleurs exposés selon les niveaux de la plombémie et les postes de l'unité « fabrication »	172
Figure 32 : Répartition des travailleurs exposés selon les niveaux de la plombémie et les postes de l'unité « fabrication »	173
Figure 33 : Tracé des moyennes de la plombémie de l'unité de fabrication	176
Figure 34 : Tracé des moyennes de la plombémie de l'unité de recyclage	176
Figure 35 : Ancienneté dans l'usine et plombémie moyenne	179
Figure 36 : Ancienneté dans le poste et plombémie moyenne	179
Figure 37 : Répartition des travailleurs exposés selon la valeur limite de l'ALA urinaire	181
Figure 38 : Répartition des travailleurs exposés selon la valeur limite de l'ALA urinaire et l'unité de travail.....	181
Figure 39 : Répartition des travailleurs exposés selon la valeur limite de PPZ.....	183
Figure 40 : Répartition des travailleurs exposés selon les niveaux des PPZ et l'unité de travail.....	183
Figure 41: Tracé des moyennes des ALA de l'unité de fabrication	186
Figure 42 : Tracé des moyennes des ALA de l'unité de recyclage.....	186
Figure 43 : Tracé des moyennes des PPZ de l'unité de fabrication.....	187
Figure 44 : Tracé des moyennes des PPZ de l'unité de recyclage	187
Figure 45 : Le Dimercaprol	309
Figure 46 : Réaction entre le dimercaprol et le métal.....	309
Figure 47 : Édétate calcium disodium.....	310
Figure 48 : L'acide dimercaptosuccinique (DMSA).....	311
Figure 49 : Les biomarqueurs	316
Figure 50 : Minéralisateur micro-ondes	331
Figure 51 : Principe de fonctionnement du spectromètre d'absorption atomique	333
Figure 52 : Schéma simplifié du spectromètre ICP-AES	336
Figure 53 : Schéma d'un Spectromètre de masse à plasma à couplage inductif	337
Figure 54: Comparaison des trois courbes d'étalonnage de l'ALA dans la matrice (urines).....	340
Figure 55 : Courbe moyenne d'étalonnage de l'ALA urinaire.....	341
Figure 56 : Profil d'exactitude du dosage de l'ALA urinaire	348

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists
- ALA : Acide delta-aminolévulinique
- ALAD : acide delta-aminolévulinique déshydratase
- ALAD : Acide δ -aminolévulinique déhydratase
- ALAS : Acide delta-aminolévulinique synthétase
- ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- BAP : Batteries d'accumulateurs au plomb
- BAPU : Batteries d'accumulateurs au plomb usées
- BASO : Basophiles
- BCI : Battery Council International (Conseil international des fabricants de batteries d'accumulateurs au plomb)
- BHE : Barrière hémato-encéphalique
- BMDL : Limit of the benchmark dose
- CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine,
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention
- DFG : Débit de filtration glomérulaire.
- DMSA : Acide dimercaptosuccinique
- DMT1 : Transporteur de métaux divalents
- EDTA : Ethylène diamine tétra-acétate
- EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments
- EOS : Eosinophiles,
- EPA : Agence américaine de protection de l'environnement
- EPO : Erythropoïétine
- ERO : Espèces réactives de l'oxygène
- FAAS : Spectrométrie d'absorption atomique à flamme

GB : Globules blancs,
GER : Gestion écologiquement rationnelle
GFAAS : Spectrométrie d'absorption atomique à four graphite
GR : Globules rouges,
GSH : Glutathion
Hb : Hémoglobine,
HTC : Hématocrite
IBE : Indice biologique d'exposition
ICP-AES : Spectroscopie d'émission atomique avec plasma couplé par induction
ICP-MS : Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif
IMC : Indice de masse corporelle
IRC : Insuffisance rénale chronique
LCR : Liquide céphalorachidien
LOQ : Limit of quantification (limite de quantification)
LYMPH : Lymphocytes,
MONO : monocytes,
MRP : Multidrug Resistance-associated Proteins
MT : Métallothionéine
NEUTR : Neutrophiles,
NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OSHA : Occupational Safety and Health Administration
PAM : Plan d'action pour la méditerranée
PBG : Porphobilinogène
Pbs : Concentration de plomb dans le sang (plombémie)
PKC : Protein kinase C
PLT : Plaquettes,

PNUE : Programme des nations unies pour l'environnement

P-Pb : Concentration de plomb dans le plasma

PPZ : Protoporphyrines zinc

PTWI : Provisional Tolerable Weekly Intake

RfD : Dose de référence

SAA : Spectrométrie d'absorption atomique

SBEP : Surveillance Biologique des Expositions Professionnelles

SGE : Système de gestion de l'environnement

SNI : The Subjective Neurocognition Inventory

S-Pb : Concentration de plomb dans le sérum

TAD : Tension artérielle diastolique

TAS : Tension artérielle systolique

TCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

U-Pb : Concentration de plomb dans les urines

VBI : Valeur biologique d'interprétation

VCN : Vitesse de conduction nerveuse

VGM : Volume globulaire moyen,

VLEP : Valeur limite d'exposition professionnelle

VLCT-15min : Valeur limite court terme sur 15 minutes

VP : Volume plaquettaire,

INTRODUCTION

Le plomb inorganique est, sans aucun doute, l'un des plus anciens toxiques professionnels ; des preuves de cas d'empoisonnement au plomb ont pu être trouvées, datant d'avant l'ère chrétienne. C'est un métal toxique, naturellement, présent dans l'écorce terrestre. Dans les minerais, le plomb est, très souvent, associé au zinc mais aussi à de nombreux autres éléments métalliques, notamment, le fer (Fe), le cuivre (Cu), le cadmium (Cd), le chrome (Cr), le bismuth (Bi), l'argent (Ag), l'or (Au), ainsi qu'à des éléments métalloïdiques : antimoine (Sb), arsenic (As). La généralisation de l'usage du plomb, à travers le monde, a entraîné une importante contamination de l'environnement, une exposition humaine et de graves problèmes de santé publique [1].

L'exploitation minière, la métallurgie, les activités de fabrication et de recyclage, et, dans certains pays, la poursuite de l'usage des peintures, de l'essence au plomb, sont des sources importantes de contamination de l'environnement. Dans les pays développés, des réglementations restrictives ont induit des réductions dans l'utilisation du plomb dans l'essence, la peinture, la plomberie et la soudure, ce qui a entraîné des réductions substantielles des niveaux de plombémie de la population. Cependant, d'importantes sources d'exposition au plomb subsistent, en particulier dans les pays en développement comme le nôtre [1].

Le monde occidental consomme plus de cinq millions de tonnes de plomb métallique par année [2]. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la santé), plus des trois quarts de la consommation mondiale de plomb est consacrée à la fabrication des batteries plomb-acide pour véhicules motorisés [3]. Après 150 ans d'études, l'accumulateur au plomb, et loin d'être un produit suranné, continue de faire l'objet de diverses recherches et reste l'accumulateur le plus vendu dans le monde. Le marché des batteries au plomb était évalué à 39,93 milliards USD, en 2020 ; il devrait atteindre 54,45 milliards USD d'ici 2027. Des facteurs tels que la croissance du secteur automobile et le faible coût du plomb devraient maintenir florissant le marché des batteries acides au plomb [4].

Environ 50% de la production mondiale de plomb provient du recyclage des batteries. Si le taux de collecte des batteries automobiles atteint 97 %, aux États-Unis et 85 %, en France, il est, totalement, inconnu pour l'Algérie en l'absence de statistiques officielles. L'Algérie compte,

environ, 2,1 millions de tonnes de « batteries auto » usagées générées, annuellement, alors que seuls 30 % sont récupérés et recyclés avec une valeur marchande de 4 milliards de dinars [5].

Les usines de fabrication et de recyclage de batteries et accumulateurs au plomb émettent ce métal et d'autres particules métalliques et métalloïdiques dans l'air, qui peuvent être transportés et déposés sur différentes surfaces, exposant, ainsi, les travailleurs et même les populations vivant à proximité [6]. La présence de ces contaminants métalliques et métalloïdiques dans les émissions et les déchets de ce genre d'usine, est liée à la composition et au processus de fabrication et de recyclage des batteries au plomb.

L'intoxication au plomb constitue, une maladie professionnelle préoccupante et une menace environnementale omniprésente pour la santé des personnes exposées. Selon l'OMS, en 2015, 495 550 décès et 9,3 millions « d'années de vie corrigées de l'incapacité » (AVCI ou, également, années de vie perdues, ajustées selon l'incapacité) étaient attribuables à l'exposition au plomb, en raison de ses effets à long terme sur la santé. Alors que les taux d'exposition et de libération de plomb sont, soigneusement, contrôlés dans les pays développés, ils peuvent être, considérablement, plus élevés dans les pays à revenus faibles ou moyens. C'est d'ailleurs dans ces derniers que l'on observe la charge de morbidité la plus élevée. Le coût économique des troubles du développement neurocognitif était estimé, à lui seul, à 1,2% du produit intérieur brut mondial, en 2011 [7].

Le saturnisme est considéré comme la maladie professionnelle la mieux caractérisée. Le plomb inhalé/ingéré peut être transporté vers différents tissus et y induire des effets néfastes. La mise en place de mesures d'hygiène industrielle et de contrôle a permis de réduire, de manière significative, les concentrations de plomb dans le sang des travailleurs au cours des dernières décennies [8]. Cette intoxication, en particulier dans le secteur des batteries, est, extrêmement, courante dans le monde entier et l'Algérie ne fait pas exception. Toutefois, peu d'informations sont disponibles sur le niveau d'exposition au plomb des travailleurs de ce secteur, en Algérie et sur les effets de ce métal sur la santé des ouvriers algériens.

Les travailleurs de l'industrie des batteries acides au plomb peuvent être, également, exposés à divers éléments toxiques présents en tant que contaminants dans le Pb minéral, ou utilisés comme catalyseurs pour améliorer les performances des batteries, ou encore, incorporés dans la composition des grilles pour une meilleure résistance à la corrosion. Par exemple, le plomb utilisé dans les deux plaques (positive et négative), peut contenir du **sélénium**, de l'**antimoine**,

de l'**arsenic**, du **bismuth**, du **cadmium**, du **cuivre**, du calcium, de l'**argent** et de l'**étain**. Par conséquent, les travailleurs pourraient, également, être exposés à tous ces éléments.

Pour ce genre de poly-exposition, il est intéressant d'étudier « *le profil métallique* » des travailleurs exposés. Il s'agit là d'un nouveau concept proposé par des chercheurs et des praticiens hospitaliers de l'équipe du Professeur J.P. Goullé [9]. Grâce à l'avènement de la spectrométrie par plasma à couplage inductif avec détecteur de masse (ICP-MS), il est, actuellement, possible de réaliser, avec une grande sensibilité, sur un échantillon réduit, des dosages multi-élémentaires (une trentaine d'éléments métalliques et métalloïdiques) dans les liquides biologiques ou les phanères ; ce qui permet de définir, notamment en toxicologie professionnelle, un profil métallique sanguin, urinaire ou, même des phanères, susceptible d'objectiver une exposition multi-élémentaire.

Alors que l'exposition au plomb dans le secteur des batteries est bien documentée, la co-exposition à d'autres éléments n'a pas, encore, été étudiée. L'exposition multiple peut induire des effets sur la santé. Ces dernières années, un intérêt considérable a été porté aux interactions qui se produisent dans l'organisme entre les éléments toxiques et les éléments essentiels. Ces interactions sont d'une importance capitale car elles peuvent perturber l'homéostasie des organes et entraîner de nombreux problèmes de santé. Le Cd et le Pb, par exemple, sont connus pour interférer avec les processus biochimiques normaux du Mn, du Cu, du Zn et d'autres nutriments dans les cellules du corps humain. Des études ont, également, montré que les carences nutritionnelles en Fe, Ca et Zn augmentent l'absorption du Pb et du Cd, et, par suite, leurs effets toxiques [10].

A travers le présent travail, nous rapportons, à notre connaissance, la première étude explorant l'exposition professionnelle au plomb et aux autres éléments métalliques, chez les travailleurs du secteur de batteries, en Algérie.

Nous avons réalisé cette étude dans une usine de fabrication et de recyclage de batteries acides au plomb, située dans l'Est algérien. Notre objectif principal était d'évaluer, chez des employés des unités de l'usine, les niveaux d'exposition professionnelle au **plomb** (principal traceur de l'exposition) et aux autres métaux et métalloïdes, notamment : le Chrome, le Manganèse, le Nickel, l'Arsenic, l'Antimoine ; le Cadmium, l'Etain, le Sélénium, le Baryum et le Cuivre (Cu).

Comme objectif secondaire, nous avons évalué l'impact de l'exposition au plomb sur la santé des travailleurs et ce, par l'évaluation des retentissements de cette exposition sur le plan

clinique, neurologique et sur les différents bilans biologiques. Nous avons étudié les variations des indicateurs d'effets précoces du plomb, leur corrélation avec la plombémie et la valeur diagnostique de ces indicateurs à identifier les effets subtils du plomb avant que ne s'installent les troubles irréversibles.

Nous avons, initialement, prévu de réaliser, en complément et en appoint du profil métallique sanguin, celui des urines ; malheureusement, en raison de contraintes particulières, nous n'avons pas pu doser les métaux dans les prélèvements urinaires.

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I : BATTERIES ACIDES AU PLOMB

L'ingénieur français, Gaston Planté a réalisé le premier accumulateur au plomb en 1860 [11]. Il découvrit que des paires d'électrodes en plomb métallique et à l'oxyde de plomb produisaient de l'énergie électrique et pouvaient ensuite être rechargées lorsqu'on les immergeait dans un électrolyte d'acide sulfurique. Une série d'autres améliorations techniques apportées par d'autres chercheurs ont conduit à la production commerciale de batteries plomb-acide vers 1889. La forte croissance du marché des accumulateurs au 20^{ème} siècle a, dans une large mesure accompagné l'essor de l'automobile dans laquelle les batteries ont trouvé des applications pour le démarrage, l'éclairage et l'allumage [12].

Aujourd'hui, La fabrication de batteries est de loin le produit fini le plus important à base de plomb, elle représente environ 75% de la consommation mondiale. La part des batteries varie grandement suivant les régions, 70% en moyenne de tout le plomb utilisé par an en Europe sert à produire des batteries d'automobiles. Aux Etats-Unis, plus de 80% de la production de plomb est destinée à la production de batteries [12].

L'utilisation croissante de sources d'énergie renouvelable et le besoin concomitant d'accumulateurs, ainsi que la demande grandissante de véhicules motorisés corrélativement au développement économique des pays, laissent entendre que la demande de batteries au plomb ne va cesser de croître. Ceci se traduit par une hausse de la demande mondiale de plomb affiné, qui a été estimée à 10,83 millions de tonnes en 2016 (International Metals Study Groups, 2016). La demande est satisfaite grâce à une augmentation de la production minière de plomb primaire et au recyclage. En effet, à l'heure actuelle, plus de la moitié de la production mondiale de plomb provient du recyclage de ce dernier [7].

La majeure partie du plomb utilisé, particulièrement dans les batteries d'accumulateur au plomb (BAP), est récupérée et réutilisée. Selon l'organisation *Battery Council International* (BCI), (Conseil international des fabricants de batteries d'accumulateurs au plomb), les BAP étaient le produit de consommation dont le taux de recyclage était le plus élevé, la plus récente étude révèle que le taux de recyclage pour les années 2014-2018 est de 99,0 % [13].

En Algérie, selon les professionnels, le marché de la batterie serait de 3 millions d'unités vendues par an. Un marché qui se répartit entre les importations, d'une part, qui représentent plus de 55 % de parts de marché, et les fabricants locaux d'autre part, qui sont environ une quinzaine répartis sur tout le territoire [14]. L'agence nationale des déchets (AND) estime la quantité de batteries usagées générées en 2018 à 62 467 tonnes. 71% de ces batteries proviendraient des véhicules de tourisme et 26% des camions et camionnettes.

I.1- Description d'une batterie d'accumulateur au plomb (BAP)

I.1.1- Définitions

- **Batterie** : tout dispositif qui stocke l'énergie pour une utilisation ultérieure ; l'usage habituel du mot « batterie » est cependant limité à un dispositif électrochimique qui transforme l'énergie chimique en électricité au moyen de cellules galvaniques.
- **Cellule galvanique** : dispositif composé de deux électrodes (anode et cathode) et de solution d'électrolyte ; les batteries peuvent contenir une ou plusieurs cellules galvaniques.
- **Batterie au plomb** : accumulateur électrique où le matériel actif des plaques positives et négatives est essentiellement le plomb, l'électrolyte étant une solution d'acide sulfurique dilué.
- Batterie au plomb usagée : batterie qui n'est plus capable d'être rechargée, ou bien ne peut retenir sa charge correctement, sa durée de vie touche à sa fin et devient un déchet.
- **Gestion des batteries au plomb usagées** : processus global de collecte, transport, valorisation et élimination des batteries au plomb usagées, y compris la surveillance de ces opérations

I.1.2- Eléments constitutifs d'une batterie au plomb

Pour bien comprendre les problèmes pour la santé et pour l'environnement qui risquent d'être engendrés par les BAPU, il importe de connaître les matières de base employées pour fabriquer les BAP et les procédés de fabrication en usage. Une batterie d'accumulateurs au plomb est constituée des matières suivantes :

- ✓ plomb, métal et pâte ;
- ✓ plastique, par exemple : polypropylène ou copolymère, polychlorure de vinyle (PCV), polyéthylène ;
- ✓ acide sulfurique ;
- ✓ autres matières (en faibles quantités) : antimoine, arsenic, bismuth, cadmium, cuivre, calcium, argent, étain, sulfate de baryum, noir de carbone et lignine, alliage plomb-antimoine [2].

Une batterie plomb-acide typique (figure 01) comprend les éléments suivants :

- les **bornes positive et négative** en plomb qui fournissent des points de connexion à des dispositifs externes
- **bouchons** : un pour chaque élément ; il permet d'ajouter de l'eau distillée/déionisée s'il en manque ; il offre aussi une voie de sortie aux gaz éventuels qui se seraient formés dans les éléments ;
- **connecteurs** : en plomb, qui établissent le contact entre les plaques de même polarité ainsi qu'entre les éléments séparés ;
- **solution d'acide sulfurique** : c'est l'électrolyte de la batterie ;
- **séparateurs de plaques** : en PVC ou autres matériaux poreux – réalisés en polyéthylène ou en fibres (laine de verre, fibre de bois). Ils évitent qu'il y ait un contact physique entre deux plaques contiguës tout en laissant la possibilité aux ions de l'électrolyte de se déplacer librement ;
- **électrodes positives** : grilles en plomb métallique, garnie d'une pâte préparée à partir d'acide sulfurique et d'une poudre constituée d'un mélange d'oxyde de plomb et de plomb métallique. Lors de la formation de la plaque positive, la matière active est oxydée en dioxyde de plomb (PbO_2) de couleur brun foncé
- **électrodes négatives** : Elle est constituée d'une grille empâtée ; la matière active en plomb spongieux (Pb) est, également, préparée à partir d'acide sulfurique et d'une poudre constituée d'un mélange d'oxyde de plomb et de plomb métallique.
- **éléments de la batterie** : série d'électrodes négatives et positives, placées consécutivement et isolées les unes des autres par des séparateurs de plaques. Les plaques de même polarité sont reliées électriquement.

Les plaques de la batterie sont constituées d'une structure de plomb métallique connue comme grille, où les plaques négatives sont recouvertes d'une pâte de dioxyde de plomb et les plaques positives d'une pâte de plomb métallique poreuse. Le plomb utilisé dans les deux sortes de plaques peut contenir plusieurs éléments chimiques, notamment, l'antimoine, l'arsenic, le bismuth, le cadmium, le cuivre, le calcium, l'argent, l'étain et, parfois, d'autres éléments. Le processus de fabrication des plaques utilise aussi des matériaux d'extension comme le sulfate de baryum, le noir de carbone ou la lignine, ajoutés afin d'éviter une déformation des plaques, pendant l'utilisation [15].

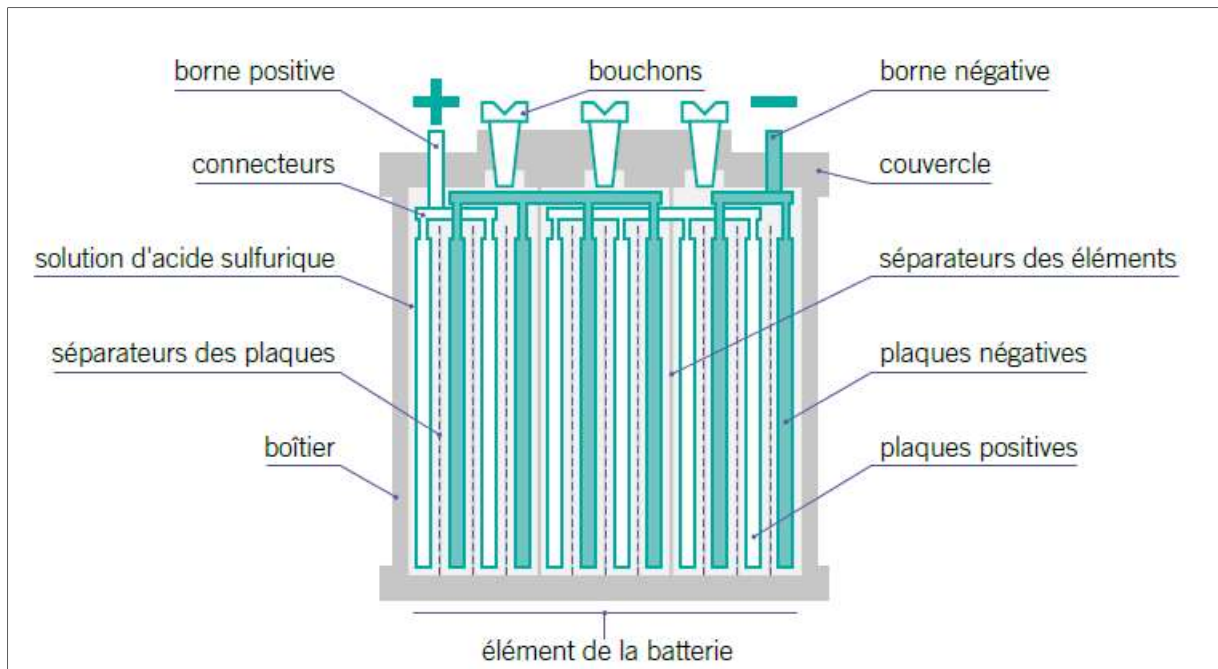


Figure 1 : Composants et structure d'une batterie au plomb [12]

I.2- Procédé de fabrication et utilisation des BAP

I.2.1- Procédés de fabrication

Les procédés de fabrication des batteries au plomb englobent plusieurs opérations, souvent, génératrices de particules et de poussières métalliques : Préparation des oxydes de plomb, préparation de la pâte, fabrication des grilles, empâtage des grilles, séchage et mûrissage des plaques, formation et charge des plaques, montage et opérations annexes [16].

a) Préparation des oxydes :

Le dioxyde de plomb (PbO_2), substance active de la plaque positive de l'accumulateur n'est jamais directement déposé sur les grilles, il est préparé *in situ* à partir d'autres oxydes de plomb : le plus souvent le monoxyde de plomb (PbO) et parfois le tétraoxyde de plomb Pb_3O_4 (minium). On obtient, au final, la poudre d'oxydes ; elle contient un fort pourcentage de plomb métal, de l'ordre de 20-30%. La granulométrie moyenne de ces poudres est d'environ $5\mu m$, celles-ci sont susceptibles d'être inhalées par les salariés lors de la fabrication ou de leur mise en œuvre

b) Préparation de la pâte :

La composition des pâtes diffère quelque peu selon leur dimension finale :

▪ **Pour les plaques positives :**

Le mélange est, essentiellement, constitué de monoxyde et parfois de tétroxyde de plomb, d'acide sulfurique et d'eau et d'un faible pourcentage de matériaux fibreux pour assurer une meilleure tenue du matériau déposé sur la plaque empâtée.

▪ **Pour les plaques négatives :**

Les mêmes ingrédients sont employés à l'exception du tétroxyde de plomb. D'autres additifs sont, souvent, incorporés en faible teneur : huile minérale, noir de carbone, sulfate de baryum... Ces derniers servent à améliorer la tenue dans le temps du plomb spongieux.

Le brassage de ces composés est réalisé dans des mélangeurs classiques, nécessairement, refroidis, compte tenu de l'importante chaleur dégagée par la réaction exothermique de l'acide sulfurique sur l'oxyde de plomb. Les fûts des poudres d'oxyde sont déchargés par renversement dans l'appareil où sera élaborée la pâte. Cette opération est une source de pollution importante car les poussières d'oxydes s'infiltreront et se collent sur les parois. L'ouvrier est, également, souvent, obligé de « finir » le travail, manuellement, pour récupérer les restes. Compte tenu de leur granulométrie, ces poudres sont susceptibles d'être inhalées par les salariés.

c) Fabrication des grilles :

Le plomb utilisé dans la fabrication des grilles, renferme, le plus souvent, quelques pour cent d'antimoine et/ou de calcium. D'autres métaux sont parfois associés. La plupart des grilles sont élaborées par fusion et coulée mais certains procédés de fabrication mettent en place des grilles obtenues par transformation mécanique. La forme des grilles est identique quel que soit le type de plaques. C'est une plaque multiple qui sort des moules qu'il faudra séparer par sciage, cette opération est génératrice de poussières d'oxydes et les salariés qui y sont employés sont, généralement fortement, exposés à un risque d'intoxication.

d) Empâtage :

Cette opération est réalisée dans une machine spécialisée. La pâte, en provenance des mélangeurs, est déversée dans une trémie, puis poussée par pression à travers les différents orifices de la grille, l'excès de pâte est évacué (par des racles, brosses, ...)

e) Séchage et mûrissage des plaques :

Les plaques empâtées sont séchées dans un tunnel de séchage. Elles sont récupérées, manuellement, en sortie de tunnel, puis empilées les unes sur les autres. Cette opération génère des poussières en quantité notable. Les plaques sont, ensuite, placées dans un local, à 100% d'humidité et à une température de l'ordre de 50°C, afin de réaliser le mûrissage des oxydes.

f) Formation et charge des plaques :

La formation des plaques consiste à transformer les oxydes de plomb en PbO_2 et en plomb spongieux. Cette réaction d'oxydation ou de réduction, selon la polarité finale recherchée, est réalisée, électriquement, dans une solution diluée d'acide sulfurique soit avant montage (batteries « chargées sèches »), soit après montage (batteries prêtes à l'emploi).

g) Montage :

Lors de ces opérations, un séparateur est placé entre la plaque positive et la plaque négative, afin d'éviter tout contact entre elles. Par alternance des éléments positifs et négatifs, on réalise, selon la puissance recherchée, l'accumulateur souhaité ; les éléments de même polarité sont reliés, entre eux, par des barrettes moulées ou coulées sur place par fusion de plomb métallique. Chaque cellule est donc constituée de plusieurs plaques positives et de plusieurs plaques négatives isolées des séparateurs.

La manipulation des plaques, en début de chaîne, est une opération, fortement, génératrice de poussières. Après liaison des différentes cellules entre elles, l'accumulateur est :

- Dans le cas des batteries sèches, fermé par un couvercle scellé
- Pour les batteries prêtes à l'emploi, mise en charge après remplissage des différentes cellules par une solution d'acide sulfurique ; à la fin de la charge, l'acide sulfurique est vidangé

La batterie est, ensuite, fermée par un couvercle puis scellée et remplie par de l'électrolyte neuf.

Il est ensuite procédé au moulage des cosses de la batterie. Pour cela, du plomb fondu est coulé dans un petit moule placé au-dessus des deux orifices du couvercle qui permettent le passage des connexions reliées aux pôles positif et négatif de l'accumulateur.

h) Opérations annexes :

Il existe tout une série de manutention et de transport de plaques d'un poste à l'autre, d'une aire de stockage à un poste de travailDe la poussière d'oxyde de plomb est ainsi répandue, véhiculée et dispersée dans l'atmosphère par les chariots automoteurs.

I.2.2- Utilisations des BAP

Les BAP ont de nombreuses utilisations qui peuvent nécessiter des tensions, des dimensions et des poids différents, depuis les batteries de 2 kg scellées en permanence jusqu'aux batteries industrielles pesant plus de 2 000 kg. On peut classer les BAP selon les catégories suivantes :

a) **batteries pour véhicules** : utilisées comme principale source d'énergie pour le démarrage, l'éclairage et l'allumage (DEA) dans les voitures, camions, tracteurs, motocyclettes, bateaux, avions, etc. ;

b) **batteries d'usage général** : utilisées dans les outils et appareils portatifs, systèmes d'alarme domestiques, systèmes d'éclairage de secours, etc.;

c) **batteries industrielles** : utilisées dans des applications fixes telles que les suivantes : stations de télécommunications, centrales électriques, systèmes d'alimentation sans coupure, systèmes de régulation de la charge, systèmes d'alarme et de sécurité, utilisations industrielles générales, démarrage de moteurs diesels ;

d) **batteries de traction** : utilisées pour le transport de charges ou de personnes : chariots élévateurs, voiturettes de golf, véhicules de transport des bagages dans les aéroports, fauteuils roulants, voitures et autobus électriques, etc.;

e) **batteries pour utilisations spéciales** : utilisées dans des applications particulières de nature scientifique, médicale ou militaire, ou intégrées à des circuits électriques/électroniques [2].

I.3- Recyclage des batteries d'accumulateur au plomb usées (BAPU)

On peut subdiviser ce processus en sept grandes étapes : [15]

- **Vidange des batteries ;**
- **Fragmentation des batteries :** Elles sont réduites en petits morceaux par des broyeurs à marteaux ou d'autres types de concasseurs
- **Séparation des composantes :** essentiellement les oxydes et les sulfates de plomb sont séparés des autres matériaux par tamisage et filtrage, puis sont broyés jusqu'à un degré de granulométrie très fin
- **Traitement de l'électrolyte acide et de la pâte de plomb avant la réduction du plomb :**
Avant la fusion, on peut désulfurer la pâte de sulfate de plomb par réaction avec un mélange de carbonate de sodium (Na_2CO_3) et d'hydroxyde de sodium (NaOH), pour transformer le sulfate en oxyde de plomb (PbO). On peut aussi employer de l'oxyde de fer (Fe_2O_3) additionné de carbonate de calcium (CaCO_3) comme agent de désulfuration. La désulfuration réduit le volume des scories¹ formées et peut aussi, selon le procédé appliqué, réduire les émissions atmosphériques de dioxyde de soufre (SO_2).
L'électrolyte acide doit également être traité avant que le plomb qu'il contient puisse être envoyé dans le four de fusion. Pour ce faire, on le neutralise avec de l'hydroxyde de sodium qui précipite tout le plomb présent sous forme d'hydroxyde de plomb [$\text{Pb}(\text{OH})_2$]. Ce composé est ensuite éliminé par décantation ou filtrage et envoyé dans le four. La solution restante, du sulfate de sodium dilué dans de l'eau (Na_2SO_4), peut être encore purifiée
- **Réduction ou fusion du plomb :** Les déchets métalliques issus de la fragmentation se composent de plusieurs substances : plomb métallique, oxyde de plomb, sulfate de plomb et autres métaux comme le calcium, le cuivre, l'antimoine, l'arsenic, l'étain et, parfois, l'argent. On peut avoir recours à des procédés pyrométallurgiques ou hydrométallurgiques pour séparer le plomb métallique de ce mélange. Il est également possible de combiner les deux méthodes et d'appliquer un procédé hydride.

¹ Les scories résultant de la rupture des batteries sont un mélange de plusieurs substances : plomb métallique (PbO), sulfate de plomb (PbSO_4) et autres métaux tels que calcium (Ca), cuivre (Cu), antimoine (Sb), arsenic (As), étain (Sn) et, parfois, argent (Ag).

- **Affinage du plomb** : Après la fusion on obtient un plomb dur, ou antimonié, pour obtenir un plomb doux, le plomb brut doit être soumis à un procédé d'affinage dont le but est de retirer la quasi-totalité du cuivre, de l'antimoine, de l'arsenic et de l'étain, car les normes relatives au plomb doux autorisent une teneur maximale de 10 g de ces métaux par tonne. Comme dans le cas de la réduction, on peut avoir recours à des procédés pyrométallurgiques ou hydrométallurgiques pour l'affinage. Les matières raffinées, sont valorisées sous forme de lingots de plomb marchand. Ces lingots recyclés sont principalement vendus aux fabricants de batteries au plomb neuves (fig. 7).
- **Traitement du plastique pour recyclage ou récupération d'énergie** : Les composants en plastique recyclable sont nettoyés, puis concassés ou broyés et fondus. Le plastique fondu est extrudé en forme de boulettes qui peuvent ensuite être utilisées pour fabriquer d'autres produits en plastique, et notamment des boîtiers de batterie neufs. Dans de nombreuses usines de recyclage de petite taille situées dans les pays à revenu faible et intermédiaire, les boîtiers en plastique des batteries sont rarement recyclés ; ils sont soit jetés, soit brûlés [7].

Si le taux de collecte des batteries automobiles atteint 97 % aux États-Unis et 85 % en France, il est totalement inconnu pour l'Algérie en l'absence de statistiques officielles. L'informel et le formel se partagent la collecte d'une partie des batteries usagées en Algérie et c'est surtout l'informel qui domine l'activité. L'Algérie compte environ 2,1 millions de tonnes de batteries auto usagées générées annuellement, alors que seuls 30 % sont récupérés et recyclés avec une valeur marchande de 4 milliards de dinars [5].



Figure 2 : Lingots de plomb comme produit final [15]

I.4- Sources potentielles de contamination de l'environnement

Les batteries au plomb usagées sont dangereuses pour l'environnement et doivent être traitées convenablement. Les matériaux toxiques contenus dans les batteries peuvent nuire à l'environnement et aussi à l'homme. C'est pour cette raison qu'il faut procéder au recyclage d'une manière très suivie. Le traitement incorrect des batteries au plomb usagées menace les eaux, le sol et l'atmosphère, ainsi que la santé de l'homme.

Chaque manipulation des batteries au plomb usagées est une source potentielle de contamination de l'environnement, notamment les procédés de récupération du plomb [15]. (fig. 3)

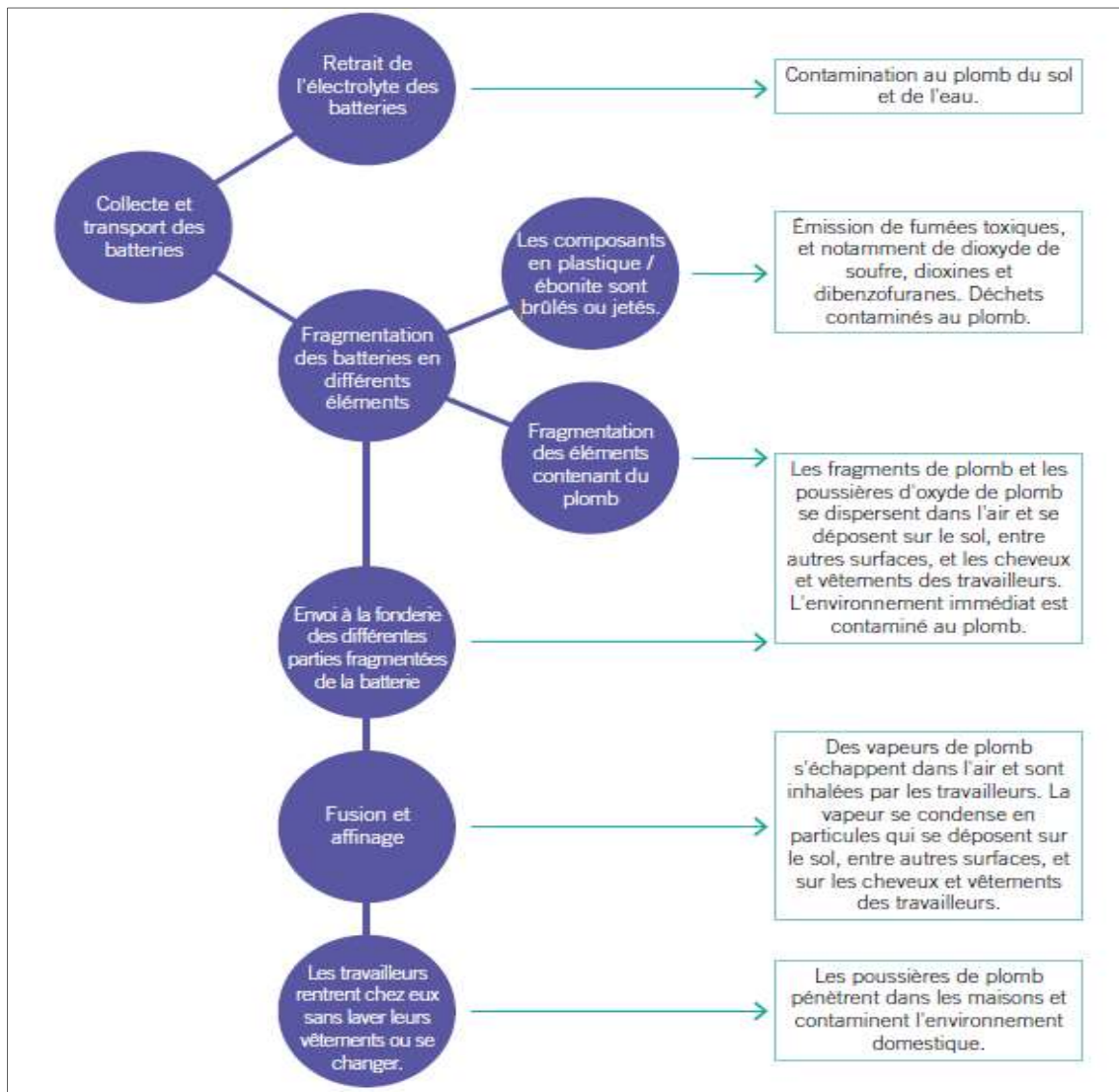


Figure 3 : Etapes du recyclage d'une batterie conduisant à un rejet de plomb [7]

a)- Procédé de rupture des batteries :

- Fuites provenant des batteries : contamination par l'électrolyte acide (solution extrêmement corrosive mais aussi, excellent véhicule pour le plomb soluble et les particules de plomb) et la poussière de plomb. Par conséquent, si elle s'écoule de la batterie ou est déversée sur le sol et non dans des réservoirs de collecte, le plomb s'incorporera dans les particules du sol, qui deviendront une source de poussières de plomb. Le déversement d'électrolyte dans des étangs ou des cours d'eau contamine l'eau susceptible d'être utilisée pour boire, pêcher ou cuisiner.
- Rupture manuelle des batteries : source de risque pour la santé de l'homme et pour l'environnement par déversement important et formation de poussière contaminée par le plomb
- Rupture mécanique des batteries source de particules de plomb : l'ouverture des batteries par broyage dans des concasseurs peut propager des particules de plomb.
- Séparation hydraulique et fuite d'eau contaminée : la séparation par moyen hydraulique tant des substances métalliques et des substances organiques que celle des matières organiques lourdes et légères se fait habituellement dans des machines scellées et avec un système d'eau en circuit fermé. Cependant, si une fuite se produit, l'eau sera fortement contaminée par les composés du plomb ;

b)- Procédé d'affinage du plomb :

- Le plomb obtenu par réduction est parfois introduit directement dans la cuve d'affinage dont la température peut atteindre 1000°C. Il n'est donc pas rare que cet affinage dégage de grandes quantités de vapeurs de plomb.
- Emissions d'anhydride sulfureux (SO₂) : l'élimination du cuivre par l'addition de soufre élémentaire peut produire de grandes quantités d'anhydride sulfureux (SO₂), le soufre s'oxydant facilement en présence d'oxygène aux températures du four.
- La production et l'élimination des scories de la cuve d'affinage, outre l'affinage de métaux non désirés à partir du plomb brut, peut présenter des risques pour la santé de l'homme et pour l'environnement en raison des caractéristiques des produits d'écumage. Ces scories se présentent généralement sous forme de poussière très fine et sèche ayant une forte teneur en plomb et autres métaux.

- Elimination de l'étain (Sn) par l'air enrichi en oxygène (O₂) : pendant que l'air passe à travers les métaux fondus, l'azote qu'il contient ne réagit pas. Il se produit un fort bouillonnement à la surface des métaux, dégageant ainsi des poussières et des vapeurs métalliques [15].

I.5- Collecte, transport et stockage des batteries au plomb usées (BAPU) : situation en Algérie

Le cycle de vie des batteries et accumulateurs comprend les étapes suivantes :

- 1. Production**
- 2. Utilisation**
- 3. Collecte et tri**
- 4. Transport**
- 5. Stockage**
- 6. démontage**
- 7. Valorisation**
- 8. Elimination (non recyclable)**

Le système de gestion de batteries usagées couvre les étapes de 3 à 8. Toutes les activités doivent être soumises au contrôle des autorités compétentes, cette activité est régie par un cadre réglementaire, notamment, un système d'autorisations nécessaires pour les activités de l'industrie de traitement des déchets [17].

A- Collecte et tri des BAPU

L'objectif de la collecte sélective est de récupérer les batteries usagées auprès des producteurs de déchets et de les mettre à disposition des établissements de traitement des déchets pour empêcher la dégradation de l'environnement et de la santé humaine.

B- Transport des BAPU

En cas de transport, les batteries au plomb usagées doivent être considérées comme déchets dangereux selon le Décret exécutif n°06-104 fixant la nomenclature des déchets, y compris les déchets spéciaux dangereux. Le problème principal lié au transport de batteries, est encore une fois, l'électrolyte qui peut fuir et nécessite, de ce fait, des mesures de contrôle pour minimiser ce risque, il faut, alors, définir des mesures spécifiques à prendre :

- ✓ Quelque soit le type de transport, par train, bateau ou autre, les batteries au plomb usagées doivent être placées dans des conteneurs fermés, vu le risque de fuite élevé, même si les batteries sont transportées dans une position horizontale correcte.
- ✓ Les conteneurs doivent être bien immobilisés, dans le véhicule qui doit être identifié : tout moyen de transport, bateau, camion, camionnette, doit être correctement identifié conformément aux conventions internationales et nationale à savoir le, *Décret exécutif n° 09-19 du 20 Janvier 2009* portant réglementation de l'activité de collecte des déchets spéciaux.
- ✓ Le moyen de transport doit être muni d'un équipement nécessaire pour remédier à une fuite ou écoulement et les transporteurs doivent être formés pour savoir s'en servir
- ✓ L'équipe de transport doit être munie d'un équipement de protection individuelle et formée pour savoir s'en servir, en cas d'accident.

C- Stockage des BAPU

Le stockage des batteries au plomb usagées, y compris le stockage à court terme dans les entreprises de traitement, doit être effectué sur les surfaces étanches avec une toiture résistant à l'eau, ou bien dans des caisses appropriées. Les bâtiments de stockage sont construits en matériaux non inflammables.

D- Recyclage et valorisation des BAPU

Le processus de recyclage englobe le broyage, la réduction et l'affinage. Le taux de recyclage des matières traitées est, globalement, de 65 % : 60 %, environ ; sous forme de plomb et 5 % de matières plastiques sous forme de polypropylène brut.

E- Elimination des BAPU non valorisables :

L'objectif primordial de la politique environnementale mondiale dans le domaine des batteries au plomb usagées et de maximiser la collecte sélective, la valorisation du plomb comme matière première secondaire précieuse et de minimiser l'élimination des batteries en tant que déchets mixtes. Conformément aux articles de la convention de BALE, les États membres interdisent l'élimination par mise en décharge ou incinération des déchets de piles et d'accumulateurs industriels et automobiles. Néanmoins, les résidus des piles et des accumulateurs, qui ont été soumis à la fois à un traitement et à un recyclage, peuvent être éliminés par mise en décharge ou incinération.

Nous rapportons en annexe 1 ce qu'il est convenu d'appeler « **une gestion écologiquement rationnelle des batteries usagées** » (GER). Il s'agit d'une approche visant à assurer la

protection de la santé humaine et de l'environnement, par une gestion appropriée des déchets dangereux ainsi que des matières recyclables dangereuses, notamment ceux qui franchissent les frontières internationales.

I.6- Cadre législatif et directives nationales et internationales sur le stockage et le traitement des batteries et accumulateurs

I.6.1- Cadre international

- Cadre législatif de l'Union européenne :
 - ❖ Directive 2006/66/ce du parlement européen et du conseil du 6 septembre 2006 relative aux piles et accumulateurs ainsi qu'aux déchets de piles et d'accumulateurs et abrogeant la directive 91/157/CEE) [18].
 - ❖ Document de la Commission européenne intitulé « Questions et réponses relatives à la Directive sur les piles (2006/66/EC) » [19].
- Convention de Bâle sur le contrôle des mouvements transfrontières de déchets dangereux et de leur élimination [12].
- Directives sur les meilleures techniques disponibles et les meilleures pratiques environnementales de la Convention de Stockholm [15].
- Directives sur les meilleures techniques disponibles et les meilleures pratiques environnementales en liaison avec l'article 5 et l'annexe C de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants » [20].

Les directives et autres dispositions internationales sont détaillées à l'annexe 2

I.6.2- Cadre national

Ce type de déchets est régi par le cadre réglementaire suivant [21] :

Loi n° 2001-19 du 27 Ramadhan 1422 correspondant au 12 décembre 2001 relative à la gestion, au contrôle et à l'élimination des déchets.

- Décret présidentiel n° 98-158 du 19 Moharram 1419 correspondant au 16 mai 1998 portant adhésion avec réserve, de la République algérienne démocratique et populaire à la convention de Bâle sur le contrôle des mouvements transfrontières de déchets dangereux et de leur élimination

- Décret exécutif n° 04-409 du 2 Dhou El Kaada 1425 correspondant au 14 décembre 2004 fixant les modalités de transport des déchets spéciaux dangereux.
- Décret exécutif n° 05-314 du 6 Chaâbane 1426 correspondant au 10 septembre 2005 fixant les modalités d'agrément des groupements de générateurs et/ou détenteurs de déchets spéciaux.
- Décret exécutif n° 05-315 du 6 Chaâbane 1426 correspondant au 10 septembre 2005 fixant les modalités de déclaration des déchets spéciaux dangereux.
- Décret exécutif n° 06-104 du 29 Moharram 1427 correspondant au 28 février 2006 fixant la nomenclature des déchets, y compris les déchets spéciaux dangereux.
- Décret exécutif n° 06-198 du 4 Joumada El Oula 1427 correspondant au 31 mai 2006 fixant la réglementation applicable aux établissements classés pour la protection de l'environnement.
- Décret exécutif n° 07-144 du 2 Joumada El Oula 1428 correspondant au 19 mai 2007 fixant la nomenclature de l'installation classée pour la protection de l'environnement.
- Décret exécutif n° 09-19 du 23 Moharram 1430 Correspondant au 20 janvier 2009 portant réglementation de L'activité de collecte des déchets spéciaux.
- Décret exécutif n° 19-10 du 16 Joumada El Oula 1440 correspondant au 23 janvier 2019 réglementant l'exportation des déchets spéciaux dangereux.
- Arrêté interministériel du 26 Chaoual 1434 correspondant au 2 septembre 2013 fixant le contenu du dossier de demande d'autorisation de transport des déchets spéciaux dangereux, les modalités d'octroi de l'autorisation ainsi que ses caractéristiques techniques.
- Arrêté interministériel du 26 Chaoual 1434 correspondant au 2 septembre 2013 fixant les caractéristiques techniques des étiquettes des déchets spéciaux dangereux.

**CHAPITRE II : SOURCES D'EXPOSITION ET MECANISME
D'ACTION TOXIQUE DU PLOMB**

II.1- Généralités sur le plomb

Le plomb est un métal lourd naturellement abondant dans la croûte terrestre. Il est l'un des polluants environnementaux les plus étudiés. Les bases de données bibliographiques scientifiques recèlent des milliers de publications relatives à l'exposition au plomb et sa toxicité. Ceci est essentiellement dû à sa large diffusion et utilisation à travers l'histoire. Il est, sans nul doute, l'un des métaux qui a été le plus anciennement et le plus largement utilisé par l'homme. Il a été retrouvé 40 000 ans avant Jésus-Christ dans les pigments des tombes néandertaliennes moustériennes et dans des objets décoratifs provenant de sites néolithiques anatoliens, 6 200 ans avant Jésus-Christ [22]. Les anciens écrits attestent de sa présence et utilisation du temps des Egyptiens, Grecs, Romains et Hébreux. On rapportait déjà son utilisation en céramiques et la maîtrise de son extraction 4000 à 2000 ans avant notre ère [23]. C'était le métal utilisé dans toutes les cités romaines pour l'adduction d'eau ; les romains se servaient aussi de l'acétate de plomb comme édulcorant et conservateur du vin. Au cours des deux derniers millénaires les usages du plomb et de ses dérivés n'ont cessé de se multiplier et de se diversifier.

La toxicité du plomb est aujourd'hui avérée. Elle était déjà soupçonnée depuis les temps anciens. On doit les premières descriptions des coliques et de la goutte saturnines à Hippocrate près de 400 ans avant Jésus-Christ, Dioscoride a quant à lui décrit les troubles mentaux organiques au deuxième siècle avant notre ère. Au temps des romains, l'intoxication saturnine semble avoir été très fréquente, en effet les romains se rendirent compte d'une épidémie de stérilité chez les hommes en particulier dans la classe aristocratique, dans laquelle la consommation de vin additionné d'acétate de plomb était une pratique courante. Pline fut le premier à avoir signalé le danger de l'inhalation des vapeurs et des fumées produites par la fusion du plomb. L'intoxication saturnine reste fréquente au Moyen-Age et pendant la renaissance. Elle est professionnelle chez les mineurs, les peintres ou les potiers, mais touche aussi la population générale, pour laquelle elle est plus souvent le résultat de la consommation de vins édulcorés à l'acétate de plomb ou de l'emploi de cosmétiques à base de céruse. Pendant les XVIIIe et XIXe siècles, l'industrialisation entraîne une grande diversification des utilisations du plomb et parallèlement une augmentation dramatique du nombre de travailleurs exposés et de celui des intoxications professionnelles. Les premières descriptions modernes du saturnisme datent du début du XIXe siècle [22].

Au cours des dernières décennies, le nombre des intoxications professionnelles graves a considérablement diminué, alors même que la production et l'utilisation de plomb continuaient

d'augmenter, cette évolution étant due, avant tout, aux progrès de l'hygiène industrielle. Cependant, si un meilleur contrôle des expositions professionnelles a rendu rares les formes graves du saturnisme, en milieu de travail, il n'a pas fait disparaître la maladie. Selon Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, États-Unis) le taux de prévalence nationale des plombémies (Pbs) $\geq 100 \mu\text{g/L}$ a diminué, passant de 26,6 adultes pour 100 000 employés en 2010 (parmi 37 États) à 15,8 en 2016 (parmi 26 États déclarants). Historiquement, aux États-Unis, la plupart des expositions au plomb chez les adultes ont été professionnelles. En 2016, parmi les 11 695 adultes qui présentaient des Pbs $\geq 100 \mu\text{g/L}$, 90,3 % étaient dues à des expositions professionnelles. La majorité de ces adultes étaient employés dans quatre principaux secteurs industriels : la fabrication (fabrication des batteries), la construction, les services et l'exploitation minière [24].

En ce début de XXI^e siècle, l'intoxication par le plomb est certainement l'une des mieux étudiées, mais elle reste un problème de santé publique majeur dans de nombreux pays.

II.1.1- Propriétés et utilisation

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

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques du plomb et ses dérivés [22]

Dénomination	Masse atomique	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Solubilité
Plomb (Pb)	207,19	327,5	1740	Insoluble dans l'eau froide, faiblement soluble dans l'eau chaude, soluble dans l'acide nitrique et dans l'acide sulfurique à chaud, faiblement soluble dans l'alcool
Acétate de plomb	325,28	280		Très soluble dans l'eau (20 à plus de 200 g/l, selon la température)
Carbonate neutre de plomb (céroussite)	267,2		315 (décomposition)	Très peu soluble dans l'eau (1,75 mg/l) ; très soluble dans les acides
Carbonate basique de plomb (céruse)	775,2		400 (décomposition)	Très soluble dans les acides, même faibles
Chlorure de plomb	278,11	501	950	Faiblement soluble dans l'eau chaude et l'acide chlorhydrique
Nitrate de plomb	331,20		453 (décomposition)	Très soluble dans l'eau (surtout l'eau chaude), l'alcool et l'ammoniac
Oxyde jaune de plomb (litharge)	223,19	888		Très peu soluble dans l'eau ; très soluble dans l'acide acétique
Minium de plomb (oxyde rouge)	685,57	500		Insoluble dans l'eau. Soluble dans l'acide acétique et dans l'acide nitrique dilué
Sulfate de plomb (anglésite)	303,25	1170		Très peu soluble dans l'eau. Faiblement soluble dans l'acide sulfurique concentré
Sulfure de plomb (galène)	239,25	1114		Très peu soluble dans l'eau. Soluble dans les acides

Sa malléabilité, sa facilité d'extraction, un bas point de fusion ainsi que sa grande disponibilité en ont fait un métal de prédilection pour la fabrication et la production d'un nombre important de produits, allant des pigments de peintures pour céramique à la tuyauterie, jusqu'à son utilisation dans certains produits cosmétiques.

Plus récemment, le plomb a aussi été largement utilisé en tant qu'antidétonant pour les carburants automobiles. Dans les années 1960, 10 % de la production mondiale de plomb servait à la préparation d'additifs antidétonants des carburants automobiles ; cette production est devenue une application mineure du plomb, l'utilisation de ces additifs étant en voie d'abandon. Le plomb est largement utilisé pour la fabrication de batteries d'accumulateurs, c'est la principale application industrielle du plomb, elle consomme plus de 70% de la production mondiale du métal [25].

Le minium de plomb a longtemps été le matériau de choix pour protéger les pièces de fer ou de fonte de la corrosion. Ces propriétés ont ainsi permis son utilisation comme anticorrosif dans la tuyauterie d'eaux, la couverture de toits, de terrasses, de balcons, pour l'isolation contre le bruit et les vibrations, la protection de câbles, de fils d'acier ou de lignes téléphoniques. En alliage avec d'autres métaux, il permet de produire des fils et des bâtons de soudure (Pb/Sn), des caractères d'imprimerie (Pb/Sb), des bronzes à ciseler, des projectiles de munitions). La capacité qu'a le plomb d'absorber les rayonnements X et gamma trouve une application dans la production de matériels de radioprotection. Divers oxydes et sels de plomb ont été employés pour la production de peintures, d'encres, d'émaux, de matières plastiques, de colorants capillaires. Le plomb est également utilisé en verrerie, notamment pour la production de cristal [22].

II.1.2- Sources d'exposition

Le plomb est présent dans la croûte terrestre et dans tous les compartiments de la biosphère. Dans l'air, les émissions de plomb provenant de poussières volcaniques véhiculées par le vent sont reconnues d'importance mineure. Les rejets atmosphériques sont principalement anthropiques, ils proviennent d'abord des industries de première et deuxième fusion du plomb, et au niveau urbain ou routier, des rejets des véhicules à moteur. Cependant depuis les deux dernières décennies, avec la disparition de la consommation de l'essence plombée, la pollution atmosphérique par le plomb a considérablement diminué [26].

Les rejets aquatiques les plus importants proviennent de la sidérurgie. Indépendamment de cette pollution industrielle, le plomb peut être présent dans l'eau de boisson à des concentrations significatives. En effet, dans des régions soumises à des pluies acides, ou dans les massifs granitiques où l'eau est naturellement acide, l'acidité de l'eau peut augmenter au robinet s'il n'y a pas eu de neutralisation en amont, ce qui accroît son pouvoir corrosif et sa capacité à entraîner du plomb provenant des canalisations lorsqu'il s'agit d'un réseau de distribution ancien comportant des tuyaux de plomb. Dans les sols, la présence de plomb est naturelle ou résulte des retombées atmosphériques et localement des déchets industriels solides provenant de l'extraction de minerai de plomb, du recyclage des batteries électriques ou de l'affinage de plomb. Dans les sols, la détérioration de la peinture à base de plomb recouvrant des surfaces peintes constitue également une source de pollution par ce métal [26].

II.1.2.1- Exposition professionnelle

Les principales activités entraînant des expositions professionnelles au plomb (Tableau 2), comprennent la métallurgie du plomb (en particulier, les fonderies de deuxième fusion), celle du zinc, la fabrication et la récupération de batteries d'accumulateurs, le découpage au chalumeau de ferrailles peintes, le décapage thermique ou mécanique (par grattage ou par ponçage) de vieilles peintures, la production de cristal, le ciselage ou l'usinage de bronzes au plomb, l'étamage de radiateurs automobiles [27].

L'absorption des vapeurs et des fumées de plomb est essentiellement respiratoire. La pénétration des poussières du métal, de ses oxydes et de ses sels est aussi (et souvent principalement) digestive, par déglutition secondaire des particules de grosses dimensions déposées dans l'arbre respiratoire et secondairement drainées jusqu'au carrefour aérodigestif. La pénétration des poussières se fait également par ingestion (consommation de boissons et d'aliments sur le lieu de travail, contamination des mains et activité main-bouche...).

Tableau 2 : Principales activités professionnelles exposant au plomb [28]

Industrie –Artisanat	
✓ Fabrication de fils ou de bâtons de soudure	✓ Production et utilisation d'émaux
✓ Fabrication et recyclage de batteries d'accumulateurs	✓ Fabrication ou rénovation de vitraux
✓ Fabrication, application en aérosol ou usinage de pigments, peintures, vernis contenant des dérivés inorganiques du plomb	✓ Production ou usinage de matières plastiques contenant du plomb en pigment ou stabilisant
✓ Typographie et linotypie	✓ Production et utilisation de lubrifiants au plomb
✓ Fabrication de protections contre les radiations ionisantes	✓ Réparation de radiateurs automobiles
✓ Fabrication et utilisation de munitions, fréquentation d'établissements de tir sportif	✓ Fonte, ciselage ou usinage de bronzes au plomb
✓ Production de verre (en particulier, de cristal)	✓ Récupération de métaux et fonderies de plomb
	✓ Destruction, récupération ou recyclage de matériel électronique
Bâtiments et travaux publics	
✓ Pose ou dépose de canalisations ou de câbles en plomb	✓ Utilisation de films ou de plaques de plomb pour l'isolation contre le bruit, les vibrations et/ou l'humidité
✓ Démolition de bâtis anciens	✓ Découpage au chalumeau de ferrailles peintes
✓ Décapage thermique ou ponçage de vieilles peintures	✓ Pose et dépose de protecteur de câbles d'acier ou de lignes téléphoniques
✓ Pose et dépose d'ouvrages en plomb sur des toitures, terrasses ou balcons	✓ Décapage de façade polluée (ravalement)

II.1.2.2- Exposition non professionnelle

➤ *Air*

La concentration atmosphérique de plomb peut atteindre $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ au voisinage de certaines fonderie [29]. En l'absence de pollution anthropogénique, elle est comprise entre 10 et $100 \text{ ng}/\text{m}^3$ [29]. Dans l'air, le plomb est généralement lié à des particules fines, d'un diamètre aérodynamique inférieur à $1 \mu\text{m}$. Les antidétonants des carburants automobiles ont constitué la première source d'émission de plomb dans l'atmosphère, pendant la période 1960- 1980. À partir des années 1970, l'utilisation de ces additifs a commencé à diminuer dans les pays développés. Aux États-Unis, l'emploi de carburants contenant du plomb est interdit dans tous les véhicules produits après 1975. Dans l'Union européenne, la teneur en plomb des carburants a été progressivement diminuée, à partir de 1978. Les antidétonants dérivés du plomb sont interdits depuis le 1er janvier 2000. Les émissions (concentrations atmosphériques moyennes annuelles) urbaines de plomb ont diminué parallèlement à cette limitation d'emploi et avec elles, la plombémie de la population générale [22].

Les autres sources notables d'émission atmosphérique de plomb sont les industries utilisatrices (en particulier les fonderies), les incinérateurs d'ordures et les volcans. Dans certains pays (Australie, États-Unis), la large utilisation de pigments dérivés du plomb pour la peinture extérieure des bâtiments, jusqu'à un passé récent, peut être à l'origine de pollutions notables [29].

Les fumées de cigarettes contiennent également de très faibles quantités de plomb. Les poussières peuvent aussi être transférées du lieu de travail au domicile par les chaussures, les vêtements, les cheveux et les mains sales des salariés. Ces poussières peuvent être remises en suspension dans l'atmosphère par balayage (et non nettoyage humide) et contaminer ainsi les surfaces et les aliments. Ces poussières contiennent de 180 à $310 \mu\text{g}/\text{g}$ de plomb et peuvent, chez l'enfant, contribuer pour plus de 25 % à la source d'apport en plomb [26].

➤ *Eau*

La concentration de plomb dans les eaux naturelles souterraines et de surface est généralement faible, inférieure à $10 \mu\text{g}/\text{l}$ et souvent à $1 \mu\text{g}/\text{l}$. Cependant, les eaux acides ou faiblement minéralisées peuvent s'enrichir en plomb, lors de leur distribution, si le système d'adduction contient des éléments en plomb (tuyaux, soudures, robinetterie, etc.). Ce phénomène a été à l'origine de nombreux cas d'intoxication [22]. Des mesures correctives sont possibles, elles

visent à diminuer l'agressivité de l'eau [30]. Ce plomb d'origine hydrique a un impact sur la plombémie moyenne de la population.

➤ *Aliments*

Les aliments n'apportent, habituellement qu'une faible quantité de plomb, à condition qu'ils ne proviennent pas de végétaux cultivés (ou d'animaux élevés) dans une zone contaminée, qu'ils n'aient pas été préparés avec des ustensiles ou encore conservés dans des récipients contenant du plomb (étains décoratifs, céramiques artisanales, cristaux) [22]. D'après le rapport «Etude de l'Alimentation Totale française 2» (EAT 2), l'exposition moyenne de la population en France au plomb par l'alimentation est estimée à 0,20 µg/kg pc/j chez les adultes et 0,27 µg/kg pc/j chez les enfants. Au 95^e percentile, l'exposition est estimée à 0,35 µg/kg pc/j chez les adultes et à 0,57 µg/kg pc/j chez les enfants [31].

➤ *Peintures*

Les peintures anciennes peuvent contenir de 5 à 40 % de plomb. L'ingestion d'écailles (ou poussières) de peintures déposées par exemple sur dans les habitations anciennes ou en extérieur constitue une voie d'exposition au plomb, en particulier pour les enfants (qui peuvent présenter un trouble du comportement de « surconsommation » ou « syndrome pica »). Les poussières de peintures peuvent également être inhalées dans ce genre d'habitation. De plus, des travaux de rénovation mal conduits (destruction ou ravalement d'immeubles anciens, ponçage de peintures dans un logement, grattage, sablage) peuvent également constituer une source de contamination : elles peuvent contaminer massivement des locaux et des occupants. L'utilisation dans les peintures de certains dérivés inorganiques du plomb est aujourd'hui interdite [22, 26].

Le tableau 3 reprend les sources potentielles et modalités d'exposition au plomb

Tableau 3 : Sources et modalités d'exposition au plomb [28]

Source de plomb	Modalités d'exposition
Peintures ou sous couches au plomb (appliquées sur les murs et boiseriers, de moins en moins utilisées et de moins en moins plombées depuis 1949 ; minium de plomb utilisé sur les ferronneries peintes (gardes corps, par ex.) avant 1995 dégradées ou lors de travaux	Décapage ou ponçage, ingestion de poussières* contaminées par contact main-sol puis main-bouche
Eau du robinet distribuée dans des canalisations ou plomberies contenant du plomb, surtout quand l'eau présente un pH acide ou est faiblement minéralisée	Boisson ou utilisation en cuisine
Sites industriels (en activité ou non)	Pollution de l'air (si activité) • Ingestion de poussières ou de particules contaminées par contact main-sol puis main-bouche • Consommation de végétaux cultivés sur terres très polluées
Cosmétiques traditionnels (khôl, surma, kajal, tiro, etc.)	Contact main-produit puis mainbouche, contamination poussière • Maquillage des yeux
Remèdes traditionnels (ex : tisanes, onguents, soins pour plaies, pilules/gélules, médecine ayurvédique, etc.)	Ingestion
Ustensiles de cuisine, de vaisselle et récipients alimentaires en céramique artisanale ou en alliage métallique contenant du plomb ou réparé avec une soudure au plomb	Ingestion d'aliments ou de produits en contact avec céramique (faïence), cristal, étain, en particulier lorsqu'ils sont acides ou que le contact est prolongé
Tabagisme	Tabagisme actif ou passif
Gibier	Consommation habituelle de gibier
Brûlage de bois peint en chauffage	Inhalation de vapeurs et de fumées

Objets en plomb, contenant du plomb, couvert d'un émail ou d'une peinture contenant du plomb (ex : jouets, bijoux, objets domestiques (par exemple, lest de rideaux)	Port à la bouche
Activités professionnelles ou de loisirs exposantes	Exposition directe (loisirs, ferrailage) ou via contact avec des poussières contaminées (contamination par vêtements de travail et chaussures)

➤ *Concentrations ubiquitaires du plomb*

Tableau 4 : Concentrations de plomb dans l'air, l'eau et le sol [32]

Air	Pb concentration
European countries (outside industrial areas)	0.003 to 0.010 µg/m ³
European countries (proximity to industrial areas)	0.03 to 0.10 µg/m ³
Highly contaminated areas	>10 µg/m ³
Water	
Seawater	
median content in worldwide ocean waters	0.03 µg/L
in the North Pacific Ocean	0.003 µg/L
The Baltic Sea waters	0.005 - 1.33 µg/L
Black Sea Rivers	0.014 - 1.46 µg/L
for 9 European countries	0.02 - 14 µg/L
Soil	
Current levels	<10 to >70 mg/kg (median 23 mg/kg)
Vicinity of smelters, etc	up to 60,000 mg/kg
Surface soil in cont. areas	from 100 to >1,000 mg/kg

II.1.2.3- Niveaux d'exposition sûrs

En 2012, les CDC ont abaissé les niveaux préoccupants de plomb dans le sang de 100 µg/L à ≥ 50 µg/L pour les enfants âgés de 1 à 5 ans, et ce afin d'identifier les enfants et les environnements présentant des risques d'exposition au plomb, car il a été observé que même à des niveaux de plomb dans le sang précédemment acceptés, le comportement et la cognition étaient négativement affectés. Le CDC a également stipulé que les recommandations devaient être

mises à jour tous les quatre ans. Les effets du plomb sur les déficits cognitifs n'étaient pas linéaires, la perte de QI étant plus importante lorsque l'exposition est faible. L'Agence américaine de protection de l'environnement (EPA) conclut qu'il n'existe pas de limite d'exposition sûre, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de RfD (dose de référence), donc pas de dose orale maximale acceptable pour le plomb [33].

II.1.2.4- Niveaux réglementaires du plomb dans l'eau, les aliments et l'air

➤ Plomb dans l'eau

Aux États-Unis, la limite de plomb dans l'eau est fixée à 15 µg/L (ppb). À titre de comparaison, la limite pour le nickel est de 20 ppb. La limite pour le plomb est 3 fois plus élevée que celle pour le cadmium (5 ppb) ou du mercure et du thallium (2 ppb) fixée par l'EPA américaine. Au Royaume-Uni, l'inspection de l'eau potable travaille avec une norme de 10 ppb [34].

En Algérie, selon le Décret exécutif n° 11-125 du 17 Rabie Ethani 1432 correspondant au 22 mars 2011 relatif à la qualité de l'eau de consommation humaine, la limite de plomb dans l'eau de consommation est de 10µg/L [35].

➤ Plomb dans les aliments

Un panel de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) traitant des contaminants dans la chaîne alimentaire a résumé que chez les consommateurs adultes moyens, l'exposition au plomb par voie alimentaire varie de 0,36 à 1,24, jusqu'à 2,43 µg/kg de poids corporel par jour chez les gros consommateurs en Europe. L'exposition des nourrissons va de 0,21 à 0,94 µg/kg de poids corporel par jour et celle des enfants de 0,80 à 3,10 (consommateurs moyens), jusqu'à 5,51 (grands consommateurs) µg/kg de poids corporel par jour. Les produits céréaliers contribuent le plus à l'exposition au plomb alimentaire, tandis que la poussière et le sol peuvent être des sources non alimentaires importantes chez les enfants [32]. Le groupe d'experts CONTAM a conclu que la dose hebdomadaire tolérable provisoire PTWI (Provisional Tolerable Weekly Intake) actuelle de 25 µg/kg de poids corporel n'est plus appropriée car il n'existe aucune preuve d'un seuil pour les effets critiques induits par le plomb [32].

➤ Plomb dans l'air

Les concentrations de plomb dans les zones urbaines et industrielles sont de 2,5-50 mmol/m³ (contre un bruit de fond < 0,04 mmol/m³) [33]. L'institut national pour la sécurité et la santé au travail NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) considère que la limite

d'exposition recommandée pour le plomb TWA est égale à 50 µg/m³ sur 8 heures, mais prévient que certaines enquêtes suggèrent que cette limite est trop élevée [36].

II.2- Toxicocinétique du plomb

II.2.1- Absorption

II.2.1.1- Voie orale

L'absorption gastro-intestinale du plomb inorganique dépend de l'alimentation de l'individu tant sur le plan quantitatif (puisque la consommation d'aliments diminue l'absorption du plomb) que qualitatif (en raison des interactions avec d'autres éléments du régime alimentaire). Il est également bien connu que l'efficacité de l'absorption gastro-intestinale du plomb inorganique dépend de l'âge, et qu'elle est sensiblement plus élevée chez les enfants que chez les adultes [37]. L'absorption du plomb se produit principalement dans le duodénum. Le transport du plomb (ionisé ou complexé) peut impliquer un transport actif, une diffusion à travers les cellules épithéliales intestinales ou entre les cellules [32].

▪ *Facteurs influençant l'absorption du plomb inorganique*

L'ampleur et la vitesse de l'absorption gastro-intestinale du plomb inorganique sont influencées par les états physiologiques de l'individu (par exemple, l'âge, le jeûne, le statut nutritionnel en calcium et en fer, la grossesse). L'absorption du plomb peut également varier en fonction de la quantité de plomb ingérée.

- 1- L'âge : L'absorption gastro-intestinale du plomb semble être plus élevée chez les enfants que chez les adultes [38]. Chez les enfants 40 à 50 % du plomb ingéré est absorbé [39], alors que chez les adultes ce taux varie de 3 à 10 % [40].
- 2- Le jeûne : La présence de nourriture dans le tractus gastro-intestinal diminue l'absorption du plomb [41,42]. Les rapports alimentation/jeûne rapportés pour l'absorption chez les adultes vont de 0,04 à 0,2 [43,44].
- 3- La grossesse : L'absorption du plomb peut augmenter pendant la grossesse [38]. Bien qu'il n'y ait pas de preuve directe de cela chez l'homme, une augmentation de l'absorption du plomb peut contribuer, avec d'autres mécanismes (par exemple, une

mobilisation accrue du plomb dans les os), à l'augmentation de la plombémie observée au cours des derniers mois de la grossesse [45].

- 4- La dose : L'absorption du plomb chez l'homme peut être un processus limité, auquel cas, le pourcentage de plomb ingéré et absorbé peut diminuer avec l'augmentation de la dose ingérée. Les études menées jusqu'à présent ne fournissent pas de base solide permettant de discerner si l'absorption gastro-intestinale du plomb est limitée par la dose [38]. De nombreuses observations de relations non linéaires entre la concentration de plomb dans le sang et la consommation de plomb chez l'homme suggèrent un mécanisme d'absorption saturable dans la distribution du plomb [46–48].
- 5- Etat nutritionnel : L'absorption gastro-intestinale du plomb est influencée par le régime alimentaire et l'état nutritionnel. Il a été démontré que certains facteurs influencent l'absorption du plomb, tels que le calcium, le fer, les phosphates, le zinc, l'apport élevé en graisses, les protéines, diverses vitamines [37]. Une relation inverse a été historiquement observée entre l'apport en calcium et la concentration de plomb dans le sang, amenant à proposer l'existence d'une compétition pour une protéine de transport commune comme mécanisme potentiel de l'interaction plomb-sang [37].

Il a été proposé que des mécanismes de transport saturables pour le plomb puissent exister dans les membranes muqueuses et séreuses et dans la cellule épithéliale intestinale, affectant ainsi à la fois l'absorption intestinale du plomb provenant de sources alimentaires, ainsi que l'absorption sanguine à partir du système digestif. La carence en fer est la carence nutritionnelle la plus répandue dans le monde. Dans les modèles de carence en fer chez le rat, l'absorption gastro-intestinale du plomb est augmentée en raison de la liaison accrue du plomb aux protéines liant le fer. Des niveaux élevés de calcium ou de fer alimentaires sont inversement proportionnel avec la plombémie [49].

Le plomb n'étant pas un métal essentiel, le mécanisme par lequel il pénètre dans les cellules des mammifères est le mimétisme avec les éléments essentiels. Le Pb^{2+} est plus grand que le Ca^{2+} et le Fe^{2+} , mais il partage une chimie de valence similaire avec ces cations divalents ; par conséquent, les protéines transporteuses impliquées dans le déplacement des métaux divalents à travers les membranes sont capables de transporter le plomb. Il s'agit notamment du canal Ca^{2+} , du transporteur Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase, du transporteur Ca^{2+}/Na^{+} et peut-être même du transporteur de métaux divalents (DMT1) [49].

II.2.1.2- Voie respiratoire

▪ *Plomb inorganique*

Dans l'air ambiant, le plomb inorganique se trouve sous forme d'aérosols de particules qui peuvent se déposer dans les voies respiratoires lorsque ces aérosols sont inhalés. Le dépôt dans les voies respiratoires est affecté par la taille des particules inhalées, la géométrie des voies respiratoires et la vitesse du flux d'air dans ces dernières [50]. L'absorption du plomb déposé est influencée par la taille et la solubilité des particules ainsi que par la région de dépôt dans les voies respiratoires. Les particules plus grandes ($>2,5 \mu\text{m}$) se déposant dans les voies aériennes ciliées (régions naso-pharyngé et trachéo-bronchique) peuvent être transférées par transport mucociliaire dans l'œsophage et avalées. Les particules plus petites ($<1 \mu\text{m}$), qui se déposent dans la région alvéolaire, peuvent être absorbées après dissolution extracellulaire ou ingestion par des cellules phagocytaires [38]. Environ 95% du plomb inorganique submicronique inhalé est absorbé [17], tandis que les particules plus grandes qui sont avalées dans le mucus ont la même absorption que le plomb ingéré [49].

▪ *Plomb organique*

Après une exposition unique aux vapeurs de plomb tétraéthyle radioactif (^{203}Pb) (environ 1 mg/m^3 respiré à travers un embout buccal pendant 1 à 2 minutes) chez quatre sujets masculins, 37 % du ^{203}Pb inhalé s'est initialement déposé dans les voies respiratoires, dont environ 20 % a été exhalé dans les 48 heures suivantes. Une heure après l'exposition, environ 50 % de la charge de ^{203}Pb était associée au foie, 5 % aux reins et la charge restante était largement distribuée dans tout le corps (déterminée par comptage gamma externe), ce qui suggère une absorption presque complète du plomb qui n'a pas été exhalé. Dans une expérience similaire menée avec le plomb tétraméthyle radioactif (^{203}Pb), 51% de la dose de ^{203}Pb inhalée était initialement déposée dans les voies respiratoires, dont environ 40% était exhalée en 48 heures. La distribution du ^{203}Pb une heure après l'exposition était similaire à celle observée après une exposition au plomb tétraéthyle [38].

II.2.1.3- Voie cutanée

L'absorption cutanée des composés inorganiques du plomb est généralement considérée comme étant beaucoup moins importante que l'absorption par inhalation ou par voie orale. Peu d'études ont fourni des estimations de cette absorption chez l'homme, et l'importance quantitative de la voie cutanée en tant que contributeur à la charge corporelle en plomb chez l'homme reste

incertaine. Chez des ouvriers travaillant sur des batteries au plomb, ce dernier a été détecté (avant le travail et après nettoyage de la surface de la peau) dans les couches supérieures du stratum corneum, ce qui suggère une adhérence et/ou une possible pénétration cutanée du plomb [51]. Après l'application cutanée à huit volontaires masculins pendant 12 heures de préparations cosmétiques contenant de l'acétate de plomb marqué au ^{203}Pb l'absorption était $\leq 0,3\%$, les auteurs prévoyaient qu'elle serait de $0,06\%$ lors de l'utilisation normale de ces préparations [52].

La preuve de la perméabilité cutanée plus élevée des composés organiques du plomb par rapport aux sels inorganiques a été apportée par plusieurs études *in vitro* et *in vivo* [53].

II.2.2- Distribution

II.2.2.1- Dans le sang

Dans le sang, 99% du plomb se trouve dans les érythrocytes [33]. Le plomb pénètre à l'intérieur des érythrocytes par de multiples mécanismes, l'entrée dans les globules rouges de plus de 90% du plomb dépend des échangeurs d'anions bicarbonate [54]. Les 10% restants peuvent passer par les canaux Ca^{2+} . Il a été démontré que le plomb est activement transporté hors des globules rouges par transport actif via la Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase. À l'intérieur des globules rouges, l'enzyme acide δ -aminolévulinique déshydratase (ALAD) est le principal site de liaison du plomb. La liaison du plomb à l'ALAD est saturable, avec une constante de dissociation d'environ $1,5\ \mu\text{g/L}$, en outre, l'ALAD avec la plus forte affinité pour le plomb, fixe jusqu'à 85% du plomb total dans l'érythrocyte à des niveaux de plombémie inférieurs à $400\ \mu\text{g/L}$ [55]. Dans le globule rouge, 12 à 26% du plomb se lie à l'enzyme pyrimidine 5'-nucléotidase de type 1, liée au magnésium. Le plomb se lie à une position où réside normalement une molécule d'eau liée au magnésium [33].

Si les globules rouges fixent la majorité du plomb dans le sang, il a été observé que les protéines plasmatiques fixent également le plomb. Le plomb peut se lier faiblement à l'albumine sérique, se complexer aux acides aminés et aux acides carboxyliques, se lier étroitement aux métalloprotéines circulantes ou exister sous forme de plomb ionisé libre (Pb^{2+}) qui représente la fraction la moins abondante. Le plomb dans le sérum qui n'est pas lié à l'albumine se complexe avec les groupes sulfhydryles des protéines (par exemple, la cystéine) ou les petites molécules (glutathion (GSH) ou citrate) [56]. La demi-vie d'excrétion du plomb dans le sang, chez l'homme adulte, est d'environ 30 jours [38].

II.2.2.2- Dans les tissus mous

Le plomb pénètre dans les tissus mous à partir du sang/sérum. Les mécanismes par lesquels le plomb transite entre le sang et les tissus mous n'ont pas été entièrement caractérisés. Mais des études sur l'intestin grêle des mammifères suggèrent que le plomb peut interagir à ce niveau avec les mécanismes de transport du calcium et du fer [57].

Il a été démontré que le plomb pénètre dans les cellules par les canaux Ca^{2+} voltage dépendant de type L dans les cellules médullaires surrénales bovines [58] et par les canaux Ca^{2+} dans les cellules hypophysaires GH3, gliales C3, et les cellules embryonnaires rénales humaines [59].

Plusieurs études ont comparé les concentrations de plomb dans les tissus mous dans des échantillons autopsiques. Ces études ont été menées dans les années 1960 et 1970, malgré des tendances à la baisse des niveaux de plomb dans les tissus mous, ces études d'autopsie fournissent une base pour décrire la distribution relative du plomb dans les tissus mous chez les adultes et les enfants [38]. Plusieurs études ont rapporté la distribution relative du plomb dans les tissus mous, exprimée en rapports de concentration tissu/foie, de la façon suivante :

- ✓ foie = 1,0 (environ 1 $\mu\text{g/g}$ de poids humide) ;
- ✓ cortex des reins = 0. 8 ;
- ✓ médullaire rénale = 0,5 ;
- ✓ pancréas = 0,4 ;
- ✓ ovaire = 0,4 ;
- ✓ rate = 0,3 ;
- ✓ prostate = 0,2 ;
- ✓ glande surrénale, = 0,2 ;
- ✓ cerveau = 0,1 ;
- ✓ graisse = 0,1 ;
- ✓ testicule = 0,08 ;
- ✓ cœur = 0,07 ;
- ✓ muscle squelettique = 0,05 [60, 61].

II.2.2.3- Dans le tissu osseux

Chez l'homme adulte, environ 94 % de la charge corporelle totale de plomb se trouve dans les os. En revanche, le plomb osseux représente 73 % de la charge corporelle chez les enfants [38]. Les concentrations de plomb dans les os augmentent avec l'âge tout au long de la vie, ce qui

indique un renouvellement relativement lent du plomb dans les os des adultes. Cette réserve importante de plomb peut servir à maintenir les niveaux de plombémie longtemps après l'arrêt de l'exposition [38].

Le plomb forme des complexes très stables avec le phosphate et peut remplacer le calcium dans les sels de phosphate de calcium qui constitue la matrice cristalline primaire de l'os (le plomb est incorporé dans l'hydroxyapatite avec une très grande stabilité). En conséquence, des dépôts de plomb se forment dans les os pendant la croissance et le remodelage osseux (le plomb tend à être plus concentré à la surface des os, où la croissance et le remodelage sont les plus actifs) et sont libérés dans le sang pendant le processus de résorption osseuse [37]. Le plomb n'est pas distribué uniformément dans l'os ; il s'accumule dans les régions qui sont le siège d'une calcification plus active au moment de l'exposition. Pendant la petite enfance et l'enfance, la calcification osseuse est plus active dans l'os trabéculaire, alors qu'à l'âge adulte, la calcification se produit aux sites de remodelage de l'os cortical et trabéculaire. L'accumulation de plomb se produit donc principalement dans l'os trabéculaire pendant l'enfance, puis dans l'os cortical et trabéculaire à l'âge adulte [62]. Dans certains os (par exemple, le fémur moyen et l'os pelvien), l'augmentation de la teneur en plomb atteint un plateau à l'âge moyen et diminue ensuite avec l'âge [63], ce qui est expliqué par une diminution des taux de renouvellement du tissu osseux en fonction de l'âge. Le plomb stocké dans l'os est lentement relargué par diffusion (échange hétéro-ionique) et résorption [64].

L'association de l'absorption et de la libération du plomb par l'os avec les processus physiologiques normaux de formation et de résorption osseuses indique que la biocinétique du plomb est sensible à ces processus. Les états physiologiques (par exemple, la grossesse, l'allaitement, la ménopause, l'âge avancé) ou les états pathologiques (par exemple, ostéoporose, fractures osseuses, , carence en calcium, hyperthyroïdie et maladies rénales) sont associés à une résorption osseuse accrue auront tendance à favoriser la libération du plomb stocké, ce qui, peut contribuer à une augmentation de la concentration du plomb dans le sang [49, 65]. La résorption osseuse pendant la grossesse peut être réduite par une supplémentation en calcium [66].

La figure 4 montre un schéma de la distribution du plomb chez l'homme

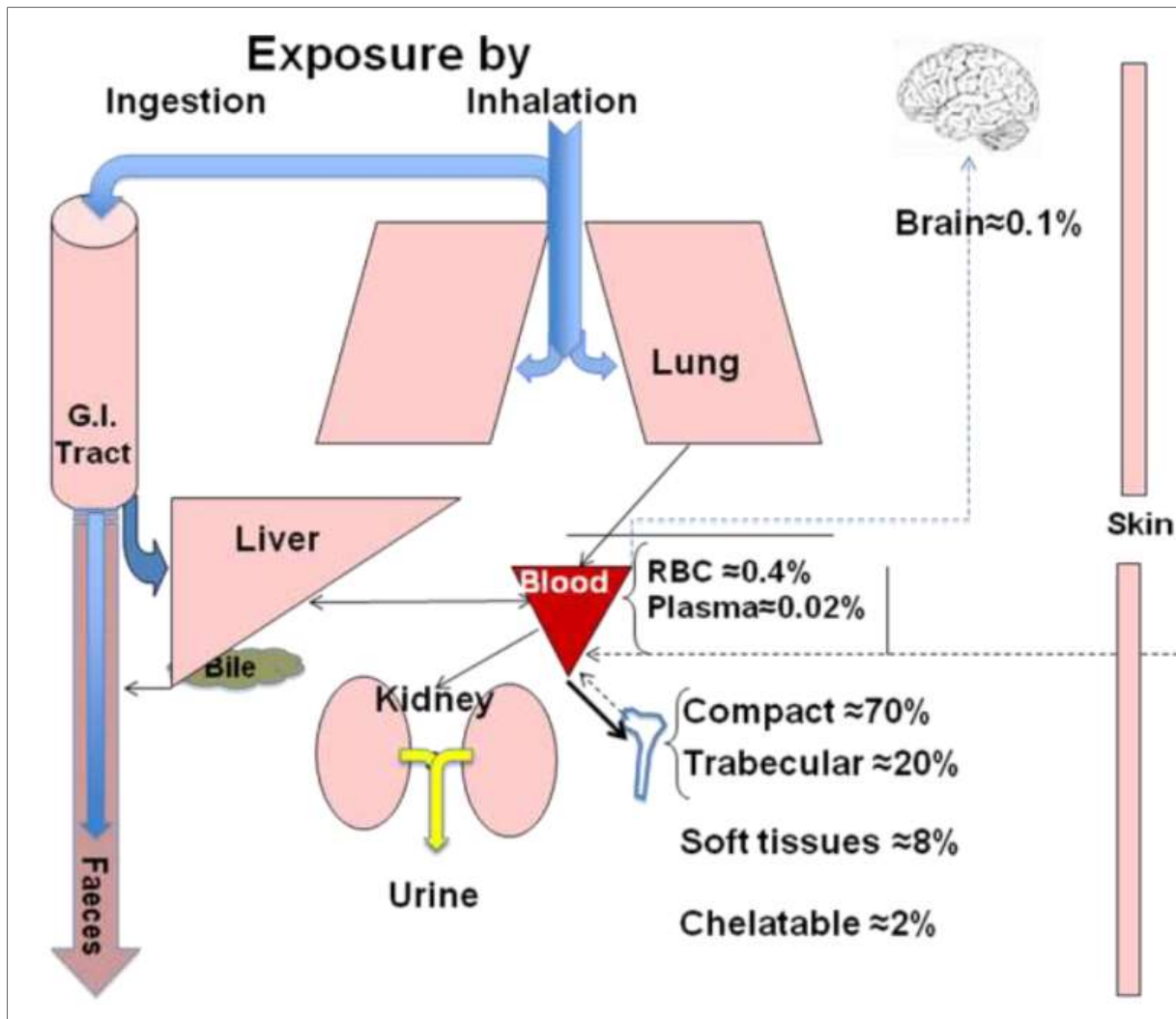


Figure 4 : Distribution du plomb chez l'homme [32]

II.2.2.4- Transfert mère-fœtus-nourrisson

Le rapport de concentration de plomb dans le sang maternel et fœtal, indiqué à partir des mesures de plomb dans le sang du cordon, est d'environ 0,9 [67–69]. Environ 80 % du plomb présent dans le sang du cordon fœtal semble provenir des réserves osseuses maternelles. [70]

Le plomb maternel peut également être transféré au nourrisson pendant l'allaitement. De nombreuses études ont rapporté des concentrations de plomb dans le sang et le lait maternel. En général, ces études indiquent que les rapports de concentration sont $<0,1$, bien que des valeurs de 0,9 aient été rapportées [71, 72].

II.2.3- Métabolisme

Pour le plomb inorganique, le métabolisme consiste en la formation de complexes avec une variété de ligands protéiques et non protéiques [38].

Les composés alkylés du plomb sont activement métabolisés dans le foie par une désalkylation oxydative catalysée par la cytochrome P-450. Relativement peu d'études portant sur le métabolisme des composés alkylés du plomb chez l'homme ont été rapportées [38]. Des études de bio monitoring de travailleurs exposés au plomb tétraéthyle ont montré que le plomb tétraéthyle est excrété dans l'urine sous forme de plomb diéthyle, de plomb éthyle et de plomb inorganique [73, 74].

II.2.4- Elimination

L'excrétion du plomb se fait principalement par les reins dans l'urine ainsi que dans les fèces. Les mécanismes moléculaires de cette excrétion ne sont pas bien caractérisés. Dans une étude antérieure, la clairance plasmatique rénale a été estimée à 20-30 ml/minute chez un sujet adulte auquel on avait injecté un traceur au chlorure de plomb ^{203}Pb [38, 49].

La mesure de la clairance rénale du plomb ultra filtrable dans le plasma indique que, chez le chien et l'homme, le plomb subit une filtration glomérulaire et une réabsorption tubulaire nette (75–77). Il est intéressant de noter que la clairance rénale du plomb sanguin augmente lorsque la plombémie dépasse 250 $\mu\text{g/L}$. [78] Cela peut être dû à diverses raisons, notamment la formation de complexes « Pb- protéines » de faible poids moléculaire ayant un de taux de filtration glomérulaire plus élevé, une réabsorption tubulaire saturable, ou peut-être une néphrotoxicité induite par le plomb [38, 49].

Les mécanismes de sécrétion et d'absorption du plomb dans le rein n'ont pas été caractérisés. Des études menées sur des préparations d'intestin grêle de mammifères confirment l'existence de voies saturables et non saturables de transfert du plomb et suggèrent que le plomb peut interagir avec les mécanismes de transport du calcium et du fer. Bien que ces observations puissent être appliquées au rein, les preuves empiriques de mécanismes de transport spécifiques dans le tubule rénal font défaut [38].

L'excrétion du plomb dans les fèces est moins bien caractérisée. Le plomb peut pénétrer dans les fèces soit par sécrétion dans la bile, le liquide gastrique ou la salive [79].

La forme du plomb détermine sa voie d'excrétion. Le plomb inorganique est principalement éliminé par les reins. Les composés organiques du plomb sont métabolisés dans le foie et excrétés principalement dans les fèces sous forme de complexe biliaire [49].

La figure 05 représente un modèle pharmacocinétiques / pharmacodynamiques: « Le modèle de Leggett » qui est un modèle pharmacocinétique multicompartimental classique d'absorption et d'élimination du plomb chez les enfants et les adultes, qui simule la cinétique du plomb de la naissance à l'âge adulte [80]. La figure montre une représentation conceptualisée du modèle, y compris le mouvement du plomb depuis les milieux d'exposition (c.-à-d. l'absorption par inhalation ou ingestion) vers les poumons et le tractus gastro-intestinal, suivi des échanges subséquents entre le plasma sanguin diffusible, les tissus mous, les compartiments osseux et l'excrétion par le foie, les reins et la sueur.

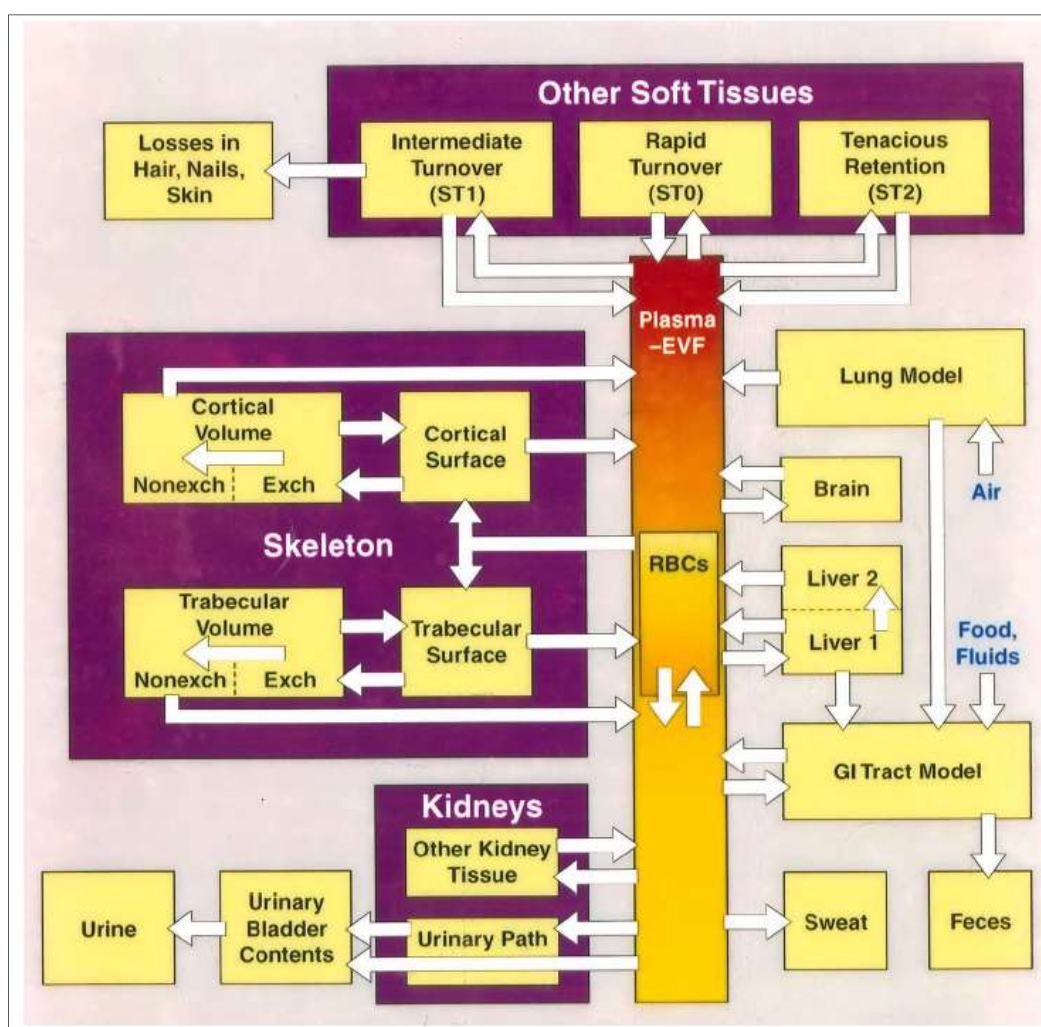


Figure 5 : Structure du modèle de Leggett [80]

II.3-Mécanisme d'action toxique du plomb

II.3.1- Chimie et biochimie du plomb

Les métaux présentant une toxicité importante, à savoir le cadmium (Cd), le mercure (Hg), le thallium (Tl) et le plomb (Pb), sont regroupés dans une même zone du tableau périodique des éléments (figure 6). L'élément nutritionnellement essentiel le plus proche est le zinc (Zn), dans le même d-groupe que le Cd et le Hg.

		group						
		11	12	13	14	15	16	17
				B	C	N	O	F
				Al	Si	P	S	Cl
d-group		Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br
		Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I
		Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At
								p-group

Figure 6 : Métaux toxiques dans le tableau périodique des éléments [33]

Une propriété chimique que les éléments à forte toxicité partagent, c'est leur thiophilie, c'est-à-dire une forte affinité pour les atomes donneurs de soufre des ligands. Les constantes de solubilité ($-\log K$) de leurs sulfides sont ; $\text{CdS}=27$; $\text{HgS}=52$; $\text{Tl}_2\text{S}=22$; $\text{PbS}=28-29$, alors que celle du ZnS est égale à 25. Lorsque l'on compare les affinités du cadmium et du plomb pour les donneurs de ligands par rapport à celles du zinc et des métaux de transition dans la série de Irving-Williams, l'ordre est le suivant : $\text{Cd} < \text{Pb} < \text{Zn}$ pour les environnements de coordination de l'azote, $\text{Cd} < \text{Zn} < \text{Pb}$ pour les environnements de coordination de l'oxygène et $\text{Zn} < \text{Cd} < \text{Pb}$ pour les environnements de coordination du soufre. Par conséquent, parmi les trois métaux, le plomb est le métal préféré dans les environnements de coordination de l'oxygène et du soufre. Cette caractéristique est importante pour comprendre les interactions du plomb avec les sites des protéines : sites du calcium riches en oxygène et sites du zinc riches en soufre [33].

Parmi les trois états de valence du plomb (0 : plomb élémentaire, II et IV), l'état de valence II est le plus pertinent en biologie. En biologie, le plomb II (ion plombé Pb^{2+}) ne participe pas directement aux réactions d'oxydoréduction. Par conséquent, le mécanisme par lequel le plomb cause la peroxydation des lipides et la formation d'espèces réactives dans les cellules doit être un mécanisme indirect, soit médié par la liaison du plomb aux molécules biologiques, soit par l'activation d'un processus produisant des espèces réactives, ou encore par l'inhibition d'enzymes redox qui neutralisent normalement les espèces réactives [33]. Les informations sur la chimie de coordination du plomb en solution sont plutôt rares. C'est encore plus vrai en ce qui concerne sa complexation dans les fluides biologiques et dans les cellules.

II.3.2- Action cellulaire et moléculaire

II.3.2.1- Action sur les protéines de liaison et distribution subcellulaire du plomb

Si chez les mammifères le plomb cible de nombreux systèmes organiques, nombre de ses effets toxiques partagent des mécanismes d'action communs. Une fois dans la cellule, le plomb emprunte plusieurs voies : (figure 7).

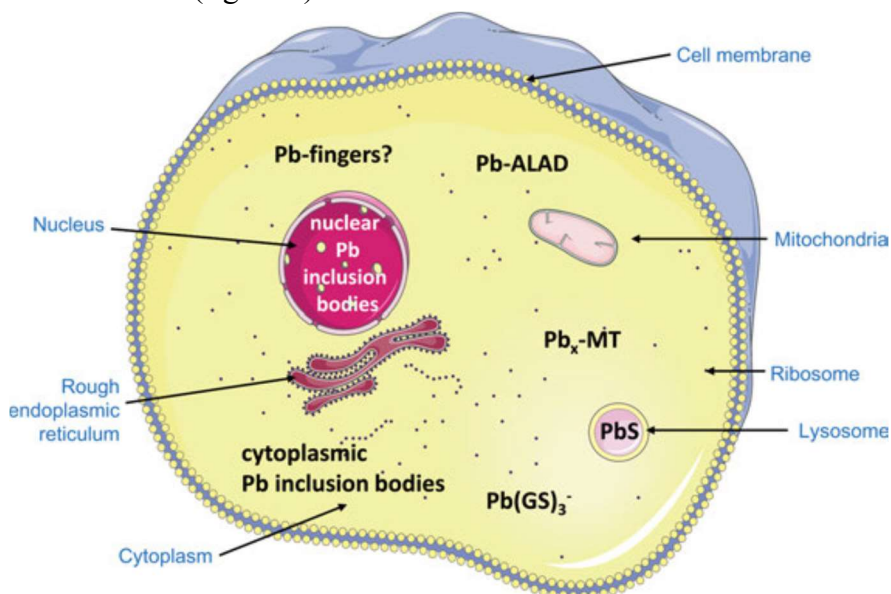


Figure 7 : Devenir du plomb dans la cellule [33]

- *Liaison au glutathion*

Dans les cellules, le glutathion (GSH) et les protéines riches en thiols peuvent agir comme un "système tampon" naturel pour le plomb in vivo. Le GSH, dont la concentration est supérieure à 1mM dans la plupart des cellules de mammifères, est capable de lier les ions métalliques toxiques, assurant ainsi une certaine protection contre leurs effets toxiques [81]. On pense

qu'une partie du plomb est liée au glutathion avec formation des complexes : $Pb(GS)_2$ et $Pb(GS)_3^-$.

- *Inclusion nucléaire*

Le plomb et le bismuth se déposent dans des corps d'inclusion nucléaires. Des corps d'inclusion nucléaires et cytoplasmiques peuvent être détectés dans de nombreuses cellules après une exposition au plomb (exp, cellules tubulaires rénales). Une piste récemment étudiée sur la manière dont le bismuth se dépose sous forme de sulfure insoluble s'applique probablement au dépôt de plomb. Cette voie implique le transport du complexe Métal-GSH via les multidrug resistance-associated proteins (MRP) dans les lysosomes, où le complexe sulfure-métal est formé, suivi d'une translocation vers le noyau sous forme de corps d'inclusion. Le système de transport ATP-dépendant MRP exporte également le complexe Métal-GSH hors des cellules [82]. La métallothionéine (MT) participe à la formation des corps d'inclusion car les souris présentant un double knock-out pour MT-1 et MT-2 sont hypersensibles à la toxicité du plomb et à la carcinogenèse rénale [83].

- *Liaison à la métallothionéine*

Des études ont démontré qu'un certain nombre de protéines de faible poids moléculaire, y compris la métallothionéine, se lient (par des résidus thiol) au Pb, formant des corps d'inclusion dans le rein, le foie, le poumon et les cellules gliales [84]. Dans le cas de la métallothionéine, l'effet de la liaison est de séquestrer le Pb, protégeant ainsi les cellules et les tissus exposés. La preuve la plus solide de l'effet protecteur de la métallothionéine provient d'études sur des souris sans métallothionéine, qui après exposition au plomb présentent une néphrotoxicité plus grave, ainsi qu'une incidence accrue de lésions néoplasiques et non néoplasiques dans les testicules, la vessie et les reins, par rapport aux souris de type sauvage. Cette constatation est étayée par l'observation que des niveaux de Pb plus élevés dans le sang, ainsi que des effets induits par le Pb plus prononcés sur la pression artérielle systolique et la fonction rénale, ont été observés chez les travailleurs exposés présentant une mutation de la métallothionéine (par rapport à ceux présentant un génotype de métallothionéine normal) [85].

II.3.2.2.- Action sur les protéines à zinc

Pour certaines zinc protéines, l'affinité pour le plomb est plus élevée que celle pour l'ion métallique zinc. Ceci est d'autant plus vrai pour l'enzyme ALAD, qui fixe le plomb plus

fortement que le zinc en le surpassant d'un facteur de 500:1 [33]. Pour rappel l'ALAD possède un seul site catalytique ZnS_3 (S = donneur de soufre de la cystéine) avec une liaison hémidirectionnelle des ligands [86].

Pour les finger zinc protein seul le ZnS_4 préfère le plomb au zinc par un facteur de 43, cependant il n'existe pas de données *in vivo* confirmant cette donnée. On pense que les effets fonctionnels sur ces protéines sont liés au fait que le plomb ne fournit pas de sites correctement repliés. En d'autres termes, la formation de doigts de plomb au lieu de doigts de zinc donne lieu à des doigts brisés [33]. Des études ont par ailleurs montré que le plomb inhibe *in vitro* les facteurs de transcription Cys_2/His_2 zinc finger TFIIIA et Sp1 par compétition pour les sites de liaison au zinc [49].

II.3.2.3- Action sur les protéines à calcium

Le plomb mime l'action du calcium et du fer dans plusieurs systèmes, ce qui peut perturber des processus homéostatiques finement régulés. La famille des protéines kinases C (PKC) est composée d'enzymes dépendantes du diacylglycérol et/ou du calcium, responsables de la signalisation par le biais de divers récepteurs. Les PKC dépendantes du calcium possèdent un domaine spécifique « C2 » qui lie également le plomb (l'effet du plomb serait dû à sa liaison avec ce domaine C2). En se liant au plomb, les PKC dépendantes du calcium peuvent être activées ou inactivées en fonction de l'exposition. De faibles concentrations de plomb entraînent l'activation de la PKC, tandis que de fortes concentrations s'opposent au calcium et se fixent sur un site différent de l'enzyme, entraînant son inhibition [49].

La capacité du plomb a interféré avec des fonctions biologiques Zn^{2+} et Ca^{2+} dépendante entraînant la perturbation de la transmission synaptique, est de plus en plus suggérée pour expliquer la neurotoxicité associée à l'exposition aux métaux non essentiels (exp le Pb^{2+}). Cependant, le mécanisme moléculaire derrière cette toxicité du Pb^{2+} reste un sujet de débat. Il existe de nombreuses protéines neuronales liant le Ca^{2+} pouvant être la cible du Pb^{2+} , telles que la calmoduline (CaM), la synaptotagmine, le capteur neuronal de calcium-1 (NCS-1), le récepteur de N-méthyl-D-aspartate (NMDAR) et la famille C des récepteurs couplés aux protéines G (cGPCR) (fig.8). Des études statistiques et biophysiques de la liaison du Pb^{2+} tentent d'expliquer le mécanisme moléculaire derrière la toxicité du Pb^{2+} . Les données suggèrent trois modes potentiels d'activité du Pb^{2+} liés à la toxicité moléculaire et/ou neurale :

- (i) le Pb^{2+} peut occuper les sites de liaison au Ca^{2+} , inhibant l'activité de la protéine par modulation structurelle,

- (ii) le Pb^{2+} peut imiter le Ca^{2+} dans les sites de liaison, activant faussement la protéine et perturbant les activités en aval,
- (iii) le Pb^{2+} peut se lier en dehors des sites de liaison au Ca^{2+} , entraînant la modulation allostérique de l'activité de la protéine.

En outre, les données suggèrent que même de faibles concentrations de Pb^{2+} peuvent interférer en de multiples points des voies de signalisation neuronale du Ca^{2+} et provoquer une neurotoxicité [87]. Il a été démontré que des concentrations picomolaires de plomb activent la protéine kinase C (PKC) du cerveau après fixation sur leur domaine C2. Cette enzyme régulatrice est donc sensible à des faibles niveaux de plomb attendus en cas d'exposition environnementale [88].

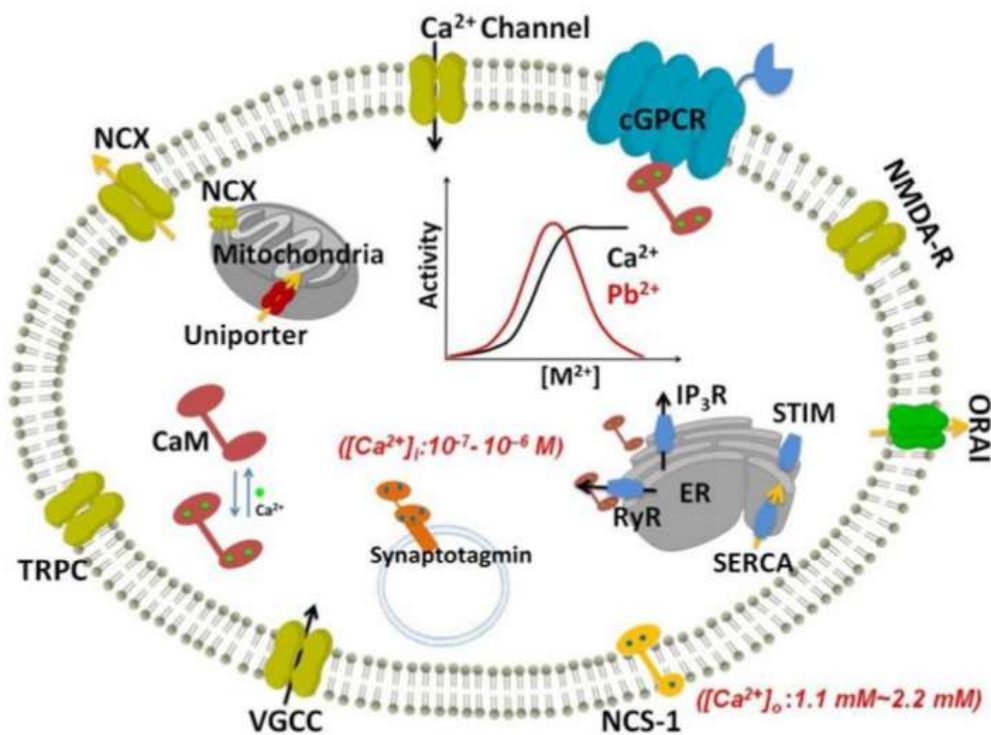


Figure 8 : Protéines ciblées par le Pb^{2+} impliquées dans la neurotoxicité et l'homéostasie du calcium [87]

II.3.3- Stress oxydatif

Le plomb est un puissant inducteur de stress oxydatif, qui entraîne des dommages aux lipides et à l'ADN (figure. 9). Le plomb diminue l'activité de plusieurs enzymes antioxydantes, créant ainsi un environnement oxydant. L'inhibition de la Cu/Zn-superoxyde dismutase (SOD), de la MnSOD et de la glutathion peroxydase (GPx) 1 et GPx4 après une exposition au plomb est

principalement due au fait que le plomb se substitue aux métaux divalents contenus dans les enzymes. Le plomb diminue également le thiol réactif le plus abondant dans les cellules, le glutathion, ce qui entraîne une augmentation de la charge oxydante. Enfin, le plomb altère gravement la fonction mitochondriale. Il pénètre dans les mitochondries en utilisant l'uniporteur Ca^{2+} . La perturbation de la régulation du Ca^{2+} peut induire la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), la perte du potentiel de la membrane mitochondriale et le déclenchement de l'apoptose. Le plomb diminue également les niveaux d'ATP cellulaire en inhibant l'activité de la Na^+/K^+ ATPase [89].

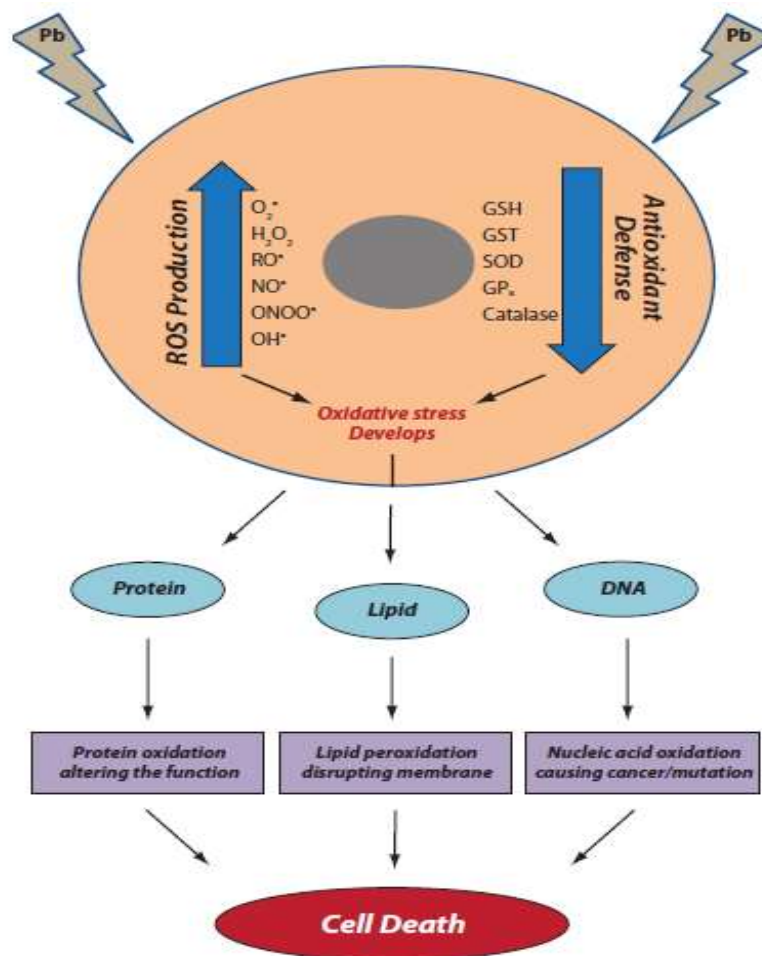


Figure 9 : Mécanisme et cibles possibles du stress oxydatif induit par le plomb [89]

II.3.4- Action sur l'homéostasie ionique

Le plomb exerce un grand nombre de ses effets néfastes en perturbant l'homéostasie ionique. Cette perturbation se produit lorsque le plomb déplace d'autres ions métalliques tels que le fer, le calcium, le zinc, le magnésium, le sélénium et le manganèse, interférant avec les processus

biologiques critiques médiés par les ions eux-mêmes ou par les enzymes et les protéines qui nécessitent ces ions. Parmi ces processus biologiques, citons : l'homéostasie du calcium, le transport des ions à travers les membranes cellulaires, l'énergie cellulaire et le fonctionnement de nombreuses protéines impliquées dans la signalisation cellulaire, la croissance et la différenciation, l'expression génétique, le métabolisme énergétique et les voies de biosynthèse [90].

Homéostasie du calcium : De nombreux effets néfastes du Pb peuvent être attribués à sa capacité à déplacer le calcium, entraînant des perturbations de nombreuses fonctions cellulaires dépendantes du calcium, y compris le métabolisme énergétique, l'apoptose, la motilité cellulaire, la transduction du signal et la régulation hormonale. En outre, il a été démontré que la migration intracellulaire du Pb dans plusieurs lignées cellulaires (HEK293, HeLa et PC12) se produit via les canaux calciques ; une perméation plus élevée du Pb est corrélée à des concentrations de calcium plus faibles, ce qui suggère que le Pb est entré en compétition avec le calcium pour les sites de liaison des canaux [90].

Transport des ions : Il a été démontré que le Pb perturbe le transport des cations essentiels à travers la membrane cellulaire en diminuant l'activité des ATPases (y compris les Na^+/K^+ , Ca^{2+} , et Mg^{2+} -ATPases). Dans plusieurs études épidémiologiques humaines, les niveaux de Pb dans le sang ou les cheveux étaient inversement corrélés aux activités des ATPase dans les érythrocytes. Outre ces enzymes, l'action du plomb sur le transport ionique comprend aussi l'inhibition compétitive des canaux calciques voltage-dépendants. L'inhibition du transport du calcium par les canaux voltage-dépendants peut perturber la libération des neurotransmetteurs, cette perturbation a, en fait, été démontrée avec l'exposition in vitro à de faibles niveaux en Pb. En plus d'inhiber la libération des neurotransmetteurs, le Pb peut imiter le calcium, augmentant ainsi leur libération dans certaines circonstances. Le Pb perturbe également l'activité des canaux potassiques calcium dépendants, comme le montrent les modifications de l'activation des canaux potassiques dans les érythrocytes exposés au Pb. La nature de l'effet sur les canaux potassiques est dose-dépendante ; à de faibles concentrations de Pb (<10 μM), les canaux potassiques sont activés, tandis qu'une inhibition de ces canaux est observée à des concentrations plus élevées de Pb. Comme pour les canaux calciques, les altérations de l'activité des canaux potassiques peuvent également perturber la libération des neurotransmetteurs [84].

Métabolisme énergétique cellulaire : Des études chez les rats exposés au Pb par l'alimentation ou l'eau de boisson, ont montré les effets suivants sur le métabolisme énergétique [90] :

- Altération des mitochondries des tubules rénaux et de l'épididyme.
- Ouverture du pore transmembranaire mitochondrial, initiant la cascade apoptotique des caspases.
- Diminution des niveaux d'ATP et/ou de la charge énergétique des adénylates (AEC) (ainsi qu'une augmentation des niveaux d'ADP, d'AMP et/ou d'adénosine).
- Inhibition de l'utilisation couplée et non couplée de l'oxygène respiratoire dans les mitochondries.
- On a proposé que le Pb se comporte comme un découpleur chimique classique de la respiration, abolissant le gradient de protons nécessaire à la phosphorylation oxydative.

Le plomb peut affecter l'énergie cellulaire en perturbant la voie de la glycolyse. Une diminution de la glycolyse a été observée dans les ostéoblastes et les érythrocytes exposés au Pb in vitro [84].

Altération de la fonction des protéines : Le Pb altère les fonctions de nombreuses protéines, avec des effets concomitants sur la signalisation, la croissance et la différenciation, l'expression génétique, le métabolisme énergétique et les voies de biosynthèse. Les mécanismes par lesquels le Pb altère l'activité des protéines consistent à déplacer les cofacteurs métalliques ou à se lier aux groupes sulfhydryles [84].

Le tableau 5 présente un aperçu des protéines connues pour être altérées par le Pb, ainsi que leurs fonctions et de brefs résumés des altérations induites par le Pb. Comme le suggère le tableau 5, les altérations des protéines induites par le Pb peuvent jouer un rôle dans ses effets néfastes sur les systèmes neurologique, hématologique, cardiovasculaire et squelettique.

Tableau 5 : Effets du plomb sur les fonctions de diverses protéines [90]

Protéine	Fonctions	Effets du Pb
Calcium-dépendantes protéines		
Protéines de liaison du Calcium (CABPs I and II)	Régulation de la signalisation calcique, notamment dans les cellules neuronales	Déplacement du calcium montré in vitro
Canal K⁺ dépendant du Ca²⁺	Transport des ions ; l'activation des canaux régule l'excitation des neurones et la libération des neurotransmetteurs.	Activation ou inhibition du canal : favorise l'efflux de K ⁺ à partir des vésicules des globules rouges. Induit l'activation du canal K ⁺ dans les érythrocytes à de faibles concentrations et inhibe l'activité à des concentrations élevées.
Calmoduline	Signalisation cellulaire, y compris l'intégrité structurale, l'expression génétique et le maintien du potentiel membranaire.	Amplifie l'activité de la calmoduline : active les activités phosphodiesterase dépendante de la calmoduline et phosphodiesterase de nucléotide cyclique. Stimule la phosphorylation de la membrane cérébrale, et augmente la liaison de la calmoduline aux membranes cérébrales.
Pore transmembranaire mitochondrial (MTMP)	Déclenche la cascade d'apoptose mitochondriale lorsqu'il est ouvert.	Ouvre le MTMP, déclenchant l'apoptose : le Pb augmente les indicateurs apoptotiques régulés par la mitochondrie (cytochrome c, caspases) dans les cellules de la tige de la rétine du rat et les cellules ovales hépatiques in vitro.
NAD(P)H oxydase	Méiateur inflammatoire ; déclenche la réaction oxydative (via la production de superoxyde) en réponse à une infection.	Augmentation de l'activité, entraînant la production de ROS
Osteocalcine	Résorption osseuse, différenciation des ostéoclastes et croissance osseuse	Modification de la liaison de l'ostéocalcine à l'hydroxyapatite
Proteine kinase C (PKC)	Signalisation cellulaire, notamment la croissance et la différenciation	Augmente ou diminue l'activité
Protéines héméniques		
Catalase	Antioxydant ; piègeur de peroxyde d'hydrogène.	Augmente ou diminue l'activité
Guanylate cyclase	Catalyse la synthèse du GMPc, qui stimule la vasorelaxation dans les tissus vasculaires.	Altère la production de GMPc

Hémoglobine	Transport de l'oxygène	Altère la production d'hème nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine.
Protéines dépendant du magnésium		
Adénine et hypoxanthine/guanine phosphoribosyltransférases	Recyclage des nucléotides	Inhibe l'activité
NAD synthétase (Mg)	Biosynthèse des nucléotides	Diminue l'activité
Pyrimidine 5'-nucleotidase	Déphosphoryle les nucléotides pyrimidines dans les érythrocytes, préservant les nucléotides purines (par exemple, ATP, ADP) nécessaires à l'énergie.	Modifie la conformation de la protéine et le positionnement des acides aminés sur le site actif, éventuellement en occupant le site actif. L'accumulation de nucléotides pyrimidiques dans les érythrocytes est observée dans l'empoisonnement au plomb.
Protéines dépendantes du zinc		
δ-ALA (δ-ALAD ou porphobilinogène synthase)	Biosynthèse de l'hème (convertit le δ-ALA en porphobilinogène)	empêche la biosynthèse de l'hème et conduit à l'accumulation de δ-ALA. - Il a été démontré que le δ-ALAD est la principale cible de liaison du Pb dans les érythrocytes.
Protéines GATA à doigt de zinc (GATA zinc finger proteins)	Activation/suppression de la transcription de l'ADN	Diminution de la capacité des protéines GATA à se lier à l'ADN et à réguler la transcription.
Protéines modifiées par l'interaction du plomb avec d'autres cations ou groupes sulfhydryles		
ATPases (Ca²⁺, Mg²⁺, & Na⁺/K⁺)	Transport des ions	Diminution de l'activité
cGMP phosphodiesterase (Zn, Mg)	Hydrolyse du GMPc	Inhibition de l'activité
Ferrochelatase (Fe)	Biosynthèse de l'hème ; incorpore le Fe ²⁺ dans la protoporphyrine IX pour former l'hème	Inhibe l'insertion du Fe ²⁺ dans l'anneau de protoporphyrine, entraînant la substitution par le Zn

		-Les niveaux de Zn-protoporphyrine sont en corrélation avec les niveaux de Pb dans le sang chez les humains.
Glutathione peroxidase & glutathione S-transferase (Se)	Antioxydants	Réduit l'absorption du Se et épuise le GSH cellulaire et les thiols protéiques, ce qui entraîne une modification des activités des enzymes GST et GPx.
Metallothioneines (Zn, Cu)	Homéostasie des oligo-éléments ; piégeage des radicaux libres	Séquestré par la métallothionéine, ce qui lui confère un effet protecteur.
Superoxide dismutase	Antioxydant ; catalyse la conversion du superoxyde en peroxyde d'hydrogène ; inhibe l'inactivation oxydative du monoxyde d'azote.	Augmentation ou diminution de l'activité

ADP = adénosine di phosphate ; **δ-ALA** = aminolevulinic acide ; **δ-ALAD** = aminolevulinic acide déshydratase ; **ATP** = adénosine triphosphate ; **cGMP** = cyclic guanosine monophosphate ; **DNA** = désoxyribonucléique acide ; **GST** = glutathione S-transferase ; **GSH** = glutathione ; **GPx** = glutathione peroxidase ; **NAD** = nicotinamide adénine di nucléotide ; **NAD(P)H** = forme réduite du nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ; **ROS** = espèces réactive de l'oxygène.

II.3.5- Apoptose

Comme déjà mentionné plus haut, le Pb est capable d'ouvrir le pore transmembranaire mitochondrial (MTMP, première étape de la cascade d'apoptose mitochondriale), probablement en déplaçant le calcium du côté de la matrice du pore. Les preuves de cet effet comprennent des observations de gonflement mitochondrial et de diminution du potentiel membranaire dans des cultures de neurones granuleux cérébelleux primaires de rat, d'astroglies, de cellules tubulaires proximales et de cellules photoréceptrices de la rétine. En outre, la libération de cytochrome c et l'activation des caspases 3 et 9 ont été observées dans les cellules de la tige rétinienne de rat et les cellules ovales hépatiques exposées au Pb in vitro [84].

Dans les lymphocytes d'humains exposés au Pb, on a observé une augmentation de l'apoptose, de la caryorrhexie et de la caryolyse (indicateurs précoces de l'apoptose). D'autres tissus ont également présenté une apoptose accrue après une exposition au Pb, notamment le foie, les fibroblastes et les macrophages alvéolaires [90].

CHAPITRE III : TOXICITE DU PLOMB

III.1- Symptomatologie de l'intoxication au plomb

III.1.1- Intoxication aiguë

L'apparition de la toxicité aiguë est rapide et se produit généralement dans les 1 à 5 jours suivant l'exposition. Les principaux systèmes organiques concernés sont les systèmes gastro-intestinal, hématologique et nerveux. Les symptômes augmentent en gravité avec l'augmentation de la plombémie, allant de légers à graves [90].

L'intoxication aiguë ne se rencontre plus que très rarement aussi bien en milieu professionnel qu'en milieu non professionnel, elle peut se produire par inhalation ou par ingestion, dans des situations accidentelles. L'essentiel des données rapportées dans la littérature concerne l'absorption de plomb ou ses dérivés par voie orale.

Les troubles digestifs sont les symptômes les plus précoces. De 2 à 48 heures après la prise surviennent :

- fortes coliques
- douleurs et crampes abdominales
- vomissements
- parfois diarrhée et constipation

Ces effets apparaissent en général pour une plombémie comprise entre 1 000 et 2 000 µg/l, mais peuvent se déclarer chez certains sujets à des taux bien plus faibles compris entre 400 et 600 µg/L [26].

L'atteinte rénale a été souvent décrite, avec apparition de lésions tubulaires caractérisées par une albuminurie, une glycosurie, une hyperphosphaturie, une diminution de la clairance à la créatinine et une oligurie. En l'absence de traitement rapide, la sévérité des lésions peut aller jusqu'à entraîner la mort des sujets exposés [26, 91].

De nombreux symptômes neurologiques sont associés à la toxicité aiguë du plomb, notamment des maux de tête, une hyper irritabilité, une diminution de l'activité, une paresthésie, des douleurs et une faiblesse musculaires, une démarche ataxique, une diminution de la conscience, un œdème cérébral entraînant des convulsions et un coma, une encéphalopathie et la mort [26,90].

Chez des enfants présentant des signes d'intoxication aiguë par le plomb, des altérations hépatiques ont parfois été observées, elles se traduisent par : réduction du métabolisme de certains médicaments liée à la diminution de la synthèse des cytochromes P450 [92].

Les effets hématologiques comprennent une diminution de la synthèse de l'hémoglobine, une anémie et une hémolyse intra-vasculaire caractérisée par une anémie et une hémoglobinurie. D'autres symptômes ont été signalés comme : astringence buccale, un goût métallique dans la bouche et soif [90].

Traitement

Un cliché radiographique de l'abdomen, sans préparation, permet de localiser le plomb : s'il en persiste dans l'estomac (opacités digestives), il est souhaitable de mettre en œuvre un traitement évacuateur : lavage d'estomac si les opacités sont gastriques, accélération du transit et/ou lavement évacuateur, si elles sont intestinales. Quand il est indiqué, le traitement chélateur repose préférentiellement sur l'acide dimercaptosuccinique DMSA (30 mg/kg/j, en 3 prises, pendant 5 jours) ; à défaut, on peut employer l'EDTA calcicodisodique (500 ou 1000 mg/m² /j, en respectivement une ou deux perfusions d'une heure dans du soluté glucosé à 5 %). Chez l'enfant, lorsque la plombémie est supérieure à 1000 µg/L et chez tous les individus, lorsqu'il existe des signes, mêmes discrets, d'encéphalopathie, deux chélateurs seront associés : l'éthylène diamine tétra-acétate EDTA calcicodisodique (EDTANa₂Ca) et acide dimercaptosuccinique (DMSA) aux posologies indiquées ci-dessus ou, plus classiquement, EDTANa₂Ca et dimercaprol selon le protocole indiqué ci-dessous ; dans les deux cas de figure la première perfusion d'EDTANa₂Ca ne doit être commencée que 4 heures après la première administration de l'autre chélateur. Deux semaines après la fin de cette première cure, la mesure de la plombémie et une épreuve de plomburie provoquée permettent de décider de l'intérêt de la poursuite de la chélation [22].

III.1.2- Intoxication chronique

Le tableau de l'intoxication chronique associe diversement les troubles cliniques et biologiques

III.1.2.1- Syndrome abdominal

Dans sa forme typique, c'est la colique saturnine : 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 [93]. Les troubles digestifs induits par le plomb résultent d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

Peu d'études épidémiologiques ont évalué les effets gastro-intestinaux associés à une exposition chronique au Pb. Presque toutes les études disponibles ont été menées sur un petit nombre de travailleurs présentant un taux de Pb sanguin > 100 µg/L [90].

III.1.2.2- Manifestations neurologiques

Chez l'adulte, les intoxications chroniques qualifiées de sévères (plombémies > 1 500 µg/L) se traduisent par une encéphalopathie saturnine grave, devenue très rare en milieu professionnel [94]. Les symptômes précoces se développent en quelques semaines et comprennent l'ennui, une certaine irritabilité, une difficulté à maintenir son attention, des maux de tête, une perte de mémoire et des hallucinations [26].

Le tableau 6 résume les effets neurologiques rapportés chez l'adulte associés à une exposition chronique au plomb

Tableau 6 : Effets neurologiques associés à une exposition chronique au plomb [90]

Plombémie moyenne (µg/L)	Effets associés
≤100	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit intellectuel^a - Altération de l'humeur et du comportement^b - Altération des fonctions neurosensorielles et neuromotrices^c - Maladie neurologique (sclérose latérale amyotrophique)
>100-300	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit intellectuel^a - Altération de l'humeur et du comportement^b - Altération des fonctions neurosensorielles et neuromotrices^c

	- Altération du métabolisme et de l'architecture cérébrale
	- Déficit intellectuel ^a
>300–500	- Altération de l'humeur et du comportement ^b - Altération des fonctions neurosensorielles et neuromotrices ^c - Altération de la conduction nerveuse
	- Déficit intellectuel ^a
	- Altération de l'humeur et du comportement ^b - Altération des fonctions neurosensorielles et neuromotrices ^c - Altération de la conduction nerveuse
>500	- Altération du métabolisme et de l'architecture cérébrale

^a **le déficit intellectuel** comprend la diminution du QI, fonctions cognitives, capacités d'apprentissage, raisonnement verbal, logique, mémoire et concentration

^b **altération de l'humeur et du comportement** inclue : dépression, troubles panique, anxiété, hostilité, confusion, colère, et schizophrénie

^c **altération des fonctions neurosensorielles et neuromotrices** inclue : le balancement postural ; la stabilité posturale, la diminution de la vitesse de marche, la diminution de la fonction visuospatiale et des performances visuo-motrices, la perte d'audition et l'altération du seuil d'audition.

Si la plupart des études réalisées en milieu professionnel rapportent la survenue fréquente de ces troubles neurologiques pour des plombémies comprises entre 400 et 800 µg/L, d'autres auteurs estiment qu'il n'existe pas de niveau seuil pour l'action toxique du plomb sur le système nerveux central. Enfin, de fortes corrélations ont été observées entre l'altération des fonctions neuropsychologiques et l'absorption cumulée de plomb, qui constituerait un meilleur indicateur que la mesure ponctuelle de la plombémie effectuée en même temps que l'examen neuropsychique [26].

III.1.2.3- Manifestations rénales

L'exposition chronique au plomb entraîne une altération de la fonction rénale et contribue au développement de l'insuffisance rénale chronique (IRC) [90]. Plusieurs enquêtes épidémiologiques en milieu professionnel, où prédomine l'exposition par inhalation, ont mis en évidence un excès de mortalité par insuffisance rénale chez les sujets qui avaient subi des expositions chroniques intenses au plomb. Les lésions développées se caractérisent notamment

par la présence de tissu interstitiel fibrotique, une atrophie glomérulaire et tubulaire, conduisant à une altération irréversible de la fonction rénale [26].

Les atteintes rénales liées au plomb se caractérisent par une néphropathie tubulaire proximale, une sclérose glomérulaire et une fibrose interstitielle [95]. Les déficits fonctionnels chez l'homme qui ont été associés à une exposition excessive au Pb comprennent l'enzymurie, la protéinurie de poids moléculaire faible et élevé, l'altération du transport des anions organiques et du glucose, et la dépression du débit de filtration glomérulaire (DFG) [90].

L'ensemble des données démontre que l'exposition à long terme au Pb est néphrotoxique. Une diminution du DFG et de la protéinurie a été observée en association avec une plombémie ≤ 100 $\mu\text{g/L}$. Une enzymurie et une protéinurie ont été observées en association avec un taux de Pb sanguin entre 100-500 $\mu\text{g/L}$. Des déficits fonctionnels, y compris une enzymurie, une protéinurie, une altération du transport et une dépression du DFG ont été observés à une plombémie >500 $\mu\text{g/L}$. Des résultats histo-pathologiques, notamment une atrophie tubulaire, une sclérose focale des glomérules et une fibrose périglomérulaire et interstitielle ont également été observés à des plombémies >500 $\mu\text{g/L}$. Le schéma global dose-effet suggère une sévérité croissante de la néphrotoxicité associée à une augmentation de la concentration de plomb dans le sang [90].

Les tendances générales de la relation entre la plombémie et la fonction rénale, sont présentées dans le tableau 7

Tableau 7 : Tendances générales de la relation plombémie, fonction rénale

Référence et lieu de l'étude	Type et population de l'étude	Plombémie (µg/dL)	Paramètres étudiés	Résultats
Mujaj et al. 2019 [96]	Etude longitudinale des travailleurs nouvellement embauchés dans des usines de fabrication et recyclage de batteries au plomb. N= 447	Moyenne =4.34	DFG : estimé à partir de la créatinine sérique (eDFG _{cr}), de la cystatine C sérique (eDFG _{cys}) et des deux (eDFG _{cc})	les associations des DFGs avec la plombémie étaient toutes non significatives (p ≥ 0,36)
États-Unis			ACR ^a	L'ACR était plus faible avec une plombémie plus élevée. La taille de l'association pour un doublement de la plombémie était de - 0,078 mg/mmol ; p=0,04)
Harari et al. 2018 [97]	étude de cohorte prospective basée sur la population. N= 4341	Médiane = 25 (1.5-258)	DFG	Association inverse statistiquement significative entre la plombémie et le DFG : diminution du DFG avec augmentation des plombémies
Suède (Malmo)				associations positives avec l'incidence de la maladie rénale chronique
Sun et al. 2008 [98]	Etude cas-témoin dans une usine de batteries au plomb	Moyenne -Groupe exposés = 20.22	Enzyme urinaire : N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (UNAG)	L'enzyme UNAG était significativement plus élevée dans le groupe exposé par rapport au groupe témoin (p< 0,05).
Chine (Shanghai)	Groupe exposé, n= 1055 Groupe contrôle non exposé, n= 36	-Groupe contrôle = 8.95	Protéine urinaire : albumine (UALB)	Le niveau d'UALB dans le groupe exposé était plus élevé que dans le groupe témoin, mais sans différence statistiquement significative (p> 0.05)

Lin et al 2007 [99]	Etude cas-témoin dans une usine de batteries au plomb	Moyenne -Groupe exposés = 42.15	Enzyme urinaire : N-acetyl-beta-D- glucosaminidase (UNAG)	Les niveaux de plomb dans le sang, de UTP, de Uβ2- MG et de UNAG dans le groupe exposé étaient plus élevés que dans le groupe témoin. Les différences entre les deux groupes étaient statistiquement significatives.
	Groupe exposé, n= 135	-Groupe contrôle = 11.91	Protéine urinaire : β2-microglobuline urinaire (Uβ2-MG) protéines totales urinaires (UTP)	
Chine	Groupe contrôle non exposé, n= 143			
S.Kuraeiad et M. Kotepui 2021 [100]	méta-analyse visant à déterminer l'impact de la plombémie sur la fonction rénale 43 articles ont été inclus (sur 1657)	Plombémie -élevée : 42,41 -modérée : 22,18 -faible : 2,9	-Taux d'azote urémique du sang -créatinine, -acide urique -clairance de la créatinine	Les taux moyens d'azote urémique sanguin et de créatinine chez les exposés étaient plus élevés que chez les non exposés. La clairance moyenne de la créatinine chez les exposés était inférieure à celle des non exposés (p = 0,03). La méta-régression a démontré un effet positif significatif de la plombémie sur l'azote urémique sanguin (p = 0,022).
^a Microalbuminurie en tant que albumin-to-creatinine ratio (ACR)				

III.1.2.4- Manifestations hématologiques

La toxicité du plomb sur le système hématologique est établie depuis longtemps. Le Pb inhibe la synthèse de l'hème, entraînant le développement d'une anémie microcytaire et hypochrome. Les études menées chez les adultes (populations générales et travailleurs) et les enfants montrent systématiquement une inhibition des enzymes de synthèse de l'hème, en particulier l'enzyme δ-ALAD, et une diminution subséquente de l'hémoglobine sanguine, des paramètres des globules rouges (hémoglobine cellulaire moyenne, volume cellulaire moyen), et le développement d'une anémie.

❖ Effet du plomb sur la synthèse de l'hème :

Le système enzymatique impliqué dans la synthèse de l'hème est affecté par l'exposition au plomb (figure 10). Les enzymes concernées sont l'acide d-aminolévulinique déshydratase

(ALAD), l'acide aminolévulinique synthétase (ALAS) et la ferrochélatase. Cependant, l'effet le plus significatif est observé sur l'enzyme ALAD, environ 80 % du plomb présent dans les érythrocytes est lié à l'ALAD [49, 101, 102].

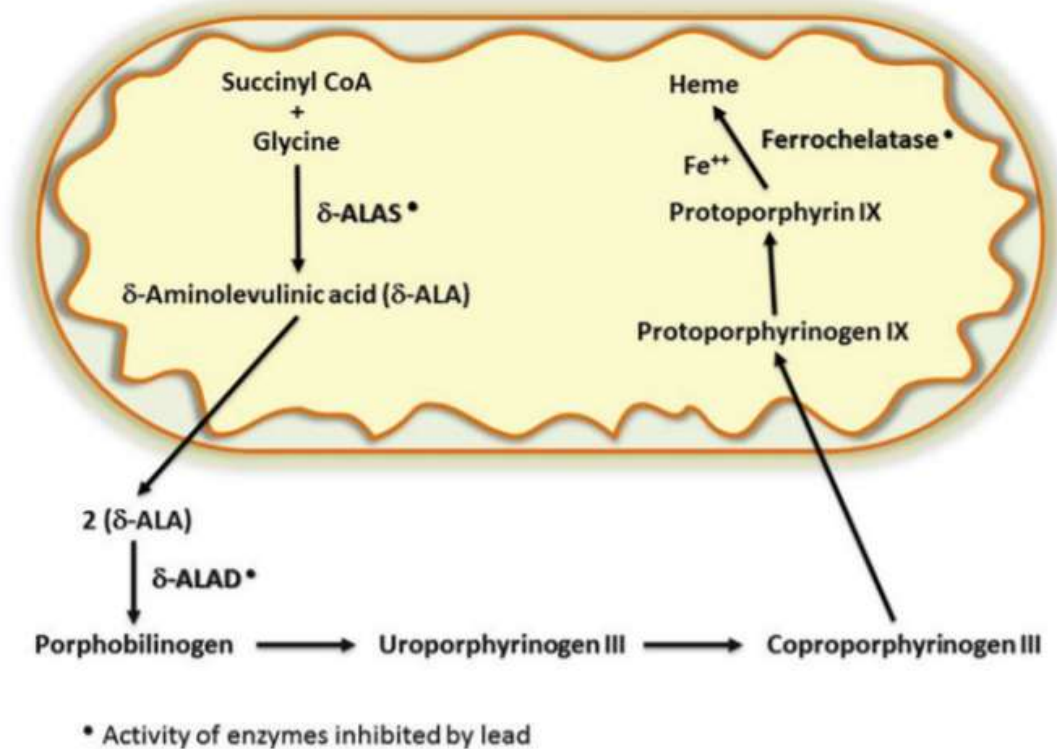


Fig. 1 Inhibition of lead in the heme biosynthetic pathway. The initial and final steps of heme synthesis take place in the mitochondria, while the intermediate steps develop in the cytoplasm. δ-ALAS: δ-aminolevulinic acid synthase; δ-ALAD: δ-aminolevulinic acid dehydratase; Succinyl CoA: Succinyl Coenzyme A

Figure 10: Inhibition de la biosynthèse de l'hème par le plomb [103]

L'ALAD catalyse la deuxième étape de la synthèse de la porphyrine et de l'hème. C'est une métallo-enzyme qui utilise le zinc dans sa réaction catalytique. Le plomb a une affinité 20 fois plus grande pour l'ALAD que pour le zinc, ce qui entraîne le remplacement du zinc par le plomb, inhibant ainsi la réaction.

La biosynthèse de l'hème est inhibée lorsque l'activité de l'ALAD est réduite de 80 à 90 %, ce qui se produit pour une plombémie de 550 µg/L [104]. Une autre enzyme clé de la synthèse de l'hème est la ferrochélatase, dont l'activité réduite entraîne une accumulation de coproporphyrine dans l'urine et une accumulation de protoporphyrine dans les érythrocytes avec remplacement du fer par le zinc donnant lieu à la protoporphyrine de zinc (ZPP) - un paramètre utile pour évaluer la toxicité du plomb [105].

Les autres effets hématologiques observés dans les études épidémiologiques (tableau 8) comprennent des altérations de la fonction érythrocytaire (diminution des activités de la pyrimidine 5'-nucléotidase et de la Ca^{2+}/Mg^{2+} ATPase membranaire), des modifications de la concentration sérique d'EPO et une diminution du nombre de plaquettes [90].

Tableau 8 : Aperçu des effets hématologiques associés à une exposition chronique au plomb

Plombémie moyenne ($\mu\text{g/dL}$)	Effets associés à l'exposition au Pb
≤ 10	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération de la synthèse de l'hème par inhibition de l'enzyme δ-ALAD, et d'autres enzymes du métabolisme de l'hème [106]. ▪ Anémie et/ou diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine corpusculaire moyenne, de la concentration d'hémoglobine corpusculaire moyenne et/ou du volume cellulaire moyen [107]. ▪ Augmentation de l'hémoglobine [108] ▪ Diminution du taux des plaquettes [109]. ▪ Diminution de l'érythropoïétine (EPO) plasmatique [110].
$>10 - 30$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération de la synthèse de l'hème [111, 112]. ▪ Anémie et/ou diminution des mesures de l'hémoglobine [113]. ▪ Altération de la fonction érythrocytaire : comprend l'inhibition de la pyrimidine 5'-nucléotidase ou la diminution de la Ca^{2+}/Mg^{2+}ATPase de la membrane du globule rouge [114]. ▪ Diminution du taux des plaquettes [115]. ▪ Diminution de l'érythropoïétine (EPO) plasmatique [116]
$>30 - 50$	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération de la synthèse de l'hème [109]. ▪ Anémie et/ou diminution des mesures de l'hémoglobine (107, 117) ▪ Altération de la fonction des globules rouge [114]. ▪ Augmentation des réticulocytes [115]. ▪ Diminution de l'érythropoïétine (EPO) plasmatique [118]. ▪ Augmentation de l'érythropoïétine (EPO) plasmatique [119]
>50	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération de la synthèse de l'hème [120] ▪ Anémie et/ou diminution des mesures de l'hémoglobine [121] ▪ Altération de la fonction des globules rouge [122] ▪ Diminution de l'érythropoïétine (EPO) plasmatique [118]

III.1.2.5- Manifestations cardiovasculaires

Un grand nombre d'études épidémiologiques montrant des effets néfastes sur le système cardiovasculaire associés à l'exposition au plomb ont été publiées (tableau 9). La plupart des études ont évalué les effets chez les adultes, bien que quelques études aient été menées chez des enfants. L'effet de l'exposition au plomb sur la pression artérielle est la manifestation cardiovasculaire la plus étudiée, avec des résultats fournissant des preuves cohérentes d'associations positives entre l'exposition au Pb et la pression sanguine. D'autres paramètres

cardiovasculaires (athérosclérose, conduction cardiaque, maladie cardiovasculaire et mortalité due à une maladie cardiovasculaire) présentent également des associations positives avec la plombémie [90].

Tableau 9: Effets cardiovasculaires associés à une exposition chronique au plomb

Effet	Plombémie moyenne ($\mu\text{g/dL}$)	Référence
Augmentation de la pression sanguine et hypertension	- ≤ 10	- [123–126]
	- $>10\text{--}30$	- [127–129]
	- $>30\text{--}50$	- [130]
	- >50	- [131]
Athérosclérose : augmentation de l'épaississement médian de l'intima et maladie des artères périphériques.	- ≤ 10	- [132]
	- $>10\text{--}30$	- [133]
	- $>30\text{--}50$	- [134]
	- >50	- [135]
Maladies cardiaques : infarctus du myocarde, cardiopathies ischémiques, hypertrophie du ventricule gauche, arythmies cardiaques et angine de poitrine.	- ≤ 10	- [136]
	- $>10\text{--}30$	- [137]
	- $>30\text{--}50$	- [138]
	- ≤ 10	- [139, 140]
Mortalité due aux maladies cardiovasculaires	- $>10\text{--}30$	- [141]
	- $>30\text{--}50$	- [141]
	- >50	- [142]

III.1.2.6- Manifestations immunologiques

Des études expérimentales sur des modèles animaux ont montré que le Pb peut perturber les systèmes immunitaires humoraux et à médiation cellulaire, entraînant une diminution de la résistance aux maladies, une sensibilisation, une auto-immunité et une inflammation. Ces études soutiennent les preuves épidémiologiques d'associations entre les expositions au Pb et les changements dans les biomarqueurs de l'immunité humorale et à médiation cellulaire. [90]

Les effets immunologiques suivants ont été associés à la plombémie [90] :

❖ **Plombémie $\leq 100 \mu\text{g/L}$:**

- ✓ Augmentation de la susceptibilité aux infections.
- ✓ Sensibilisation aux allergènes.
- ✓ Modifications des indicateurs de l'immunité humorale (immunoglobulines, cellules B).
- ✓ Modifications des indicateurs de l'immunité à médiation cellulaire (cellules T, éosinophiles, neutrophiles).

- ✓ Modifications des indicateurs de la réponse inflammatoire (cytokines inflammatoires circulantes).
- ❖ **Plombémie >100 µg/L :**
- ✓ Modifications des indicateurs de l'immunité humorale (immunoglobulines, cellules B).
- ✓ Modifications des indicateurs de l'immunité à médiation cellulaire (cellules T, cellules tueuses naturelles [NK], neutrophiles).
- ✓ Modifications des indicateurs de la réponse inflammatoire (réponse inflammatoire des monocytes activés).

1- Immunité humorale :

De nombreuses études épidémiologiques ont examiné les associations entre l'exposition au Pb et les niveaux circulants d'immunoglobulines, elles fournissent des preuves que cette exposition est associée à une augmentation des IgE circulantes chez les enfants [143, 144], et les adultes [145,146]. Les IgE sont un médiateur important des réactions d'hypersensibilité et de l'inflammation, de ce fait les perturbations des IgE induites par le Pb peuvent contribuer aux associations entre l'exposition au Pb et ces manifestations. L'association entre les taux d'IgE circulants et la plombémie semble s'étendre aux concentrations de Pb sanguin <100 µg/L [143].

2- les cellules T et les neutrophiles :

Les cellules T sont des médiateurs importants de l'immunité contre les auto-cellules (les cellules cancéreuses et les cellules infectées par un virus), pour l'activation des cellules B et de l'immunité humorale. Les études épidémiologiques fournissent des preuves que l'exposition au Pb est associée à une diminution de l'abondance des cellules T chez les enfants [144], et à une augmentation de cette abondance chez les adultes [146]. Concernant les populations de lymphocytes T affectées, des études soutiennent qu'il s'agit des cellules CD3+, CD4+ (T helper) ou CD8+ (T cytotoxique). L'association entre l'abondance des cellules T circulantes et le plomb sanguin semble s'étendre aux niveaux de plombémie ≤100 µg/L [144, 146].

Pour les neutrophiles, il a été observé chez une population de travailleurs ayant une plombémie moyenne ≤100 µg/L que l'augmentation du plomb sanguin était associée à une diminution de l'abondance des neutrophiles circulants [109], alors qu'une autre étude a montré que dans une population de travailleurs, une plombémie moyenne >100 µg/L, était associée à une augmentation de l'abondance des neutrophiles [147].

III.1.2.7- Troubles endocrinien et de la reproduction :

- *Chez les hommes*

Les tendances générales concernant la relation entre la plombémie et les effets sur la reproduction masculine sont résumées dans le tableau 10. Dans l'ensemble, le schéma dose-effet suggère une gravité croissante de la toxicité associée à l'augmentation du Pb dans le sang, avec des effets sur les spermatozoïdes à des concentrations ≤ 100 $\mu\text{g/L}$. Lorsque la plombémie augmente, les effets deviennent plus sévères, avec une diminution de la fertilité observée à des plombémies >100 $\mu\text{g/L}$ et des modifications histopathologiques des testicules à environ 300 $\mu\text{g/L}$. Des effets sur les spermatozoïdes, notamment une diminution du nombre, de la concentration, de la motilité et de la viabilité des spermatozoïdes, ainsi qu'une augmentation de la concentration de spermatozoïdes immatures et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement anormaux, ont été observés à des plombémies variant entre ≤ 100 et >500 $\mu\text{g/L}$ [148]. L'étude histo-pathologique de tissus testiculaires biopsiés de travailleurs au Pb (Pb sanguin moyen : 290 $\mu\text{g/L}$) a montré une fibrose péritubulaire, une oligospermie et une vacuolisation des cellules de Sertoli [149].

Les évaluations des associations entre la plombémie et les niveaux sériques d'hormones de reproduction montrent des résultats incohérents. À une concentration de Pb dans le sang ≤ 100 $\mu\text{g/L}$, des associations positives avec les taux sériques de testostérone ont été observées [150], alors que des associations inverses ou aucun effet n'ont été signalés pour une plombémie >100 $\mu\text{g/L}$. Aucun effet sur la FSH ou la LH n'a été signalé à une plombémie ≤ 100 $\mu\text{g/L}$, et des résultats incohérents ont été observés à un taux >100 $\mu\text{g/L}$. Les modifications des taux sériques des hormones de reproduction peuvent indiquer une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique ; cependant, en raison de résultats incohérents, une association entre la plombémie et la perturbation endocrinienne chez les mâles n'a pas été fermement établie.

Tableau 10 : Tendances générales de la relation entre la plombémie et les effets sur la reproduction masculine

Plombémie (µg/L)	Effets	Référence
≤100	Effets sur les spermatozoïdes (diminution de la concentration, de la motilité et de la viabilité des spermatozoïdes ; augmentation des anomalies morphologiques).	[148]
	Effets sur les hormones (augmentation des taux sériques de testostérone, d'œstradiol, de LH, de FSH et de SHBG ; diminution des taux sériques de prolactine et de SHBG).	[150]
>100–300	Effets sur le sperme (diminution du volume)	[151]
	Diminution de la fertilité	[152]
>300–5	Effets sur la composition du liquide séminal	[153]
	Effets sur les hormones (augmentation de l'œstradiol, de la LH, de la FSH ; diminution de la testostérone)	[153]
	Modifications histopathologiques des testicules (fibrose périvitubulaire, oligospermie, vacuolisation des cellules de Sertoli).	[149]
	Diminution de la fertilité	[152]
	Effets sur les hormones (baisse significative du taux sérique de Testostérone, du rapport T/LH, du taux d'œstradiol E2 ; augmentation du taux de Prolactine)	[154]

▪ *Chez les femmes*

Contrairement à l'exposition des hommes, la plupart des expositions des femmes sont non professionnelles. Les études portant sur les effets du plomb sur la fonction de reproduction féminine fournissent des résultats mitigés ; ainsi, la dose-dépendance des effets chez les femmes est difficile à évaluer.

Les effets associés au plomb comprennent :

- une augmentation des taux sériques d'œstradiol, de FSH et de LH à une plombémie ≤100 µg/L [155],
- une augmentation du délai de grossesse à une plombémie >300-400 µg/L [156],
- augmentation des avortements spontanés à un plomb sanguin ≤100-300 µg/L [157],
- diminution du nombre de jours de gestation à PbB >100-400 µg/L [158]
- augmentation des naissances prématurées à PbB ≤100-500 µg/L [158]
-

- *Autres troubles endocriniens*

Plusieurs études ont tenté d'évaluer les effets du plomb sur le système endocrinien. Les investigations ont porté sur les effets sur la fonction thyroïdienne, les niveaux de cortisol, les niveaux de vitamine D, les niveaux sériques d'autres facteurs de croissance et le diabète. Les associations entre la plombémie et la fonction thyroïdienne, évaluée par la mesure des niveaux d'hormones thyroïdiennes sériques, est l'effet endocrinien le plus étudié, bien que les résultats ne démontrent pas un modèle cohérent de relations dose-effet.

Les effets endocriniens suivants ont été associés au plomb [90]:

- ✓ Modification des taux sériques d'hormones thyroïdiennes (thyroxine [T4], triiodothyronine [T3], hormone thyroïdienne [TSH]).
- ✓ Altération de la réponse du cortisol salivaire chez les femmes enceintes.
- ✓ Augmentation de la réponse du cortisol salivaire induite par le stress chez les enfants.
- ✓ Diminution des niveaux sériques du facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1) chez les enfants.
- ✓ Augmentation des anticorps anti-péroxydase thyroïdienne.
- ✓ Diminution des taux sériques de vitamine D.

III.1.2.8- Cancer

De nombreuses études sur les cohortes professionnelles et les risques de cancer ont rapporté des associations entre l'exposition professionnelle au Pb et le cancer, y compris la mortalité globale par cancer, les cancers du poumon, du cerveau, de l'estomac, du rein et de la vessie. Cependant, les résultats sont incohérents et l'interprétation peut être limitée en raison de facteurs de confusion.

- ❖ *Classifications de la cancérogénicité du Pb et de ses composés :*

Le CIRC a classé les composés inorganiques du Pb comme probablement cancérigènes pour l'homme (Groupe 2A) sur la base de preuves suffisantes chez l'animal et de preuves limitées chez l'homme ; les preuves pour les composés organiques du Pb ont été considérées comme inadéquates chez l'homme et l'animal [159]. Le 14^e rapport sur les substances cancérigènes du Programme national de toxicologie a classé le Pb et les composés du Pb comme étant susceptibles d'être des substances cancérigènes pour l'homme [160].

De nombreuses études épidémiologiques ont évalué les associations entre le Pbs et le cancer (tableau 11).

Tableau 11 : quelques études épidémiologiques évaluant la relation entre cancers et plombémie

Étude (Réf)	Plombémie (µg/dL)	Type de cancer (Pbs)
Cheung et al. 2013 [161] Étude transversale n=3 482 (étude NHANES III)	Moyenne (SE) : 4,44 (0,14)	Tous les cancers Cancer des poumons
Santibanez et al. 2008 [162] Étude cas-témoins ; n=185 patients atteints de cancer de l'œsophage ; 285 témoins (âgés de 30 à 80 ans)	Faible : ≤4.9 Elevée : >4.9	Cancer de l'œsophage
Barry & Steenland 2019 [163] Étude rétrospective ; n=58 368 travailleurs masculins	Plombémie maximale moyenne : 25,9.	Associations fortes entre la plombémie et la mortalité par cancer du larynx et du poumon. Tendances positives significatives observées pour la mortalité par cancer du cerveau, et par lymphome non hodgkinien.
Steenland et al. 2019 [164] Étude de cohorte ; n=29 874 travailleurs du Pb	Mediane : 29	cerveau (>40 µg/dL) vessie (>40 µg/dL) Œsophage (30–39 µg/dL) rein (>40 µg/dL) Larynx (>40 µg/dL) poumon (20–29 µg/dL) Rectum (>40 µg/dL) estomac (20–29 µg/dL) Autres cancers : rectum, Le lymphome Hodgkinien, méningiomes

III.1.2.9- Troubles musculo-squelettiques

Les études évaluant les effets musculo-squelettiques associés au plomb sanguin fournissent des preuves de perte osseuse, d'altération du métabolisme des tissus osseux ou articulaires, et d'effets indésirables parodontaux et dentaires (perte osseuse parodontale, perte de dents, maladies parodontales, caries dentaires) [90]. Chez les adultes, une diminution de la densité minérale osseuse a été observée sur une plage de plombémie allant de ≤100 à >500 µg/L [165].

La densité minérale osseuse a augmenté dans une seule étude chez les enfants avec une plombémie moyenne de 236 µg/L [166]. Les auteurs de l'étude ont suggéré que cet effet pourrait représenter une maturation osseuse accélérée en raison de l'inhibition par le Pb d'une hormone parathyroïdienne de croissance (parathyroid hormone-related peptide and transforming growth factor β-1). Les auteurs de l'étude ont également noté que la maturation osseuse accélérée pourrait être un facteur prédisposant plus tard à l'ostéoporose. Les auteurs Sun et al. [167] ont montré que la plombémie était associée à une prévalence accrue de l'ostéoporose (Pbs moyenne chez les hommes : 202,2 µg/L ; chez les femmes 155 µg/L). Des maladies parodontales (y compris des parodontites), des pertes osseuses parodontales, des pertes de dents et des caries dentaires ont été signalées sur une plage de Pbs de ≤100 à 300 µg/L [168]. Des douleurs et des faiblesses musculaires ont également été signalées à des Pbs plus élevés (400-490 µg/L) [169].

Le tableau 12 résume les principaux effets toxiques du plomb chez l'adulte et l'enfant avec, en regard, les niveaux de plombémie à partir desquels ils ont été observés.

Tableau 12 : Synthèse des effets du plomb sur la santé [28]

Plombémie (µg/L)	Effets
> 2000	Risque de décès, chez l'adulte Risque d'encéphalopathie sévère chez l'adulte
2000 – 1500	Hépatite cytolytique Syndrome de Toni-Debré-Fanconi
1500 – 1000	Risque d'intoxication mortelle, chez l'enfant Risque élevé d'encéphalopathie sévère, chez l'enfant Risque de neuropathie périphérique cliniquement évidente, chez l'adulte Colique saturnine
1000 – 700	Anémie Risque d'encéphalopathie sévère chez l'enfant Signes électriques de neuropathie périphérique décelables au niveau individuel
700 - 500	Élévation de l'ALA* urinaire au-dessus de la valeur limite Douleurs abdominales et ralentissement du transit digestif

	Risque de néphropathie glomérulaire et tubulo-interstitielle (après exposition prolongée)
500 – 400	Troubles mentaux organiques avérés, chez l'adulte Risque d'encéphalopathie subaiguë, chez l'enfant Premiers signes d'atteinte tubulaire rénale Diminution du taux d'hémoglobine (anémie seulement au-delà de 700-800 µg/L)
400 – 200	Diminution des vitesses de conduction nerveuse Elévation de la ZPP* Inhibition de la synthèse de la vitamine D Augmentation du délai nécessaire pour concevoir chez les hommes exposés Augmentation du risque d'avortement, en cas d'exposition pendant la grossesse
200 – 100	Altérations du spermogramme
100 – 50	Retard de la maturation sexuelle chez l'enfant Augmentation du risque de retard pubertaire Augmentation du risque d'hypertension artérielle gravidique Inhibition de l'ALAD*
< 50	Troubles cognitifs, chez l'enfant Diminution de l'acuité auditive, chez l'enfant (preuves limitées chez l'adulte) Élévation de la pression artérielle et du risque d'HTA* chez l'adulte Diminution du débit de filtration glomérulaire chez l'adulte et l'adolescent Augmentation du risque de maladie rénale chronique chez l'adulte Augmentation du risque de petit poids de naissance, en cas d'exposition in utero Inhibition du développement staturo-pondéral chez l'enfant
<p>*ALA : Acide δ-aminolévulinique ALAD : Déshydratase de l'acide δ-aminolévulinique HTA : Hypertension artérielle ZPP : Protoporphyrine-zinc</p>	

III.2- Prise en charge de l'intoxication chronique au plomb

Aucune modalité de traitement pour réduire l'absorption de Pb n'a été développée. Par conséquent, l'intervention la plus importante consiste à identifier et à supprimer la source d'exposition.

Les méthodes actuellement disponibles pour éviter les effets toxiques du Pb sont basées sur leur capacité à réduire la charge corporelle de ce dernier par chélation. Tous les agents chélateurs lient le Pb inorganique, améliorent son excrétion et facilitent le transfert du Pb des tissus mous vers la circulation où il peut être excrété [90]. Idéalement, l'agent chélateur doit avoir un certain nombre de caractéristiques : [170]

- Une grande affinité pour le métal toxique, meilleure que celle des ligands endogènes
- Une faible affinité pour les métaux essentiels comme le calcium, le zinc, le fer et le cuivre
- La capacité de rivaliser avec les ligands actifs et de prévenir ou d'inverser la liaison entre eux et le métal toxique
- Celle de se fixer au métal en une forme stable
- Celle de former un complexe non toxique avec le métal
- Une distribution dans le corps similaire au métal que l'on souhaite chélater
 - La capacité de rejoindre les sites de stockage du métal
- Celle de résister à une biotransformation
- Une grande hydrosolubilité ce qui permet une bonne élimination urinaire
- Une bonne tolérance

Comme le succès du traitement par chélation dépend de l'excrétion du Pb chélaté par le rein, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on traite un patient souffrant d'insuffisance rénale. Dans tous les cas où une thérapie par chélation est envisagée ou mise en œuvre, les prestataires médicaux doivent consulter un toxicologue médical ou un expert dans la gestion médicale de la toxicité du Pb [90].

Plusieurs substances pharmacologiques sont disponibles pour le traitement chélateur de l'intoxication au Pb. Les agents chélateurs actuellement utilisés sont le dimercaprol (British Anti-Lewisite, ou BAL), le CaNa₂-EDTA (ou EDTA) et l'acide 2,3-dimercaptosuccinique (DMSA ; Succimer®) [171]. Les doses et les protocoles d'administration de ces agents varient en fonction de l'âge du patient, du niveau de Pb dans le sang, ainsi que du type et de la gravité

des symptômes. Des protocoles de traitement spécifiques doivent être développés en consultation avec des experts cliniques dans la gestion de la toxicité du Pb.

Nous détaillons dans l'annexe 3 les médicaments chélateurs utilisés en cas d'intoxication au plomb.

III.2.1- stratégie du traitement en fonction de la plombémie et des signes cliniques

- **Plombémie $\leq 250 \mu\text{g/L}$** : pas de chélation
- **Plombémie comprise entre 250 et 450 $\mu\text{g/L}$** : il est recommandé
 - de ne pas entreprendre le traitement chélateur lorsque la plombémie est $\leq 300 \mu\text{g/L}$;
 - de le mettre en œuvre lorsqu'elle est $> 400 \mu\text{g/L}$;
 - de répéter la plombémie lorsqu'elle est comprise entre 300 et 400 $\mu\text{g/L}$ et de chélater seulement lorsque la plombémie de contrôle est supérieure à la plombémie initiale.
- **Plombémie entre 450 $\mu\text{g/L}$ et 700 $\mu\text{g/L}$** : chélation orale par le DMSA, initiée en milieu hospitalier (prescription initiale hospitalière). Avant de commencer le traitement, il faut s'assurer que les fonctions rénale et hépatique sont normales. La chélation entraîne une élimination du plomb par voie rénale et doit donc être associée à une hydratation suffisante, dans le but d'éviter la survenue ou l'aggravation d'une atteinte tubulaire rénale. Une cure de DMSA dure 5 jours à la dose de 10 mg /kg, 3 fois par jour. Pour décider de l'intérêt de répéter le traitement, elle est suivie d'un contrôle de la plombémie au moins 10 jours après la dernière prise. Quand la plombémie est supérieure à 450 $\mu\text{g/L}$, il convient de prévoir d'emblée deux cures de 5 jours à 10 jours d'intervalle, avant le premier contrôle. En cas de défaut de compliance, une chélation parentérale par CaNa_2EDTA peut être envisagée. La posologie utilisée est de 1000 $\text{mg/m}^2/\text{j}$ en perfusion continue ou en deux perfusions d'au moins une heure dans un soluté isotonique.
- **Plombémie $> 700 \mu\text{g/L}$** : hospitalisation et chélation par CaNa_2EDTA (1000 $\text{mg/m}^2/\text{j}$) et DMSA (10 mg/kg, 3 fois par jour). Il faut débiter par une première prise de DMSA (10 mg/kg per os), 4 heures avant de commencer la perfusion de CaNa_2EDTA en perfusion continue ou en au moins deux perfusions d'une heure dans un soluté isotonique. Une cure dure 5 jours. Une hyperhydratation (3L/ m^2/j) doit être associée à la chélation.
- **Plombémie comprise entre 700 et 1 000 $\mu\text{g/L}$** : il est recommandé de réaliser d'emblée 3 cures de 5 jours à 10 jours d'intervalle ; la deuxième et la troisième peuvent n'utiliser qu'un chélateur (DMSA ou CaNa_2EDTA).

▪ **Plombémie supérieure à 1 000 µg/L** : il convient de porter d'emblée le nombre de cures à cinq ; les deux dernières peuvent n'utiliser qu'un chélateur (DMSA ou CaNa₂EDTA). Il est nécessaire d'augmenter la posologie du CaNa₂EDTA à 1500 mg/m²/j chez les enfants qui présentent des signes cliniques d'encéphalopathie [28].

✓ *Surveillance et traitements complémentaires* : En cas de convulsions, l'utilisation de benzodiazépines et phénobarbital est recommandée. Une décontamination digestive par laxatifs osmotiques doit être réalisée si la radiographie de l'abdomen indique la présence de plomb (radio-opaque) dans le tube digestif. Les carences nutritionnelles en calories, fer, calcium et zinc doivent être corrigées. L'administration de vitamine D est à poursuivre suivant les recommandations sauf en cas de présence de plomb dans le tube digestif à l'examen radiographique (en cas de pica ou de géophagie), la vitamine D augmentant l'absorption du plomb par voie digestive [28].

**CHAPITRE IV : SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE
L'EXPOSITION AU PLOMB**

IV.1- Surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux produits chimiques

La surveillance biologique, ou bio-métriologie, s'inscrit dans l'évaluation du risque chimique lié à une exposition, qu'elle soit environnementale ou professionnelle, à une substance toxique. Elle est l'une des trois grandes démarches mises en œuvre pour prévenir les maladies liées à l'exposition à un agent toxique, en milieu professionnel ou non ; les deux autres sont la surveillance de l'environnement (contrôles de l'air ambiant), en amont de la surveillance biologique et la surveillance de la santé, en aval de cette dernière [172]. La figure 11 représente ces trois étapes successives.

La surveillance biologique permet de prendre en compte toutes les voies d'absorption (respiratoire, cutanée et orale), et toutes les sources d'exposition (professionnelle et environnementale). En pratique, elle consiste à réaliser la mesure de biomarqueurs dans des fluides ou tissus biologiques, et permet d'évaluer les expositions aux substances chimiques présentes dans notre environnement.

Les avantages et limites de la bio-métriologie ainsi que la définition des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) et leur interprétation sont présentés à l'annexe 4

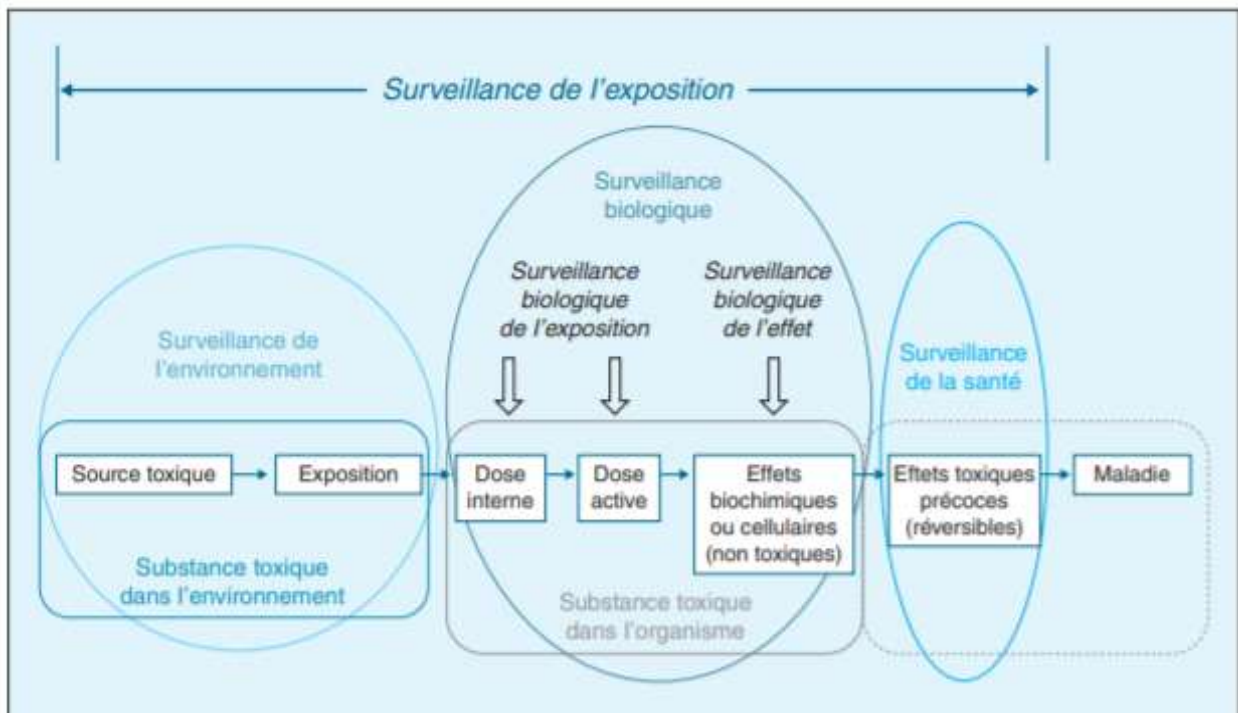


Figure 11 : Relations entre les méthodes de surveillance de l'exposition et les étapes menant du moment de l'exposition au développement de la maladie [171]

IV.2- Biomarqueurs de la surveillance de l'exposition au plomb

IV.2.1- Biomarqueurs d'exposition

Les biomarqueurs d'exposition utilisés actuellement sont des mesures des niveaux de Pb total dans les fluides ou tissus corporels, tels que le sang, les os ou l'urine. Parmi ces mesures, le Pb sanguin est le plus largement utilisé et est considéré comme le biomarqueur le plus fiable pour un usage clinique général et la surveillance de la santé [90]

.IV.2.1.1- Le plomb dans le sang total

La mesure du plomb sanguin (Pbs) est le biomarqueur de l'exposition au plomb le plus largement utilisé. En pratique, la plombémie est l'indicateur de référence pour mettre en évidence une contamination par le plomb, déterminer l'urgence d'une intervention médicale ou apprécier l'efficacité de la prise en charge [22]. L'élévation de la plombémie débute dès la 1^{ère} journée d'exposition et atteint après un mois (lors d'ingestion) et 50 heures (lors d'inhalation) un plateau proportionnel au niveau d'exposition ; l'atteinte d'un plateau peut prendre près de 120 jours lors d'expositions prolongées à des niveaux élevés [173].

La plombémie est également le meilleur indicateur d'exposition au plomb des semaines précédentes, lorsque l'exposition est stable. La relation plomb sanguin et concentration en plomb atmosphérique est linéaire (au moins lorsque cette dernière est $< 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$). La plombémie est une mesure ponctuelle témoignant de l'exposition récente ; elle ne mesure pas la charge en plomb de l'organisme (puisque la plombémie ne représente que 1 % de la charge corporelle). A distance de tout contact avec le plomb, elle sous-estime le pool de plomb ; dans les jours qui suivent une contamination massive, elle le surévalue [173].

En tant que biomarqueur d'exposition, la concentration de Pb dans le sang présente certaines limites. Seulement près de 1% de la charge corporelle totale de Pb d'un individu réside dans le sang. De plus, le sang est constitué de plusieurs sous-compartiments. Plus de 90 % du Pb dans le sang total est lié à des protéines de globules rouges telles que l'ALAD, le reste se trouvant dans le plasma. D'un point de vue toxicologique, la fraction non liée est probablement le sous-compartiment le plus important du Pb sanguin car elle se distribue dans les tissus mous. La concentration de Pb dans le plasma est beaucoup plus faible que dans le sang total, elle est $< 1\%$ [84].

Une autre limitation du Pb sanguin comme biomarqueur d'exposition est que la cinétique du Pb dans le sang, est relativement rapide comparée à la cinétique du Pb dans les os, et donc de la charge corporelle totale. Ainsi, une concentration élevée de Pb dans le sang mesurée à un moment donné n'indique pas nécessairement une charge corporelle élevée. De même, les individus qui ont le même niveau de Pb dans le sang n'auront pas nécessairement des charges corporelles ou des histoires d'exposition similaires. La vitesse à laquelle le Pb sanguin change avec le temps/âge dépend de l'histoire de l'exposition en raison du rééquilibrage du Pb stocké dans les différents réservoirs corporels [84].

La Pb peut changer relativement rapidement (par exemple, de quelques jours à quelques semaines) en réponse à des changements d'exposition ; ainsi, elle peut être influencée par la variabilité à court terme de l'exposition qui peut n'avoir que des effets mineurs sur la charge corporelle totale en Pb. Une seule détermination du Pb sanguin ne peut pas faire la distinction entre une exposition intermédiaire ou chronique de niveau inférieur et une exposition aiguë de niveau supérieur. De même, une seule mesure peut ne pas détecter une exposition plus élevée qui s'est produite (ou a pris fin) plusieurs mois auparavant [90].

❖ **Modalités de mesure de la plombémie :**

a- Le prélèvement :

- Nature du tube : Prélèvement sur sang total (tube EDTA ou hépariné)
- Moment du prélèvement :
 - ✓ **Dans la journée** : avant le début du poste
 - ✓ **Dans la semaine** : indifférent

La mesure de la plombémie est techniquement délicate. Pour que le résultat obtenu soit interprétable, il est impératif que le prélèvement soit réalisé dans des conditions prévenant tout risque de contamination externe et que le dosage soit effectué par un laboratoire expérimenté et participant à des contrôles de qualité [174].

Le plomb est un toxique ubiquitaire et il y a un risque important de pollution externe du prélèvement. Celui-ci doit, en conséquence, être impérativement réalisé en dehors des locaux suspectés d'être contaminés. De même, préalablement à la désinfection, un nettoyage soigneux (à l'eau et au savon) de la peau de la zone de prélèvement est nécessaire. C'est le risque élevé de contamination externe, par la peau souillée, en cas de prélèvement capillaire qui fait préférer les prélèvements veineux. Le matériel de prélèvement peut également être une source de

contamination externe : le verre et certaines matières plastiques sont susceptibles de contenir du plomb ; en conséquence, il est recommandé, de vérifier que le matériel de prélèvement ne risque pas d'interférer avec le dosage. Le tube de prélèvement contient un anticoagulant qu'il importe de bien mélanger avec l'échantillon de sang (en retournant, le tube 5 à 10 fois) ; si l'homogénéisation, n'est pas correctement réalisée, des caillots se développent et rendent ininterprétable la mesure de la Pbs, qui doit être effectuée sur le sang total. L'échantillon peut être conservé entre 2°C et -8 °C [22].

❖ Normes et interprétation :

Dans l'interprétation des résultats de plombémie, on doit tenir compte du sexe (plombémie plus élevée chez les hommes), de l'âge (plombémie augmentant avec l'âge), des sources d'exposition extra-professionnelle liées à l'environnement (gaz d'échappement), à l'alimentation (eau potable peu calcaire dans des conduites en plomb, alcool, aliments acides conservés dans des récipients émaillés), aux loisirs (tir en salle, restauration de vieilles peintures...). Le tabagisme actif et passif est capable d'augmenter la plombémie, (présence de plomb dans les cigarettes), ou l'élévation de l'hématocrite entraînant une augmentation de la capacité de transport du plomb par le sang. La spéciation est également à prendre en compte, la biodisponibilité des différentes formes de plomb (oxyde, métal, silicate), auxquelles le salarié est exposé, étant variable. L'incertitude associée à l'analyse (qui doit respecter les critères de performance fixés par la norme NF EN ISO 15189) doit également être prise en compte dans l'interprétation [173].

- **Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte :**
- **VBR « Valeur Biologique de référence », de l'Anses :** Plomb sanguin = 85 µg/L chez l'homme et 60 µg/L chez la femme (45 µg/L chez la femme susceptible de procréer) [175].
- **BGV « Biological Guidance Values » du RAC (Committee for Risk Assessment) de l'ECHA (European Chemicals Agency) :** Plomb sanguin = 45 µg/L [176].
- **BAR « Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwerte » de la DFG ((Deutsche Forschungsgemeinschaft) :** Plomb sanguin = 40 µg/L (hommes) et 30 µg/L (femmes) Pour une exposition au plomb et ses composés (sauf arséniate de plomb, chromate de plomb et composés alkylés du plomb). Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée [177].

▪ **Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) en milieu de travail :**

Tableau 13 : Valeurs d'interprétation en milieu professionnel

Valeurs	Normes	référence
Valeurs Limites Biologiques françaises (VLB) recommandées par l'ANSES	400 µg/L de sang pour les hommes et 300 µg/L de sang pour les femmes	[175]
Biological limit values européennes (BLV)	Pour une exposition au plomb et à ses composés inorganiques : Plomb sanguin : 150 µg/L	[176]
Biological Exposure Indices (BEI) américaines de l'ACGIH	Pour une exposition au plomb élément et à ses composés inorganiques : Plomb sanguin : 200 µg/L, moment non critique (Note : les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque de donner naissance à un enfant dont la plombémie dépasse la valeur guide de 50 µg/L des CDC (Centers for Disease Control))	[178]
Valeurs biologiques d'interprétation allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Pour une exposition au plomb et ses composés (sauf arséniate de plomb, chromate de plomb et composés alkylés du plomb) : plomb sanguin pour les femmes > 45 ans et pour les hommes : 200 µg/L	[177]

IV.2.1.2- Le plomb dans le plasma/sérum

La concentration de Pb dans le plasma (P-Pb) représente probablement un indice plus pertinent de l'exposition, de la distribution et des risques pour la santé par rapport à la mesure du plomb sanguin (Pbs). Ce dernier biomarqueur présente deux inconvénients majeurs : (i) il reflète principalement la concentration de plomb à l'intérieur des érythrocytes, et non les niveaux de plomb dans les tissus importants pour la toxicité, et (ii) il est lié de façon non linéaire à l'exposition et aux effets toxiques, du fait qu'il soit "saturable" à une exposition élevée. Le plomb plasmatique (P-Pb) est donc une option intéressante, à la fois en raison de ses relations linéaires supposées avec l'exposition et le risque et la possibilité qu'il reflète la quantité de plomb biodisponible mieux que le Pb sanguin [179].

En effet, d'un point de vue physiologique, on peut supposer que les effets toxiques du Pb sont principalement associés au plasma-Pb car cette fraction est la plus rapidement échangeable dans

le compartiment sanguin. La concentration de plomb dans le plasma (P-Pb) et le sérum (S-Pb) humain est très faible, généralement moins de 1% de celle du sang total (Pbs), cependant ce pourcentage augmente avec l'élévation de la plombémie. Comme le P-Pb est très faible, sa détermination précise est difficile, et c'est pourquoi le dosage du plomb dans le sang total est le biomarqueur d'exposition et de risque le plus largement utilisée [180].

Le P-Pb n'a été utilisé qu'occasionnellement, principalement en raison de ses faibles niveaux, qui posent un défi analytique. Cependant, les nouvelles techniques analytiques ont rendu son utilisation possible. Dans des publications anciennes, les niveaux de Pb dans le plasma/sérum chez les individus non exposés et exposés varient largement, de 0,02 à 14,5 µg/L [181]. Ceci était probablement dû à des méthodes de collecte, des instruments d'analyse et des méthodes de détermination du Pb inadaptés.

Le développement et l'utilisation d'instruments d'analyse plus sensibles, notamment la spectrométrie de masse couplée à une torche plasma (ICP-MS), ont permis de déterminer le Pb dans les échantillons de plasma et de sérum avec des limites de détection beaucoup plus basses et une meilleure précision. C'est ce qui a été rapporté par *Schutz* et ses collaborateurs, dont le travail visait à mesurer le plomb plasmatique et le plomb dans le sang total (P-Pb & Pbs) chez des travailleurs exposés au plomb et des témoins, et d'évaluer la relation entre les deux indicateurs chez les deux populations [182]. Cette étude a rapporté une limite de détection pour le P-Pb de 0,015 µg/L. Le P-Pb était de 0,15 µg/L (intervalle 0,1-0,3) chez les contrôles et de 1,2 µg/L (0,3-3,6) chez les travailleurs au plomb, alors que les Pbs correspondants étaient de 40 µg/L (24-59) et 281 (60-530) µg/L. Le Pbs était étroitement associé au P-Pb ($r = 0,90$). L'association était évidemment non linéaire (la non linéarité de la relation entre le plomb sanguin et plasmatique est bien connue, avec une "saturation" du Pbs pour des valeurs élevées de P-Pb, de sorte que le premier se stabilise lorsque le second augmente [183]) ; le rapport Pbs/P-Pb diminuait avec l'augmentation de P-Pb. Les auteurs ont conclu que la mesure du plomb plasmatique doit être considérée comme un complément aux indicateurs d'évaluation d'exposition et de risque lié au plomb.

Les auteurs d'une étude chinoise menée dans une usine de stockage des batteries ont montré que le P-Pb chez les travailleurs exposés était beaucoup plus élevé que chez les travailleurs non exposés $p < 0.001$, et que le rapport des biomarqueurs du plomb chez les travailleurs exposés et non exposés était plus élevé pour le P-Pb (P-Pb : médiane 38, 18–111 et Pbs : médiane 19, 14–27 ; $p < 0.001$). Ils ont conclu que le P-Pb présente des avantages par rapport au Pbs en tant

que biomarqueur d'une forte exposition au Pb, mais il n'est pas significativement meilleur en tant qu'indice de risque de toxicité (presque tous les marqueurs d'effets toxiques étaient associés aux biomarqueurs du plomb) [179].

L'ICP-MS offre une sensibilité suffisante pour mesurer le Pb dans le plasma. Cette technique a été appliquée pour évaluer les expositions au Pb chez les adultes dans plusieurs études épidémiologiques [178, 179, 181, 183, 184].

IV.2.1.3- Le plomb dans les urines

➤ *Plomburie* :

La détermination du Pb dans l'urine (U-Pb) est considérée comme reflétant le Pb qui a diffusé à partir du plasma et est excrété par les reins. La collecte d'urine pour les mesures de Pb est non invasive et est favorisée pour la biosurveillance à long terme, en particulier pour les expositions professionnelles. Cependant, un échantillon d'urine ponctuel est particulièrement peu fiable car il est sujet à de grandes variations biologiques qui nécessitent une correction de l'excrétion de créatinine. Le Pb urinaire provient du Pb plasmatique qui est filtré au niveau glomérulaire ; ainsi, selon certains auteurs [185–187] , les niveaux de Pb urinaire corrigés pour le taux de filtration glomérulaire peuvent servir d'indicateurs des niveaux de plomb dans le plasma. Hirata *et al.* (1995) ont trouvé une meilleure corrélation entre P-Pb et U- Pb, qu'entre Pbs et U-Pb pour les travailleurs exposés à de faibles niveaux de plomb [189]. La quantité de plomb dans l'urine dépend non seulement des conditions d'exposition mais aussi de l'importance de la charge corporelle et de la fonction rénale. Le U-P ainsi que P-Pb augmentent exponentiellement avec l'augmentation du Pbs dans une situation d'équilibre et sont principalement le reflet d'une exposition récente [190]. Selon Tsaih *et al.* (1999), l'os cortical contribue en moyenne à 0,43 µg de Pb par jour excrété dans l'urine, tandis que l'os trabéculaire contribue jusqu'à 1,6 µg de Pb par jour [188].

Etant donné que seules quelques études ont examiné les associations entre le Pb dans l'urine et d'autres biomarqueurs, l'utilisation des mesures du Pb dans l'urine est essentiellement limitée aux programmes de surveillance professionnelle à long terme, au suivi des patients pendant une thérapie par chélation et, à l'évaluation clinique des candidats potentiels à une thérapie par chélation [191].

➤ *Plomburie provoquée :*

La mesure du Pb excrété dans l'urine après une injection (intraveineuse ou intramusculaire) d'un agent chélateur, le calcium disodique EDTA, ou une dose orale d'acide dimercaptosuccinique (DMSA), a été utilisée pour détecter une charge corporelle élevée de Pb [90], elle en reflète le pool biologiquement actif. Sakai *et al.* ont signalé que la concentration de P-Pb 2 heures après le début de l'injection de CaEDTA est bien corrélée avec la quantité de plomb excrétée dans l'urine pendant les 24 heures suivantes, et constitue une mesure utile du plomb chélatable [190].

L'épreuve de plomburie provoquée n'est pas sans danger, du fait qu'elle entraîne une rapide redistribution du plomb qui pourrait aggraver ou faire apparaître des complications neurologiques et rénales de l'intoxication, si un traitement chélateur ne faisait pas immédiatement suite au test [22]. Une étude menée sur des rats a montré que l'administration intrapéritonéale d'une dose unique d'EDTA après une exposition de 3 à 4 mois au Pb dans l'eau potable augmentait les niveaux de Pb dans le foie et le cerveau. En effet, les analyses tissulaires ont indiqué que le Pb a été mobilisé à partir des os et des reins et redistribué initialement dans le cerveau et le foie. Les niveaux dans le cerveau et le foie ont diminué avec les injections ultérieures de Ca EDTA disodique [192]. Les résultats de cette étude font craindre des effets similaires chez les humains qui subissent le test de provocation à l'EDTA. L'utilisation de l'EDTA pour évaluer les réserves osseuses de Pb est largement supplantée par des procédures plus directes et non invasives pour mesurer le Pb dans les os [90].

IV.2.1.4- Le plomb osseux

Étant donné que les os représentent plus de 94% de la charge corporelle de Pb chez l'adulte (70% chez l'enfant), le Pb dans les os est considéré comme un biomarqueur de l'exposition chronique [192, 193]. Selon certains auteurs des effets néfastes sur la santé sont susceptibles d'être associés aux niveaux de Pb dans les os, ils comprennent l'altération des performances cognitives et de la croissance chez les enfants, ainsi que l'insuffisance rénale, la goutte, l'hypertension artérielle, la toxicité pour la reproduction et des événements cardiovasculaires indésirables chez les adultes [194, 195].

Deux notions majeures se rapportent au Pb squelettique : (i) le Pb osseux en tant qu'indicateur de l'exposition cumulative au Pb (Pb osseux en tant que dépôt), et (ii) le Pb osseux en tant que source de charge corporelle pouvant être mobilisée dans la circulation (Pb osseux en tant que source) [191]. Hernandez-Avila *et al.* (1998) ont rapporté une forte association entre les niveaux de Pb dans les os et les niveaux de Pb dans le sérum des adultes exposés au Pb. Cette étude a

indiqué le rôle potentiel du squelette comme une source importante de Pb labile endogène qui peut ne pas être discernée de manière adéquate par la mesure des niveaux de Pb [197].

Etant donné que la calcification de l'os diffère selon l'âge, l'accumulation du Pb est plus importante dans l'os trabéculaire pendant l'enfance et dans l'os corticale et trabéculaire à l'âge adulte (le Pb s'accumulant le plus dans les régions de l'os qui connaissent la calcification la plus active au moment de l'exposition) [90]. De ce fait le type d'os va influencer les caractéristiques de mobilisation os-Pb. Par exemple, le tibia est principalement constitué d'os cortical, alors que la rotule est en grande partie constituée d'os trabéculaire. Le Pb présent dans l'os trabéculaire est plus biologiquement actif que le Pb présent dans l'os cortical, et l'os trabéculaire a un temps de renouvellement plus court [191].

Des modèles cinétiques peuvent être utilisés pour indiquer la quantité de Pb délivrée par l'os en fonction du renouvellement de l'os et des échanges de Pb [80]. Une révision du modèle de O'Flaherty 1995 par *Fleming et al.* (1999) suggère qu'un ouvrier de fonderie ayant une concentration de Pb dans le tibia de 100 µg/g peut s'attendre à un apport endogène continu de Pb sanguin de 160 µg/L. Une femme enceinte avec une concentration de Pb dans le tibia de 50 µg/g peut s'attendre à un apport de 80 µg/L de Pb ; ce chiffre ne tient pas compte du taux important de renouvellement des os associé à la grossesse [198].

Les mesures de Pb dans l'os par des méthodes *in vivo* non invasives de fluorescence X (XRF) sont de plus en plus acceptées. Cette technique utilise des photons fluorescents pour enlever un électron de la couche interne d'un atome de Pb, le laissant dans un état excité. Le résultat est l'émission de photons de rayons X qui sont caractéristiques du Pb. Les mesures sont effectuées en utilisant un des quatre types de XRF : deux impliquant la fluorescence des électrons de la couche K du Pb (K-XRF), et les deux autres impliquent la fluorescence des électrons de la couche L (L-XRF) [199]. Plusieurs groupes, principalement en Amérique du Nord, ont rapporté le développement de systèmes de mesure *in vivo* ; la majorité d'entre eux ont adopté l'approche K-XRF basée sur l'excitation avec un isotope ^{109}Cd et la géométrie de rétrodiffusion en raison de ses avantages : elle fournit une mesure robuste avec une meilleure limite de détection et une dose effective (de radiation) plus faible (par rapport au L-XRF) [191].

IV.2.1.5- Le plomb dans la salive

Bien que le Pb soit excrété dans la salive, cette matrice n'est généralement pas acceptée comme un biomarqueur fiable de l'exposition au Pb. La salive présente de grandes variations de son

contenu ionique tout au long de la journée, en plus il y'a des variations des débits salivaires qui sont différents avant, pendant et après les repas. Les variations dépendent également de la manière dont la collecte de salive est stimulée (ou non) et de l'état nutritionnel et hormonal de l'individu [191].

Certaines données suggèrent une association entre les niveaux de Pb dans la salive et ceux dans le plasma ou le sang [200]. De plus, il a été avancé que le Pb dans la salive résulte de l'excrétion directe de la fraction diffusible du Pb dans le plasma [200]. Cependant d'autres études rapportent des relations faibles ou incohérentes entre le Pb dans la salive et dans le sang [201], [202]. Les résultats variables de ces études peuvent refléter des différences dans les Pbs, l'historique d'exposition et/ou la santé dentaire (c'est-à-dire le transfert du Pb entre la dentine et la salive), et les méthodes utilisées pour déterminer le Pb dans la salive [90].

IV.2.1.6- Le plomb dans les cheveux

Le cheveu est une matrice biologique qui peut être facilement collectée de manière non invasive, à un coût minime, et qui peut être facilement stocké et transporté. Ces attributs font des cheveux un milieu de prélèvement attrayant pour la biosurveillance. Parce que le Pb est excrété dans les cheveux, beaucoup l'ont suggéré pour évaluer l'exposition à ce métal. Cependant, cette mesure est sujette à des erreurs et un vaste débat est en cours sur les limites des cheveux en tant que biomarqueur de l'exposition aux métaux en général.

La capacité à distinguer le Pb endogène, c'est-à-dire absorbé dans le sang et incorporé dans la matrice du cheveu, du Pb exogène, c'est-à-dire provenant d'une contamination externe, est un problème majeur. Pendant l'étape de lavage, on suppose que le Pb exogène est complètement éliminé, alors que le Pb endogène ne l'est pas. Cependant, il n'existe pas de consensus sur la meilleure façon d'éliminer le Pb exogène [191]. Un autre problème est la variation significative du profil de concentration de Pb parmi diverses sous-populations en fonction de l'âge, du sexe, de la couleur des cheveux et du tabagisme [203]. Il est donc difficile d'établir des plages de référence. Sans données fiables sur les niveaux de contamination des cheveux dans la population générale, les agences de santé ne peuvent pas déterminer si les résultats obtenus sont anormalement élevés ou faibles [204].

Néanmoins, les niveaux de Pb dans les cheveux étaient positivement corrélés avec le Pb dans le foie et les reins dans une étude sur des travailleurs de fonderie décédés [205]. Des corrélations entre les concentrations de Pb dans les cheveux de la mère et du nourrisson ont été observées [206].

La figure 12 montre l'équilibre dynamique du plomb dans le corps humain.

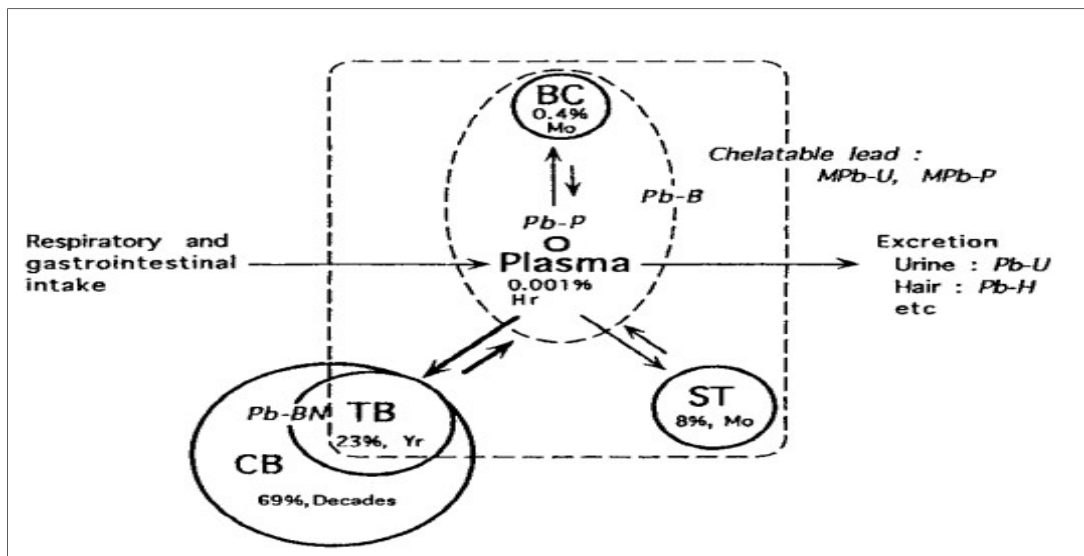


Figure 12 : Échange dynamique du stock de plomb dans le corps et biomarqueurs d'exposition [189]

Les organes ou tissus où les premiers effets biologiques peuvent être observés avec des niveaux d'exposition croissants sont appelés "organes ou tissus critiques". Les effets critiques (effet subclinique) apparaissent lorsque la concentration atteint un niveau critique dans ces organes ou tissus. Dans le cas de l'exposition au plomb, la moelle osseuse, le système nerveux central et périphérique, les reins et le système digestif sont des organes critiques. Les concentrations critiques de plomb dans la moelle osseuse peuvent être détectées en mesurant le degré de perturbation de la voie de biosynthèse de l'hème et des métabolismes des nucléotides.

IV.2.2- Biomarqueurs d'effet

IV.2.2.1- Activité de l'enzyme ALAD

L'ALAD est la deuxième enzyme de la voie de biosynthèse de l'hème qui catalyse la condensation de deux molécules d'ALA pour former une molécule de porphobilinogène. L'activité ALAD des érythrocytes est rapidement inhibée par l'exposition au plomb. La détermination de l'activité ALAD dans les érythrocytes est l'une des méthodes les plus utiles pour évaluer l'exposition au plomb, car cette activité est extrêmement spécifique et sensible à la concentration de plomb dans le sang [206, 207].

L'activité de l'ALAD est négativement corrélée avec des plombémies allant de 50 à 950 µg/L, une inhibition de plus de 50 % se produisant à des Pbs > 200 µg/L[90]. Cependant, l'activité de l'ALAD peut également être diminuée par d'autres maladies ou conditions telles que la porphyrie, la cirrhose du foie et l'alcoolisme [208]. Une augmentation marquée de l'excrétion urinaire d'ALA, un intermédiaire qui s'accumule à partir d'une diminution de l'ALAD, peut être détectée lorsque le Pbs dépasse 350 µg/L chez les adultes et 250-750 µg/L chez les enfants [90].

Pour les besoins de la biosurveillance, l'activité de l'ALAD est généralement déterminée par la méthode du CEC (Comité de la Communauté européenne) [209]. Cependant, la détermination de l'activité ALAD présente deux points faibles : un large intervalle des valeurs d'activité normale et la nature instable de l'activité enzymatique pendant le stockage [190].

IV.2.2.2- ALA urinaire

L'ALA est synthétisé à partir de la glycine et du succinyl CoA par l'action de l'ALAS. Le porphobilinogène (PBG) est biosynthétisé à partir de l'ALA par l'ALAD. L'exposition au plomb favorise l'activité de l'ALAS et inhibe l'activité de l'ALAD. Les effets de l'induction de l'ALAS et de l'inhibition de l'ALAD entraînent une augmentation du taux sanguin d'ALA et, par la suite, une augmentation de son excrétion urinaire [210].

L'ALA dans le plasma ou le sang reflète l'effet du plomb sur la moelle osseuse de manière plus pertinente que l'ALA dans l'urine (ALA-U), bien que l'ALA-U ait été recommandé comme indicateur de l'effet du plomb. Le dosage de l'ALA-U est un bon test en milieu professionnel en cas de forte exposition brève ou accidentelle. La porphyrie aiguë intermittente, la tyrosinémie héréditaire et, à un moindre degré, les maladies hépatiques et le stress, quelle qu'en soit la cause, peuvent aussi augmenter l'ALA-U [211]. La relation entre le Pbs et l'ALA-U chez les travailleurs au plomb a été examinée depuis les années 1950, et le niveau de Pbs qui induit une augmentation de l'ALA-U a également été étudié dans le monde entier depuis le milieu des années 1970. Bien qu'une régression linéaire (hypothèse la plus simple) ait été appliquée pour élucider la relation entre le Pbs et l'ALA-U, une régression par courbe a été rapportée comme un meilleur ajustement pour cette relation. Les analyses de régression par courbe ont révélé que l'ALA-U augmentait de façon significative lorsque le Pbs était supérieur à 400 µg/L. De plus, l'ALA-U ne changeait pas lorsque le Pbs était inférieur à 300-450 µg/L, ou diminuait à des niveaux inférieurs à 200 µg/L [212]. Ces résultats suggèrent que le Pbs présente un seuil spécifique auquel l'ALA-U augmente. La sensibilité de ce test est médiocre : l'ALA ne commence à s'élever que lorsque le Pbs atteint 350 µg/L et se normalise rapidement (dans les

15 jours) à l'arrêt de l'exposition. En pratique, ce n'est plus un indicateur assez sensible pour être utile à la surveillance des travailleurs exposés au plomb quand leur plombémie est inférieure aux valeurs limites réglementaires [211].

Plusieurs méthodes dosage de l'ALA-U ont été développées en utilisant la chromatographie sur colonne à échange d'ions ou des méthodes d'extraction par solvant suivie d'une réaction colorée avec le réactif d'Ehrlich. Plusieurs méthodes de dosage de l'ALA-U par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec détection par fluorescence de l'ALA-U ont été rapportée [212, 213]. Des méthodes plus récentes utilisent la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) pour la détermination de l'ALA dans l'urine et le plasma [215].

Bien que le seuil de tolérance biologique du plomb sanguin ait été réduit dans plusieurs pays, comme aux USA en 2019 ou l'ACGIH l'a abaissé à 200 µg/L [216], au Japon par contre, c'est bien avant en 1994 que le seuil de tolérance est passé à 150µg/L. Malgré cette diminution la norme de l'ALA-U est resté inchangé au Japon depuis qu'il a été fixé à 5 mg/L en 1994 [217]. En France, la valeur biologique d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte de l'ALA urinaire est < 4 mg/g. de créatinine. Alors que pour le milieu de travail aucune valeur n'est déterminée, c'est le cas également au niveau européen (VBI européennes), américain (VBI de l'ACGIH), allemand (VBI de la DFG) et finlandais (VBI du FIOH) [211].

IV.2.2.3- Coproporphyrines urinaires

Les coproporphyrinogènes I et III sont des intermédiaires métaboliques de la voie de l'hème qui sont facilement oxydés en leurs coproporphyrines respectives (CP I et III). L'excrétion plus importante de l'isomère III est observée dans l'urine des travailleurs du plomb au moins 2 semaines après le début de l'exposition. Lors d'une exposition chronique, l'excrétion de coproporphyrines (CP) peut être positivement corrélée avec le Pbs, ainsi qu'avec l'ALA-U. Les niveaux de CP sont significativement augmentés à des niveaux de Pbs > 700-800 µg/L [190]. Les techniques d'analyse de la PC sont traditionnellement basées sur une extraction préliminaire et détermination fluorométrique ou spectrophotométrique ultérieure. La CP I est excrétée en quantités excessives dans l'urine des patients atteints de porphyrie érythropoïétique congénitale. La coproporphyrine héréditaire se caractérise par l'excrétion de grandes quantités de CP III, Plusieurs chercheurs ont développé des méthodes HPLC pour la mesure des dérivés de la porphyrine dans les matrices biologiques tels que le sang, l'urine et les fèces [190, 218].

IV.2.2.4- Protoporphyrines et protoporphyrines zinc

L'étape, qui est l'introduction de Fe^{2+} dans la protoporphyrine XI (PP), est également affectée par le plomb. L'inhibition de la ferrochélatase provoque l'accumulation de protoporphyrine dans les érythrocytes. La plupart de la protoporphyrine présente dans les érythrocytes (environ 90 %) existe sous forme de zinc-protoporphyrine (ZPP) [90]. Plusieurs méthodes ont été développées pour déterminer les concentrations de protoporphyrine (PP) dans les érythrocytes ; elles comprennent l'extraction acide, la dilution, l'extraction par solvant neutre, l'hématofluorimétrie et les méthodes HPLC [190]. Le développement de méthodes par HPLC a permis de résoudre plusieurs limites du dosage de PPZ, l'avantage significatif des méthodes HPLC par rapport aux autres méthodes est que les PPZ et les PP peuvent être déterminés séparément en un seul passage, éliminant ainsi l'interférence optique des substances coextractibles [190].

Un niveau élevé de PP est l'un des indicateurs les plus précoces et les plus fiables de l'altération de la biosynthèse de l'hème et reflète les niveaux moyens de Pb au site de l'érythropoïèse au cours des 4 mois précédents [220]. La concentration de PP s'élève au-dessus des valeurs seuil à des Pbs variant de 250-300 $\mu\text{g/L}$, au-delà desquels, il existe une corrélation positive entre Pbs et PP [220, 221]. Pour des plombémies de l'ordre de 500 $\mu\text{g/L}$, la PPZ avoisine 20 $\mu\text{g/g.Hb}$ (pour certains 7 $\mu\text{g/g. Hb}$). En cas d'exposition stable et prolongée, la PPZ est un bon indicateur du pool de plomb biologiquement actif. Chez les individus qui ne sont pas exposés au plomb, la PPZ est inférieure à 3 $\mu\text{g/g. d'hémoglobine}$. [173]. La toxicité du Pb est généralement considérée comme présente lorsqu'un Pbs $\geq 100 \mu\text{g/L}$ est associé à un niveau de PP $\geq 35 \mu\text{g/dL}$ [208]. Cet effet n'est détectable dans les érythrocytes circulants qu'après un temps de latence reflétant la maturation au cours de laquelle toute la population de globules rouges s'est transformée (c'est-à-dire 120 jours). De même, un taux élevé de PP peut refléter une carence en fer, une anémie falciforme et une hyperbilirubinémie (jaunisse) [90]. Une autre limitation de la mesure de l'accumulation de porphyrine est que la porphyrine est labile à cause de la décomposition photochimique ; ainsi, les échantillons doivent être protégés de la lumière. Cependant, d'autres maladies ou conditions telles que la porphyrie, la cirrhose du foie, la carence en fer, l'âge et l'alcoolisme peuvent également produire des effets similaires sur la synthèse de l'hème [208].

IV.2.2.5- Hématies à granulations basophiles

Un autre biomarqueur potentiel des effets hématologiques du Pb est l'observation d'hématies à granulations basophiles et d'une hémolyse érythrocytaire prématurée. Le Pb peut altérer l'activité de la pyrimidine 5'-nucléotidase, entraînant une augmentation correspondante des nucléotides pyrimidiques dans les globules rouges, ce qui entraîne une déficience des éléments érythroïdes en maturation et donc une diminution des globules rouges. Toutefois, cet effet n'est pas spécifique ; on le rencontre également dans les intoxications au benzène et à l'arsenic et dans un syndrome de déficience enzymatique d'origine génétique [90].

IV.2.2.6- Nicotinamide adénine dinucléotide synthétase

Dans l'étape finale de la voie de Preiss-Handler pour la biosynthèse du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) biosynthèse, la NAD synthétase transfère un groupe amino de la glutamine à l'acide nicotinique pour former le NAD. Le NAD est une coenzyme pour l'oxydoréduction et est considéré comme jouant un rôle important dans la prévention du stress oxydatif dans les tissus. Une altération de la synthèse du NAD dans les érythrocytes est signalée dans certains troubles (par exemple, le déficit en pyruvate kinase, le déficit en émolase et la thalassémie) [190].

L'activité NAD synthétase est réduite dans les hématies des sujets exposés au plomb [190]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) considère la diminution de l'activité NAD synthétase comme l'un des effets importants du plomb sur l'homme [223]. Morita et al [224] démontrent la relation dose-effet entre l'activité NAD synthétase (NADS) et la concentration de plomb dans le sang (Pbs). L'activité de la NADS chez les travailleurs au plomb variait de 0,08 à 1,1 $\mu\text{mol/h/g Hb}$ et diminuait linéairement ($r = - 0,867$) lorsque le Pbs augmentait jusqu'à 816 $\mu\text{g/L}$. Le niveau de Pbs induisant une inhibition de 50 % de l'activité NADS a été calculé comme étant de 430 $\mu\text{g/L}$. Les auteurs ont conclu à l'utilité de la détermination de l'activité NADS pour la surveillance biologique de l'exposition au plomb.

IV.2.2.7- Autres biomarqueurs d'effet

Le système nerveux est l'un des systèmes les plus sensibles à l'exposition au plomb. Selon certains auteurs, l'indice périphérique le plus sensible de la neurotoxicité du Pb est le ralentissement de la vitesse de conduction des petites fibres motrices du nerf cubital chez les travailleurs ayant des Pbs variant de 30-40 $\mu\text{g/dL}$. D'autres biomarqueurs potentiels suggérés pour évaluer la neurotoxicité du Pb chez les travailleurs sont des tests neurologiques et

comportementaux, ainsi que des tests des fonctions sensorielles cognitives et visuelles. Cependant, ces tests ne sont pas spécifiques à une exposition élevée au Pb [90].

Les déficits fonctionnels associés à la néphrotoxicité du Pb augmentent avec l'augmentation du Pb. Les effets comprennent une diminution de la filtration glomérulaire, une enzymurie, une protéinurie, et une altération de la fonction de transport. Les biomarqueurs de ces changements comprennent l'élévation de la créatinine sérique, des enzymes urinaires (par exemple, NAG) ou des protéines (albumine, $\beta_2\mu$ -globuline, $\alpha_1\mu$ -globuline, protéine de liaison au rétinol). Cependant, aucun de ces marqueurs n'est spécifique de la néphrotoxicité induite par le Pb. Un élément histologique caractéristique de cette toxicité est la formation de corps d'inclusion intranucléaires dans le tubule proximal rénal [90].

IV.2.3- Biomarqueurs de susceptibilité

Au niveau érythrocytaire l'enzyme delta-aminolévulinique déshydratase, (δ -ALAD) est la plus sensible à la toxicité du Pb. Le gène codant pour l'enzyme δ -ALAD est situé sur le chromosome 9q34. Le gène δ -ALAD est plus sensible à la toxicité du plomb (Pb) que tous les autres gènes. L'enzyme δ -ALAD présente une nature polymorphe, ses fréquences de génotype et de phénotype changent en fonction des différentes zones géographiques et de l'étendue de l'exposition au plomb. Le polymorphisme du gène δ -ALAD résulte d'une transversion de la base en position 177, c'est-à-dire de la guanine à la cytosine (G177C). Cette transversion peut conduire à la substitution de l'asparagine par la lysine au 59^{ème} acide aminé [225], et à produire deux allèles différents : δ -ALAD-1 et δ -ALAD-2, ainsi que trois phénotypes : δ -ALAD1-1, δ -ALAD1-2 et δ -ALAD2-2 [226]. Ces isoenzymes présentent des fonctions similaires mais des charges différentes. La variation de charge est associée au type d'acide aminé. L'électronégativité de l'isoenzyme homozygote δ -ALAD-2-2 est $>$ l'isoenzyme hétérozygote 1-2 qui est elle-même $>$ l'isoenzyme homozygote 1-1, de ce fait la protéine ALAD-2 peut lier le plomb plus étroitement que la protéine ALAD-1. Des études de population ont indiqué que les personnes exposées au plomb et porteuses de l'allèle ALAD-2 auraient des niveaux de plomb dans le sang supérieurs à ceux des personnes exposées de la même façon et porteuses de l'allèle ALAD-1 [189, 226].

Le tableau 14 montre les niveaux de plomb dans le sang en fonction de la nature de l'allèle

Tableau 14 : Niveaux de plomb dans le sang en fonction de la nature de l'allèle [228]

Population	Type of exposure	Blood Pb levels in different alleles			
		δ-ALAD-1 allele		δ-ALAD-2 allele	
		M	SD	M	SD
Human adults	Occupationally exposed (experimental)	41.02	1.86	62.52	1.48
Human adults	Occupationally exposed (experimental)	498.9	225.2	534.7	232.8
	Non-occupationally exposed (control)	31.36	22.9	29.75	21.6
Normal human adults (control)	Non-occupationally exposed	0.36	0.25	0.42	0.26
Essential tremor patients (experimental)		0.30	0.25	0.58	0.25
Human adults (experimental)	Occupational/non-occupational exposed	31.7	14.9	34.2	15.9
Human adults (experimental)	Occupationally exposed	55.53	17.99	56.35	18.18
Human adults	Occupationally exposed (experimental)	81.00	2.00	84.00	2.00
	Occupationally exposed (control)	19.00	2.00	16.00	2.00
Human adults	Occupationally (experimental)	7.83	5.95	6.51	5.03
Human adults	Occupationally (experimental)	30.7	16.4	31.5	16.5

M : moyenne, *SD* : standard déviation, *ALAD* : delta-aminolevulinique acide déshydratase

Les génotypes ALA-D modifient les effets du plomb sur le métabolisme de l'hème chez les travailleurs fortement exposés, tandis qu'il n'affecte pas les niveaux des précurseurs de l'hème à de faibles niveaux de Pbs (la dominance de l'allèle ALAD-2 est liée à une concentration élevée de plomb dans l'organisme ce qui est le cas des populations professionnellement exposées) [229]. On a également pensé que l'allèle ALAD-2 augmentait le risque de toxicité du plomb en générant une protéine qui se lie plus étroitement au plomb que la protéine ALAD-1. D'autres preuves suggèrent que l'ALAD-2 pourrait réduire les effets nocifs du plomb en le séquestrant, le rendant ainsi indisponible pour une action pathophysiologique et en augmentant son excrétion [228], [229]. Les niveaux de plomb « biologiquement actif » au niveau de la moelle osseuse pourraient être plus importants chez les homozygotes ALAD-1[190]. Des études ont montré que les personnes homozygotes pour l'allèle ALAD-1 avaient des niveaux de plomb plus élevés dans l'os cortical, ce qui implique qu'elles pouvaient avoir une charge corporelle en plomb plus importante et être plus exposées aux effets à long terme du plomb [229]. Des données récentes ont montré que les individus hétérozygotes pour l'allèle ALAD-1 peuvent être associés à un risque plus élevé de toxicité à long terme du plomb [228].

**CHAPITRE V : PROFIL METALLIQUE ET TOXICITE DES
METAUX ET METALLOIDES**

V.1- Le profil métallique : un nouveau concept

Sur les 92 éléments présents dans la nature, environ 30 métaux et métalloïdes sont potentiellement toxiques pour l'homme : Ag, Al, As, Au, B, Ba, Be, Bi, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, Hg, Li, Mn, Mo, Ni, Pb, Pd, Pt, Sb, Se, Sn, Sr, Te, Ti, V et W (Ortega, 2002). Certains des métaux (éléments) susmentionnés jouent un rôle essentiel dans les organismes vivants et ce n'est que lorsque leur concentration est supérieure à une certaine limite qu'ils peuvent provoquer des maladies [230].

Le profil métallique (PM) est un nouveau concept médical, il s'agit d'un bilan des concentrations en métaux et métalloïdes d'un individu. Ce concept a pu être établi grâce à la technique de l'ICP-MS qui permet le dosage simultané d'une trentaine d'éléments métalliques de la table périodique dans le sang, les urines et les phanères des sujets vivants ou décédés.

Le profil métallique peut être réalisé dans divers contextes cliniques à la recherche [9] :

- ✓ D'une exposition professionnelle, domestique, environnementale ou criminelle aux éléments les plus toxiques : arsenic, béryllium, cadmium, chrome, plomb, mercure, nickel, thallium ;
- ✓ des métaux dits essentiels mais présentant une toxicité potentielle : cobalt, cuivre, fer, manganèse, molybdène, sélénium, chrome, zinc ;
- ✓ d'une accumulation liée à la thérapeutique : aluminium, bismuth, gallium, lithium, or, platine, gadolinium ;
- ✓ de pathologies variées : agranulocytose (arsenic, or, mercure) ; granulomatose toxique (béryllium, cobalt, titane, aluminium, cuivre, baryum, nickel, or) ; neuropathie médicamenteuse (lithium, or) ou toxique (plomb, arsenic, thallium), fibrose systémique néphrogénique (gadolinium) ;
- ✓ de sources inhabituelles de métaux : médecines traditionnelles, cosmétiques, contenants à usage alimentaire (plomb, mercure, cadmium, nickel) ;
- ✓ d'exposition à des pesticides dont les principes actifs contiennent des sels métalliques (aluminium, arsenic, baryum, brome, cuivre, mercure, sélénium)

V.1.1- Intérêt du Profil métallique en toxicologie

Les métaux et les métalloïdes font partie des plus anciens toxiques connus de l'homme et étaient utilisés en 2000 avant Jésus-Christ. Présents dans l'environnement, dans l'air, dans l'eau et dans divers produits, y compris les aliments, ils sont également employés dans de nombreux processus industriels et, par conséquent, l'exposition humaine est inévitable. Ils diffèrent totalement d'autres substances, comme les drogues ou les médicaments, car ils ne sont pas métabolisés dans le corps humain.

Par conséquent, une caractéristique très importante des métaux est qu'ils peuvent réagir dans les systèmes biologiques en perdant des électrons pour être oxydés sous forme de cations, ou former des oxyanions, comme les métalloïdes arsenic et sélénium, et exercer alors leur toxicité ; il est donc nécessaire de mesurer leur contenu dans les matrices biologiques. Parmi ces éléments, certains sont des toxiques majeurs. Des cas d'intoxication ont été rapportés avec l'arsenic, le thallium, le plomb, le mercure et le chrome, mais aussi le cadmium, le platine, le nickel, l'aluminium ou le gadolinium. D'autres sont des éléments essentiels (c'est-à-dire le cobalt, le cuivre, le fer, le magnésium, le sélénium ou le zinc), mais ils deviennent également toxiques lors d'une exposition croissante, ou en raison d'une maladie métabolique, comme dans la maladie de Wilson (MW). De plus, la toxicité du métal peut varier avec l'état d'oxydation de l'élément, par exemple, le chrome hexavalent (Cr^{VI}) est un élément toxique puissant, alors que le chrome trivalent (Cr^{III}), moins toxique, est essentiel et joue un rôle majeur dans le métabolisme du glucose. La toxicité d'un élément peut également varier considérablement en fonction de l'état ou de l'espèce chimique, comme le mercure ou l'arsenic. Le mercure élémentaire (Hg°), même s'il est ingéré en quantité un peu élevée, n'a qu'une faible toxicité ; en revanche, les vapeurs de mercure et les composés organiques, le méthylmercure (MeHg) par exemple, sont très toxiques pour l'homme. Le célèbre métalloïde arsenic est connu comme "le poison des rois et le roi des poisons" ; alors que les composés organiques de l'arsenic présents dans les fruits de mer (arsénocholine, arsénobétaïne) sont sans danger, l'arsenic inorganique est particulièrement réactif, il est donc essentiel de différencier les deux espèces [231]. Par conséquent la détermination du profil métallique est aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique.

Le profil métallique présente de nombreux intérêts en toxicologie clinique, médico-légale, professionnelle ou environnementale qui sont détaillés dans l'annexe 5

V.1.2- Aspect analytique

V.1.2.1- Matrices biologiques et conditions de prélèvements

Pour la surveillance biologique de l'exposition aux métaux lourds en toxicologie professionnelle, les échantillons de sang total et d'urine sont généralement les matrices les plus largement utilisées et acceptées pour évaluer l'exposition interne aux xénobiotiques [230].

▪ *Le sang*

Pour le prélèvement sanguin, plusieurs précautions sont à prendre pour éviter le risque de contaminations. On prendra ainsi des précautions particulières lors la désinfection cutanée et l'utilisation pour le prélèvement de cathéter en téflon. Pour le choix des tubes le caoutchouc est à proscrire, car il peut entre-autres véhiculer du zinc. Les tubes en verre ordinaire sont à proscrire, par contre les matières plastiques sont souvent satisfaisantes. L'emploi de tubes dits « spécifiques au dosage des éléments traces » est à privilégier [229, 231]. Du fait de leur répartition inégale entre le plasma et les GR, les métaux sont dosés dans le sérum, le plasma, le sang total ou les GR. Le Pb et le Cd, à un moindre titre le Zn, sont fixés préférentiellement sur les érythrocytes, la répartition de l'Al étant au contraire essentiellement plasmatique. Le Ni et le Cu se répartissent quant à eux de façon homogène. L'utilisation d'un anticoagulant est exigée dans la majorité des cas, le citrate de sodium présente l'inconvénient d'être complexant, l'héparinate de Li (à l'exception du suivi de la lithiémie), l'EDTA sodique ou les autres héparinates sont à privilégiés [232].

Une étude sur le choix des tubes de prélèvement pour le dosage des oligoéléments et des éléments traces a été menée par le Centre de Toxicologie du Québec (CTQ), pour déterminer si les tubes à bouchon bleu royal dédiés à l'analyse des oligoéléments et des éléments traces des compagnies BD et Greiner Bio-One sont exempts de contaminants. Les auteurs ont comparés les tubes en question avec ceux de la marque Sarstedt. Les concentrations sériques du Ba, Mn et Sb mesurées dans les tubes BD étaient plus élevées que celles retrouvées dans les tubes Sarstedt. Les concentrations sanguines mesurées de cobalt (Co), cuivre (Cu), iode (I), manganèse (Mn), nickel (Ni), plomb (Pb), antimoine (Sb), sélénium (Se) et zinc (Zn) dans les tubes avec anticoagulant de BD et Greiner sont légèrement plus élevées que celles mesurées dans les tubes contrôles de Sarstedt. De plus, le sang prélevé dans les tubes de Greiner contient des concentrations de lithium (Li) plus élevée que le sang prélevé dans les tubes contrôle. Pour les échantillons de sang prélevés dans les tubes BD, des concentrations sanguines de cobalt (Co) et de molybdène (Mo) plus élevées que dans les tubes contrôle ont aussi été observées. Finalement, la présence de Sb dans les tubes de BD et Greiner, avec ou sans anticoagulant, demeure problématique. Le CTQ recommande donc le tube S-monovette® EDTA-K3 (No 01.1605.100) pour le dosage du Sb [233].

▪ *Les urines*

Collecte d'urine Instructions générales : il ne faut pas recueillir les urines [234]

- ✓ dans un environnement où l'exposition est la plus probable. Il est important de s'assurer que la poussière des vêtements ne contamine pas l'échantillon.
- ✓ dans des récipients à base de métal tels que des urinoirs ou des casseroles en métal.
- ✓ dans des récipients colorés, sauf s'ils sont fournis par les laboratoires d'analyse certifiés.

On utilise classiquement des flacons en polystyrène transparent munis d'un bouchon à vis en polypropylène pour le recueil des urines. Le recueil est effectué en une seule fois le matin de préférence ou en fin et début de poste en santé au travail.

Les résultats sont exprimés par gramme de créatinine. Il est souvent utile de rappeler qu'une mauvaise conservation peut modifier la composition du prélèvement et donc l'interprétation d'un résultat. La mauvaise conservation du Hg dans les urines est décrite depuis longtemps. Sans précaution particulière, près de 100 % du Hg disparaît après une conservation à +4 °C pendant 21 jours en flacons en polyéthylène. Le Hg peut être stabilisé dans le prélèvement par acidification nitrique et addition d'un oxydant (dichromate) qui limite la formation de HgO par réduction. De plus les ions $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ très adsorbés sur les parois du contenant empêchent la fixation des ions Hg^{2+} . Pour la plupart des autres métaux dans les urines, l'acidification nitrique suffit à assurer une bonne conservation pendant quelques semaines à +4 °C [232].

▪ *Les phanères*

Les cheveux humains se sont avérés être un véhicule d'excrétion de substances du corps humain, dont les métaux lourds, et leurs concentrations dans les cheveux sont jusqu'à 10 fois plus élevées que les niveaux trouvés dans les échantillons de sang ou d'urine, ce qui réduit la contamination pendant l'analyse à un problème mineur. Contrairement aux échantillons de sang et d'urine, les cheveux doivent être débarrassés des contaminants externes avant l'analyse des éléments, l'étape de décontamination est donc primordiale. De nombreuses procédures de lavage ont été proposées dans la littérature. Elles comprennent l'utilisation d'eau désionisée, de solvants (acétone et tétrachlorure de carbone), détergent non ioniques, détergents ioniques comme le sodium laurylsulfate, des agents chélateurs comme l'EDTA [232].

De plus, les déterminations dans les cheveux peuvent difficilement être interprétées comme représentant un test d'exposition au sens classique, mais peuvent substantiellement aider à surveiller une exposition excessive. En d'autres termes, les échantillons de cheveux peuvent aider à surveiller l'exposition environnementale ou professionnelle et semblent convenir à des études prospectives pilotes ainsi qu'à l'identification des groupes de population à risque spécifique et des zones excessivement contaminées. D'autre part, alors que la concentration dans le sang et l'urine reflète

clairement l'exposition récente, les cheveux reflètent l'exposition passée en fournissant une moyenne de leur période de croissance [230].

Les ongles sont souvent utilisés pour le suivi des expositions aux métaux traces dans le cadre d'expositions professionnelles, ce sont également des biomarqueurs intéressants pour évaluer l'exposition environnementale aux métaux lourds. Il présente l'avantage d'être moins soumis à la contamination extérieure. Avant l'analyse, les échantillons sont minéralisés en milieu acide, par la méthode assistée par micro-ondes en milieu ouvert ou fermé. Néanmoins, d'autres auteurs décrivent une méthode alternative utilisant une solution alcaline d'hydroxyde de tétraméthyl ammonium (tétraméthylammonium hydroxide, TMAH). Les ongles sont constitués par de la kératine et des molécules de cystéine reliées entre elles par des ponts disulfures responsables de la solidité de la structure. Ils sont résistants à l'action des acides mais les ponts disulfures peuvent être cassés par des solutions alcalines fragilisant les ongles. Plusieurs études rappellent également que l'analyse des ongles de pieds doit être privilégiée car ils sont moins sensibles à la contamination que les ongles de mains. Cette matrice représente aujourd'hui une matrice intéressante mais il manque cependant encore de matériaux certifiés et de contrôles de qualité [229, 231].

V.1.2.2- Méthodes de préparation des échantillons

La préparation des échantillons est une étape fondamentale pour l'analyse, elle permet de [230]:

- ✓ dégrader et solubiliser la matrice ;
- ✓ libérer tous les métaux pour l'analyse ;
- ✓ extraire les métaux de la matrice de l'échantillon dans un solvant plus adapté à la méthode d'analyse utilisée ;
- ✓ amener les métaux présents à des niveaux très faibles dans une gamme de concentration adaptée à l'analyse ;
- ✓ diluer la matrice suffisamment pour que l'effet de la matrice sur l'analyse soit constant et mesurable ;
- ✓ séparer les différentes formes chimiques de l'analyte pour déterminer individuellement les espèces présentes.
- ✓ pour séparer un seul analyte ou un groupe d'analytes des autres espèces qui pourraient interférer dans l'analyse ;

Les préoccupations majeures dans le choix des méthodes de préparation des échantillons pour l'analyse des métaux sont (i) le type de matrice dans laquelle l'analyte existe ; (ii) le type d'analyte ; (iii) la gamme de concentration de l'analyte ; (iv) la méthode analytique à utiliser.

La méthode de préparation des échantillons varie selon la matrice d'échantillon et la méthode d'analyse utilisée. Cependant, la plupart des procédures d'analyse des traces de métaux requièrent un échantillon à l'état liquide. Cela peut nécessiter le traitement ou la décomposition de l'échantillon, en fonction de sa complexité par une des méthodes suivantes :

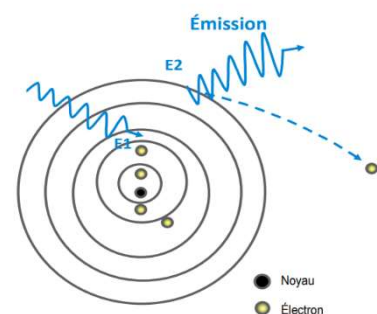
- la dilution
- la digestion par voie sèche
- la digestion par voie humide
- la minéralisation par micro-ondes

V.1.3- Méthodes d'analyse

Il existe trois méthodes d'analyse largement utilisées : l'absorption atomique, l'émission atomique et la spectrométrie de masse. Les méthodes de référence les plus courantes sont la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) et la spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS). La spectrométrie d'absorption atomique à atomisation par flamme (FAAS), et la spectroscopie d'émission optique au plasma à couplage inductif (ICP-OES) peuvent également être utilisées [235]

Qu'est ce qui est mesuré

1. L'absorption de l'énergie cause le déplacement d'un électron, à un niveau supérieur (E2) → **AA**
2. L'électron excité reviendra à l'état fondamental et émettra de la lumière à une longueur d'onde caractéristique (émission) → **ICP-AES**,
3. Si il y'a assez d'énergie, l'électron quittera l'atome et laissera un ion chargé positivement (ionisation) → **ICP-MS**



Nous rapportons dans l'annexe 6 une description des méthodes de préparation des échantillons et d'analyse des métaux et métalloïdes

Le tableau 15, résume quelques études portant sur des méthodes de pré-traitement et d'analyse des métaux et métalloïdes à l'état de traces dans divers milieux biologiques

Tableau 15 : Etudes portant sur le pré-traitement et le dosage des métaux dans les milieux biologiques

CHAPITRE V : PROFIL METALLIQUE ET TOXICITE DES METAUX ET METALLOIDES

Auteurs / Année	Intitulé de l'étude	Matrice	Eléments	Méthode de prétraitement	Appareillage	référence
Xu et al / 2020	Analyse multiélémentaire simultanée par ICP-MS avec une simple dilution de l'échantillon de sang total et son application aux patients urémiques soumis à une hémodialyse de longue durée	Sang total	Ca, Mg, Cu, zinc Zn, Fe, Mn, Se, Pb	<u>Dilution</u> 50 µl de sang dilués au 1/50 (v/v) avec la solution de dilution : 0,5% (v/v) de HNO ₃ et 0,5% (v/v) de Triton X-100 centrifugation à 4000 rpm pendant 10 min, et stockés à 4 C avant analyse.	NexION 300Q ICP-MS (PerkinElmer, Shelton, USA)	[236]
Laur et al / 2019	Analyse des éléments traces par ICP-MS dans le sérum et le sang total	Sang total sérum	Sang : Na, K, Ca, Zn, Se, Cu, Fe, Mn, Mg. Sérum : Cu, Se, Zn, Fe, Mg, Mn, Cr, Ni, Au, Li	<u>Digestion humide</u> dans un tube en PP ¹ de 15 ml : 100 µl de sérum ou de sang total + 200 µl d'acide nitrique 65 % et 100 µl de peroxyde d'hydrogène. Chauffage à 60°C pendant 90 min. refroidir avec 2100 µl d'EUP ² + vortexage et centrifugation 3 min/ 2500 rpm	An Agilent 7900 ICP-MS (Agilent Technologies, Tokyo, Japan)	[237]
Zhang et al / 2022	Facteurs influençant les niveaux d'oligo-éléments dans le sang des ouvriers des fonderies d'étain	Sang	Cr, CU, Zn, As, Cd, Sn, Hg, Pb	<u>Dilution</u> 500 µL de sang dilués avec 100 µL de solution de Triton-X-100 à 0,1 % (V/V) et 500 µL de la solution étalon interne. Echantillons homogénéisés à l'aide de l'agitateur magnétique	An Agilent 7500ce ICP-MS (Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Germany)	[238]
Grassin- Delye et al / 2019	Une méthode ICP-MS à haute résolution pour la détermination de 38 éléments inorganiques dans le sang total, l'urine, les cheveux et	Sang total, urines, cheveux, tissus	Ag, As, Au, Ba, Be, Cd, Ce, Co, Cr, Cs, Cu, Fe, Ge, Hf, Hg, La, Mn, Mo, NI, Pb, Pd, Pt, Rb, Ru,	<u>Prétraitement des cheveux</u> : lavée une fois avec du Triton X100 à 0,1%, trois fois avec de l'eau désionisée et une fois avec de l'acétone, avant d'être séchée dans un four à 40°C.	ICP-MS instrument XR (ThermoFisher, Les Ulis, France)	[239]

CHAPITRE V : PROFIL METALLIQUE ET TOXICITE DES METAUX ET METALLOIDES

	les tissus humains après digestion par micro-ondes		Sb, Se, Sn, Sr, Te, Th, Ti, Tl, U, V, W, Zn, Zr	<u>Minéralisation par micro-ondes</u> : dans des tubes en quartz contenant 10 µL de la solution SI ³ on met 200 µL d'urine, de sang total ou de plasma, 15 mg de tissu pulmonaire ou 10 mg de cheveux + 200 µL de peroxyde d'hydrogène + transfert dans la chambre de réaction micro-ondes. Après refroidissement été transfert dans des tubes en PP de 15 ml et complétés à un volume de 6 ml avec de l'eau désionisée.	
González-Antuña et al / 2017	Quantification simultanée de 49 éléments associés aux déchets électroniques dans le sang humain par ICP-MS pour les analyses de routine	Sang	Ag, As, Au, Ba, Be, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Os, Pb, Pd, Pt, Ru, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, Tl, Th, U, V, Zn, Ce, Dy, Er, Eu, Ga, Gd, Ho, In, La, Lu, Nb, Nd, Pr, Sm, Ta, Tb, Tm, Y, Yb.	<u>Dilution</u> : 130µl de sang dilué au 1/10 ^e avec une solution alcaline + agitation	An Agilent 7900 ICP-MS (Agilent Technologies, Tokyo, Japan) [240]
Simićet et al /2022	Éléments traces dans le sang total de la population générale du comté de Trøndelag, Norvège : L'enquête HUNT3	Sang total	As, B, Be, Br, Ca, Cd, Cr, Cs, Cu, Ga, Au, In, Fe, Pb, Hg, Tl, Mg, Mn, Mo, Ni, Rb, Sc, Se, Ag, Sr, Sn, W, Zn	<u>Minéralisation par micro-ondes</u> Dans des récipients en téflon : 0.7mLde sang + 1,0 mL d'acide nitrique concentré ultrapur + digestion dans un réacteur à micro-ondes haute performance (T° augmentée de 20 °C à 220 °C en 30	high-resolution inductively coupled plasma mass spectrometry (HR-ICP-MS, Thermo) [241]

minutes, puis laissée pendant 20 minutes à 220 °C) + décantation dans des flacons en polypropylène de 15 mL et dilution à à environ 15 ml avec de l'EUP pour obtenir une concentration finale d'acide de 0,6 M.

Finnigan Element
2, Thermo
Finnigan,
Bremen,
Germany)

¹ PP : polypropylène

² EUP : Eau ultra-pure

³ SI : standard interne (10 µg/mL de gallium et d'iridium, et 100 µg/mL d'indium et de scandium)

⁴ Solution alcaline : préparée en ajoutant du 1-butanol (2% v/v), de l'EDTA (0,05% v/v), du Triton C-X-100 (0,05% v/v), de l'hydroxyde d'ammonium (1% v/v) et de l'eau.

V.2- Toxicité des métaux et métalloïdes autre que le plomb

Les métaux sont des substances malléables possédant des propriétés de conductivité électrique et de brillance supérieures. On les trouve à l'état naturel dans la croûte terrestre. Leur composition et leur distribution dans l'atmosphère dépendent de divers facteurs environnementaux et de leurs propriétés physiques et chimiques respectives [242]. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classe les métaux et métalloïdes selon l'importance nutritionnelle (pour la santé) en 3 catégories [243] :

- 1- Les éléments essentiels : zinc, cuivre, sélénium, chrome, iode, cobalt, molybdène.
- 2- Les éléments probablement essentiels : manganèse, silicium, bore, nickel, vanadium.
- 3- Les éléments potentiellement toxiques, certain pouvant avoir des fonctions essentielles : fluor, plomb, cadmium, mercure, lithium, arsenic, aluminium, étain

La toxicité des métaux et notamment des métaux lourds² constitue une menace majeure pour l'environnement et a des effets néfastes sur les êtres vivants. L'augmentation de la population mondiale, l'industrialisation et l'urbanisation sont quelques-unes des principales raisons de la contamination.

La libération de métaux lourds résulte de diverses activités anthropiques, de pratiques agricoles et du déversement de divers types de déchets. Les métaux tels que l'arsenic (As), le cadmium (Cd), le plomb (Pb) et le mercure (Hg) sont les métaux lourds les plus toxiques, selon le classement de l'OMS des dix substances chimiques potentielles les plus préoccupantes pour la santé publique [242]. L'exposition chronique aux métaux lourds toxiques altère de nombreuses fonctions biologiques et entraîne une série de problèmes de santé, tels que des réponses immunologiques aberrantes et des conditions neuropathologiques. En outre, il a été signalé que les métaux lourds toxiques pouvaient provoquer un stress oxydatif (figure 13.) et, par la suite, des dommages à l'ADN, une peroxydation des lipides et une modification des protéines, qui jouent un rôle dans la pathogenèse de nombreuses maladies, notamment le cancer, le diabète, les troubles neurologiques et l'inflammation chronique [244].

² Les métaux lourds sont considérés comme des éléments métalliques dont le poids atomique et la densité spécifique sont cinq fois supérieurs à ceux de l'eau. Divers métaux lourds tels que le Co, Cr, Fe, Mn, Cu, Ni, Mg, Se, Mo et le Zn sont considérés comme des nutriments essentiels nécessaires au maintien des fonctions biochimiques et physiologiques, tandis que l'exposition à certains d'autres tels que l'As, le Pb, le Cr, le Cd et l'Sb peut avoir des effets néfastes [242]

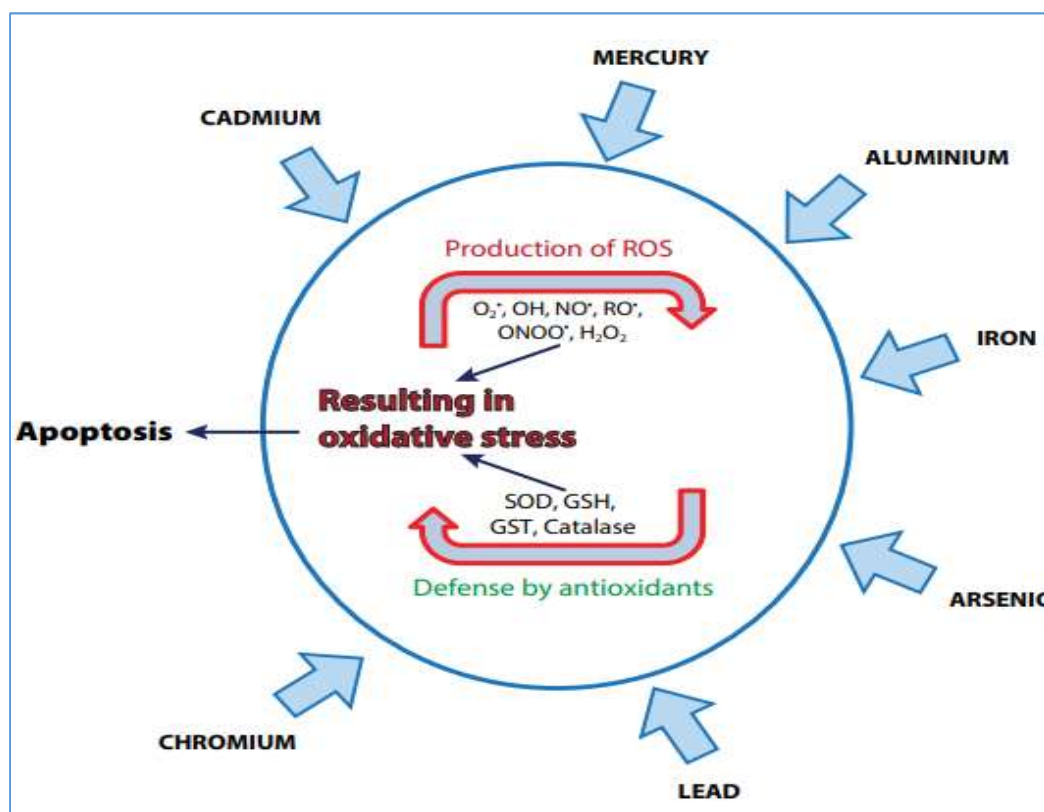


Figure 13 : Stress oxydatif suite à une attaque cellulaire par les métaux lourds [244]

Nous présentons dans ce qui suit une revue non exhaustive de la toxicité des quelques métaux et métalloïdes autre que le plomb.

V.2.1- Cadmium

❖ Généralités

Le cadmium est un métal peu répandu à l'état naturel et présent à l'état d'impuretés dans divers minerais. Le cadmium est rencontré sous forme métallique ou de sels (oxyde, chlorure, sulfure...). Les sels de cadmium ont une très grande stabilité thermique et chimique. Les deux principales sources d'exposition au cadmium de la population générale sont l'alimentation et le tabagisme. L'apport de cadmium dans l'eau de boisson est en général inférieur à 0,1 g/103. Son exploitation industrielle a pris de l'ampleur au début du xxe siècle. Il est utilisé dans des batteries, accumulateurs ou piles électriques alcalines (80 %) et dans des pigments de peintures ou de matières plastiques (10 %), dans les procédés par dépôt électrolytique ou par trempage (cadmiage) sur des métaux ou pour réduire les points de fusion (baguettes de soudure...). En milieu professionnel, les situations d'exposition sont constituées surtout par l'exposition à des

vapeurs ou des fumées contenant du cadmium, notamment lors de travaux de soudure et de la fabrication de pigments, d'accumulateurs ou lors du découpage d'alliages au cadmium [245]. L'absorption du cadmium et de ses sels, à la suite d'une exposition par voie orale ou cutanée, est très limitée (5 % et <1% respectivement). Par inhalation, la rétention pulmonaire est comprise entre 20 et 50 %, selon la durée de l'exposition, le sel de cadmium utilisé, la forme et la taille des particules. Le transport du cadmium dans l'organisme s'effectue par le sang, il est surtout présent dans les érythrocytes (70 %) sous forme liée à l'hémoglobine. Le cadmium est distribué dans les organes où il s'accumule surtout dans le foie et les reins, où se concentre finalement presque la moitié de la charge totale de l'organisme (33 % dans les reins seuls, la majorité localisée dans le cortex). Dans les tissus, le cadmium est lié à la métallothionéine. Sa demi-vie biologique dans l'organisme est très longue : 10 à 20 ans. L'excrétion, très lente, est essentiellement urinaire, à la suite d'une exposition par voie orale. Il existe également une faible excrétion par les fèces, la sueur et la salive [246]. La quantité de Cd excrétée quotidiennement dans les urines est cependant très faible, représentant environ 0,005 à 0,01 % de la charge corporelle totale [242].

❖ Mécanisme d'action toxique

Le cadmium présente un grand risque pour la santé de l'homme, même à de très faibles concentrations. Le cadmium interfère avec plusieurs fonctions cellulaires essentielles. Le cadmium est incapable de catalyser les réactions d'oxydoréduction dans les systèmes biologiques dans des conditions physiologiques. Cependant, il a été démontré que le cadmium augmente la concentration de métaux redox-actifs libres tels que Fe^{2+} , Cu^{2+} , probablement en les remplaçant dans diverses protéines, en modifiant le potentiel de la membrane mitochondriale et en inhibant le flux d'électrons de l'ubiquinone réduite vers le cytochrome c. Ces métaux redox-actifs libres augmentent directement par la réaction de Fenton la production de radicaux OH (hydroxyle) [242].

Le stress oxydatif qui se produit dans les cellules exposées au cadmium affaiblit leurs mécanismes de défense antioxydants, entraîne une réduction de l'activité des enzymes antioxydantes, et active les proto-oncogènes, ce qui conduit à une stimulation de la prolifération cellulaire par production excessive de produits protéiques. La faible efficacité des mécanismes antioxydants dans les cellules exposées au cadmium peut résulter de l'interaction du cadmium avec le zinc, le cuivre, le fer et le sélénium, entraînant une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes : superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase. Il a été démontré que le

Cd^{2+} supprime l'activité de la SOD ; il est capable de remplacer le Zn dans la CuZn-SOD pour former la CuCd-SOD et inactiver de ce fait la SOD [247]. On peut constater que le Cd^{2+} réduit les enzymes antioxydantes en remplaçant les cofacteurs métalliques ou en se liant aux groupes thiol essentiels [248]. Quel que soit le mécanisme d'induction du stress oxydatif dans les cellules par le cadmium, une augmentation des EROs se produit, ce qui entraîne des dommages et des modifications de leur structure et de leur métabolisme. L'excès des EROs induit une peroxydation lipidique de la membrane mitochondriale, ce qui peut causer des dommages à ces organites.

Les EROs réagissant avec les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires initient le processus de peroxydation lipidique qui entraîne des changements dans le gradient membranaire, et ceci provoque la perte de l'intégrité cellulaire et des dommages irréversibles. Ces changements biochimiques entraînent plusieurs troubles potentiellement mortels tels que le syndrome de Fanconi, le diabète, l'insuffisance rénale, les troubles cardiovasculaires et les maladies liées à la sorption osseuse [242].

Les principaux mécanismes impliqués dans la cancérogenèse induite par le cadmium peuvent être classés en quatre groupes : expression génétique aberrante, inhibition de la réparation des dommages à l'ADN, inhibition de l'apoptose et induction d'un stress oxydatif avec génération d'EROs [249]. Le Cd est classé par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme cancérogène pour l'homme (groupe 1) [250].

❖ Toxicité

Le cadmium est considéré comme le métal lourd le moins essentiel et le plus toxique. Il s'agit du métal lourd qui se situe entre le zinc et le mercure dans le tableau périodique et qui a un comportement similaire à celui du zinc. Une exposition humaine prolongée au Cd entraîne son accumulation dans l'organisme et conduit à des maladies affectant principalement les poumons et les reins.

La toxicité aiguë du cadmium se traduit selon la voie d'exposition par une atteinte digestive importante (avec possibles complications hépatiques et rénales), ou par des troubles respiratoires (toux, œdème pulmonaire). En cas d'inhalation, les symptômes apparaissent généralement après 24 heures : essoufflement, faiblesse générale, fièvre. Elle peut également provoquer un œdème pulmonaire, une pneumonie et, dans les cas graves, une insuffisance respiratoire et la mort [246]. L'épidémie de la maladie d'Itai-itai au Japon était due à une contamination massive par le Cd des aliments et des réserves d'eau. Les patients ont souffert de

maladies osseuses dégénératives douloureuses, d'insuffisance rénale, de maladies gastro-intestinales et pulmonaires [251].

L'intoxication chronique professionnelle a été décrite essentiellement chez des sujets exposés à des fumées d'oxyde ou à des poussières respirables de cadmium ou de ses composés. Le rein est l'organe le plus sensible chez l'homme. Le signe le plus précoce de l'intoxication cadmique est un dysfonctionnement des tubules proximaux, se traduisant par une élévation de l'excrétion urinaire des protéines de faible masse molaire telles que la β 2-microglobuline ou la N-acetyl- β -glucosaminidase. . L'évolution de la tubulopathie proximale peut être responsable d'une hypercalciurie (parfois compliquée de lithiase urinaire), d'une hyperphosphaturie, d'une glycosurie et d'une aminoacidurie, réalisant un syndrome de Fanconi. Le dysfonctionnement glomérulaire est rare et généralement discret. Les manifestations respiratoires Elles sont caractérisées par un emphysème clinique et radiologique. La survenue de cas de rhinite, d'hyposmie et de bronchite chronique est également rapportée [246]. Les lésions d'ostéomalacie entraînées par les pertes rénales phosphocalciques décrivent un tableau assez typique : douleurs du bassin et des membres inférieurs, avec parfois fractures spontanées (au niveau des côtes notamment) et mise en évidence aux examens radiographiques d'une déminéralisation diffuse du squelette [252].

Le Cd peut donner lieu à l'apparition de cancers du rein, des poumons, du pancréas, du sein, de la prostate et de l'appareil digestif. La néphrocarcinogénicité du cadmium pourrait se produire après une exposition importante dans les industries chimiques [253].

V.2.2- Arsenic

❖ Généralités

L'arsenic est un métalloïde d'origine naturelle, il est distribué de manière omniprésente dans l'environnement. Bien qu'il soit le 20^e élément le plus abondant de la croûte terrestre, il occupe la première place sur la liste des substances dangereuses et toxiques pour la santé publique [254]. On le trouve sous deux formes : inorganique et organique. Les principales formes inorganiques sont l'arsénite (AsIII) et l'arsénate (AsV), et les formes organiques sont l'acide monométhylarsénique (MMA) et l'acide diméthylarsénique (DMA), tandis que les formes inorganiques sont connues pour être très toxiques par rapport aux autres formes [242]. Il existe sous plus de 200 formes minérales différentes, sa disponibilité sous forme d'arséniate (AsV) représente environ 60 %, sous forme de sulfure 20 % et les 20 % restants sous forme d'arsénites,

d'arséniures, d'oxydes, de silicates et d'arsenic élémentaire [255]. L'activité volcanique, l'altération des roches, les eaux géothermiques et les feux de forêt constituent certaines des sources naturelles de l'arsenic. Outre la pollution d'origine naturelle, ses utilisations dans l'alimentation animale, le verre et la céramique, les herbicides, les pesticides, les produits de préservation du bois, les opérations métallurgiques et bien d'autres contribuent à sa pollution anthropique. Les sources de contamination par l'arsenic sont également liées aux eaux souterraines. Les eaux souterraines sont principalement utilisées à des fins agricoles et comme eau potable. L'utilisation de pesticides et d'engrais sur les cultures joue également un rôle majeur dans la contamination par l'arsenic. Ainsi, l'eau potable et les cultures jouent un rôle important dans l'introduction de l'arsenic dans la chaîne alimentaire [242]. En tant que cancérigène du groupe I, sa contamination de l'eau potable est un drame environnementale dans le monde entier. La toxicité associée à l'eau contaminée par l'arsenic a été rapportée dans différents pays dont le Bangladesh, l'Inde, la Chine, etc. [254, 255]. On estime qu'environ 200 millions de personnes sont exposées principalement par l'eau de boisson, dont la concentration est supérieure à la limite prescrite. Conformément aux directives de sécurité de l'OMS, le niveau maximal admissible d'arsenic dans l'eau potable est de 10 µg/L [257].

Après ingestion, l'arsenic et ses composés inorganiques sont facilement absorbés (>90%) par le tractus gastro-intestinal, et dans une moindre mesure par voie respiratoire (entre 30 et 34 %) ; l'absorption percutanée de l'acide arsénique est très faible (< 1 %) [258]. La demi-vie sanguine est d'environ une heure. Les zones de stockage sont, outre les os et les muscles, les tissus riches en kératine tels que la peau, les cheveux et les ongles, en raison de l'affinité de l'arsenic trivalent pour les groupements sulfhydriles. Les composés traversent la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire, ils s'accumulent aussi dans les phanères. Le métabolisme de l'arsenic se compose de réactions d'oxydation/réduction, pour convertir les composés pentavalents en trivalents, et des réactions de méthylation, conduisant à la formation d'acides monométhylarsonique (MMA) et diméthylarsinique (DMA) . L'arsenic est essentiellement éliminé dans les urines, sous forme inchangée et sous forme de dérivés méthylés [258]. La toxicité de l'arsenic et de ses composés inorganiques et les dommages cellulaires qui en découlent varient en fonction de leur état de valence. Le transport de l'AsV dans les entérocytes se fait au moyen de transporteurs de phosphate à haute affinité, tandis que celui de l'AsIII implique une grande variété de transporteurs tels que les transporteurs de glucose (GLUT2, GLUT5), les polypeptides de transport d'anions organiques et les aquaporines (AQP3 et AQP10) [254]. Les différences de toxicité et d'effets biologiques sont liées à leur absorption et

à leur accumulation dans le système cellulaire ; les arsenicaux pentavalents (AsV) absorbés moins efficacement présentent un taux d'accumulation plus faible que les espèces trivalentes (AsIII). Ayant une plus grande absorption et une forte affinité pour les groupes sulhydryl des protéines et des enzymes, l'AsIII est considéré comme plus toxique que son homologue, l'AsV [254].

❖ Mécanisme d'action toxique

La toxicité aiguë et chronique de l'As est liée aux dysfonctionnements de nombreuses enzymes vitales. Comme les autres métaux lourds, l'As peut inhiber les enzymes contenant des groupes sulfhydryles, ce qui entraîne leur dysfonctionnement. De plus, l'As inhibe la pyruvate déshydrogénase en se liant à la partie acide lipoïque de l'enzyme. L'inactivation de la pyruvate déshydrogénase peut bloquer le cycle de Krebs et inhiber la phosphorylation oxydative. Par conséquent, la production d'ATP diminue, ce qui entraîne des dommages cellulaires. En outre, l'altération de l'endothélium capillaire par l'As augmente la perméabilité vasculaire, ce qui entraîne une vasodilatation et un collapsus circulatoire [253].

Les ions superoxydes ($O_2^{\cdot-}$) induits par l'arsenic sont connus pour perturber diverses voies de signalisation cellulaire. Les EROs générés par la suite interagissent avec les macromolécules biologiques, entraînant des lésions de l'ADN, une peroxydation des lipides et une altération des niveaux d'enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase [259]. L'arsenic affecte principalement le groupe sulfhydryle des cellules, entraînant un dysfonctionnement de la respiration cellulaire, des enzymes cellulaires et de la mitose [254]. Grâce à l'implication des bactéries, la biotransformation de l'arsenic conduit à la production de composés méthylés tels que l'acide monométhylarsonique (MMA) et l'acide diméthylarsinique (DMA), ces réactions sont catalysées par des méthyltransférases. Pour leur activité, ces enzymes dépendent d'un donneur de groupe méthyle, la S-adénosylméthionine (SAM), et de la présence d'un réducteur tel que le glutathion (GSH). La toxicité des espèces méthylées générées par le métabolisme varie en fonction de leur degré de méthylation. D'après les résultats de différentes études de cytotoxicité réalisées dans des conditions *in vitro* et *in vivo*, la toxicité relative des métabolites de l'arsenic suit l'ordre suivant : MMAIII > DMAIII > AsIII > AsV > MMAV > DMAV [260].

❖ Toxicité

En raison de leur toxicité importante, les composés de l'arsenic sont associés à un large éventail de problèmes de santé allant des troubles gastro-intestinaux au développement de néoplasmes,

notamment de la peau, du foie, du rein et du cancer lymphatique [259]. Les dérivés inorganiques de l'arsenic, en particulier trivalents, sont irritants par inhalation ou contact cutané. L'ensemble des composés inorganiques a une toxicité aiguë importante par voie digestive, caractérisée par des troubles digestifs intenses, des troubles hémodynamiques, une atteinte polyviscérale pouvant entraîner le décès. En cas d'exposition chronique, par voie respiratoire mais aussi digestive, des effets sur divers organes sont observés, notamment des lésions cutanées caractéristiques, des effets neurologiques, cardio-vasculaires et respiratoires. Les données de génotoxicité sont limitées chez l'homme. L'exposition à l'arsenic inorganique est associée à un risque accru de cancers broncho-pulmonaire (exposition par voie respiratoire et digestive), de la vessie et de la peau (exposition par voie digestive). Les composés inorganiques de l'arsenic (incluant le trioxyde diarsenic, les arsénites et les arsénates) sont classés cancérrogènes certains pour l'homme (groupe 1) par le CIRC.

Les données sur d'éventuels effets sur la fertilité sont limitées chez l'homme. Des effets sur le développement (mort fœtale et infantile, malformations cardiaques, retard de croissance et du développement neurologique, susceptibilité accrue aux infections) sont observés, associés à l'exposition via l'eau de boisson [258]. L'arsenicose chronique entraîne de nombreuses modifications irréversibles des organes vitaux et un taux de mortalité plus élevé. Malgré l'ampleur de cette toxicité potentiellement mortelle, il n'existe pas de traitement efficace pour cette maladie [254].

V.2.3- Mercure

❖ Généralités

Le mercure est considéré comme un métal lourd très dangereux et excessivement bioaccumulable dans l'environnement, il est présent dans l'air, l'eau et le sol. Il existe principalement sous trois formes : les éléments métalliques, les sels inorganiques (Hg^+ , Hg^{2+}) et les composés organiques (généralement le méthyl ou l'éthylmercure), chacun possédant des niveaux différents de toxicité et de biodisponibilité. Les composés organiques du mercure sont plus toxiques que les composés inorganiques. L'ordre de toxicité croissante liée aux différentes formes de mercure est défini comme suit : $\text{Hg}_0 < \text{Hg}^{2+}$, $\text{Hg}^+ < \text{CH}_3\text{-Hg}$ [253].

Les sources d'exposition au mercure sont diverses. Il est omniprésent dans l'environnement, auquel des tonnes de mercure sont ajoutées par diverses activités anthropogéniques telles que les rejets d'eaux usées municipales, l'exploitation minière, l'agriculture, l'incinération et l'élimination des déchets industriels ou des eaux usées dans les masses d'eau ou dans le sol,

d'où le risque de pénétration dans la chaîne alimentaire. Diverses formes de mercure sont largement présentes dans le milieu aquatique. On sait que le mercure inorganique est transformé en une forme organique, le méthylmercure, par une réaction de méthylation qui se produit dans les masses d'eau. Ainsi, en raison de la bioamplification par la chaîne alimentaire, la contamination des animaux aquatiques par le méthylmercure est l'une des principales voies d'exposition humaine. De nos jours, le mercure métallique est utilisé dans les thermomètres, pyromètres, baromètres, hydromètres, lampes fluorescentes et lampes à arc au mercure. Il est aussi excessivement utilisé dans les amalgames dentaires, les industries de la pâte à papier, de l'agriculture, de la pharmacie et de la production de chlore et de soude, et il est utilisé comme composant dans les piles. En raison des diverses applications du mercure, le risque de sa contamination prévaut [242].

Le mercure métallique Hg^0 (vapeur) est facilement absorbé par les poumons (80%). Le passage dans le sang et la distribution dans les organes sont très rapides. Le Hg^0 peut traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et le placenta ; sa neurotoxicité est donc plus élevée que celle du Hg inorganique qui traverse les membranes à une vitesse plus lente [253]. Le Hg^0 (liquide) est légèrement absorbé par le tractus gastro-intestinal et ne semble pas être toxique [253]. L'accumulation se fait surtout dans les reins, le foie, mais aussi dans le cerveau. Après une exposition courte, 7 % du mercure retenu sont éliminés dans l'air expiré, 2,5 % sont excrétés dans l'urine et 9 % dans les fèces dans les 3 jours qui suivent. [261]. Le Hg^0 est oxydé dans l'organisme pour produire du Hg divalent (Hg^{2+}). En raison de leur grande affinité pour les groupements thiols, les ions Hg se fixent d'abord sur les protéines, puis sur la cystéine et le glutathion intracellulaires. Pour les composés minéraux mercuriques administrés par voie orale, l'absorption peut atteindre 10 à 15 % ; après transport dans le sang (1/4 dans les hématies, 3/4 dans le plasma), le mercure se distribue majoritairement dans les reins (surtout les tubes proximaux) [261]. Le Hg inorganique ne peut pas passer la BHE et le placenta. Le Hg organique est facilement absorbé par le tube digestif (95 %) et distribué dans tout l'organisme. Le méthylmercure est lié à des molécules contenant des thiols comme la cystéine ($CH_3-Hg-Cys$) afin de pouvoir passer la BHE. Les cheveux sont considérés comme un indice d'exposition au Hg puisque le méthylmercure s'y accumule. Outre les cheveux, le Hg est excrété dans l'urine et les fèces. L'éthylmercure suit une pharmacocinétique similaire à celle du méthylmercure [253].

❖ Mécanisme d'action toxique

Il existe plusieurs mécanismes moléculaires pouvant expliquer les effets toxiques du mercure, mais aucun d'entre eux ne pourrait expliquer à lui seul la multitude d'effets observés. [242] (figure 14)

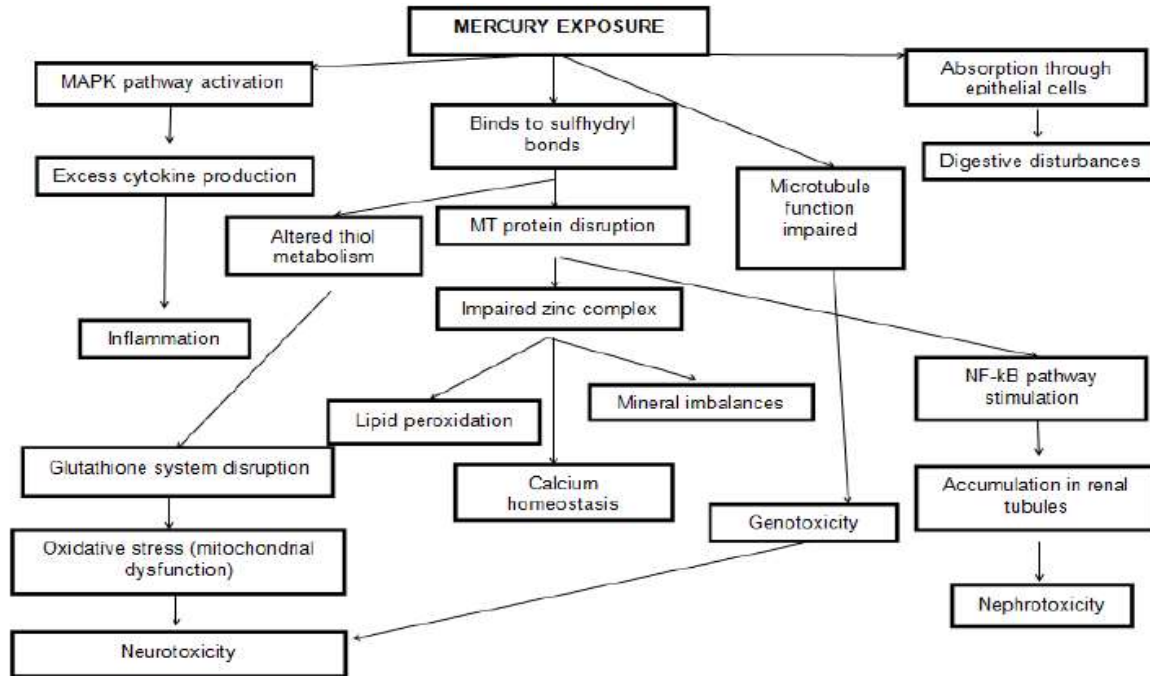


Figure 14 : Mécanismes possibles de la toxicité induite par le mercure (241)

Le mercure perturbe la synthèse synthétise d'une protéine de liaison aux métaux dépendante du Zn « la métallothionéine (MT) », nécessaire à l'élimination des métaux lourds de l'organisme. Il se lie également aux liaisons sulfhydryles, perturbant ainsi les fonctions cellulaires de l'organisme. De plus, il altère le métabolisme des thiols en produisant des niveaux élevés d'EROs, induisant ainsi un stress oxydatif qui conduirait à l'apoptose, à l'inflammation, au dysfonctionnement des mitochondries, à la perturbation de l'homéostasie du calcium et à des troubles neurologiques [242].

Néphrotoxicité du mercure inorganique : Par rapport à la forme organique qui affecte principalement le système nerveux central, le mercure inorganique suit un modèle de distribution non uniforme, s'accumulant principalement dans les reins, provoquant ainsi une insuffisance rénale aiguë. Son impact sur la fonction rénale est évalué soit par l'estimation de la fonction glomérulaire évaluée principalement par la présence de protéines de haut poids moléculaire comme l'albumine, la transferrine, etc., soit par la fonction tubulaire évaluée par des protéines de faible poids moléculaire comme la α 1-microglobuline, la β 2-microglobuline et la protéine liant le rétinol (RBP) dans l'urine. La liaison du mercure aux groupes sulfhydryles

perturbe la fonction des enzymes tubulaires telles que la N-acétyl- β -D-glucosaminidase (NAG), et son effet sur les enzymes contenant des groupes sulfhydryles est également utilisé pour évaluer la fonction tubulaire rénale [254]. Des études de microdissection tubulaire ont montré que l'absorption et, par conséquent, l'accumulation de mercure inorganique dans les reins se produisent principalement dans les segments contournés et droits du tubule proximal. Certaines données suggèrent que les conjugués mercure-thiol du glutathion constituent la principale entité impliquée dans l'absorption du mercure au niveau du tubule proximal des reins [254].

Neurotoxicité du mercure organique : Le méthylmercure accède à son tissu cible, le cerveau, par un mécanisme de mimétisme moléculaire. La structure du complexe entre la L-cystéine et le méthylmercure ressemble à celle de la méthionine, un acide aminé essentiel, et est donc capable de pénétrer dans le cerveau, ce qui peut entraîner les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson [262]. Après son transport dans le SNC, il subit un processus de déméthylation qui conduit à la génération et à l'accumulation de mercure inorganique. En raison de son faible passage à travers la BHE, l'accumulation du Hg^{2+} dans le SNC au fil du temps entraîne une plus grande sensibilité à sa toxicité, en particulier au cours des premiers stades du développement du cerveau [263]. À l'intérieur du cerveau, une perturbation de la régulation du neurotransmetteur excitateur, le glutamate, attribuée à une suractivation des récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA), entraîne un afflux accru de Ca^{2+} dans les neurones [263]. L'augmentation rapide du niveau de calcium intracellulaire à partir des réserves de calcium extracellulaire agit comme une neurotoxine puissante qui perturbe la production de neurotransmetteurs, créant ainsi de graves déséquilibres dans le développement du cerveau. De nombreuses études ont établi que le méthylmercure, qui présente une forte affinité pour les groupes sulfhydryle (thiol) et sélénohydryle (séléinol), en plus de provoquer une altération de la fonction protéique, entraîne une diminution des antioxydants intracellulaires et provoque l'inhibition de plusieurs enzymes importantes [254]. Dans l'ensemble, la perturbation de l'équilibre oxydant/antioxydant en faveur du premier représente l'événement principal dans la médiation de la toxicité induite par le méthylmercure [254].

❖ Toxicité

L'inhalation de vapeurs de mercure provoque principalement une irritation respiratoire et des troubles neurologiques graves. L'ingestion de sels mercuriques induit des troubles digestifs et une atteinte tubulaire rénale. Le mercure sous forme métallique n'est pas irritant pour la peau et les yeux alors que les solutions concentrées de sels mercuriques le sont.

L'exposition chronique au mercure entraîne des troubles neurologiques progressifs aboutissant à une encéphalopathie (troubles de l'humeur et de la motricité...), une neuropathie périphérique et une possible atteinte rénale. Un incident d'exposition au mercure organique par la consommation de poisson contaminé s'est produit dans la baie de Minamata, au Japon, au milieu des années 1950. Peu après, la maladie a été connue sous le nom de maladie de Minamata. La toxicité chronique du Hg s'est manifesté par des dommages neurologiques, notamment une ataxie, une faiblesse musculaire, un engourdissement des membres, des troubles de l'élocution, de la mastication et de la déglutition, ainsi qu'un réflexe tendineux vif et accru chez les patients exposés à des quantités massives de méthylmercure. Des nourrissons présentant de graves troubles du développement sont nés des femmes enceintes empoisonnées [253].

L'hydrargyrisme professionnel est la conséquence d'une intoxication chronique due, le plus souvent, à une exposition prolongée à des vapeurs de mercure et/ou à des poussières de dérivés mercuriels. Sa manifestation principale est une encéphalopathie dont les premiers signes sont discrets et peu spécifiques (irritabilité, émotivité, anxiété, insomnie) ; à la phase d'état apparaissent des tremblements des doigts et de la face (paupières, lèvres, langue), le signe le plus caractéristique étant un tremblement intentionnel qui rend difficiles les mouvements précis. Ces troubles peuvent s'aggraver progressivement jusqu'à devenir quasi permanents et réaliser une ataxie cérébelleuse. Des modifications du comportement sont possibles (hyperexcitabilité, dépression). Une stomatite est généralement associée à l'encéphalopathie ; des chutes de dents peuvent survenir dans des intoxications sévères. L'atteinte neurologique périphérique (polynévrite sensitivomotrice distale) est assez fréquente. En revanche, les symptômes d'un syndrome néphrotique (manifestations tubulaires ou glomérulaires) sont assez rares [261]. Les études épidémiologiques conduites chez les salariés exposés au mercure ne sont pas en faveur d'un effet cancérogène. L'exposition professionnelle au mercure ou à ses composés inorganiques pourrait induire des risques pour la fertilité chez l'homme et la femme ainsi qu'une augmentation du nombre d'avortements [261].

V.2.4- Chrome

❖ Généralités

Le chrome est un élément d'origine naturelle présent, surtout à l'état trivalent ou hexavalent, dans l'environnement. Le Cr possède de multiples états d'oxydation allant de -2 à + 6, dans lesquels les formes trivalentes et hexavalentes sont les formes stables les plus courantes. [253] Le Cr (VI) est lié à une série de maladies et de pathologies tandis que le Cr (III) est nécessaire

à l'état de traces pour le métabolisme naturel des lipides et des protéines et également comme cofacteur pour l'action de l'insuline [264]. Les composés trivalents sont très stables et se trouvent naturellement dans des minerais. Le Cr hexavalent, deuxième état le plus stable, se trouve rarement de façon naturelle dans l'environnement, excepté dans la crocoïte et résulte la plupart du temps de sources anthropogènes. La métallurgie, le secteur des réfractaires et l'industrie chimique sont les principaux utilisateurs du Cr. La cinétique et la toxicité des composés du Cr dépendent principalement de l'état d'oxydation du composé et de sa solubilité dans les milieux biologiques. Schématiquement, le Cr(0) est considéré comme biologiquement inerte, le Cr(III) comme l'élément trace essentiel, caractère discuté, et le Cr(VI) comme l'espèce la plus toxique. La plus faible toxicité des composés Cr(III) est généralement attribuée à leur taux d'absorption moindre que celui des composés Cr(VI) (on estime que la proportion de chrome trivalent absorbée par le tractus gastro-intestinal varie, atteignant 3 %; par contre, jusqu'à 10 % du chrome hexavalent ingéré serait absorbé). Une fois absorbé, le Cr(VI) est réduit en Cr(III), processus durant lequel des intermédiaires hautement réactionnels ainsi que des espèces réactionnelles de l'oxygène sont formées. Le chrome absorbé est distribué abondamment dans l'organisme, y compris les fœtus, par la circulation du sang. Le chrome absorbé est éliminé de l'organisme dans les urines en grande partie, alors que le chrome non absorbé est en majeure partie excrété dans les selles [265]. Les composés du Cr(VI) tels que l'acide chromique ou les dichromates sont des oxydants puissants, et l'exposition aiguë peut causer des effets irritants et corrosifs au site de contact.

❖ Mécanisme d'action toxique et Toxicité

Le chrome VI est un oxydant fort et diffuse facilement à travers les membranes. Il détruit ainsi les cellules épithéliales des voies respiratoires, de la peau, ou des voies digestives exposées. Au cours de sa réduction intracellulaire en chrome III, des dérivés réactifs de l'oxygène peuvent être produits. Ces composés très réactifs sont susceptibles d'engendrer diverses réactions cytotoxiques en cascade comme la lipoperoxydation [265].

Dans une méta-analyse où les auteurs cherchaient à évaluer la relation entre l'exposition au Cr(VI), la mortalité et l'incidence des cancers humains, les résultats ont montré que le Cr(VI) pouvait entraîner une augmentation de la mortalité et de l'incidence de certains cancers, notamment du poumon, du larynx, de la vessie, du rein, des testicules, des os et de la thyroïde chez l'homme [266]. Les dommages à l'ADN, l'instabilité génomique et la génération d'EROs sont acceptés comme mécanismes de toxicité et de cancérogénicité du Cr. Le Cr (VI) et le Cr

(III) sont tous deux capables de produire des EROs. La cancérogénicité du Cr est liée à une perturbation de la régulation et de la transcription de l'ADN. Les lésions de l'ADN induites par le Cr comprennent : les liaisons croisées ADN-Cr-protéines, les liaisons croisées inter/intra brins, les cassures simple et double brin et les mutations ponctuelles de p53 [267]. Pour le Cr(III) des études in vitro ont démontré sa capacité à se lier aux acides nucléiques, de plus, il forme des adduits binaires et ternaires avec l'ADN. Les adduits ternaires sont prédominants et plus pertinents du point de vue toxicologique dans les cellules de mammifères [268]. Les radicaux hydroxyles générés pendant la réduction du Cr(VI) par le GSH peuvent conduire à la formation de cassures de brins. En général, les dommages oxydatifs de l'ADN se produisent soit par les états d'oxydation des intermédiaires peroxy du Cr (V), soit par l'action des EROs [253]. Il semble que des facteurs incluant le tissu, le type de cellule, la concentration en Cr (VI), le temps d'exposition, la formation de radicaux libres et la réactivité des intermédiaires Cr (V) et Cr (IV) soient impliqués dans la cancérogénicité induite par le Cr [253].

Les intermédiaires métaboliques générés lors de la réduction du Cr (VI) [(Cr (V), Cr (IV) et Cr (III)] déclenchent des réactions de type Fenton qui génère des radicaux hydroxyles en présence de peroxyde d'hydrogène, ce qui induit un stress oxydatif. De plus, la formation de liaisons croisées Cr-Asc (Ascorbate), Cr-GSH, et Cr cys (cystéine) épuise les antioxydants cellulaires et renforce le stress oxydatif [269].

Les intoxications aiguës se traduisent par une irritation importante de la peau et des muqueuses (oculaires, respiratoires et digestives). Les contacts répétés avec la peau produisent des ulcérations, et l'inhalation entraîne des lésions des voies aériennes (rhinite, laryngite, pharyngite bronchites). Quelques cas d'asthme sont rapportés de même que des tubulopathies rénales. Les atteintes rénales semblent survenir aux mêmes niveaux d'exposition que les atteintes pulmonaires. L'exposition aux dérivés du chrome VI est susceptible de provoquer des cancers bronchiques [258].

Sur la base du rapport du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (2018), le chrome hexavalent a été classé comme cancérogène professionnel du groupe I [270].

V.2.5- Sélénium

❖ Généralités

Le sélénium est un métalloïde assez largement répandu dans la nature mais en quantités relativement faibles et généralement dans des minerais sulfurés. Les composés du sélénium les

plus couramment utilisés dans l'industrie sont le dioxyde de sélénium (ou anhydride sélénieux), les oxychlorures et sulfures de sélénium, l'acide sélénieux, le sélénite et le séléniat de sodium. Ses applications industrielles sont diverses : industrie chimique (catalyseur), métallurgie (alliages), industrie électrique et électronique, secteur (para)pharmaceutique « supplément alimentaire » etc [271]. L'exposition de la population générale au Se s'effectue essentiellement par l'alimentation. La teneur en Se des aliments dépend fortement de leur provenance géographique et est liée à la richesse du sol en Se, ainsi qu'à la nature du sol [272].

Le Se est un oligoélément essentiel pour la majorité des espèces, y compris l'homme. Il fait partie de nombreux enzymes dont celles impliquées dans la défense cellulaire contre le stress oxydatif (glutathion peroxydase), dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes (déliodinas) et dans le contrôle rédox des réactions intracellulaires (thiorédoxine réductase). De faibles doses de sélénium sont essentielles. À des concentrations à peine plus élevées que celles qui en font un oligoélément indispensable, le Se peut être toxique. Une consommation quotidienne inférieure à 70g/j est susceptible d'entraîner un déficit en Se, mais le seuil de toxicité pourrait être aussi bas que 700 g/j [273]. Le Se est absorbé par voie orale ou par inhalation ; après absorption, il est fixé aux érythrocytes, à l'albumine et aux globulines plasmatiques. L'albumine semble être le récepteur immédiat et sert de transporteur vers les sites de fixation tissulaires, en particulier, le foie, les reins, la rate, le pancréas, les os, les ongles et les cheveux. Les composés de sélénium sont métabolisés par deux voies majeures (réduction en sélénium élémentaire ou réduction en séléniure d'hydrogène, puis méthylation) et excrétés dans l'urine, les fèces, la sueur ou l'air expiré [274]. Les concentrations plasmatiques et sanguines dans la population générale se situent autour de 100 µg de sélénium/L. La concentration urinaire chez les personnes en bonne santé saines varie de 10 à 85 µg/L [275].

❖ Mécanisme d'action toxique et toxicité

Le rôle principal du sélénium est une activité anti-oxydante sous forme de coenzyme de la glutathion-peroxydase, responsable de la détoxification des peroxydes. La toxicité du sélénium est attribuée à son interférence avec le métabolisme et la fonction des composés sulfurés. Il affecte les systèmes enzymatiques associés à la respiration cellulaire et remplace les groupements thiols (-SH) des déshydrogénases par des groupements (SeH) avec inhibition subséquente de l'enzyme [274].

À faibles concentrations, le Se a des propriétés antigénotoxiques et anticarcinogènes alors qu'aux concentrations plus élevées que celles nécessaires pour assurer son rôle essentiel, il se révèle cytotoxique, génotoxique et cancérigène. De très nombreux tests de génotoxicité ont été

réalisés avec des résultats équivoques. Des études de génotoxicité *in vitro* indiquent que le sélénite, le sélénate et le séléniure ont des propriétés à la fois antigénotoxiques et génotoxiques. Les études *in vitro* indiquent que les effets mutagènes des sels de Se sont associés à la production d'espèces réactionnelles de l'oxygène (ROS) et que l'oxydation de glutathion (GSH) favorise ces réactions. Les métabolites auto-oxydables du Se, tels que le H₂Se, peuvent subir un cycle redox avec production de ROS et cassure de l'ADN, des résultats négatifs ont été obtenus dans des tests *in vivo* (micronoyaux et SCE) chez les rongeurs et les primates, sauf en cas d'exposition à des doses entraînant une toxicité systémique [272]. Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) le classe dans le groupe 3 ; le Se ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme [272].

Pour résumer, le sélénium aurait un effet antioxydant et oxydant, antigénotoxique et génotoxique, voire anticancérogène et cancérogène en fonction de la dose d'exposition et du statut en sélénium de l'individu. Le sélénium semblerait toxique à des concentrations à peine plus élevées que celles qui en font un oligoélément essentiel.

Sa toxicité dépend de la voie d'absorption, des composés étudiés et de leur solubilité avec en particulier des effets irritants, voire corrosifs par inhalation ou contact cutané. Quelques cas d'intoxications aiguës ont été décrits lors d'ingestion de denrées issues de régions sélénifères, ou lors d'ingestions accidentelles ou volontaires de suppléments diététiques ou de produits pour nettoyage de fusils. Les intoxications aiguës peuvent se traduire par une irritation des muqueuses digestives (NVD, douleurs abdominales) respiratoires et oculaires. On peut également noter une odeur alliacée de l'haleine et des urines, une alopecie et une coloration grisâtre des ongles, voire une perte des ongles peuvent se développer dans les 2 à 3 semaines. Lors d'expositions professionnelles au sélénium et à ses composés, les intoxications peuvent faire suite à une inhalation massive de gaz, voire de vapeurs ou de poussières ou à une projection sur la peau. Les principaux symptômes décrits sont des signes d'irritation cutanée, oculaire ou respiratoire, variables en fonction des produits, la pigmentation rose des phanères et l'odeur alliacée de l'haleine étant caractéristiques de ce type d'intoxication. Pour les intoxications chroniques (ou sélénose), les manifestations toxiques les plus fréquemment rapportées sont une alopecie, des troubles trophiques des ongles (ongles striés, épaissis, cassants), des atteintes cutanées, une décoloration des dents et des caries dentaires, associées à une odeur alliacée de l'haleine, de la sueur et des urines, perte de poids, fatigue, des troubles neurologiques centraux et périphériques avec dépression et irritabilité [271, 273].

V.2.6- Baryum

❖ Généralités

Le baryum est un métal de la famille des alcalino-terreux présent naturellement à l'état de trace tant dans les roches sédimentaires que granitiques. En raison de sa réactivité, il n'est jamais présent sous sa forme élémentaire. Dans l'environnement, le baryum est essentiellement présent sous forme de sel cationique divalent (Ba^{2+}) jumelé à d'autres éléments. Il est très réactif et inflammable ; des particules finement dispersées forment des mélanges explosifs dans l'air. Dans la nature, il existe essentiellement sous forme de barytine, $BaSO_4$, et de withérite, $BaCO_3$. Le baryum et ses composés ont de nombreuses applications notamment dans l'industrie pétrolière, l'industrie chimique et le secteur des matières de charge.

Les principales sources d'exposition au baryum sont les aliments et l'eau. Bien que du baryum se retrouve dans l'air, son apport à l'exposition de la population est négligeable. Chez l'homme, le degré d'absorption gastro-intestinal ou par les poumons varie de 9 à 90 % selon la solubilité du composé (les ions libres ou solubles étant rapidement adsorbés), le contenu gastro-intestinal et l'âge de l'individu. Le baryum absorbé est distribué rapidement dans le plasma sanguin et dans tous les tissus, mais préférentiellement dans les os (90 % de la charge corporelle ; demi-vie de 11 ans). Il peut traverser la barrière placentaire et être présent dans le lait maternel. La voie principale d'excrétion du baryum après une administration orale est via les selles (91 %), alors que 6 % sont éliminés par transpiration et 3 % dans l'urine. La demi-vie d'élimination du baryum non incorporé dans les os est d'environ 3 à 4 jours [276].

La toxicité des composés du baryum pour une exposition aiguë ou chronique et dépend de leur solubilité. Le baryum n'a pas de rôle biologique reconnu. Il a été évalué que les aliments, en général, contiennent moins de 3 mg/100 g [277], tandis que la teneur dans l'eau potable est variable, selon la zone géographique, mais elle est principalement de l'ordre de quelques dizaines de microgrammes par litre.

❖ Mécanisme d'action toxique et toxicité

La toxicité des composés du baryum est fonction de leur capacité à libérer des ions Ba^{2+} dans l'eau et les fluides biologiques. Les composés solubles tels que l'oxyde, le nitrate et le chlorure sont donc plus toxiques que les composés insolubles. Bien que le carbonate de baryum ne soit pas soluble dans l'eau, en cas d'ingestion, des ions Ba^{2+} sont libérés dans l'estomac suite à sa solubilisation en milieu acide [277].

Le baryum se fixe aux protéines (54 % de la dose), active la sécrétion de catécholamines par les surrénales et stimule les muscles. Ses effets toxiques sont essentiellement dus à une action sur les flux de potassium à travers les membranes des cellules excitables (nerfs, muscle, cœur). L'exposition de telles cellules au baryum provoque une diminution rapide de la perméabilité au potassium et de son efflux ; ceci entraîne une baisse du potentiel de repos membranaire avec une hyper-irritabilité et une augmentation d'activité. Comme le baryum augmente le transport actif du potassium du milieu extracellulaire vers la cellule et diminue son excrétion passive, il en découle une hypokaliémie [278]. Les effets toxiques du baryum sont dus également à la substitution de calcium par le cation libre Ba^{2+} [276].

Les signes et symptômes d'une intoxication aiguë sont liés à la chute importante du potassium plasmatique, à la stimulation des fibres musculaires lisses, striées et cardiaques, ainsi qu'à une irritation du tractus gastro-intestinal. Le tableau clinique comporte des effets gastro-intestinaux (douleurs gastriques, nausées, vomissements et diarrhée), métaboliques (hypokaliémie, entraînant à son tour une tachycardie ventriculaire, une hypertension et/ou une hypotension, une faiblesse musculaire et une paralysie), cardiovasculaires (modifications du rythme cardiaque et augmentation ou diminution de la pression artérielle), musculo-squelettiques (engourdissement, faiblesse musculaire et paralysie) et neurologiques (tremblements, convulsions et mydriase) [277]. La mort peut survenir par insuffisance respiratoire ou fibrillation ventriculaire. Les intoxications décrites par voie pulmonaire sont très rares [278].

Parmi les populations chroniquement exposées par inhalation aux composés insolubles, (principalement les mineurs), de nombreux cas de barytoses ont été décrits. Il s'agit d'une pneumoconiose de type non collagène, avec une réaction stromale minimale, une absence de fibrose et de destruction de l'alvéole pulmonaire et un caractère réversible des lésions. Cliniquement, on n'observe aucun symptôme, la fonction pulmonaire n'est pas modifiée. Seule la radiographie pulmonaire montre des micronodules, très nombreux et diffus sur l'ensemble du poumon. Ils traduisent essentiellement la présence de sulfate de baryum, du fait de sa radio-opacité. Après cessation de l'exposition, ces images disparaissent progressivement [278].

Le baryum semble être une espèce non cancérigène, cependant des études récentes pourraient indiquer le contraire. Les kératinocytes HaCaT humains non tumorigènes exposés au baryum ont montré une capacité à promouvoir une croissance et une invasion indépendantes de l'ancrage, ainsi que la transformation de diverses autres cellules non tumorigènes [279]. D'autres études sont nécessaires pour clarifier cet aspect, car les preuves de la cancérogénicité

du baryum sont plutôt limitées [277]. Sur la base des connaissances actuelles, le baryum n'est pas classé comme agent cancérigène, mutagène ou reprotoxique [278].

L'absorption du baryum et les risques pour la santé liés à une exposition aiguë et chronique sont résumés dans le figure 15

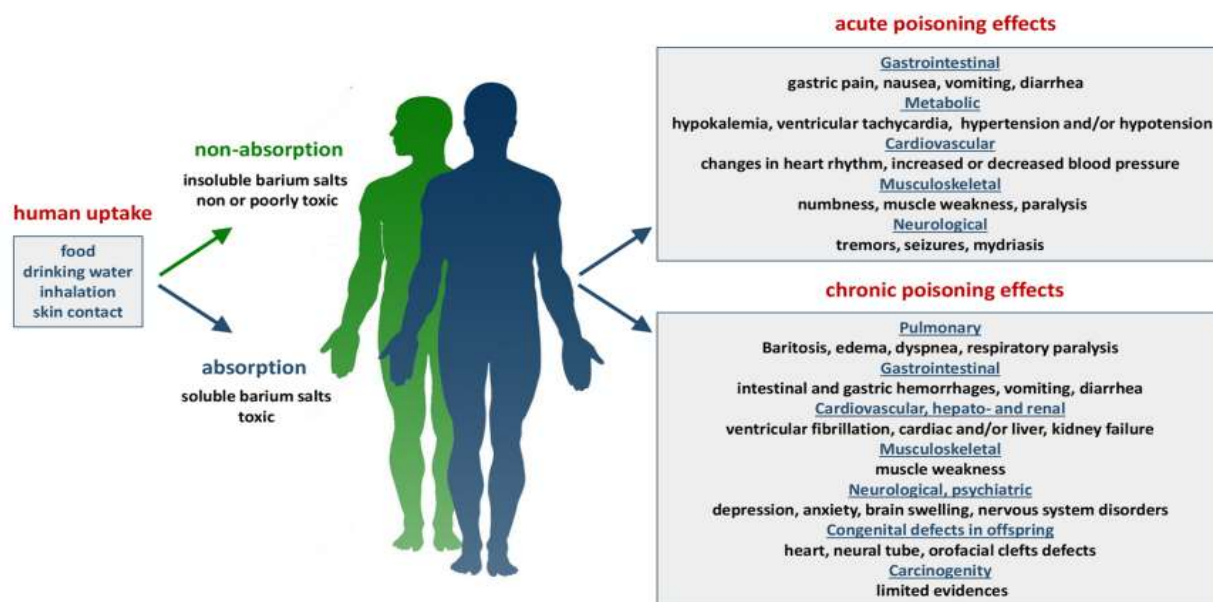


Figure 15 : Absorption et risque pour la santé du baryum [277]

V.2.7- Antimoine

❖ Généralités

L'antimoine est un élément peu abondant sur terre (0,7 % dans l'écorce terrestre) et est surtout exploité à l'état de sulfure (stibine ou stilbine). Dans le tableau périodique, cet élément se trouve en-dessous de l'arsenic, ce qui explique des propriétés analogues. Sa production et ses usages sont toujours en augmentation. Les utilisations de l'antimoine sont très variées et se sont diversifiées selon les époques (alchimie, médicaments, munitions, alliages antifrictions, accumulateurs, pigments, ignifugeants, microélectronique...). Il rentre ainsi dans la composition de nombreux alliages auxquels il confère plus de dureté, mais aussi plus de résistance à la corrosion. On l'utilise actuellement principalement comme retardateur de flamme dans les textiles ou autres produits combustibles. L'antimoine métal n'est pratiquement plus utilisé à l'état pur, mais ses alliages, notamment avec le plomb pour la fabrication des batteries d'accumulateurs, avec le plomb, l'étain et le cadmium pour la réalisation d'éléments antifriction. Actuellement, l'antimoine est beaucoup plus utilisé sous forme de trioxyde (Sb_2O_3) que sous forme métallique [280].

La parution début 2006 d'un article de géochimistes allemands dans le Journal of Environmental Monitoring sur la présence en excès d'antimoine dans des eaux minérales européennes (45 marques dont 9 françaises) et canadiennes (15 marques) embouteillées et stockées dans des récipients en plastique de type polyéthylène-téréphtalate (PET) a attiré l'attention sur l'antimoine qui, sous forme de trioxyde, est fréquemment utilisé comme catalyseur de polymérisation du PET [281]. Les composés antimoniaux ont été appliqués dans le traitement des maladies tropicales parasitaires telles que la leishmaniose. Les composés de l'antimoine pentavalent Sb(V) tels que l'antimoniate de méglumine sont administrés par injection intraveineuse, intramusculaire ou intra-péritonéale pour compenser la faible absorption gastro-intestinale et éviter les vomissements et les troubles gastro-intestinaux associés à la prise orale. Le tartrate d'antimoine et de potassium a été utilisé dans le monde entier comme médicament anti-shistosomal [282].

La spéciation de l'antimoine est proche de celle de l'arsenic. Comme l'arsenic, l'antimoine peut former des composés dont le degré d'oxydation va de - 3 à + 5. En général, quatre espèces chimiques sont prises en considération : * Sb-3 ou Sb (-III), espèce chargée négativement (anion antimoniure) à laquelle on rattache le trihydrure d'antimoine ou stibine (SbH₃), un gaz très toxique proche de l'arsine (AsH₃) dont il possède les propriétés hémolysantes. * Sb⁰ ou Sb(0), la forme élémentaire, présente un aspect métallique mais est un mauvais conducteur de l'électricité, ce qui l'apparente aux non-métaux et le classe dans les éléments mixtes comme l'arsenic. Au contraire de l'arsenic élémentaire, c'est un toxique aigu puissant, ce qui signifie qu'il doit être facilement métabolisé par oxydation dans l'organisme. * Sb³⁺ ou Sb(III), forme ionisée correspondant au cation trivalent, qui possède des propriétés réductrices. * Sb⁵⁺ ou Sb(V), forme ionisée la plus oxydée, qui forme un couple oxydo-réducteur avec le cation trivalent.

L'absorption par le tractus gastro-intestinal est faible (< 1 %) et autolimitée par les propriétés émétiques des composés de l'antimoine. Par voie respiratoire, l'absorption va dépendre de la taille des particules, mais la majorité des poussières seront éliminées par le tapis mucociliaire. Une fois absorbés par l'organisme, l'antimoine et ses composés peuvent subir un changement lent et limité de l'état de valence de Sb(V) à Sb(III) via des mécanismes non enzymatiques qui impliquent probablement une réduction induite par les thiols. Le Sb(III) peut également subir une conversion en formes méthylées de Sb(V). Bien que la méthylation du Sb(III) soit généralement considérée comme une voie de détoxification, la toxicité du Sb méthylé n'a pas été caractérisée [280]. Comme pour l'arsenic, les composés trivalents de l'antimoine se lient

surtout avec l'hémoglobine, par l'intermédiaire des fonctions thiol (apportées par la cystéine). Par contre, les composés pentavalents, se retrouvent plutôt dans le plasma, où ils doivent certainement interférer avec les anions phosphates. Les composés trivalents sont pris en charge par le glutathion, un tripeptide soufré, en vue de leur élimination, en particulier par la voie biliaire. Également comme pour l'arsenic, l'antimoine s'élimine partiellement par les phanères (cheveux, poils, ongles...) dans lesquels il peut être dosé. Par ailleurs, il traverse facilement la barrière placentaire [283].

❖ Mécanisme d'action toxique et toxicité

Le mécanisme d'action des composés de l'antimoine pourrait ressembler à celui de l'arsenic. Au niveau cellulaire, ses composés trivalents ont une grande affinité pour les fonctions thiol (R-SH) et réagissent facilement avec le glutathion (G-SH). Au niveau des protéines, tout comme les composés trivalents de l'arsenic, les dérivés trivalents de l'antimoine peuvent réagir préférentiellement avec deux fonctions thiolate (R-S-) de cystéines vicinales (Cys-SH), inhibant ainsi l'activité de ces protéines. D'autres mécanismes peuvent intervenir, de type agression oxydante, qui pourraient expliquer la toxicité bronchique (pneumoconiose) de certains de ses composés, ainsi que l'activité génotoxique [280].

Chez l'Homme, les symptômes observés, que ce soit lors d'une intoxication aiguë ou à long terme, vont beaucoup ressembler à ceux décrits pour les composés de l'arsenic et il est souvent difficile de les différencier.

L'intoxication aiguë, connue autrefois sous le nom de « choléra stibié », a été décrite pour des ingestions importantes de trioxyde d'antimoine (Sb_2O_3). Elle se caractérise par des troubles incoercibles graves (vomissements, diarrhées), avec de fortes douleurs gastro-intestinales qui évoquent une intoxication à l'arsenic. La déshydratation qui en résulte peut aboutir à la mort par collapsus cardiaque. On observe des atteintes de même nature par inhalation de poussières, avec en plus une forte irritation des voies aériennes supérieures (toux, dyspnée) pouvant conduire à un œdème pulmonaire aigu (OAP). Comme pour l'arsine, la stibine a pour cible principale le sang, dont il fait éclater les globules rouges, entraînant une sévère hémolyse. De plus, la stibine oxyde le fer de l'hémoglobine (Hb, Fe^{2+}), la transformant en méthémoglobine (Hb, Fe^{3+}) incapable de transporter le dioxygène. Il en résulte des troubles nerveux (maux de tête), une grande faiblesse générale (asthénie), puis par suite d'une atteinte rénale, l'apparition de sang dans les urines (hématurie) et en final, un blocage rénal létal [283]. L'exposition prolongée à des poussières de composés trivalents de l'antimoine (oxyde, sulfure) produit une irritation des voies aériennes supérieures (rhinite, laryngite, trachéite) et une inflammation du

tractus broncho-pulmonaire suivie d'une fibrose entraînant une pneumoconiose stibiée (stibiose). Des atteintes cardiovasculaires sont fréquentes (myocardie, hypertension, arythmie...). Parfois sont observés des troubles digestifs (gastro-entérites) et nerveux (céphalées, atteintes psychologiques...). Tous ces symptômes n'ont rien de caractéristique, ce qui rend difficile l'identification de l'implication directe des composés de l'antimoine [284].

Les composés d'antimoine trivalent et pentavalent sont généralement négatifs pour les tests de génotoxicité sur les non-mammifères, tandis que les systèmes de test sur les mammifères donnent généralement des résultats positifs pour les composés de Sb(III) et négatifs pour les composés de Sb(V). L'évaluation du potentiel in vivo du Sb_2O_3 à induire des aberrations chromosomiques a donné des résultats contradictoires. Les données sur la cancérogénicité chez l'homme sont difficiles à évaluer étant donné la fréquente co-exposition à l'arsenic [282].

L'induction d'un stress oxydatif semble être le mode d'action responsable de la génotoxicité de l'antimoine et de ses composés [285]. D'autres mécanismes comme l'altération des systèmes de réparation de l'ADN doivent encore être étudiés. Selon le CIRC, les données de cancérogénicité animale ont été jugées suffisantes pour le trioxyde d'antimoine (Sb_2O_3), aussi malgré l'absence de réponse avec la plupart des tests de mutagénèse, les résultats positifs de cancers bronchiques en expérimentation animale ont permis de classer le Sb_2O_3 parmi les composés cancérogènes possibles chez l'Homme (groupe 2B). En ce qui concerne l'activité reprotoxique, une étude a mis en évidence que l'antimoine ($SbCl_3$) avait une activité œstrogénique proche de celle du cadmium et est de ce fait un perturbateur endocrinien indéniable, qu'il serait nécessaire de prendre en considération [286].

V.2.8- Etain

Connu depuis la plus Haute Antiquité et cofondateur de l'âge du bronze, l'étain est un élément rare. Il est extrait d'un minerai (le principal étant la cassitérite) ou bien issu du recyclage et destiné à la fabrication d'alliage pour la soudure/brasure. Le métal est utilisé dans l'industrie (alimentaire, métallurgie, etc.), principalement sous forme d'alliage, mais aussi à des fins vétérinaires et médicales dans des domaines comme la chirurgie orthopédique, la médecine nucléaire ou les thérapies anticancéreuses. L'étain forme de nombreux composés minéraux ou organométalliques. Les dérivés organostanniques sont très toxiques vis-à-vis des bactéries, des algues, des champignons, des phyto- et zooplanctons [287]. Des cas d'intoxication alimentaire ont été décrits en pathologies humaines. Cependant, bien que l'alimentation soit une source d'exposition certaine à l'étain, les doses ingérées sont bien en dessous des valeurs réglementaires

européennes. La limite autorisée par l'OMS en 1973 pour l'étain dans les aliments en boîte est de 250 microgrammes par kg. . La carence en étain n'a pas été décrite chez l'homme. Il a été démontré que des quantités supérieures à 130 mg par jour s'accumulent dans le foie et les reins [288]. Les travailleurs amenés à manipuler l'étain métal ou ses composés ne font l'objet d'aucune surveillance médicale réglementaire spécifique [287].

Les sels d'étain inorganiques sont peu absorbés et rapidement excrétés dans les fèces ; ils ont donc une faible toxicité. Seuls 5 % environ sont absorbés par le tractus gastro-intestinal, largement distribués dans l'organisme, puis excrétés par les reins. Dans le sang, environ 80 % de l'étain sont fixés aux hématies. Une partie de l'étain se dépose dans les poumons et les os. Les dérivés organiques sont rapidement distribués au niveau du système nerveux central, du foie et des reins. Certains sels d'étain peuvent provoquer une nécrose rénale après des doses parentérales [288].

❖ Toxicité

De nombreux composés organostanniques sont toxiques, les plus toxiques étant le triméthylétain et le triéthylétain, les espèces d'étain inorganiques ne présentent pas les mêmes propriétés et ont été décrites comme "essentiellement non toxiques" [289]. La plupart des composés d'alkyl et d'arylstannanes sont faiblement absorbés par le tractus gastro-intestinal et sont donc moins toxiques lorsqu'ils sont administrés par voie orale que lorsqu'ils sont administrés par voie parentérale. Le triméthylétain et le triéthylétain, sont par contre bien absorbés par le tractus gastro-intestinal, c'est ce qui explique leur toxicité supérieure [288]. Seuls, les di et les tri-organoétains sont capables d'interagir avec les mécanismes biochimiques intracellulaires et surtout les composés tri-substitués. Les composés tributylétains perturbent la production énergétique cellulaire. Ils inhibent à doses très faibles (<1 uM) la phosphorylation oxydative dans une très grande variété de cellules. Ils endommagent les membranes plasmiques et inhibent les pompes ioniques. Il semble que le point de départ de ces actions soit dû à une altération de l'homéostasie calcique intracellulaire, notamment une augmentation du calcium cytosolique. Ce mécanisme est également à l'origine de l'induction de l'apoptose des thymocytes ce qui explique les propriétés immunotoxiques. Les protéines intracellulaires sont également dégradées par suite de leur interaction entre l'organoétain et leurs acides aminés constitutifs notamment la cystéine et l'histidine [290]. L'ingestion d'étain peut causer des nausées, des douleurs abdominales, des vomissements et de la diarrhée. Les principaux résultats de la toxicité sont l'irritation de la peau et des yeux, la cholangite des voies biliaires inférieures, puis

l'hépatotoxicité, et la neurotoxicité. Cette neurotoxicité s'est avérée être due à l'œdème intramyélinique induit par le triéthylétain, et à la nécrose neuronale provoquée par le triméthylétain [288].

Au plan respiratoire, une pneumoconiose de surcharge, la stannose, est la forme classique de la toxicité par inhalation. Depuis les années 1950, elle est considérée comme bénigne. Des manifestations d'irritation aussi bien cutanées que respiratoires sont également connues [287]. Certains composés de dialkylétain ont des effets néfastes sur l'immunité à médiation cellulaire, en particulier sur les lymphocytes T. Les études mutagènes sur l'étain métallique et ses composés ont été négatives. Des études cancérigènes à long terme sur des animaux ont montré que les tumeurs malignes étaient moins nombreuses chez les animaux exposés à l'étain que chez les témoins.

V.2.9- Nickel

Le nickel, métal ubiquitaire, est utilisé dans l'acier inoxydable et de nombreux alliages (ferreux et non ferreux), pour le nickelage, ou encore la fabrication de batteries. Dans la population générale, non fumeuse, l'alimentation est la principale source d'absorption du nickel. En milieu professionnel, la principale voie de pénétration dans l'organisme est inhalatoire. Le taux d'absorption pulmonaire dépend essentiellement de la solubilité des dérivés et du diamètre aérodynamique des particules ; de façon schématique, les dérivés peu solubles sont retenus dans les poumons et les dérivés solubles sont rapidement absorbés et éliminés dans les urines. L'absorption systémique du nickel ne doit pas nécessairement être considérée comme un facteur critique en ce qui concerne les risques pour la santé. En effet, l'absorption percutanée du nickel est quantitativement mineure, mais c'est la voie d'exposition la plus significative pour l'effet néfaste le plus communément rapporté : la dermatite allergique, résultant essentiellement de l'action locale du nickel [291]. Le nickel est l'allergène cutané le plus courant. Lors de l'inhalation, la rétention dans les voies respiratoires est également plus importante en termes de toxicité que l'absorption systémique, l'inhalation de certains composés du nickel pouvant causer le cancer du poumon, voire des fosses nasales. Le potentiel cancérigène du nickel varie en fonction de la spéciation des composés et de leur solubilité, mais on ne sait toujours pas avec certitude quels composés présentent un risque. L'exposition professionnelle aux composés peu solubles, particulièrement l'oxyde et le sous-sulfure de nickel, a été rendue responsable du développement de cancers du poumon et des cavités nasales. Certaines opérations engendrant une exposition aux composés solubles sont cependant également mises en cause. Il n'y a pas

d'argument épidémiologique en faveur d'un effet cancérogène du nickel métallique. Il n'y a pas d'évidence d'un risque cancérogène suite à l'exposition orale au nickel. Le nickel tétracarbonyle présente une toxicité aiguë particulièrement élevée [292].

PARTIE PRATIQUE

OBJECTIFS

▪ Objectif principal :

Evaluer les niveaux d'exposition professionnelle au plomb (principal traceur de l'exposition) et aux autres métaux et métalloïdes, notamment l'Arsenic (As), l'Antimoine (Sb) ; le Cadmium (Cd), l'Etain (Sn), le Sélénium (Se), chez des employés d'unités de fabrication de batteries et accumulateurs, de même que chez des sujets employés au recyclage de ces batteries et accumulateurs.

▪ Objectifs secondaires :

Evaluer l'impact de l'exposition au plomb : et ce par

- ✓ L'évaluation des retentissements de cette exposition sur le plan clinique, neurologique, et sur les différents bilans biologiques :
 - Numération formule sanguine (NFS),
 - *Protoporphyrine zinc* ou *PPZ*,
 - L'acide δ -aminolévulinique urinaire, ou *ALA urinaire*
 - Créatinine, urée, acide urique
 - Fer sérique
 - Glycémie à jeun, hémoglobine glyquée,
 - Triglycérides, cholestérol total
 - Mesure de la tension artérielle

- ✓ L'étude de l'association entre la plombémie et les perturbations cliniques, neurologiques et biologiques
- ✓ L'étude des variations des indicateurs d'effets précoces et leur corrélation avec la plombémie
- ✓ La comparaison des paramètres d'exposition et d'effet du plomb :

- entre deux groupes de travailleurs (ceux de l'unité de fabrication et de l'unité de recyclage),
- entre les travailleurs exposés et des sujets non exposés au plomb

CHAPITRE VI : MATERIEL ET METHODES

VI.1- MATERIEL

VI.1.1- Réactifs chimiques

➤ **Réactifs utilisés pour réaliser le Profil métallique sanguin**

- Solution de calibration multi-élémentaire (31 éléments) LabKings: IC-MS calibration standard (solution à 10 ppm dans 5% HNO₃ traces, contient les éléments suivants: Aluminium, Argent, béryllium, Bore, Calcium, Cobalt, Cuivre, Europium, Holmium, Lanthane, Lithium, Manganèse, Nickel, Strontium, Étain, Zinc, Antimoine, Arsenic, Baryum, Cadmium, Chrome, Mercure, Plomb et Sélénium) : cette solution contient tous les éléments à analyser sauf l'étain Sn.
- Solution de calibration étain à 1000 µg/mL dans 2-5% acide Nitrique, tr acid Hydrofluoric (Solution TECHLAB, N°ICP-63N-1)
- Solution étalon interne Indium à 1000 mg/L dans 2-5% acide Nitrique (TECHLAB N°ICP-25N-1)
- Acide nitrique supra pur CARL ROTH GmbH
- Eau ultra pure
- Gaz argon pur à 99,99%

▪ **Préparation des solutions de travail :**

Préparation d'une solution d'étain à 10 mg/L : Comme la solution « IC-MS calibration standard LabKings » à 10 mg/L ne contient pas de l'étain, nous avons préparé une solution d'étain à la même concentration (10 mg/L), par dilution au 1/100^{ème} de la solution stock

Préparation de la solution de l'étalon interne : Solution d'In à 1 mg/L préparée par dilution successive au 1/10^{ème} puis au 1/100^{ème} de la solution stock

➤ **Réactifs utilisés pour le dosage de l'acide delta aminolevulinique urinaire :**

- Acide acétique glacial (Biochem Chemopharma. France).
- Acétate de sodium trihydraté (Sigma-Aldrich. Germany)
- Ethyle acétoacétate (Merk KGaA 64271 Darmstadt).
- Ethyle acétate (Biochem Chemopharma. France).
- Chlorhydrate d'acide aminolévulinique
- p-diméthyl-aminobenzaldéhyde (Fluka Chemika. Switzerland)
- Acide perchlorique (Sigma-Aldrich.USA)
- Préparation des solutions de travail :

- Tampon d'acétate, pH 4,6 : préparé en ajoutant à 700 ml d'eau distillée, 57 ml d'acide acétique glacial et 136 g d'acétate de sodium tri-hydraté. Ajouter de l'eau distillée à 1 litre.
- δ aminolévulinique acide standard : Le chlorhydrate d'acide aminolévulinique est utilisé pour préparer la solution mère. L'ALA-HCl, 6,4 mg, est dilué à 100 ml avec de l'eau distillée pour obtenir une concentration de 50 mg d'ALA par litre. Des dilutions sont effectuées à partir de la solution mère pour obtenir des concentrations de 5, 10, 20, 30, 40 mg/litre. La solution mère reste stable pendant plus de deux mois si elle est conservée dans une chambre froide (4°C).
- Réactif d'Ehrlich modifié : A environ 30 ml d'acide acétique glacial dans une fiole de 50 ml, ajouter 1,0 g de p-diméthyl-aminobenzaldéhyde, 5 ml d'acide perchlorique à 60 % et 5 ml d'eau distillée. Diluer ce mélange à 50 ml avec de l'acide acétique glacial.

VI.1.2- Appareillage

- Le profil métallique a été réalisé par l'analyseur spectromètre de masse à plasma à couplage inductif « Triple Quadripôle inductively coupled plasma-mass spectrometry ICP-QQQ MS/MS Agilent 8900 » équipé de cellules de réaction/collision afin de réduire les interférences polyatomiques.
- La mesure des densités optique pour le dosage de l'ALA urinaire était réalisée sur le spectrophotomètre 6850 UV/VIS, JENWAY® à double faisceau, piloté par le logiciel Jenway Prism PC standard.

VI.2- MÉTHODES

VI.2.1.- Présentation de l'étude

VI.2.1.1- Type et période de l'étude

Nous avons réalisé une étude étiologique transversale mono centrique, qui s'est déroulée sur une période de 40 mois, de Mars 2019 à Juillet 2022.

VI.2.1.2- Site de l'étude

Cette étude a été menée au niveau d'une entreprise de fabrication et de recyclage de batteries et d'accumulateurs au plomb située dans la wilaya de SETIF, dans l'est Algérien. Le recrutement des travailleurs s'est fait au niveau des deux unités suivantes :

- Unité de production de batteries sèches et humides qui assure la production de :
 - Batteries de démarrage pour véhicules particuliers
 - Batteries de démarrage pour camion, véhicules agricoles et engins
- Unité de production de plomb de seconde fusion qui assure la production de :
 - Plomb antimonieux de 2^{ème} fusion
 - Recyclage de batteries usagées

VI.2.1.3- Population étudiée

L'étude a porté sur 170 travailleurs d'une entreprise de fabrication et de recyclage des batteries acides au plomb et des personnes non professionnellement exposés au plomb et aux métaux.

VI.2.2- Modalités de recrutement

Les travailleurs ont été approchés à l'occasion d'une visite médicale périodique dans le cadre de la surveillance de l'exposition professionnelle, au niveau du service de médecine de travail du CHU Sétif.

Chaque participant a reçu une information complète sur les objectifs de l'étude. Tout travailleur ayant accepté de participer à l'étude a été inclus, à l'exception de ceux présentant au moins un des critères d'exclusion énoncés ci-dessous

✓ Critères d'inclusion :

- Minimum 01 année d'ancienneté dans le poste

✓ Critères de non inclusion :

- Présence d'appareils orthodontiques
- Restauration intra-buccale en métal
- Porteur de prothèse métallique

➤ Groupe non exposés :

Composé de 50 individus sains, non professionnellement exposés au plomb, d'âge comparable à celui des travailleurs inclus, et ne présentant eux aussi aucun des critères de non inclusion cités plus haut.

VI.2.3- Recueil des données

Afin d'évaluer l'exposition professionnelle et son impact sur la santé, pour tous les travailleurs enrôlés dans l'étude ainsi que pour les témoins, nous avons :

- Effectué des bilans biologiques et toxicologiques
- Renseigné un questionnaire santé générale et neurologique

Chaque participant a reçu un numéro de série pour faciliter son identification et pour assurer une confidentialité total des données recueillies.

❖ *Le questionnaire*

Les travailleurs exposés et les sujets non exposés ont répondu à un questionnaire organisé en deux parties (questionnaire en annexes 8). Pour des raisons de compréhension (difficulté de lecture de la plupart des ouvriers), le questionnaire s'est déroulé sous forme d'entretien en face à face, où nous avons posé les questions, présenté les modalités de réponses et retranscrit les réponses sur les formulaires, après s'être assuré que le travailleur a bien compris la question et donné la réponse qui lui semblait la plus juste.

1^{ère} partie

Un questionnaire standard collecte des informations concernant : l'âge, le sexe, le mode de vie (tabac, consommation d'alcool), la prise de médicaments, le poste de travail, l'expérience professionnelle, le port d'équipement de protection (vêtement, masques respiratoires).

2^{ème} partie

Une série de questions faisant référence au questionnaire médical obligatoire de l'OSHA, « the Occupational Safety and Health Administration » et au questionnaire « SNI : the Subjective Neurocognition Inventory ». Les travailleurs ont été interrogés sur les symptômes cliniques qu'ils présentent et pouvant être liés à des troubles neurologiques, cardiovasculaires, pulmonaires, métaboliques, dermatologiques, musculaires. Les signes et symptômes cliniques ont été enregistrés sur une échelle nominale OUI/NON.

Pour la partie neurologique du questionnaire, il s'agissait de la version iranienne du Subjective Neurocognition Inventory (SNI), qui est une série de questions portant sur des problèmes

cognitifs quotidiens, permettant d'identifier les sujets présentant un risque élevé de déficience neurocognitive. Ce questionnaire a été compilé par des experts en un certain nombre de sous catégories [293] :

- Vitesse psychomotrice (Psychomotor speed) PS : 8 questions
- Attention sélective (Selective attention) SA : 11 questions
- Attention divisée (divided attention) DA : 4 questions
- Mémoire verbal (verbal memory) VM : 7 questions
- Mémoire non verbal (non verbal memory) NVM : 4 questions
- Mémoire prospective (prospective memory) PM : 7 questions
- Fonctionnement spatial (spatial functioning) SF : 5 questions
- Initiative / énergie (initiative/energy) IE : 10 questions

Les questions neurologiques ont été notées sur une échelle de satisfaction « Likert scale » en 5 points. (Les problèmes surviennent très fréquemment = 1, fréquemment = 2, parfois = 3, rarement = 4, jamais = 5)

VI.2.4- Prélèvement sanguin et urinaire

VI.2.4.1- Prélèvement sanguin

Les prélèvements sanguins ont été effectués entre 8H00 et 8H30 du matin après une nuit de jeûne. Les prélèvements ont été réalisés avant le poste de travail. Du sang veineux a été prélevé par la veine cubitale et réparti en plusieurs tubes :

- ✓ Un tube renfermant l'anticoagulant « héparine de sodium » pour le dosage de la glycémie, urée, créatinine, acide urique, fer sérique, cholestérol et triglycérides
- ✓ Deux tubes EDTA pour l'hémogramme (NFS), le dosage de l'hémoglobine glyquée et le dosage des PPZ³.
- ✓ Un tube BD Vacutainer en PET - 6 ml - pour détermination des éléments traces - additif K2 EDTA. Référence fabricant : 368381 (figure 16) : ce tube a servi pour le dosage des métaux et métalloïdes dont le plomb

³ Le dosage des PPZ a été réalisé, uniquement pour les travailleurs, au niveau du laboratoire CERBA-France, dans le cadre d'une convention avec l'usine de batteries



Figure 16 : Tube BD Vacutainer K2 EDTA

Pour éviter la contamination des échantillons, les prélèvements sanguins ont été réalisés en dehors des ateliers de l'usine, au niveau du service de médecine de travail sur des sujets ne portant pas leurs vêtements de travail.

Les tubes de prélèvement hépariné et EDTA ont été acheminés, immédiatement, vers le laboratoire central du CHU Sétif pour le dosage des paramètres biochimiques et hématologiques ; quant aux tubes dédiés au bilan toxicologique (dosage des métaux et métalloïdes), ils ont été congelés, à -20°C , avant d'être acheminé vers le département Sciences Analytiques, **Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien « IPHC »**, Strasbourg, France.

VI.2.4.2- Recueil des urines

Le recueil des urines a été effectué le jour même ; chaque participant a reçu, au préalable, un pot en plastique pour prélèvement urinaire (figure 17), qu'il devait remplir avec la première miction du matin (volume d'environ 20 ml). Les récipients contenant l'urine étaient, soigneusement, fermés et protégés de la lumière en les enveloppant dans du papier d'aluminium.

Les urines fraîchement émises, ont été conservées au réfrigérateur à $+4^{\circ}\text{C}$ jusqu'à l'analyse. Le transport vers le laboratoire de toxicologie s'est fait le jour même, à température ambiante.

Les résultats du dosage de l'ALA urinaire sont rapportés à la créatinine urinaire.



Figure 17 : Flacon pour prélèvement d'urines

VI.2.5- Procédures analytiques

VI.2.5.1- Profil métallique sanguin

❖ Préparation des standards de calibration :

Les concentrations des solutions étalons de la gamme d'étalonnage ont été choisies pour couvrir un domaine large de concentrations pouvant inclure les valeurs des analytes dans les échantillons. La méthode de préparation des standards de calibration est décrite dans le tableau 16

Tableau 16 : Préparation des standards de calibration

	0	0,1	0,5	1	5	20	100	150	300	600	800
	µg/L	µg/L	µg/L	µg/L	µg/L	µg/L	µg/L	µg/L	µg/mL	µg/L	µg/L
Sol ICP31e10mg/L						0,06 mL	0,3 mL	0,45 mL	0,9 mL	1,8 mL	2,4 mL
Sol Sn 10 mg/L						0,06 mL	0,3 mL	0,45 mL	0,9 mL	1,8 mL	2,4 mL
Standard 100µg/L		0,03 mL*	0,15 mL*	0,3 mL*	1,5 mL*						
Sol In 1 mg/L	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL
HNO3	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL	300µL
EUP QSP	30mL	30mL	30mL	30mL	30mL	30mL	30mL	30mL	30mL	30mL	30mL

* : Les standards 1,5-1-0,5-0,1-0 sont préparés à partir du standard 100µg/L en prenant en considération qu'ils contiennent déjà l'étalon interne

EUP QSP : eau ultra pure, quantité suffisante pour

❖ **Prétraitement des échantillons :**

Dans des tubes en polystyrène, nous avons introduit 250 µL de sang total auxquels nous avons ajouté 1 mL d'acide nitrique supra pur. Les tubes ont été placés dans un bloc chauffant à 60°C pendant 10 heures, les prélèvements ont ensuite été dilués en leur ajoutant 4 mL d'eau ultra pure.

Un aliquote de 1,5 mL du minéralisat dilué a été prélevé, auquel nous avons ajouté 15 µL de la solution d'In à 1 µg/L.

❖ **Analyse instrumentale :**

Les concentrations des métaux dans le sang total ont été mesurées par Triple Quadripôle inductively coupled plasma-mass spectrometry ICP-QQQ MS/MS Agilent 8900.

- Réglages de l'ICP-MS :

Tableau 17 : Réglages de l'ICP-MS triquadripolaire (ICP-QQQMS ou ICP-MS/MS) type Agilent 8900

Paramètre	Réglage
Système d'introduction de l'échantillon	Nébuliseur type Micromist Débit gaz de nébulisation : 1,03 ml/min Vitesse pompe péristaltique du nébuliseur : 0,1 rps
Générateur de radiofréquence (RF)	RF Power : 1550W RF Matching : 1,80 V
Débits de gaz (pour l'ICP et la cellule de collision/réaction)	Plasma : 15 L/min Gaz auxiliaire : 0,90 mL/min H ₂ : 0,7 mL/min He : 5,5 mL/min O ₂ : 20%

- Modes de détection selon les isotopes :

Tableau 18 : Modes de détection selon les isotopes des éléments à analyser

Elément	Isotope	Mode de Détection
Cr ⁵²	52 – 52	détecteur MS/MS mode « gaz Hélium »
Mn ⁵⁵	55- 55	détecteur MS/MS mode « gaz Hélium »
Ni ⁶⁰	60 – 60	détecteur MS/MS mode « gaz Hélium »
Cu ⁶³	63 – 63	détecteur MS/MS mode « gaz Hélium »
As ⁷⁵	75 – 91	détecteur MS/MS mode « gaz oxygène »
Se ⁷⁸	78 – 78	détecteur MS/MS mode « gaz Hydrogène»
Se ⁷⁸	78 – 94	détecteur MS/MS mode « gaz oxygène »
Cd ¹¹¹	111	détecteur MS mode « no gaz »
Sn ¹¹⁸	118	détecteur MS mode « no gaz »
Sb ¹²¹	121	détecteur MS mode « no gaz »
Ba ¹³⁷	137	détecteur MS mode « no gaz »
Pb ²⁰⁶	206	détecteur MS mode « no gaz »
Pb ²⁰⁷	207	détecteur MS mode « no gaz »
Pb ²⁰⁸	208	détecteur MS mode « no gaz »

- Séquence analytique de l'ICP-MS

Chaque jour, ont été analysés successivement :

- ✓ les solutions d'étalonnage (en tant que standards)
- ✓ Le(s) essai(s) à blanc
- ✓ Les contrôles qualité⁴

⁴ Les standards 5, 20 et 100 µg/L ont été analysés, cycliquement, après passage de 15 échantillons (en raison de la stabilité de la réponse instrumentale). Un rinçage du système d'introduction avec une solution de HNO₃ 1% a été réalisé entre chaque mesure.

- ✓ Les échantillons
- ✓ Les solutions d'étalonnage (en tant qu'échantillons en fin de séquence)

Le tableau 19 résume les caractéristiques de performance de la méthode pour chaque élément

Tableau 19 : Caractéristiques de performance de la méthode ICP-MS pour chaque élément

	Domaine de linéarité	Répétabilité : Ecart type de répétabilité	Justesse : % Biais	Sensibilité⁵ : Limite de détection	Sensibilité⁵ : Limite de quantification
Cr	0 – 600 µg/L	0,005 à 0,101	-4,52% à 6,61%	0,01029 µg/L	0,0343 µg/L
Mn	0 – 600 µg/L	0,017 à 0,414	-12,97% à 2,01%	0,03868 µg/L	0,129 µg/L
Ni	0 – 600 µg/L	0,013 à 0,163	-6,89% à 3,05%	0,02944 µg/L	0,08613 µg/L
Cu	0 – 600 µg/L	0,013 à 0,277	-9,44% à 0,08%	0,03225 µg/L	0,1075 µg/L
As	0 – 600 µg/L	0,012 à 0,222	-4,48% à 1,16%	0,0088 µg/L	0,0293 µg/L
Se	0 – 600 µg/L	0,035 à 0,696	-2,26% à 2,07%	0,2967 µg/L	0,989 µg/L
Cd	0 – 600 µg/L	0,009 à 0,285	-10,7% à 1,80%	0,01076 µg/L	0,0358 µg/L
Sn	0 – 600 µg/L	0,009 à 0,191	-8,09% à 0,26%	0,011 µg/L	0,0366 µg/L
Sb	0 – 600 µg/L	0,003 à 0,280	-9,40% à 1,14%	0,007 µg/L	0,0233 µg/L
Ba	0 – 600 µg/L	0,006 à 0,206	-1,45% à 0,57	0,01281 µg/L	0,0427 µg/L
Pb	0 – 600 µg/L	0,005 à 0,214	-2,84% à 8,73%	0,06483 µg/L	0,21 µg/L

VI.2.5.2- Dosage de l'ALA urinaire

Le dosage a été réalisé au niveau du service de TOXICOLOGIE du CHU SETIF, après validation analytique de la méthode (annexe 7)

⁵ Evaluation des limites de détection et de dosage selon l'approche de l'ICH (Conférence internationale sur l'harmonisation) basée sur l'écart-type de la réponse et de la pente de la courbe d'étalonnage.

▪ Protocole opératoire

Pipeter 1,0 ml d'urine dans deux tubes de 10 ml de verre à bouchon et ajouter 1,0 ml de tampon acétate (pH 4,6). Dans l'un des tubes ajouter 0,2 ml d'acéto-acétate d'éthyle et mélanger à l'aide d'un mélangeur vibrant, pendant environ 5 secondes, l'autre tube servira de témoin. Placer les tubes dans un bain d'eau bouillante pendant 10 min. Après refroidissement, ajouter 3,0 ml d'acétate d'éthyle et mélanger au vortex, pendant environ 10 secondes, puis centrifuger à 3600 RPM pendant dix minutes. Après centrifugation, pipeter 2,0 ml de la couche d'acétate d'éthyle (supérieure) dans un autre tube de verre. Ajouter 2,0 ml de réactif d'Ehrlich modifié et mélanger. Après 10 min, déterminer l'absorbance de la solution colorée à 553 nm.

VI.2.6- Paramètres étudiés pour l'évaluation de l'impact sanitaire de l'exposition professionnelle au plomb**❖ Bilan biologique**

- Formule et numération sanguine
- Mesure de la créatininémie
- Mesure de l'urémie
- Mesure de l'acide urique
- Dosage des triglycérides et du cholestérol total
- Mesure de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée
- Dosage du fer sérique
- Prise de la tension artérielle

❖ Evaluation neurologique

Evaluation de l'impact neurologique grâce à un questionnaire approprié (the Subjective Neurocognition Inventory (SNI)).

- ❖ Etude de la relation entre la plombémie et les perturbations cliniques, neurologiques et biologiques
- ❖ Comparaison entre deux populations : professionnellement exposés au plomb vs non professionnellement exposés au plomb, et unité de fabrication vs unité de recyclage

VI.2.7- Critères de jugement

VI.2.7.1- Interprétation du profil métallique

Les valeurs biologiques d'interprétation des éléments métalliques, chez la population générale adulte, sont résumées dans le tableau 20

Tableau 20 : Valeurs biologiques d'interprétation des éléments métalliques, chez la population générale adulte

Elément	Norme	Réf
Cr	Chrome sanguin : 0,1 - 1,26 µg/L (10 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile) (Nisse C.2017, [294])	[295]
Mn	Manganèse sanguin : 5,26- 12,9 µg/L (10 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile) (Nisse C.2017, [294])	[296]
Ni	Nickel sanguin : 0,74 - 2,67 µg/L (10 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile) (Nisse C.2017, [294])	[294]
Cu	Cuivre sanguin total : 700-1500 µg/L	[297]
As	Arsenic sanguin total <5 µg/L	[298]
Se	Sélénium sanguin : 89 - 234 µg/L (10 ^{ème} - 95 ^{ème} chez les adultes de plus de 20 ans), NHANES 2017-2018 [299]	[300]
Cd	Cadmium sanguin : 0,7 µg/L pour les non-fumeurs (3 µg/L pour les fumeurs) (VBR Anses 2018 [301])	[302]
Ba	Baryum sanguin total : 0,66 -6,87 µg/L (5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile) (Cesbron A.2013, [303])	[304]
Sn	Etain sanguin total : 0,16 - 0,64 µg/L (5 ^{ème} - 95 ^{ème} percentile) (Cesbron A. 2013, [303])	[305]
Sb	Antimoine sanguin : 0,18 µg/L (95 ^{ème} percentile) (Nisse C.2017, [294])	[306]

VI.2.7.2- Interprétation des indices biologiques du plomb

❖ *Indice biologique d'exposition : Le plomb sanguin « plombémie »*

En Algérie, l'article 5 de l'arrêté interministériel du 05 mai 1996, classe les maladies présumées d'origine professionnelle en trois (03) groupes [307] :

- GROUPE N°1 : relatif aux manifestations morbides d'intoxications aiguës ou chroniques comprenant 56 tableaux de MP (Tableau N° 1 : maladies causées par le plomb (Pb) et ses composés).
- GROUPE N°2 : relatif aux infections microbiennes avec 16 tableaux de MP.
- GROUPE N°3 : relatif aux maladies résultant d'ambiance et attitude de travail avec 13 tableaux de MP.

Dans le descriptif du Tableau N° 1 : maladies causées par le plomb (Pb) et ses composés), les critères biologiques de diagnostic sont définis par un taux d'hématies ponctuées supérieur à 1 pour 1000 hématies et une élévation de l'acide delta aminolévulinique urinaire supérieur à 20 mg pour 1000 ml. Aucune norme d'interprétation de la plombémie n'est fixée.

Pour l'interprétation de la plombémie, nous nous sommes référés au code du travail français qui fixe dans sa *Sous-section 2, les valeurs limites biologiques*. Selon le **Décret n°2008-244 du 7 mars 2008**, instituant l'article R4412-152 : Pour les travailleurs exposés au plomb et à ses composés, les valeurs limites biologiques à ne pas dépasser sont fixées à [308]:

- **400 microgrammes de plomb par litre de sang pour les hommes ;**
- **300 microgrammes de plomb par litre de sang pour les femmes.**

Les participants à l'étude ont, alors, été classés en 4 groupes sur la base de leur plombémie :

- plombémie légère : <200 µg/L,
- plombémie modérée : 200-400 µg/L
- plombémie élevée : 400-800 µg/L
- plombémie très élevée : > 800 µg/L

❖ Indices biologiques d'effet précoce :

Valeurs de référence d'interprétation chez une population professionnellement exposée au plomb, pour les paramètres de la porphyrine et du métabolisme de la porphyrine (selon l'Institut de Santé et de sécurité au travail de la Tunisie, ISST)

Tableau 21 : Valeurs limites des paramètres biologiques du saturnisme[309]

Paramètre	Zone de sécurité	Risque intoxication aiguë
Acide aminolevulinique urinaire (ALAu)	5 mg/g créatinine	20 mg/g créatinine
Protoporphyrine (PPZ) Zinc	3 µg/g Hb	20 µg/g Hb
Entre les deux valeurs limites : zone dangereuse, intoxication aiguë rare mais risque, à long terme, notamment, pour les fonctions cognitives		

❖ Interprétation des bilans biologiques

Les tableaux 22 et 23 présentent les valeurs physiologiques pour l'interprétation des bilans biologiques et hémobiologiques.

Tableau 22 : Normes de l'hémogramme [310]

Paramètre	Valeurs physiologiques	Unité
Globules blancs (GB)	4-10	10 ³ /µL
Globules rouges (GR)	4-6	10 ⁶ /µL
Hémoglobine (Hb)	13-17,5	g/dL
Hématocrite (HTC)	36-52	%
Volume globulaire moyen (VGM)	80-96	fL
Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH)	27-32	pg
Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH)	33-37	g/dL
Plaquettes (PLT)	150-400	10 ³ /µL
Volume plaquettaire moyen (VPM)	7,2-11,1	fL

Neutrophiles (NEUT)	1,7-7,5	10 ³ /μL
Lymphocytes (LYMPH)	1,3-4	10 ³ /μL
Monocytes (MONO)	0,15-1	10 ³ /μL
Eosinophiles (EOS)	0,04-0,4	10 ³ /μL
Basophiles (BASO)	0-0,15	10 ³ /μL

Tableau 23 : Valeurs physiologiques du bilan biologique [311]

Paramètre	Valeurs physiologiques	Unité
Glycémie	0,7-1,10	g/L
Hémoglobine glyquée (HbA1)	>6,5 (diabète sucré)	%
Urée	0,15-0,45	g/L
Créatinine	7-13	mg/L
Acide urique	35-70	mg/L
Cholestérol total	0 – 2	g/L
Triglycérides	0,35-1,35	g/L
Fer sérique	0,5-1,8	mg/L

VI.2.8- Méthodes statistiques

Les données obtenues dans le cadre de l'étude ont été saisies et analysées à l'aide d'un logiciel pour analyse statistique (IBM SPSS Statistics Version 21, États-Unis).

Les statistiques descriptives ont été exprimées sous forme de fréquences et de pourcentages pour les variables qualitatives et sous forme de moyenne ± écart-type, médiane, 5^e et 95^e percentiles, pour les variables quantitatives.

L'exposition étant fortement liée au type d'activité exercée sur le lieu de travail, les travailleurs ont été stratifiés en fonction de leurs activités. La distribution des biomarqueurs de Pb, dans les différents postes de travail, a été étudiée.

La normalité de la distribution des variables quantitative a été évaluée par le test de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk. Sur cette base, des tests statistiques paramétriques (pour les variables normalement distribuées) ou non paramétriques (pour celles qui ne les sont pas) ont été sélectionnés :

- Tests de comparaison : les tests paramétriques (test t de Student) et non paramétriques (test U de Mann-Whitney)
- Analyse des variances : Le test paramétrique ANOVA et le test non paramétrique « test H de Kruskal-Wallis » avec test POST HOC de Bonferroni,

L'ampleur de la corrélation entre les variables quantitatives (Biomarqueurs du plomb, paramètres des bilans biologiques, scores du questionnaire neurologique....) a été évaluée à l'aide du test de corrélation de rang de Spearman pour les variables qui ne suivent pas une distribution normale et le test de corrélation de Pearson pour les autres.

La relation entre les variables qualitatives binaires (ex. signe cliniques : oui/non) et catégorielle (ex. niveaux de plombémie : <400 µg/L / > 400 µg/L) a été étudiée par le test du KHI 2

Une valeur de probabilité inférieure à 5 % a été utilisée comme niveau de signification.

Le tableau 24 présente les variables quantitatives étudiées et leur classification selon la distribution Normale ou Non Normale

Tableau 24 : Classification selon la normalité de distribution des variables quantitatives

Distribution NORMALE	Distribution Non NORMALE
	TAS, TAD
	IMC
Age	Ancienneté usine, ancienneté poste
GR,	Hb, VGM, HCT, TCMH, CCMH, PTL,
acide urique	VPM, LYM, NEUT, EOS, BASO
Cholestérol	Scores du SNI,
fer sérique	ALAu, PPZ,
	UREE, Créatinine,
	Glycémie, HbA1
	Triglycérides

CHAPITRE VII : RESULTATS

VII.1- Description de la population

170 travailleurs de l'entreprise de batteries au plomb et 50 personnes, non professionnellement, exposées au plomb, ont été recrutés pour cette étude.

Les données cliniques et biologiques d'un témoin n'ont pas pu être collectées, car cette personne ne s'est pas présentée pour les entretiens après avoir subi les prélèvements.

Les caractéristiques générales des deux populations sont présentées dans le tableau 25

Tableau 25 : Caractéristiques générales des deux populations étudiées

Caractéristique	Travailleurs exposés	Non exposés
	Effectif (%)	Effectif (%)
	n=170	n=49
Age [moyenne (ET)]	40,9 (7,4)	42,0 (11,7)
Sexe		
Masculin	164 (96,5)	45 (91,8)
Féminin	6 (3,5)	4 (8,2)
Niveau d'instruction		
Primaire	5 (2,9)	2 (4,1)
Moyen	61 (35,9)	22 (44,9)
Secondaire	48 (28,2)	10 (20,4)
Universitaire	30 (17,6)	15 (30,6)
Statut tabagique		
Fumeur	55 (32,3)	7 (14,3)
Ex fumeur	24 (14,1)	7 (14,3)
Non-fumeur	59 (34,7)	30 (61,2)
Tabac à chiquer	24 (14,1)	5 (10,2)
Consommation d'alcool		
Oui	4 (2,3)	0 (0,0)
Non	136 (80)	46 (93,9)
Ex consommateur	22 (12,9)	3 (6,1)
Secteur de travail		
Entreprise publique	-	23 (46,9)

Secteur hospitalier	-	8 (16,3)
Administration publique	-	10 (20,4)
Fonction libérale	-	8 (16,3)
Entreprise de batteries	100%	-
Unité fabrication	104 (61,8)	-
Unité recyclage	66 (38,2)	-

104 des 170 travailleurs, ont été recrutés au niveau de l'unité de fabrication, soit **61,18%** et 66, au niveau de l'unité d'affinage (recyclage des batteries), soit **38,2%**

Le tableau 26 décrit les travailleurs des deux unités de l'usine.

Tableau 26 : Description de la population exposée des deux unités de l'usine

Caractéristique	Travailleurs	Travailleurs
	FABRICATION	RECYCLAGE
	[Effectif (%)]	[Effectif (%)]
	n=104	n=66
Age [moyenne (ET)]	43,1 (8,09)	40,32 (6,62)
Sexe		
Masculin	103 (99,0)	61 (92,4)
Féminin	1 (1,0)	5 (7,6)
Niveau d'instruction		
Primaire	3 (3,3)	2 (3,8)
Moyen	50 (48,3)	21 (32,1)
Secondaire	39 (37,4)	17 (26,4)
universitaire	11 (10,9)	25 (37,7)
Statut tabagique		
Fumeur	30 (29,0)	21 (32,3)
Ex fumeur	13 (12,9)	11 (16,2)
Non-fumeur	45 (43,5)	25 (37,4)
Tabac à chiqué	15 (14,5)	9 (14,1)
Consommation d'alcool		
Oui	1 (1,0)	3 (4,8)
Non	86 (82,8)	56 (85,5)
Ex consommateur	17 (16,2)	6 (9,7)

VII.2- Caractéristiques professionnelles des travailleurs exposés

Les unités de fabrication et de recyclage des batteries de l'usine, sont organisées en plusieurs ateliers de travail selon les opérations qui s'y déroulent.

VII.2.1- Répartition des travailleurs selon le poste occupé

Tableau 27 : Répartition des travailleurs selon le poste de travail

Postes fabrication				Postes recyclage			
Atelier	n	% Par rapport à l'unité	% Par rapport à l'usine	Atelier	n	% Par rapport à l'unité	% Par rapport à l'usine
Fonderie	8	8,3	5,1	Opérateur lingotage	8	13,1	5,1
Formation des plaques	7	7,3	4,5	Polyvalent	4	6,6	2,5
Ebarbage	8	8,3	5,1	Station de neutralisation des acides	3	4,9	1,9
Empâtement	8	8,3	5,1	Administration	15	24,6	9,5
Enveloppeuse	12	12,5	7,6	Gestion stock	4	6,6	2,5
COS	9	9,4	5,7	Atelier four	7	11,5	4,5
Chaine PP	16	16,7	10,2	Broyeur	10	16,4	6,4
Polyvalent	3	3,1	1,9	Maintenance	8	13,1	5,1
Maintenance	10	10,4	6,4	Chef d'atelier	2	3,3	1,3
Administration/cadre	13	13,5	8,3	Total	61		38,8
Magasin	2	2,1	1,3				
Total		96	61,2				

VII.2.2- Répartition des travailleurs selon l'ancienneté

Les figures 18 et 19 présentent la répartition des travailleurs selon leur ancienneté dans l'usine et dans le poste actuel.

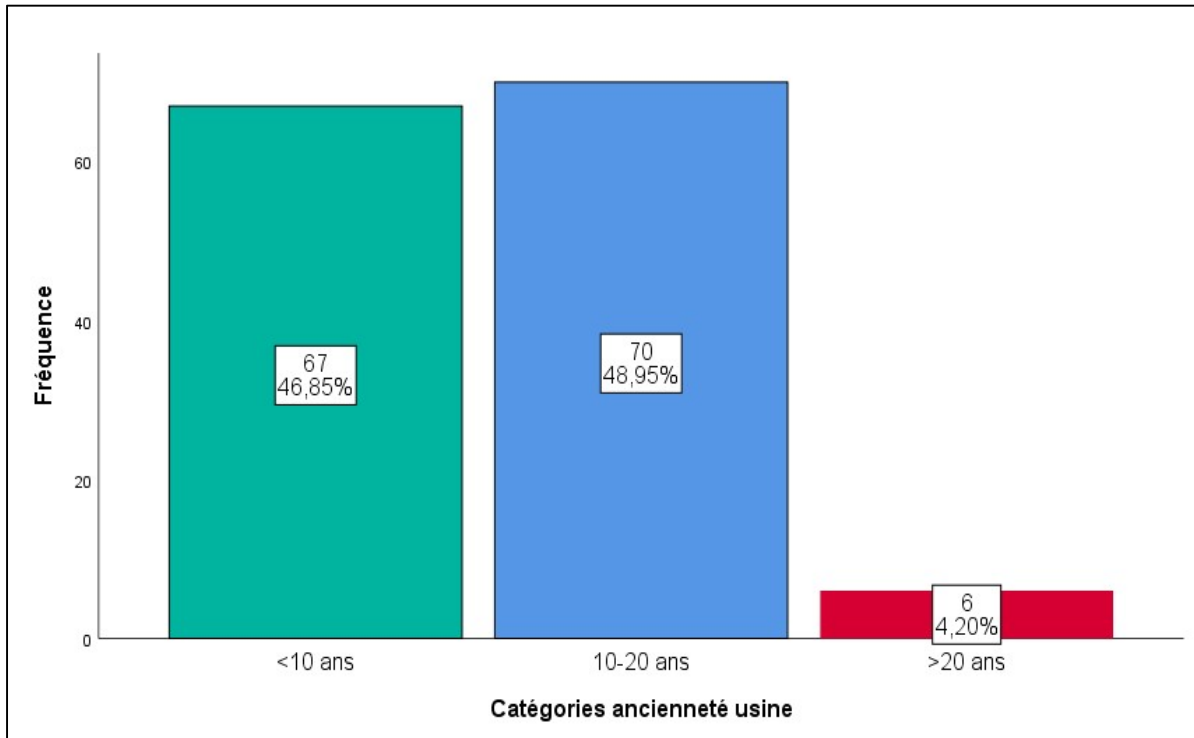


Figure 18 : Répartition des travailleurs selon leur ancienneté dans l'usine

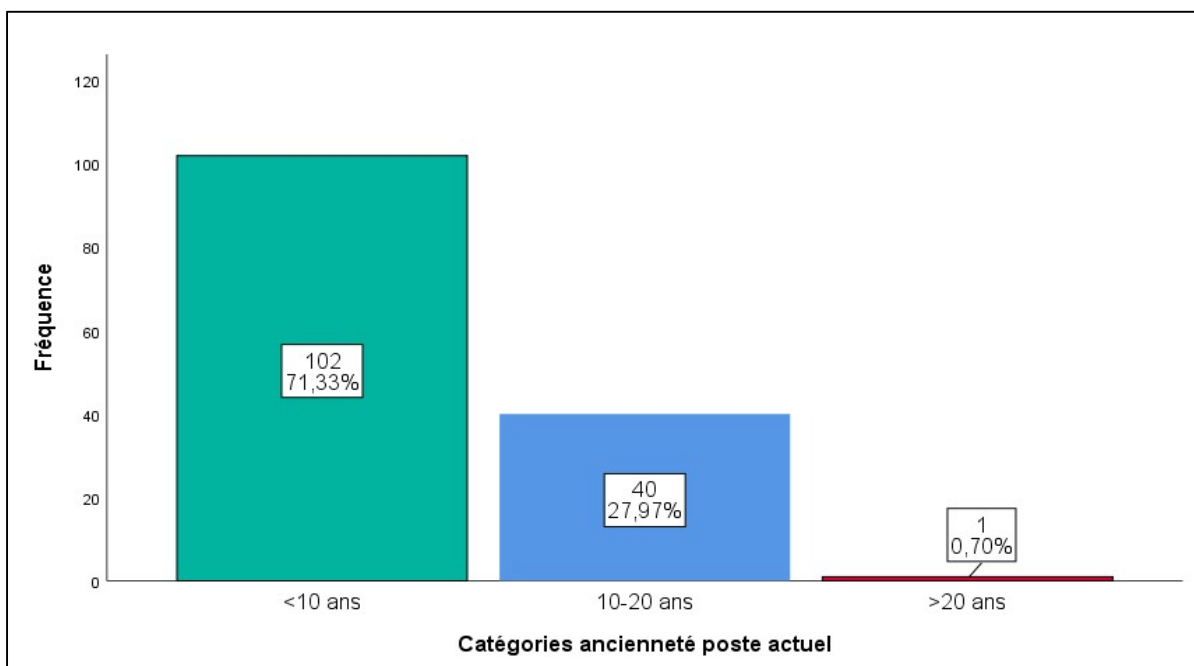


Figure 19 : Répartition des travailleurs selon leur ancienneté dans le poste actuel

Le tableau 28 présente les moyennes d'âge et d'ancienneté des travailleurs des deux unités

Tableau 28 : Moyenne d'âge et d'ancienneté des travailleurs de l'usine

Postes	Age Moyenne (ET)	Ancienneté poste Moyenne (ET)	Ancienneté usine Moyenne (ET)
UNITE FABRICATION DES ACCUMULATEURS/BATTERIES			
FONDERIE	42,0 (4,4)	11,1 (4,8)	12,1 (4,5)
FORMATION DES PLAQUES	35,6 (5,2)	10,1 (3,5)	11,0 (2,70)
EBARBAGE	41,1 (6,3)	8,4 (4,6)	10,0 (3,1)
EMPATEMENT	40,1 (4,9)	6,9 (5,9)	11,7 (5,6)
ENVELOPPEUSE	41,1 (5,1)	8,60 (4,7)	10,3 (4,2)
COS	41,4 (6,8)	11,1 (3,1)	12,2 (3,96)
CHAINE PP	43,9 (5,8)	6,7 (4,7)	13,0 (6,2)
POLYVALENT	47,7 (12,3)	17,0 (13,5)	17,0 (13,5)
MAINTENANCE	38,0 (7,7)	7,2 (3,8)	10,30 (11,9)
ADMINISTRATION/CADRE	35,9 (5,3)	7,2 (3,4)	11,9 (5,3)
MAGASIN	41,5 (6,4)	8,50 (6,4)	11,8 (2,1)
UNITE AFFINAGE "RECYCLAGE PLOMB"			
OPERATEUR LINGOTAGE	44,6 (7,0)	8,2 (5,3)	11,5 (6,8)
POLYVALENT	43,7 (4,5)	2,7 (0,6)	11,0 (8,2)
CHEF DE STATION	47,0	16,0	19,0
STATION DE NEUTRALISATION DES ACIDES	43,5 (10,6)	8,5 (3,5)	13,0 (7,07)
ADMINISTRATION	43,3 (8,4)	9,4 (6,1)	13,5 (5,8)
GESTION STOCK	38,2 (4,8)	5,2 (3,6)	12,2 (4,9)
ATELIER FOUR	41,4 (6,9)	7,7 (4,0)	12,7 (4,0)
BROYEUR	39,2 (9,3)	5,8 (7,1)	9,8 (10,9)

MAINTENANCE	39,5 (11,7)	10,0 (5,9)	10,0 (5,9)
CHEF D'ATELIER	51,5 (4,9)	3,50 (2,1)	18,5 (6,4)

VII.2.3- Risque potentiel d'exposition

Nous avons effectué une visite à l'usine pour tenter d'évaluer l'état des ateliers, les conditions de travail, la présence des moyens de protection individuels (tenue de travail, gants, masque de protection respiratoire, lunette de protection) et collectifs (affiches, ventilateurs, extracteurs de poussière avec filtres) ainsi que le respect des règles d'hygiène et de sécurité, au niveau des postes de travail.

Suite à cette visite, nous avons classé les postes de travail en deux catégories :

- ✓ **Postes présentant un fort risque d'exposition aux poussières et vapeurs métalliques :**
 - Unité de fabrication : la fonderie, la formation des plaques, l'ébarbage, l'empâtement, l'enveloppeuse, et l'atelier COS⁶.
 - Unité de recyclage : four, lingotage, broyeur, agent polyvalent

- ✓ **Postes présentant un risque supposé d'exposition :**
 - Unité de fabrication : la chaîne PP (chaîne produit fini), maintenance, administration, magasin et poste de travailleurs polyvalents
 - Unité de recyclage : gestion de stock, station de neutralisation des acides, administration, maintenance

Les figures 20 et 21 présentent le risque potentiel d'exposition des travailleurs, aux poussières et vapeurs métalliques, selon l'unité de travail

⁶ Atelier COS : atelier où se fait l'assemblage des plaques, et le montage des batteries

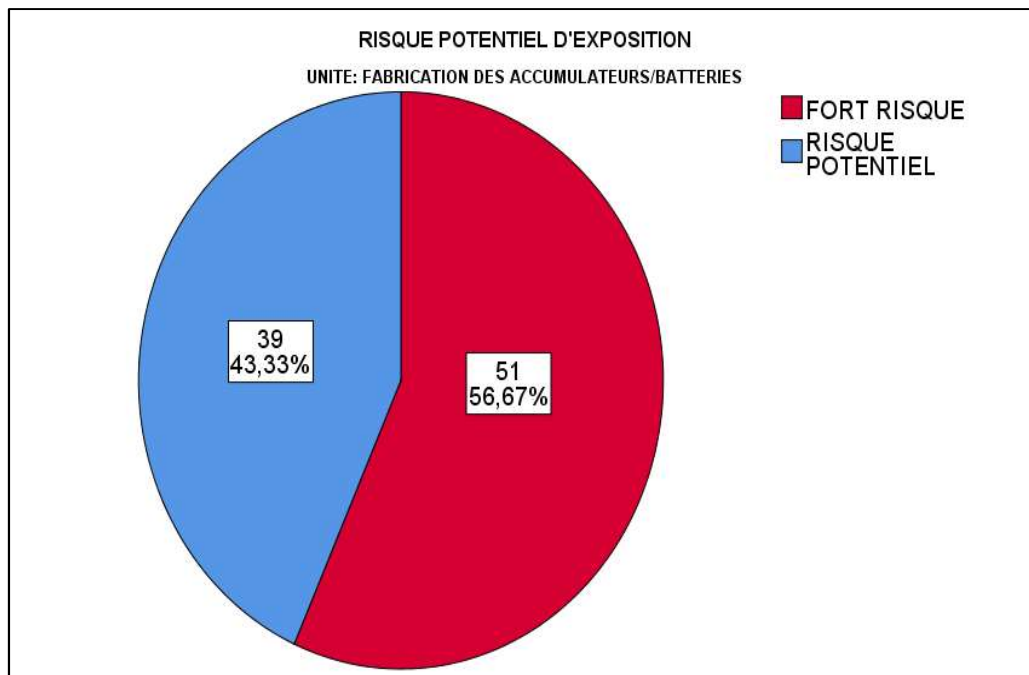


Figure 20 : Risque d'exposition des travailleurs de l'unité de fabrication aux poussières et vapeurs métalliques

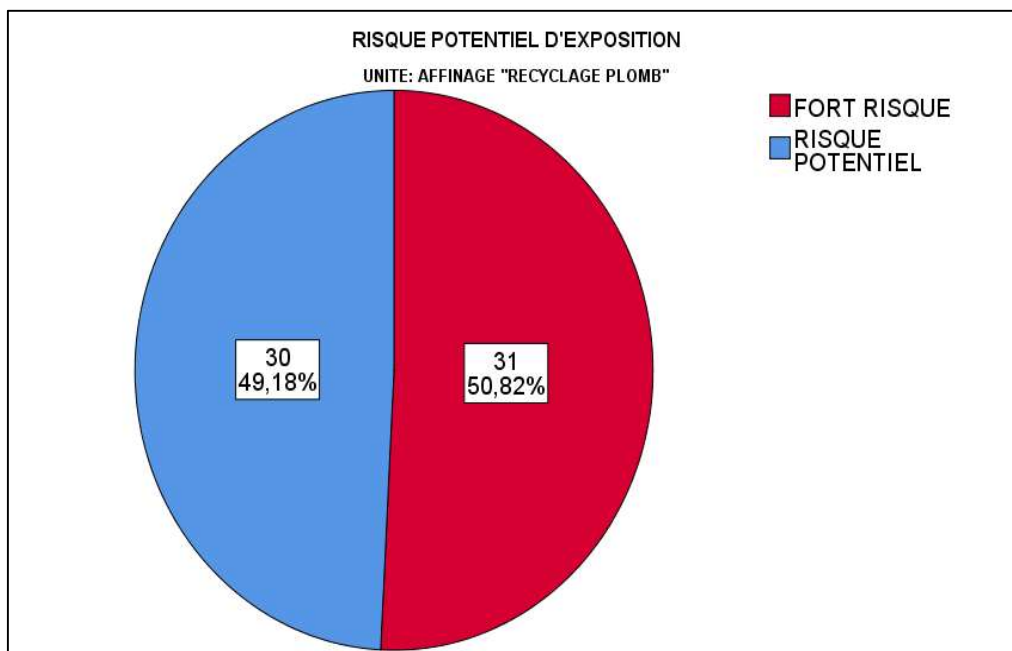


Figure 21 : Risque d'exposition des travailleurs de l'unité de recyclage aux poussières et vapeurs métalliques

VII.2.4- Moyens de protection et règles d'hygiène

Le tableau 29 résume les réponses des travailleurs au sujet des équipements de protection individuelle qu'ils utilisent

Tableau 29 : Réponses des travailleurs sur l'utilisation des moyens de protection individuelle

Question relative au	Oui Effectif (%)	Non Effectif (%)
Port de gants	101 (82,1)	22 (18)
Port d'une combinaison	114 (95,8)	5 (4,2)
Port de lunettes de protection	1 (0,8)	118 (99,2)
Port de casque	0 (0,0)	119 (100)
Port de masque sur le nez	41 (32)	85 (67,5)

Le tableau 30 présente les réponses des travailleurs, relatives à la disponibilité des équipements de protection collective, au niveau des ateliers

Tableau 30 : Réponses des travailleurs sur la disponibilité des moyens de protection collective

Question	Oui Effectif (%)	Non Effectif (%)
Local de travail aéré	75 (69,4)	33 (30,6)
Local de travail ventilé	36 (34,6)	68 (65,4)
Atelier avec extracteur de poussière	14 (13,6)	90 (86,5)
Filtre machine fonctionnel	36 (38,7)	57 (61,3)

Sur le respect des règles d'hygiène dans les ateliers et le niveau de sensibilisation et d'information des travailleurs sur les dangers du plomb et des autres métaux, nous avons collecté les réponses consignées au tableau 31

Tableau 31 : Réponses des travailleurs sur le respect des règles d'hygiène

Question	Oui Effectif (%)	Non Effectif (%)
Fumer sur les lieux de travail	37 (29,6)	88 (70,4)
Manger sur les lieux de travail	33 (45,6)	68 (54,4)
Boire sur les lieux de travail	72 (57,1)	54 (42,9)
Information règle hygiène et sécurité*	136 (98,6)	2 (1,4)
Formation hygiène et sécurité	18 (13,0)	120 (87,0)
Information sur les dangers du plomb	0 (0,0)	138 (100)

** : les règles d'hygiène et de sécurité sont présentées sous forme d'affiche au niveau des ateliers*

VII.3- Profil métallique des deux populations de l'étude

Nous rapportons les niveaux d'éléments essentiels et toxiques dans le sang d'une cohorte de travailleurs d'une usine de fabrication et recyclage de batteries au plomb ainsi que d'un groupe de sujets sains, non professionnellement, exposés aux métaux. Les concentrations moyennes, les médianes et les fourchettes de concentration, pour chaque élément, sont résumées dans le tableau 32

Tableau 32 : Description du profil métallique sanguin des populations étudiées (concentrations exprimées en µg/L)

	Moyenne (ET)	Médiane	Minimum	Maximum	Percentiles		VBI
					5	95	
NON EXPOSES n=50							
Cr	1,1 (2,1)	0,2	0,0	11,0	0,0	5,9	1,26
Mn	8,5 (4,4)	7,8	0,6	27,5	3,7	18,2	12,9
Ni	6,4 (14,5)	0,0	0,0	55,1	0,0	50,7	2,67
Cu	730,6 (127,7)	740,9	54,4	943,6	597,0	911,8	700-1500
As O₂	1,7 (1,0)	1,3	0,1	4,7	0,6	4,0	< 5
Se H₂	212,2 (40,1)	218,0	9,6	283,6	169,6	258,3	234
Se O₂	225,5 (43)	232,0	10,8	304,9	173,9	274,4	
Cd	0,8 (0,7)	0,5	0,01	4,0	0,2	2,1	< 3
Sn	0,7 (1,5)	0,0	0,0	5,7	0,0	5,3	0,6
Sb	7,0 (2,2)	6,8	0,7	12,6	4,0	11,3	0,18
Ba	0,7 (2,1)	0,0	0,0	12,5	0,0	4,9	7
Pb ²⁰⁶	23,0 (15,8)	19,3	2,7	77,7	5,0	68,0	
Pb ²⁰⁷	23,3 (16,2)	19,7	3,0	81,4	5,1	69,2	85
Pb ²⁰⁸	23,1 (15,9)	19,5	3,0	78,6	5,1	68,4	

EXPOSES	n=170						
Cr	1,92 (2,4)	1,4	0,0	20,4	0,1	5,7	1,26
Mn	12,8 (5,2)	12,1	2,1	27,6	5,5	22,8	12,9
Ni	11,8 (8,7)	11,2	0,0	69,1	1,1	21,5	2,67
Cu	904,7 (149,5)	904,5	240,3	1749,1	689,8	1133,1	700-1500
As O₂	2,1 (5,5)	0,9	0,0	56,6	0,2	8,0	< 5
Se H₂	286,0 (51,5)	285,0	72,1	450,0	211,0	376,6	234
Se O₂	307,1 (168,1)	290,2	75,8	2103,4	187,3	395,2	
Cd	1,1 (1,0)	0,8	0,0	7,1	0,02	2,8	< 3
Sn	1,3 (4,2)	0,0	0,0	29,4	0,0	8,7	0,6
Sb	3,6 (3,7)	3,3	0,0	23,1	0,0	10,0	0,18
Ba	0,8 (2,7)	0,0	0,0	33,3	0,0	1,9	7
Pb ²⁰⁶	511,7 (202,0)	533,2	63,3	1006,0	138,1	801,1	
Pb ²⁰⁷	511,9 (200,1)	536,0	65,0	992,0	139,6	784,1	400
Pb ²⁰⁸	521,2 (203,3)	553,6	69,6	1027,0	141,4	799,9	

VBI : valeur biologique d'interprétation

As O₂ : As mode de détection « gaz O₂ »

Se H₂ : Se mode de détection « gaz H₂ »

Se O₂ : Se mode de détection « gaz O₂ »

Pour évaluer les niveaux des éléments métalliques, nous présentons la moyenne arithmétique et l'écart type. Cependant, la grande dispersion des valeurs de certains éléments, pèse, considérablement, sur les calculs. Pour cette raison, nous avons utilisé les percentiles (5^{ème} et 95^{ème}), indicateurs beaucoup plus robustes aux valeurs extrêmes. La médiane, plus représentative que la moyenne arithmétique est, également, donnée.

Les concentrations des éléments sanguins des témoins, ont été classées dans l'ordre décroissant suivant : Cu > Se > Pb > Mn > Ni > Sb > As > Cr > Cd > Sn > Ba.

Ces concentrations, relevées chez les travailleurs, ont été classées dans l'ordre décroissant suivant : Cu > Pb > Se > Mn > Ni > Sb > As > Cr > Sn > Cd > Ba

Chez les sujets non exposés, les concentrations médianes de tous les éléments métalliques du profil, (à l'exception de l'antimoine Sb) étaient inférieures aux valeurs biologiques d'interprétation issues de la population générale. Par contre, chez les travailleurs exposés, les concentrations médianes de nombreux éléments, à savoir le Cr, Mn, Ni, Se, Sn, Pb étaient supérieures aux normes. Ceci reflète, clairement, les différences de niveaux d'exposition entre les travailleurs de l'usine de batteries et la population témoin (figures 22, 23, 23, 23, 23,27).

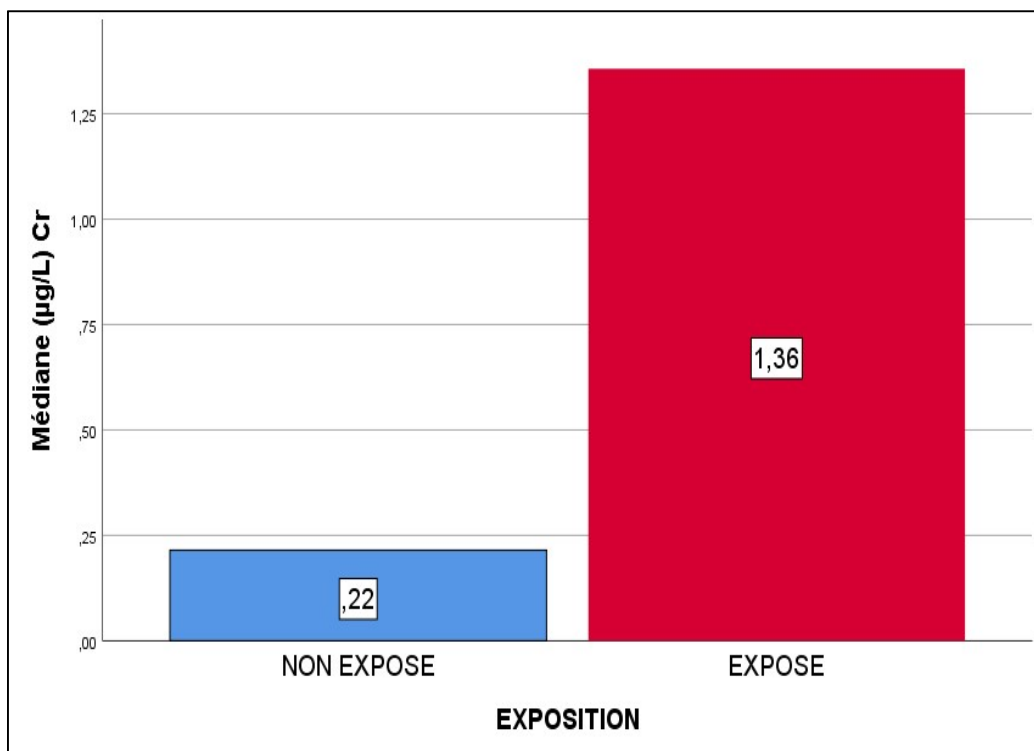


Figure 22: Médianes des concentrations de Chrome dans le sang des deux populations

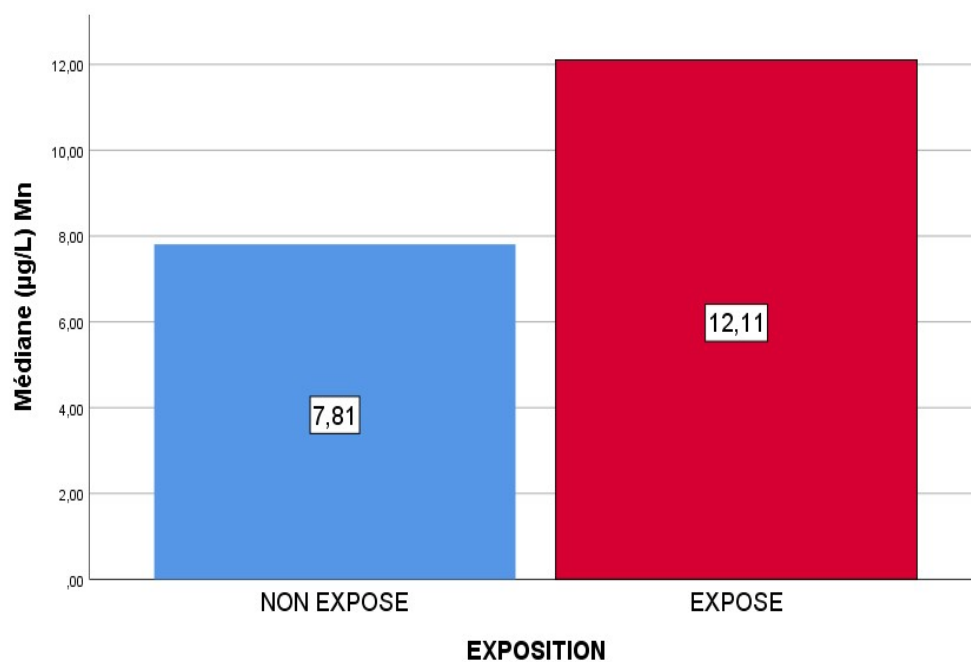


Figure 23: Médianes des concentrations de Manganèse dans le sang des deux populations

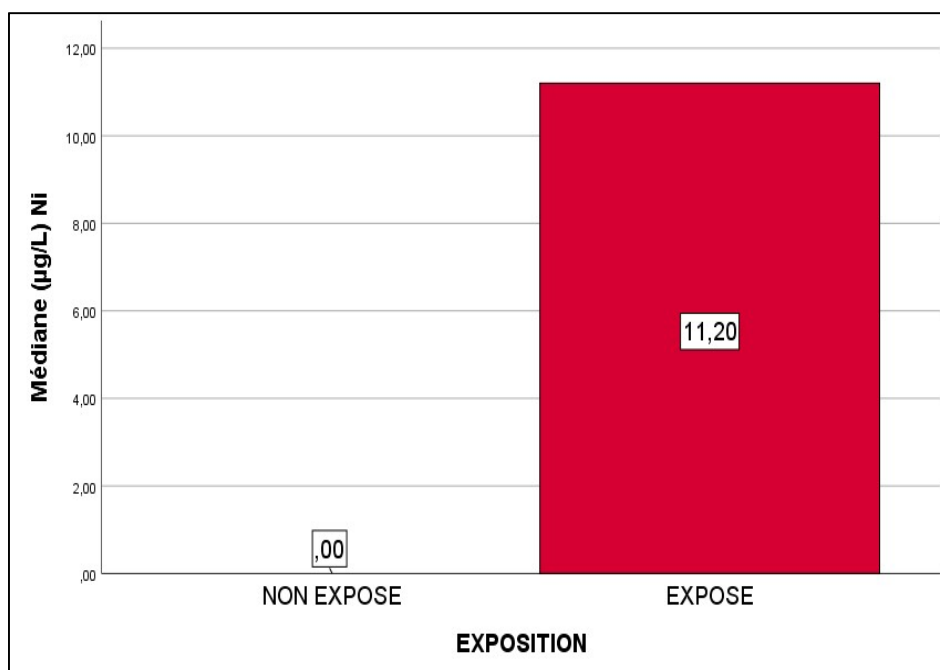


Figure 24: Médianes des concentrations de Nickel dans le sang des deux populations

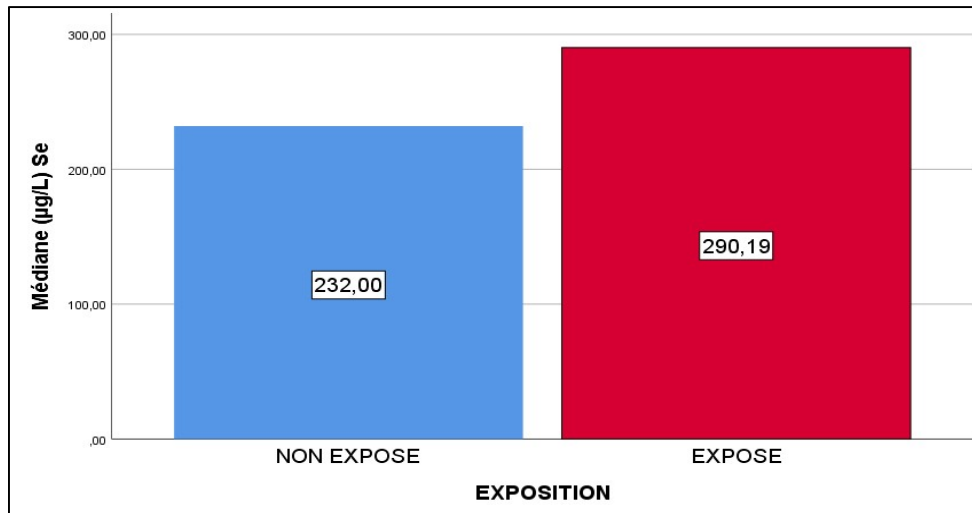


Figure 25: Médianes des concentrations de Sélénium dans le sang des deux populations

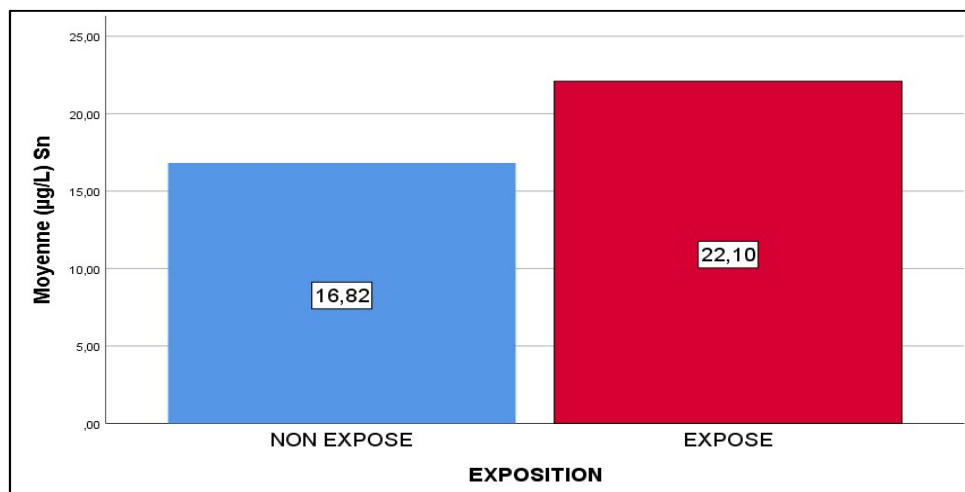


Figure 26: Moyennes des concentrations de l'Etain dans le sang des deux populations

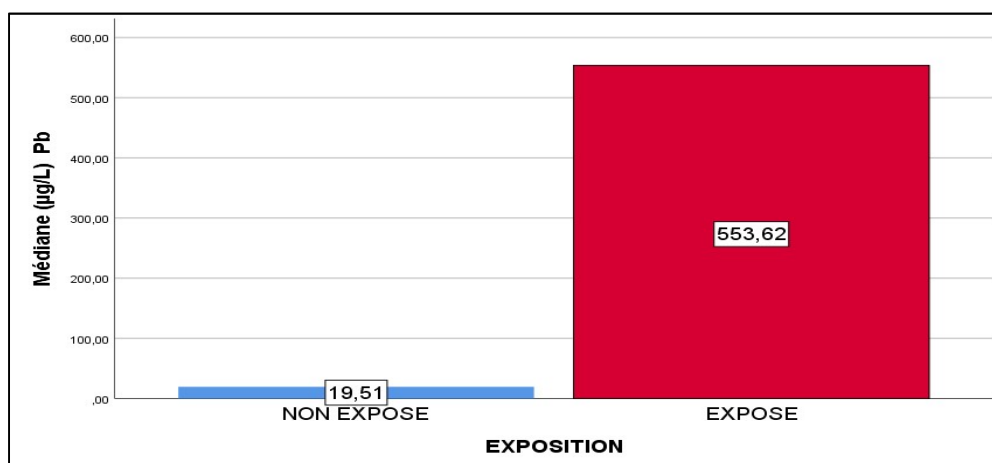


Figure 27: Médianes des concentrations du Plomb dans le sang des deux populations

VII.3.1- Comparaison des concentrations des éléments entre les deux populations

Nous présentons, au tableau 33, une comparaison des concentrations sanguines des éléments essentiels et toxiques, entre la population exposée et non exposée.

Tableau 33 : Comparaison de la concentration des éléments du profil métallique des deux populations (concentrations exprimées en $\mu\text{g/L}$)

	NON EXPOSES n=50	EXPOSES n=170	p
	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)	
Cr	1,4 (2,8)	1,9 (52,4)	<0,05
Mn	8,5 (4,4)	12,8 (5,2)	<0.001
Ni	6,4 (14,5)	11,8 (8,7)	<0,001
Cu	730,6 (127,7)	904,658 (149,5)	<0.001
As O₂	1,7 (1,0)	2,05 (5,47)	>0.05
Se H₂	212,2 (40,1)	286,0 (51,5)	<0.001
Se O₂	225,5 (43,0)	307,1 (168,1)	<0.001
Cd	0,8 (0,7)	1,1 (1,0)	<0,05
Sn	0,7 (1,5)	1,3 (4,2)	>0.05
Sb	7,0 (2,2)	3,6 (3,7)	<0.001
Ba	0,7 (2,1)	0,8 (2,7)	>0.05
Pb ²⁰⁶	23,0 (15,8)	511,7 (202,0)	<0.001
Pb ²⁰⁷	23,3 (16,2)	511,9 (200,1)	<0.001
Pb ²⁰⁸	23,08 (15,9)	521,2 (203,3)	<0.001

p : test de t de student

Le tableau 33 montre qu'il existe entre les deux populations, une différence, statistiquement significative pour les concentrations des éléments suivants : Cr, Mn, Ni, Cu, Se, Cd, Sb, Pb.

A l'exception de l'antimoine (Sb) pour lequel la concentration moyenne des témoins était supérieure à celle des exposés, tous les autres éléments présentaient des concentrations moyennes plus élevées, chez les sujets exposés.

Les éléments métalliques étaient quantifiables dans la plupart des échantillons de sang. Cependant pour certains échantillons, les concentrations étaient inférieures aux limites de quantification « LOQs ». Le tableau 34 résume les proportions des résultats < LOQ par élément, chez les deux populations.

Tableau 34 : Proportions des sujets des deux populations, présentant des concentrations sanguines < LOQ

Elément	EXPOSES (n=170)	NON EXPOSES (n=50)
	<LOQ	<LOQ
Cr	2	22
Mn	0	0
Ni	4	33
Cu	0	0
As	2	1
Se	0	0
Cd	5	1
Sn	131	30
Sb	36	0
Ba	90	32

Les valeurs inférieures à la limite de quantification ont été remplacées par la limite de quantification/2

VII.3.2- Corrélation entre les concentrations des éléments métalliques et la plombémie

Nous avons réalisé une analyse de corrélation afin d'évaluer l'existence d'un lien entre la concentration de chaque élément du profil métallique et celle du plomb (tableau 35).

Afin d'éviter l'apparition de corrélations fictives dues à des valeurs s'écartant nettement des autres, il est fait appel à la méthode de Spearman qui utilise le rang relatif des résultats et non plus les valeurs elles-mêmes [312].

Tableau 35 : Corrélation des concentrations des éléments métalliques avec la plombémie chez les deux populations

Elément	Corrélation de SPEARMAN	NON EXPOSE	EXPOSE
Cr	Coefficient de corrélation	0,061	0,017
	p (Sig. (Bilatéral))	>0,05	>0,05
	n	50	170
Mn	Coefficient de corrélation	0,327	0,392
	p (Sig. (Bilatéral))	<0.05	<0.001
	n	50	170
Ni	Coefficient de corrélation	0,044	-0,019
	p (Sig. (Bilatéral))	>0,05	>0,05
	n	50	170
Cu	Coefficient de corrélation	0,313	0,240
	p (Sig. (Bilatéral))	<0.05	0,001
	n	50	170
As O2	Coefficient de corrélation	0,193	0,090
	p (Sig. (Bilatéral))	>0,05	>0,05
	n	50	170
Se H2	Coefficient de corrélation	0,022	0,196
	p (Sig. (Bilatéral))	>0,05	<0.01
	n	50	170
Se O2	Coefficient de corrélation	0,060	0,168
	p (Sig. (Bilatéral))	>0,05	<0.05
	n	50	170

Cd	Coefficient de corrélation	0,569	0,043
	p (Sig. (Bilatéral))	<0,001	>0,05
	n	50	170
Sn	Coefficient de corrélation	0,088	0,044
	p (Sig. (Bilatéral))	>0,05	>0,05
	n	50	170
Sb	Coefficient de corrélation	0,192	0,074
	p (Sig. (Bilatéral))	>0,05	>0,05
	n	50	170
Ba	Coefficient de corrélation	0,234	0,061
	p (Sig. (Bilatéral))	<0,05	>0,05
	n	50	170
Pb 208	Coefficient de corrélation	1,000	1,000
	p (Sig. (Bilatéral))	-	-
	n	50	170

Le tableau 35 montre que les concentrations de Sélénium sont, positivement et significativement, corrélées à celles du plomb, chez les travailleurs exposés, à l'exclusion des témoins.

VII.3.3- Niveaux des éléments du profil métallique selon la plombémie des travailleurs

Le tableau 36 présente les niveaux des éléments métalliques essentiels et toxiques des travailleurs exposés, répartis selon la plombémie limite de **400 µg/L**

Tableau 36 : Niveaux des éléments métalliques des travailleurs selon la plombémie limite

	Pbs>400µg/L (n=124)				Pbs<400µg/L (n=46)				P
	Moy	Méd	Min	Max	Moy	Méd	Min	Max	
Cr	2,1	1,4	0	20,3	1,79	1,4	0,1	14,4	>0,05
Mn	13,1	13,4	2,08	27,7	10,46	9,4	3,6	24,5	<0,001
Ni	12,1	11,6	0	69,1	11,36	10,0	0,0	31,7	>0,05
Cu	911,1	912,8	240,3	1388,9	907,67	891,7	692,6	1749,1	>0,05
As	2,3	0,9	0	56,6	1,46	1,0	0,0	9,0	>0,05
Se	307,1	293,9	75,8	2103,4	288,5	279,4	204,0	452,9	>0,05
Cd	1,0	0,8	0	5,3	1,37	0,8	0,0	7,1	>0,05
Sn	23,3	0,0	0	726,3	19,08	0,0	0,0	244,2	>0,05
Sb	3,7	3,4	0	23,1	3,50	3,2	0,0	17,5	>0,05
Ba	0,8	0,0	0	33,3	0,56	0,0	0,0	8,0	>0,05

p : test de comparaison des rangs de Mann-Whitney

VII.3.4- Variations des concentrations des éléments selon la norme

Le tableau 37 montre les variations des concentrations des éléments métalliques selon leurs valeurs biologiques d'interprétation (VBI)

Tableau 37 : Variations des concentrations des éléments métalliques selon leurs VBI

Elément (Norme) µg/L	EXPOSES (n=170)		NON EXPOSES (n=50)	
	VBI normale Effectif (%)	>VBI Effectif (%)	VBI normale Effectif (%)	>VBI Effectif (%)
Cr (0,1 - 1,26)	79 (46,5)	91 (53,5)	38 (76,0)	12 (24,0)
Mn (5,26- 12,9)	92 (54,1)	78 (45,9)	44 (88,0)	6 (12,0)
Ni (0,74 - 2,67)	13 (7,6)	157 (92,4)	33 (66,0)	17 (34,0)
Cu (700-1500)	169 (99,4)	1 (0,6)	50 (100)	0 (0,0)
As (<5)	161 (94,7)	9 (5,3)	50 100	0 (0,0)
Se (89 - 234)	21 (12,4)	149 (87,6)	27 (54,0)	23 (46,0)
Cd (<0,7)	164 96,5%	6 3,5%	50 100%	0 0%
Sn (0,16 - 0,64)	132 (77,6)	38 (22,4)	33 (66,0)	17 534,0)
Sb (<0,18)	38 (22,4)	132 (77,6)	0 (0,0)	50 (100)
Ba (0,66 -6,87)	167 (98,2)	3 (1,8)	49 (98,0)	1 (2,0)
Pb (<85)	46 (27,2)	123 (72,8)	50 (100)	0 (0,0)

VBI : valeurs biologiques d'interprétation issues de la population générale

Le tableau 37 montre que pour le Pb, Cr, Mn, Ni, As, Cd, Se, le pourcentage des concentrations supérieures aux valeurs biologiques d'interprétation étaient plus élevé dans la population des travailleurs exposés par rapport aux sujets non exposés.

VII.4- Biomarqueurs du saturnisme

VII.4.1- Biomarqueur d'exposition : la plombémie

Les résultats de plombémie sont présentés dans le tableau 38. Nous avons retenu, pour la suite de l'étude, les résultats de l'isotope Pb^{208} du plomb.

Tableau 38 : Plombémie des populations étudiées

Plombémie ($\mu\text{g/L}$)	Non exposés (n=50)	Exposés (n=170)
Moyenne	23,1	521,2
(Ecart type)	(15,9)	(203,3)
Minimum	3,0	69,6
Maximum	78,6	1027,0
Médiane	19,5	540,5
Percentiles	5 ^e	141,4
	95 ^e	799,9
p value*	<0.001	
* Test U bilatéral de Mann-Whitney		

Le test statistique de comparaison des moyennes entre les sujets professionnellement exposés au plomb et les témoins non exposés, montre qu'il existe une différence, hautement significative entre les deux groupes ($p < 0.001$)

VII.4.1.1- Répartition de la population exposée selon la valeur limite de plombémie

La figure 28 décrit la répartition des travailleurs selon la valeur limite de la plombémie en milieu professionnel, qui est de 400 $\mu\text{g/L}$

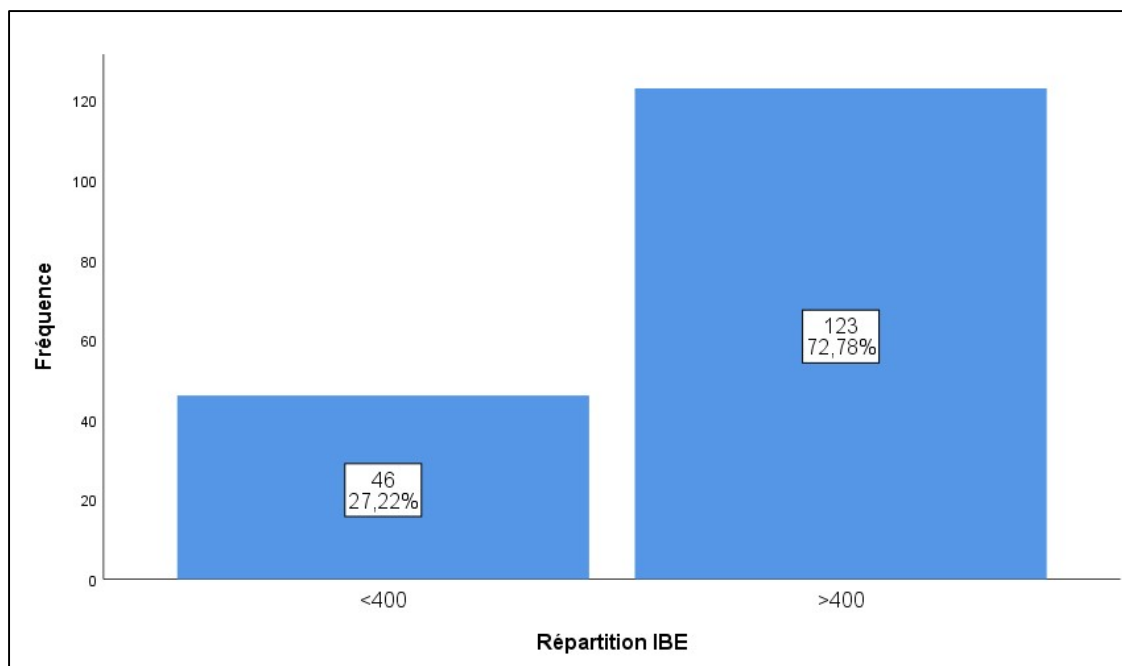


Figure 28 : Répartition des travailleurs exposés selon la valeur limite du plomb sanguin

72,78% de la population des travailleurs présentaient des plombémies supérieures à la valeur limite

VII.4.1.2- Répartition de la population exposée selon les niveaux de la plombémie

La figure 29 décrit la répartition des travailleurs selon les niveaux de la plombémie

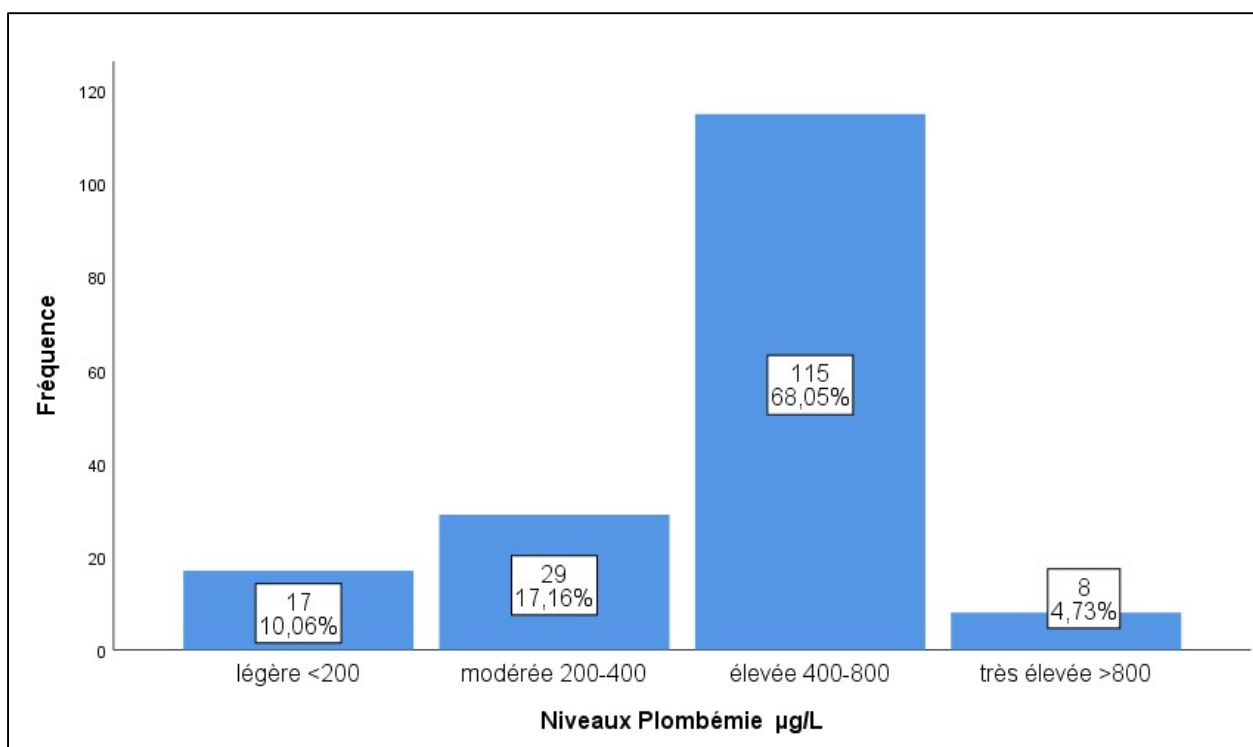


Figure 29 : Répartition des travailleurs exposés selon les niveaux de la plombémie

68,05% des travailleurs exposés présentaient des plombémies élevées (entre 400 et 800 $\mu\text{g/L}$). 8 d'entre eux avaient des plombémies $> 800 \mu\text{g/L}$, parmi lesquels 7 travaillaient dans l'unité de recyclage des batteries et un seul dans la fabrication, au niveau de l'atelier de l'empâtement.

VII.4.1.3- Répartition de la population exposée selon les niveaux de la plombémie et l'unité de travail

La figure 30 décrit la répartition des travailleurs selon les niveaux de la plombémie et l'unité de travail

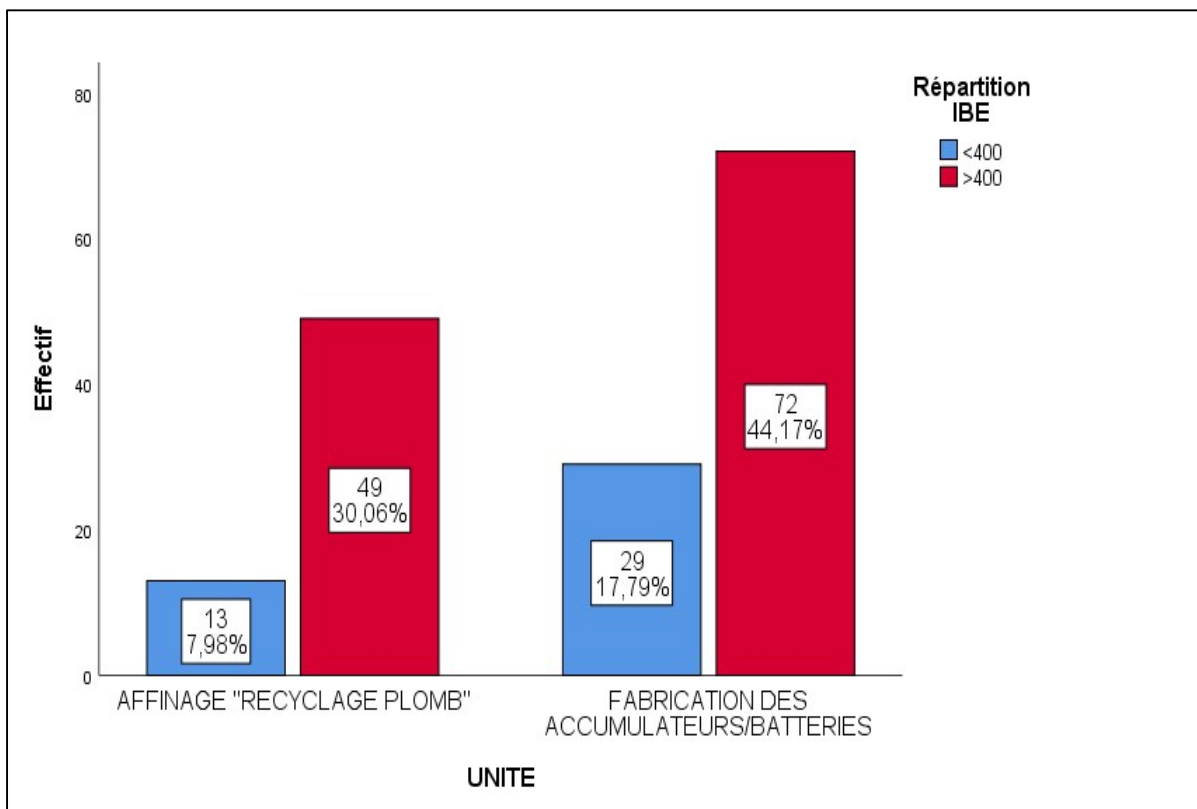


Figure 30 : Répartition des travailleurs exposés selon les niveaux de la plombémie et l'unité de travail

Pour l'unité de recyclage, 49 ouvriers, soit 79% de l'effectif de l'unité (qui correspond à 30,06% de l'effectif de l'usine), présentaient une plombémie supérieure à la valeur normale contre 72 sujets (soit, respectivement, 71,28% et 44,17%) pour l'unité de fabrication.

VII.4.1.4- Répartition des travailleurs selon les niveaux de la plombémie et les postes de l'unité « fabrication »

(Figure 31)

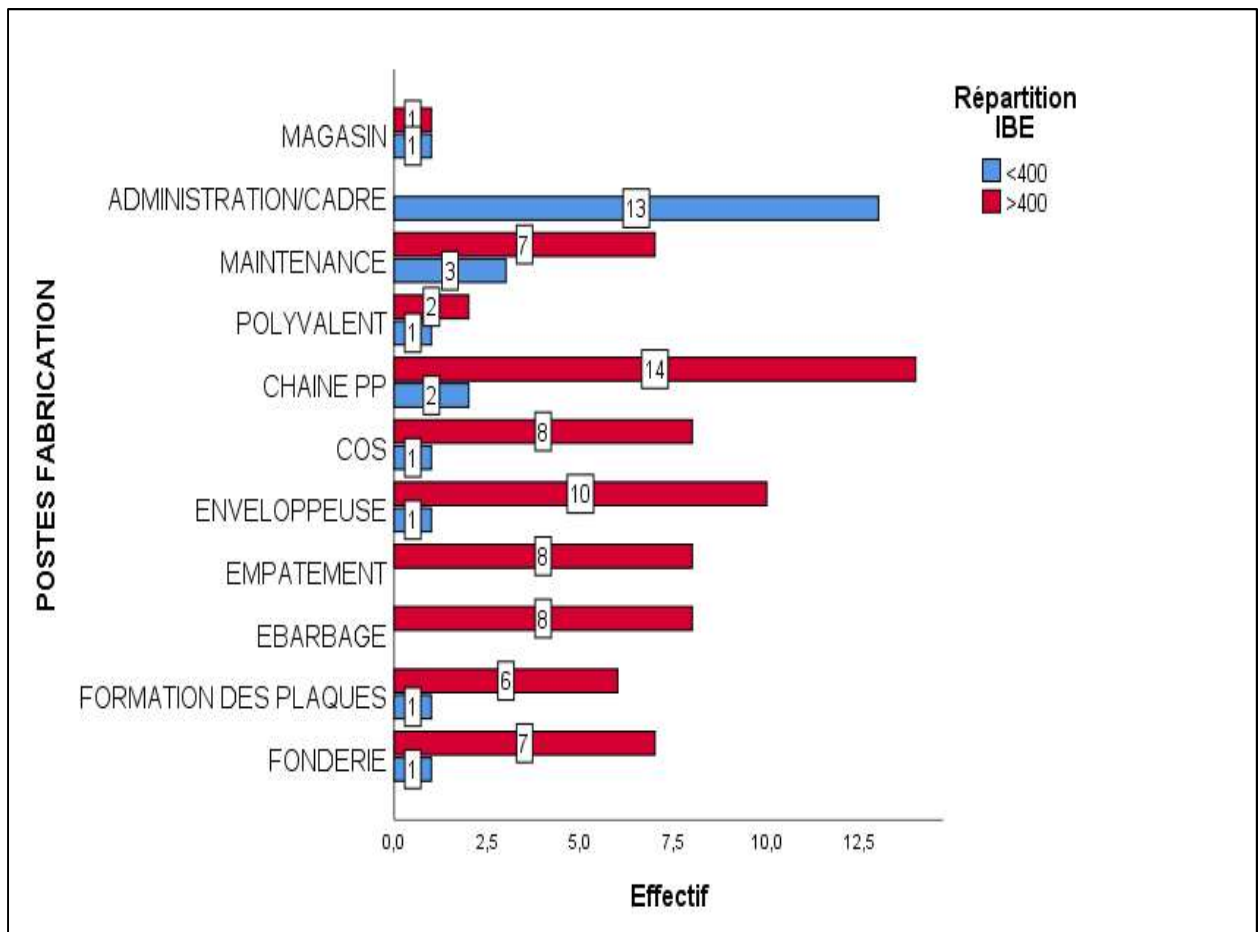


Figure 31 : Répartition des travailleurs exposés selon les niveaux de la plombémie et les postes de l'unité « fabrication »

La figure 31 montre que 100% des employés de l'administration avaient des plombémies < valeur limite (<400 µg/L).

La totalité (100%) des ouvriers des ateliers « empâtément » et « ébarbage » avait des plombémies > 400µg/L.

Pour les autres ateliers, les pourcentages varient, avec une prédominance de la proportion des plombémies supérieures à la valeur limite : 87,5%, 85,71%, 90,9%, 88,88%, 87,5%, 66,66%, 70%, 50%, respectivement, pour : la fonderie, la formation des plaques, l'enveloppeuse, COS, la chaîne PP, les polyvalents, la maintenance, le magasin.

VII.4.1.5- Répartition des travailleurs selon les niveaux de la plombémie et les postes de l'unité « recyclage »

(Figure 32)

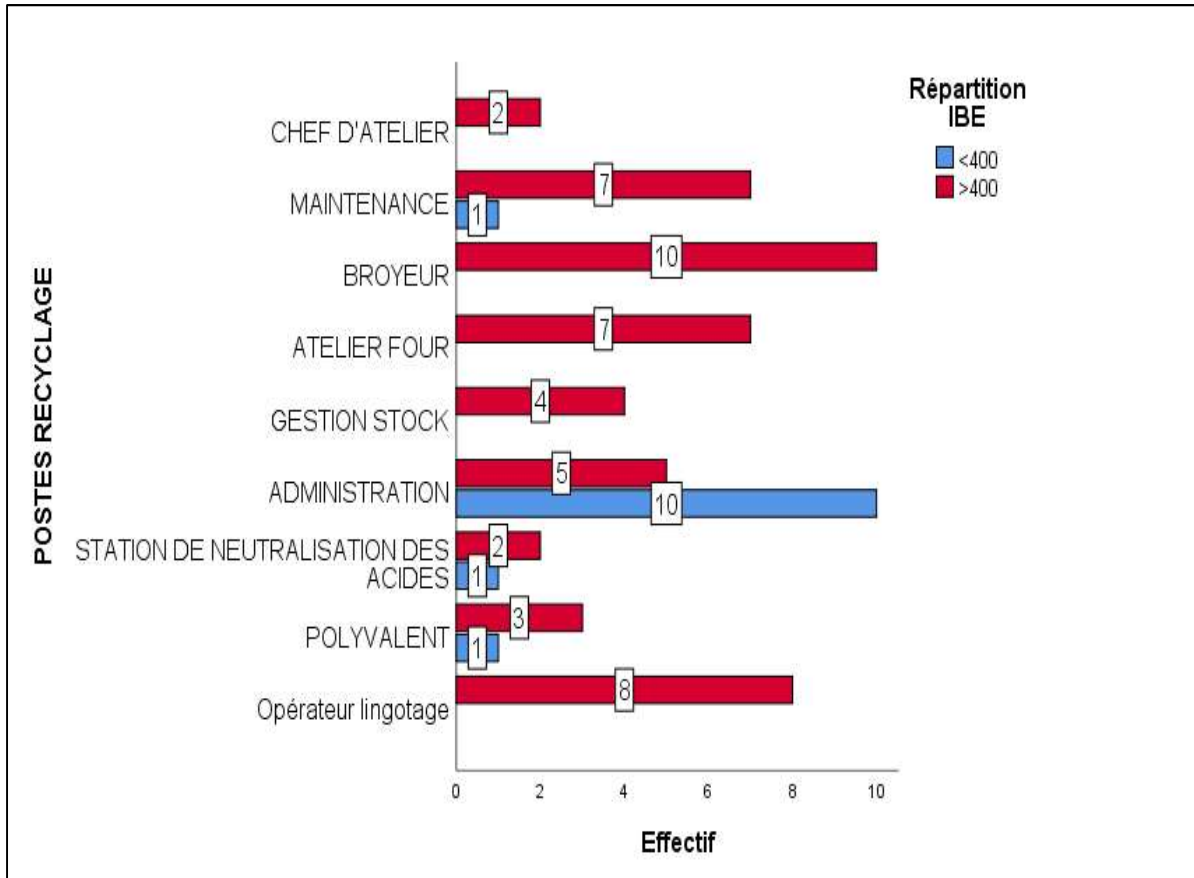


Figure 32 : Répartition des travailleurs exposés selon les niveaux de la plombémie et les postes de l'unité « fabrication »

Tous les ouvriers des ateliers : « broyeur », « four », « lingotage », « stock » présentaient des plombémies $> 400 \mu\text{g/L}$. Pour l'administration, 10 personnes, soit 66,66% de son effectif, avait des valeurs de plomb sanguin $< 400 \mu\text{g/L}$. Pour le reste des ateliers, la proportion des plombémies $> 400 \mu\text{g/L}$ était comme suit : 75% pour les polyvalents, 66,66% pour la station de neutralisation des acides, 87,5% pour la maintenance.

VII.4.1.6- Comparaison, par unité, des plombémies des travailleurs exposés :

(Tableau. 39)

Tableau 39 : Comparaison de la plombémie entre les deux unités de l'usine

		Fabrication (n=101)	Recyclage (n=62)	p
Plombémie (µg/L)	Moyenne (ET)	495,4 (176,2)	561,3 (235,5)	
	Médiane	526,1	561,6	<0,05
	5 ^e	144,8	133,6	
	Percentiles			
	95 ^e	735,0	923,9	

*** Test U bilatéral de Mann-Whitney**

Le test de comparaison de la plombémie entre les travailleurs de l'unité de fabrication et de recyclage montre qu'il existe une différence, statistiquement, significative entre les deux groupes (p=0,026)

VII.4.1.7- Comparaison, par poste, des plombémies des travailleurs exposés

(Tableau 40)

Tableau 40 : Comparaison des plombémies entre les ateliers

	Atelier	n	Plombémie (µg/L)	
			Moyenne (ET)	Médiane
UNITE FABRICATION	Fonderie	8	496,2 (81,4)	520,0
	Formation des plaques	7	566,2 (105,1)	586,8
	Ebarbage	8	648,4 (92,4)	687,8
	Empâtément	8	641,9 (127,7)	661,3
	Enveloppeuse	12	628,0 (125,3)	625,8
	COS	9	536,5 (105,9)	548,9
	Chaîne PP	16	523,7 (95,4)	537,1
	Polyvalent	3	494,2 (100,7)	545,2
	Maintenance	10	450,5 (107,7)	480,0
	Administration/cadre	13	213,4 (103,3)	161,9
	Magasin	2	491,8 (234,0)	491,8
	p*		<0,001	
UNITE RECYCLAGE	Opérateur lingotage	8	753,8 (148,3)	714,7
	Polyvalent	4	564,1 (236,0)	610,4
	Station de neutralisation des acides	3	559,3 (208,0)	550,3
	Administration	15	320,6 (184,4)	266,0
	Gestion stock	4	536,1 (10,9)	536,8
	Atelier four	7	707,1 (106,4)	733,9
	Broyeur	10	664,4 (138,0)	679,8
	Maintenance	8	613,8 (178,2)	609,4
	Chef d'atelier	2	690,5 (38,4)	690,5
	p*		<0,001	

Les résultats du test de comparaison des plombémies, entre les ateliers de l'unité de fabrication comme ceux de l'unité de recyclage, sont significatifs ($p < 0,05$) ; il existe, donc, une différence significative de la plombémie entre les différents ateliers des deux unités. (Figures 33, 34)

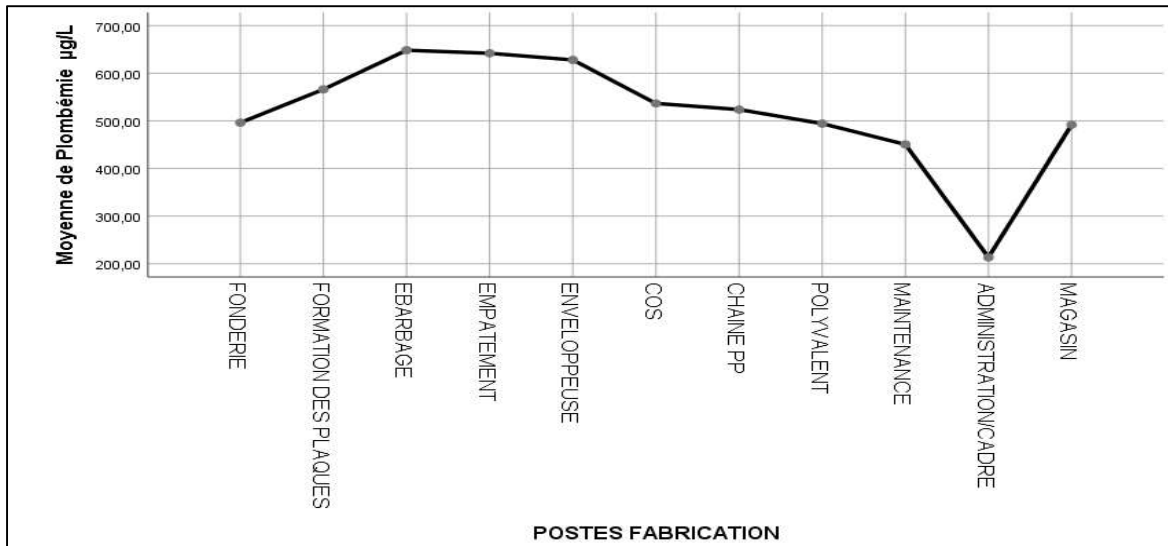


Figure 33 : Tracé des moyennes de la plombémie de l'unité de fabrication

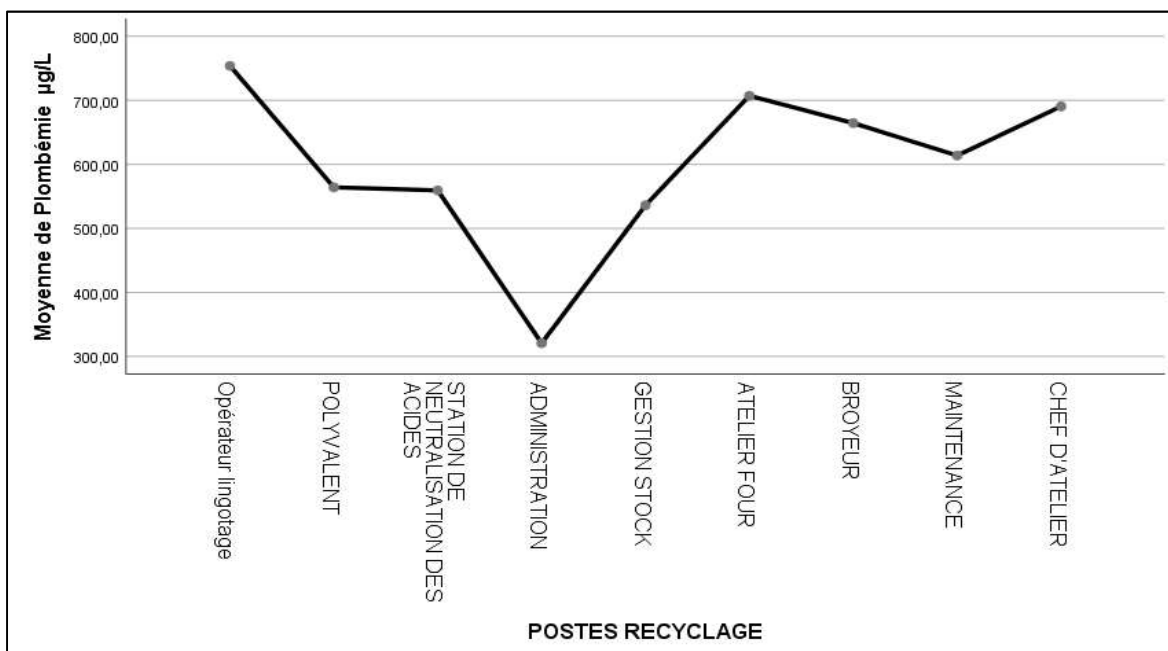


Figure 34 : Tracé des moyennes de la plombémie de l'unité de recyclage

Comme déjà mentionné, l'analyse de variance nous a indiqué qu'il existait des différences significatives des moyennes de la plombémie entre les postes des deux unités. Pour pouvoir situer ces différences, nous avons effectué un test POST HOC avec la comparaison de Bonferroni qui a donné les résultats consignés dans les tableaux 41 et 42.

➤ Unité fabrication

Tableau 41 : Résultats du test POST HOC de Bonferroni pour les postes de fabrication

Postes	Différence de moyenne	p	
Ebarbage¹	Maintenance	197,9*	<0,05
	Administration/cadre	435,0*	<0,001
Empâtement²	Maintenance	191,3*	<0,05
	Administration/cadre	428,5*	<0,01
Enveloppeuse³	Maintenance	177,5*	<0,05
	Administration/cadre	414,6*	<0,001
Formation des plaques⁴	Administration/cadre	352,9*	<0,001
COS⁵	Administration/cadre	323,2*	<0,001
Chaine PP⁶	Administration/cadre	310,4*	<0,001
Fonderie⁷	Administration/cadre	282,8*	<0,001
Polyvalent⁸	Administration/cadre	280,9*	0,01
Magasin⁹	Tous les postes	/	>0,05
Maintenance¹⁰	Ebarbage	-197,9*	0,01
	Empâtement	-191,3*	<0,05
	Enveloppeuse	-177,5*	<0,05
	Administration/cadre	237,2*	<0,01
Administration/cadre¹¹	Fonderie	-282,8*	<0,001
	Formation des plaques	-352,9*	<0,001
	Ebarbage	-435,0*	<0,001
	Empâtement	-428,5*	<0,001

Enveloppeuse	-414,6*	<0,001
Cos	-323,2*	<0,001
Chaine pp	-310,4*	<0,001
Polyvalent	-280,9*	0,01
Maintenance	-237,2*	<0,001

Le tableau 41 montre les postes qui présentent des différences significatives ; on remarque que les employés de l'administration présentaient la plombémie la plus basse et ceux de l'atelier ébarbage, la plus élevée (les postes sont classés par ordre décroissant de la plombémie moyenne).

➤ Unité recyclage

Tableau 42: Résultats du test POST HOC de Bonferroni pour les postes de recyclage

Postes		Différence de moyenne	P
Opérateur lingotage¹	Administration	433,2*	<0,001
Atelier four²	Administration	386,5*	<0,001
Broyeur³	Administration	343,8*	<0,001
Maintenance⁴	Administration	293,1*	<0,001
Polyvalent⁵	Tous les postes	/	>0,05
Station de neutralisation des acides⁶	Tous les postes	/	>0,05
Gestion stock⁷	Tous les postes	/	>0,05
Administration⁸	Opérateur lingotage	-433,2*	<0,001
	Atelier four	-386,5*	<0,001
	Broyeur	-343,8*	<0,001
	Maintenance	-293,1*	<0,001

VII.4.1.8- Comparaison des niveaux de plombémie en rapport avec la durée de travail

(Figures. 35 et 36)

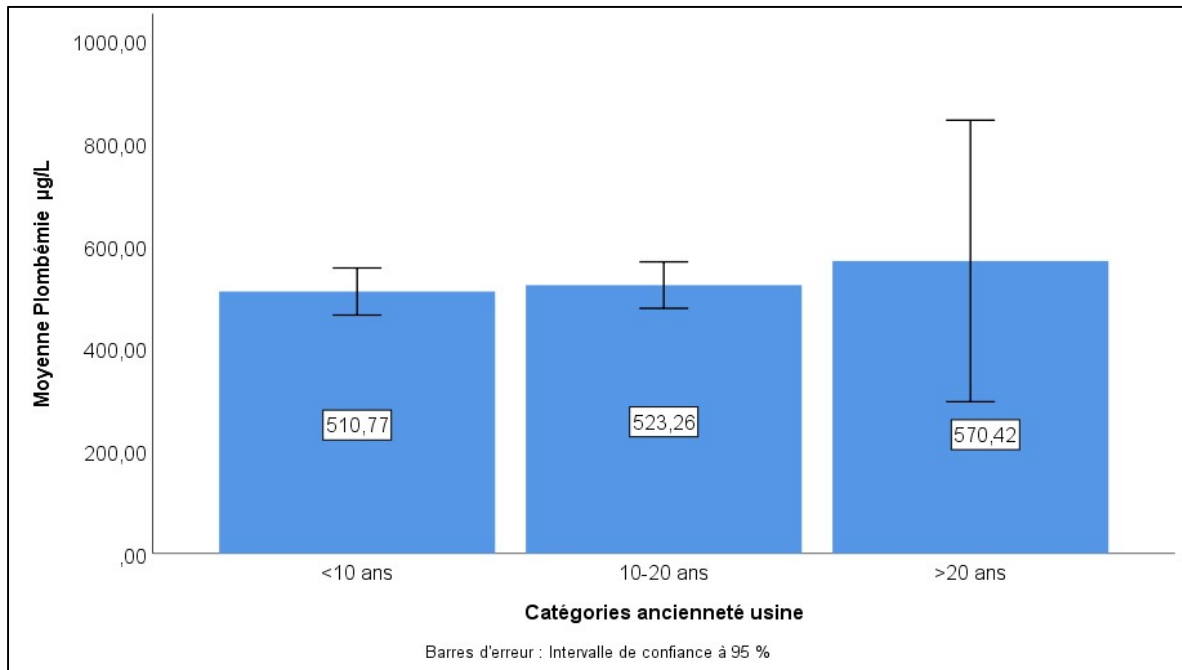


Figure 35 : Ancienneté dans l'usine et plombémie moyenne

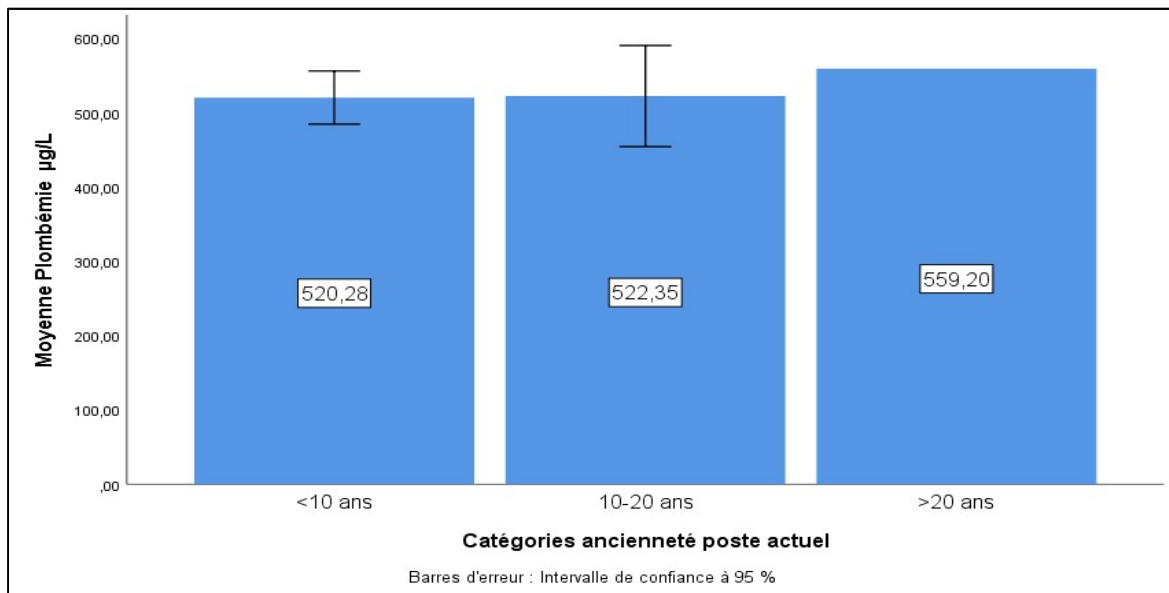


Figure 36 : Ancienneté dans le poste et plombémie moyenne

Les figures 35 & 36 montrent qu'il n'y a pas de grande variation de la plombémie par rapport à l'ancienneté. Nous avons confirmé ce constat par un test statistique d'analyse de variance pour comparer la plombémie entre les 3 catégories d'ancienneté dans l'usine et dans le poste.

Le test de Kruskal wallis était non significatif dans les deux cas (respectivement, $p=0,782$, $p=0,953$)

VII.4.2- Biomarqueurs d'effet

VII.4.2.1- L'acide delta aminolevulinique urinaire « ALAu »

Les résultats du dosage de l'ALA urinaire sont présentés dans le tableau 43

Tableau 43 : ALA urinaire des populations étudiées

ALAu (mg/g créatinine)	Non exposés (n=49)	Exposés (n=168)
Moyenne	2,2	4,6
(Ecart type)	(0,9)	(3,5)
Minimum	0,6	0,7
Maximum	3,9	29,3
Médiane	2,0	3,6
Percentiles	5 ^e	1,0
	95 ^e	3,9
p value*	<0,01	

* Test U bilatéral de Mann-Whitney

Le test statistique de comparaison des moyennes montre qu'il existe une différence, statistiquement, significative de l'ALA urinaire entre la population exposée et non exposée au plomb ($p<0,01$)

A- Répartition de la population exposée selon la valeur limite

Pour tous les non exposés, les valeurs de l'ALA urinaire étaient inférieures à 5 mg/g créatinine.

La figure 37 décrit la répartition des travailleurs selon la valeur limite de l'ALA urinaire

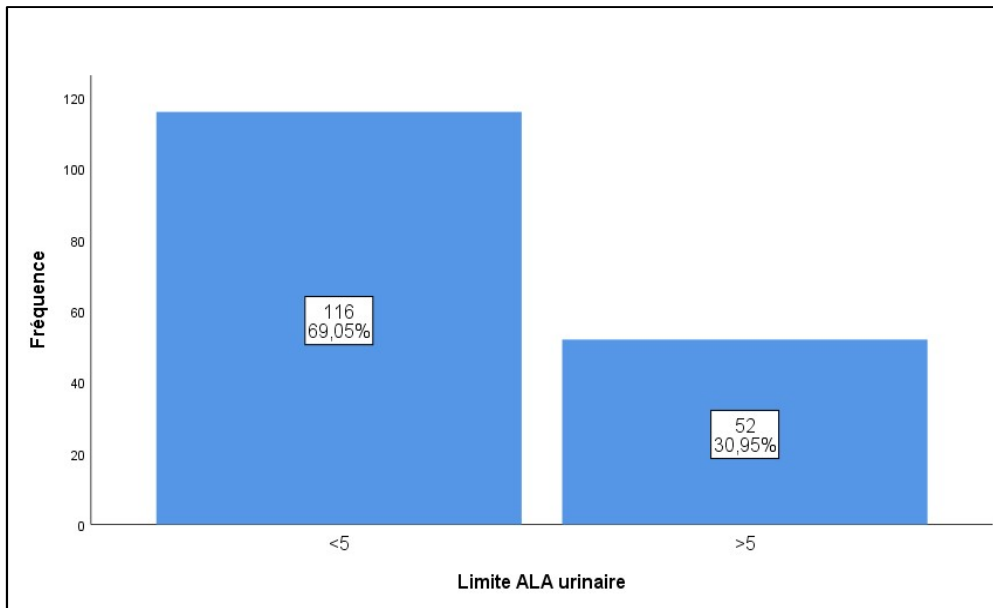


Figure 37 : Répartition des travailleurs exposés selon la valeur limite de l’ALA urinaire
 30,95% de l’effectif des travailleurs exposés (soit 52 personnes sur n= 168) présentaient des valeurs d’ALA urinaire supérieures à la valeur limite.

B- Répartition de la population exposée selon les niveaux d’ALA urinaire et l’unité de travail (Figure 38)

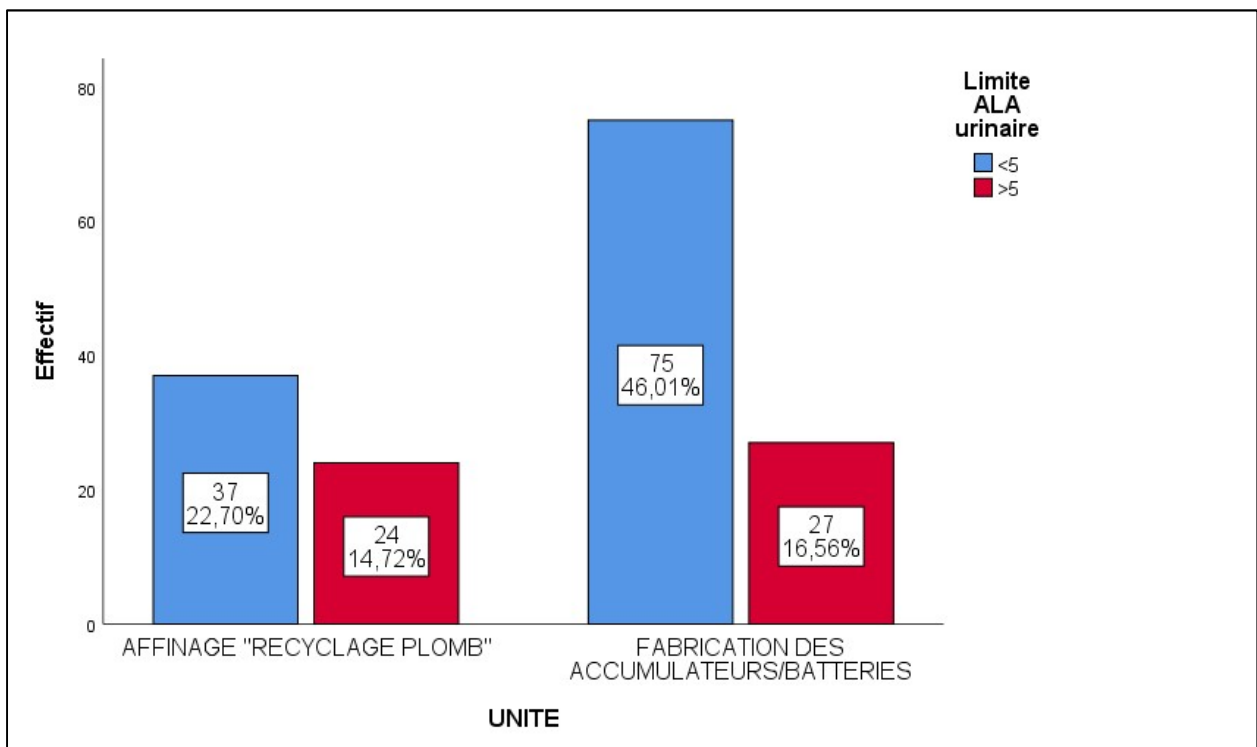


Figure 38 : Répartition des travailleurs exposés selon la valeur limite de l’ALA urinaire et l’unité de travail

Pour l'unité de recyclage, 24 ouvriers, soit 39,34% de l'effectif de l'unité (qui correspond à 14,72% de l'effectif de l'usine), présentaient une valeur d'ALA urinaire supérieure à la valeur normale contre 25 sujets (soit, respectivement 26,47% et 16,56%) de l'unité de fabrication.

VII.4.2.2- Les protoporphyrines zins « PPZ »

(Tableau 44)

Tableau 44 : PPZ des travailleurs exposés

PPZ (mg/ g Hb)	Exposés (n=169)
Moyenne	9,7
(Ecart type)	(7,1)
Minimum	1,5
Maximum	25,0
Médiane	7,6
Percentiles	
5 ^e	1,8
95 ^e	25,0

A- Répartition de la population exposée selon la valeur limite

(Figure 39)

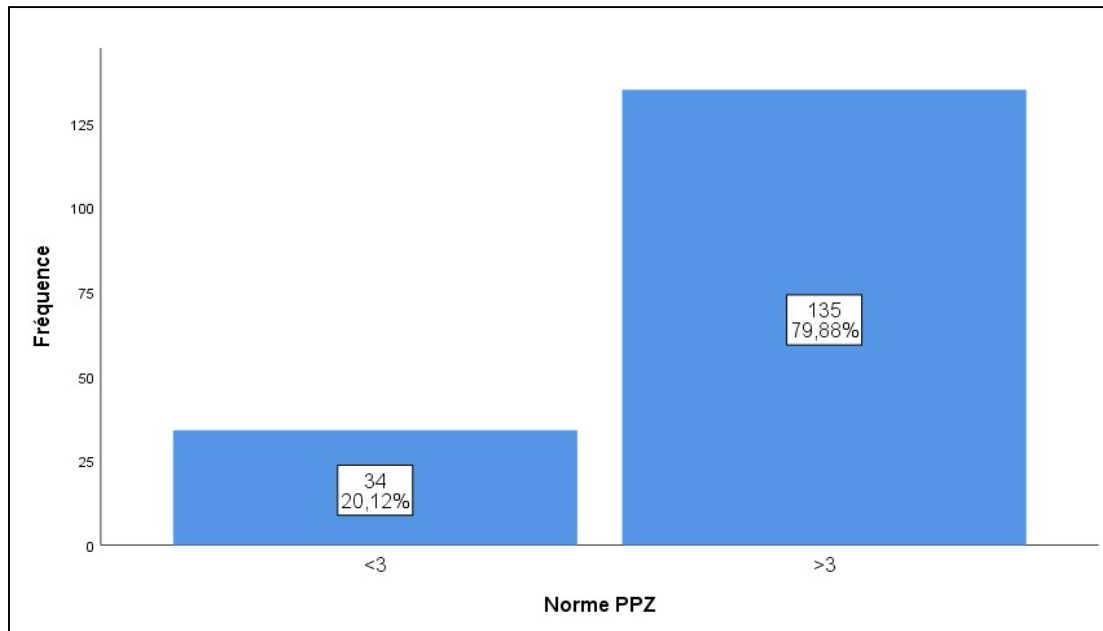


Figure 39 : Répartition des travailleurs exposés selon la valeur limite de PPZ

79,88% de l'effectif des travailleurs exposés (soit 135 sur 168 sujets) présentaient des valeurs de PPZ supérieures à la valeur limite.

B- Répartition de la population exposée selon les niveaux de PPZ et l'unité de travail

(Figure 40)

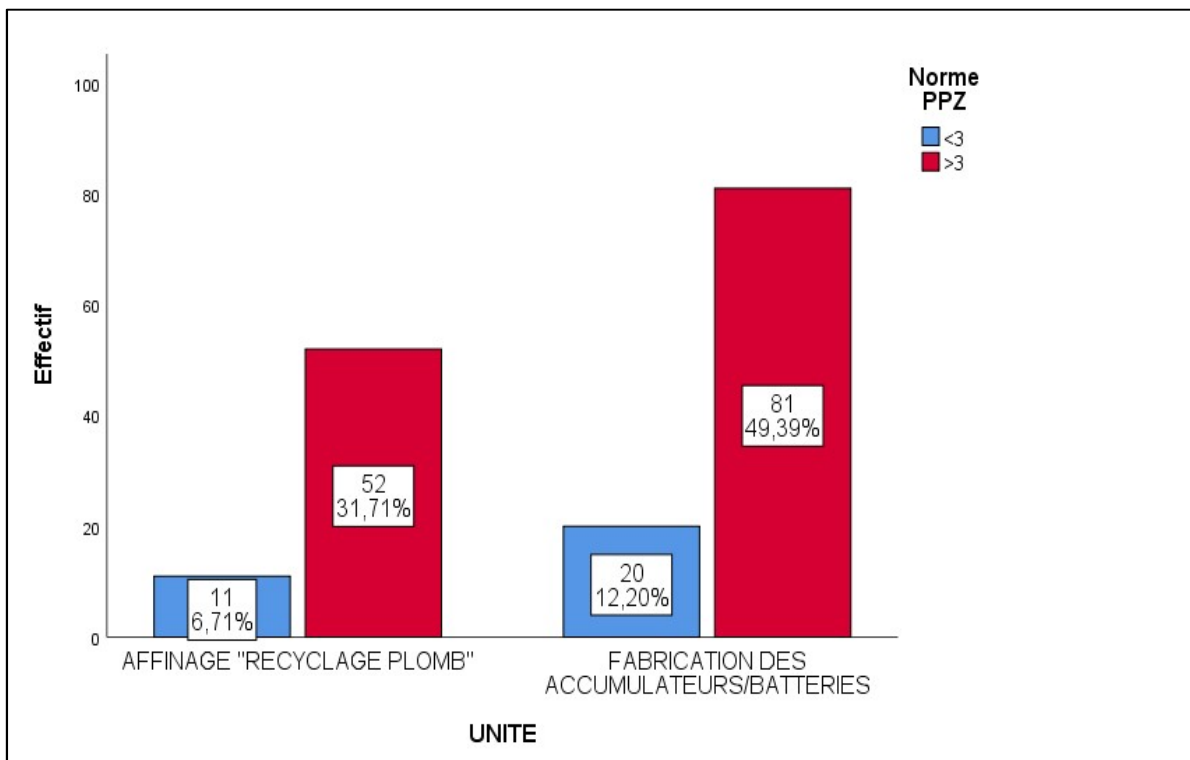


Figure 40 : Répartition des travailleurs exposés selon les niveaux des PPZ et l'unité de travail

Pour l'unité de recyclage, 52 travailleurs soit 82,54% de l'effectif de l'unité (qui correspond à 31,71% de l'effectif de l'usine), présentaient une valeur de PPZ supérieure à la valeur normale contre 81 sujets (soit, respectivement, 80,19% et 12,20%) de l'unité de fabrication.

VII.4.2.3- Résultats comparés des taux d'ALA urinaire et de PPZ de la population exposée

A- Entre les unités

(Tableau 45)

Tableau 45 : Comparaison de l'ALA urinaire et des PPZ entre les deux unités de l'usine

		Fabrication	Recyclage	P
ALAu (mg/L) (n=104, 64)	Moyenne (ET)	4,3 (2,8)	5,2 (4,5)	>0,05*
	Médiane	3,5	3,7	
PPZ (n=103, 66)	Moyenne (ET)	9,3 (6,9)	10,7 (7,3)	>0,05*
	Médiane	6,9	9,4	

* Test U bilatéral de Mann-Whitney

Le test de comparaison de l'ALAu et PPZ, entre les travailleurs de l'unité de fabrication et d'affinage, montre qu'il n'existe pas de différence, statistiquement, significative entre les deux entités (p=0,282 et 0,284)

B- Entre les ateliers

(Tableau 46)

Tableau 46 : Comparaison de l'ALA urinaire et des PPZ entre les ateliers

	n	ALAu		PPZ	
		Moyenne	(ET)	Moyenne	(ET)
UNITE FABRICATION	Fonderie	8	3,4 (1,4)	6,3 (2,8)	
	Formation des plaques	7	5,2 (1,5)	11,4 (3,7)	
	Ebarbage	8	6,3 (3,6)	14,2 (7,7)	
	Empatement	8	5,6 (3,3)	15,6 (7,2)	
	Enveloppeuse	12	5,9 (4,0)	14,3 (7,7)	
	COS	9	4,2 (1,1)	7,8 (3,5)	
	Chaine PP	15	4,6 (2,4)	10,5 (6,7)	
	Polyvalent	3	6,6 (5,7)	12,2 (11,1)	
	Maintenance	10	2,6 (0,7)	5,8 (3,5)	
	Administration/cadre	13	2,0 (0,9)	2,3 (0,9)	
Magasin	2	2,8 (1,7)	12,0 (11,1)		
		p*	<0,001	<0,001	
UNITE RECYCLAGE	Opérateur lingotage	8	6,0 (3,6)	12,4 (4,5)	
	Polyvalent	4	4,52 (2,1)	8,57 (4,6)	
	Station de neutralisation des acides	3	4,5 (2,1)	9,2 (4,2)	
	Administration	14	2,9 (2,0)	5,40 (6,1)	
	Gestion stock	4	2,6 (0,6)	4,6 (0,8)	
	Atelier four	7	6,03 (2,5)	12,1 (6,8)	
	Broyeur	10	7,6 (8,1)	15,4 (6,4)	
	Maintenance	8	7,0 (5,7)	14,2 (10,3)	
Chef d'atelier	2	3,5 (0,5)	7,7 (0,5)		
		p*	0,037	<0,001	

p : test non paramétrique de comparaison des variances (KRUSKAL WALLIS)*

Pour l'ALA urinaire et les PPZ, les résultats du test de comparaison entre les ateliers des deux unités sont significatifs ; il existe une différence, statistiquement, significative entre les taux d'ALA urinaire et de PPZ, selon les différents ateliers. (Figures 41,42, 43,44).

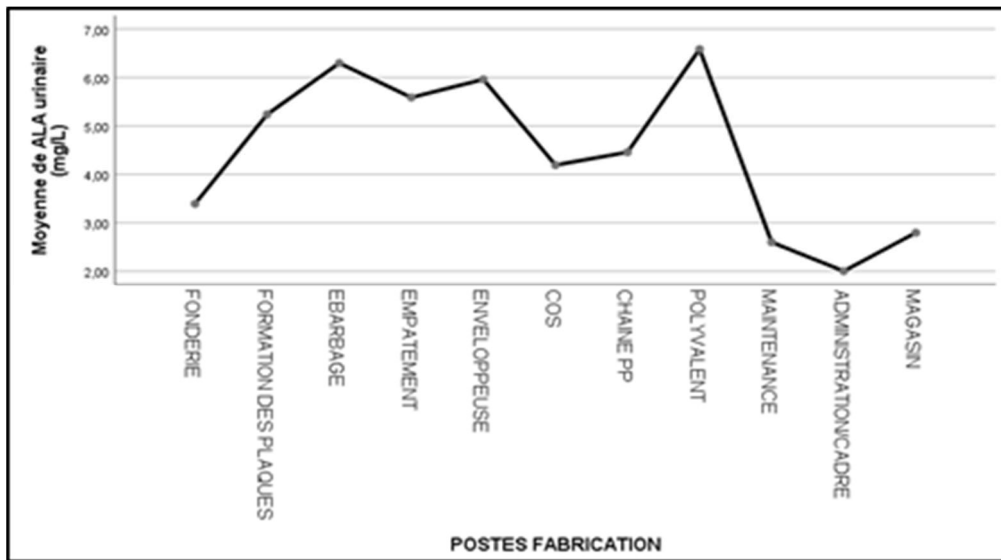


Figure 41: Tracé des moyennes des ALA de l'unité de fabrication

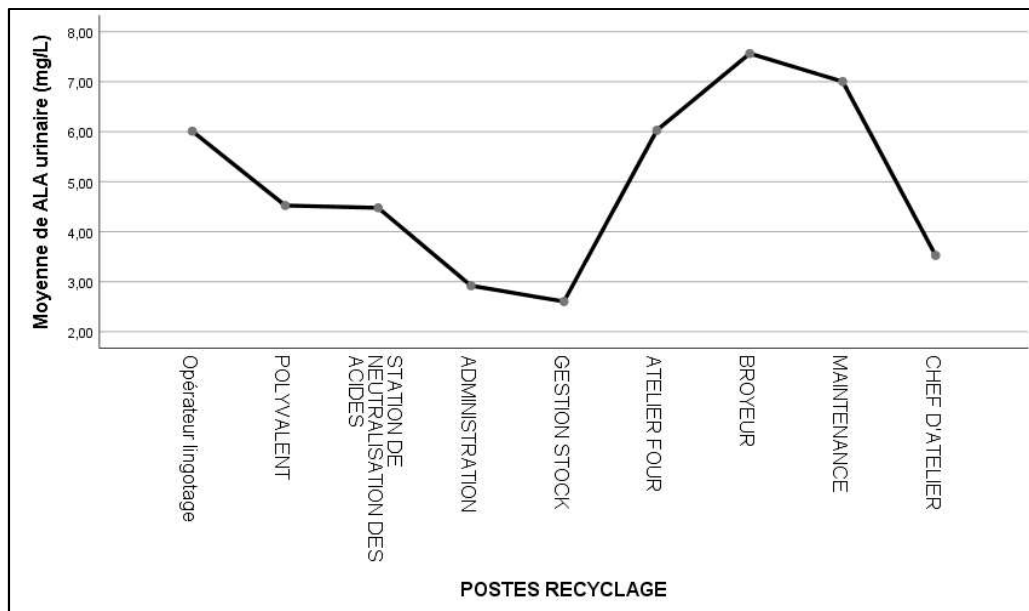


Figure 42 : Tracé des moyennes des ALA de l'unité de recyclage

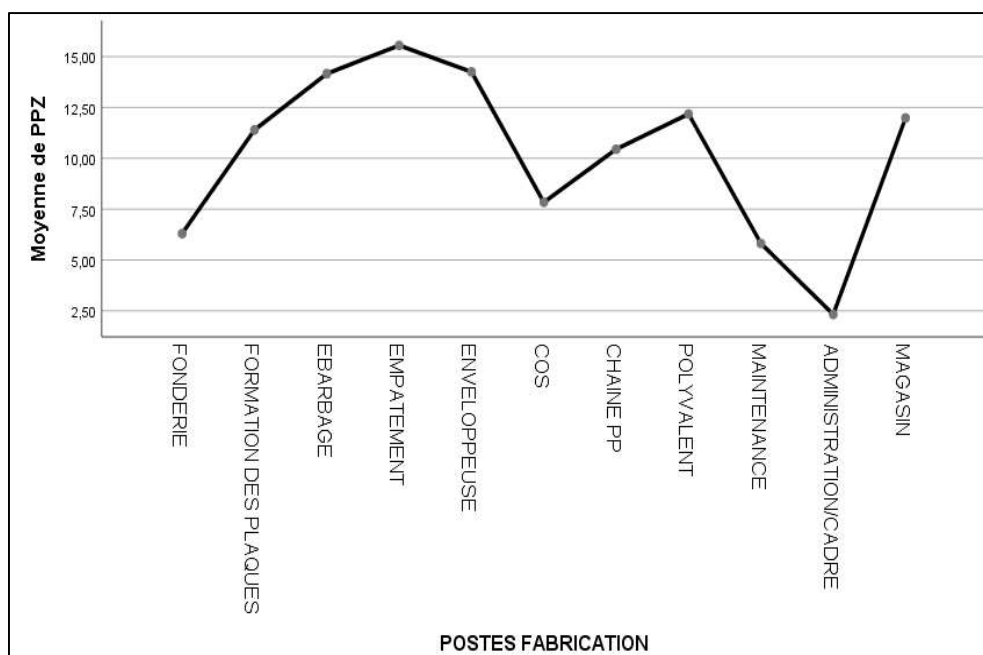


Figure 43 : Tracé des moyennes des PPZ de l'unité de fabrication

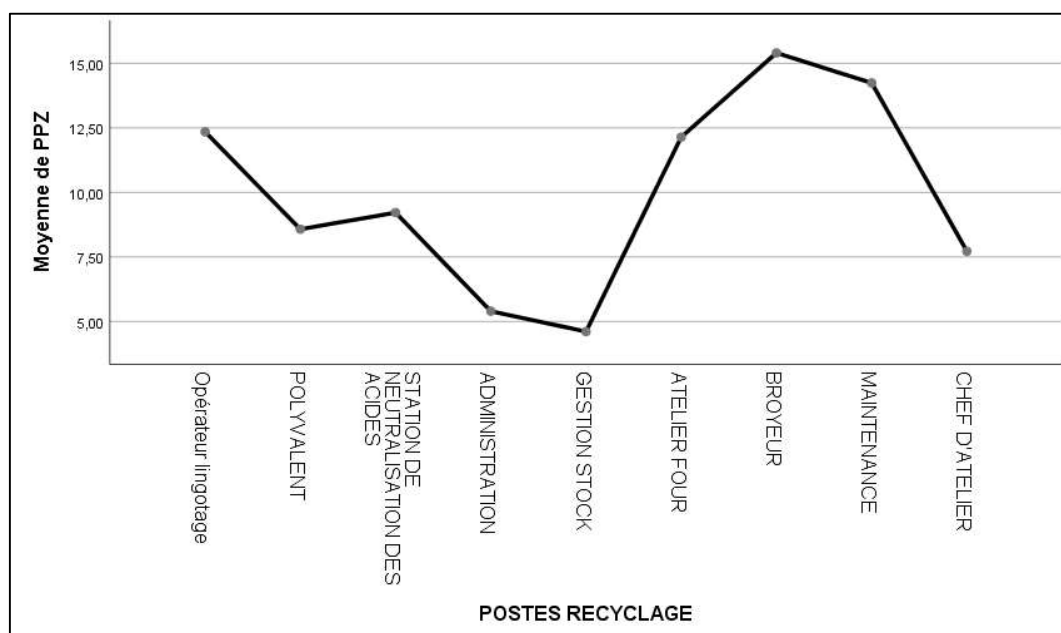


Figure 44 : Tracé des moyennes des PPZ de l'unité de recyclage

VII.5- Etude des corrélations de la plombémie avec les biomarqueurs d'effet

La corrélation Pb / biomarqueurs d'effet, est présentée dans le tableau 47

Tableau 47: Corrélation de Spearman entre les biomarqueurs du plomb chez la population exposée

Biomarqueur		Plombémie µg/L	ALA urinaire mg/L	PPZ mg/g Hb
Plombémie µg/L		1		
ALA urinaire mg/L	r	0,77**	1	
PPZ mg/g Hb	r	0,84**	0,77**	1

** La corrélation est significative $p < 0.01$
r= Coefficient de corrélation de Spearman

Les niveaux de l'ALA urinaire étaient, positivement et significativement, associés avec les niveaux de plombémie ($r = 0,766$; $p < 0,01$) et de PPZ ($r = 0,776$). Il en était de même des niveaux de PPZ urinaire, positivement et significativement, associés avec les niveaux de plombémie ($r = 0,842$; $p < 0,01$)

VII.6- Niveaux des indicateurs d'effet selon la plombémie des travailleurs

Le tableau 48 présente les niveaux des indicateurs d'effet (ALA urinaire et PPZ) des travailleurs exposés, répartis selon la plombémie limite de **400 µg/L**

Tableau 48 : Niveaux des indicateurs d'effet des travailleurs selon la plombémie limite

paramètre	Pbs>400µg/L					Pbs<400µg/L					p test de comparais on
	n	Moy	Méd	Min	Max	n	Moy	Méd	Min	Max	
ALA urianire	122	5,4	4,3	1,0	29,3	45	2,2	2,2	0,7	3,6	<0,001
PPZ	123	12,0	10,9	2,7	25,0	45	3,0	2,4	1,5	7,3	<0,001

ALA urinaire : acide delta aminolevulinique urinaire, PPZ : protoporphyrines zinc

Les travailleurs exposés, avec une plombémie >400µg/ L, avaient des concentrations d'ALA urinaire et de PPZ, significativement, plus élevées.

Nous avons, également, comparé, entre les mêmes groupes, les variations des indicateurs d'effet par rapport à leurs normes. Les résultats sont rapportés dans le tableau 49

Tableau 49 : Variations des indicateurs d'effet par rapport à leurs normes

Paramètre (Norme)	Pbs > 400µg/L			Pbs < 400µg/L		
	n	<Norme	>Norme	n	<Norme	>Norme
ALA urianire (<5mg/g créa)	122	71	51	45	45	0
PPZ (3 µg/g Hb)	123	1	122	45	32	15

ALA urinaire : acide delta aminolevulinique urinaire, PPZ : protoporphyrines zinc

L'indicateur PPZ est, clairement, plus sensible que celui des ALA urinaires, pour objectiver une imprégnation saturnine. 99,2% (122) des travailleurs du groupe des plombémies élevées, présentaient des taux de PPZ supérieurs aux valeurs normales quand 41,8% (51), moins de la moitié d'entre eux avaient des ALA urinaires augmentés.

En résumé, la quasi-totalité des travailleurs, présentant des plombémies élevées, ont vu leur PPZ augmenter, quand l'ALA urinaire n'était augmenté que chez moins de la moitié d'entre eux.

VII.7- Résultats du bilan biologique

VII.7.1- Hémogramme

VII.7.1.1- Population d'étude

Le tableau 50 présente les résultats de la formule et numération sanguine de la population d'étude.

Tableau 50 : Résultats de l'hémogramme des deux populations exposée et non exposée

	Exposés (n=165)					Non exposés (n=46)					p*
	Moyenne	(ET)	Médiane	Min-	Max	Moyenne	(ET)	Médiane	Min-	Max	
GB 10³/μL	8,1	(2,4)	7,7	1,8	19,1	7,2	(1,9)	7,1	3,3	11,4	<0,05
GR 10⁶/μL	4,9	(0,4)	4,8	3,6	6,7	4,9	(0,5)	4,9	4,2	7,05	>0,05
Hb g/dL	15,1	(1,1)	15,2	11	18	15,3	(1,0)	15,1	13,4	18	>0,05
HCT %	43,4	(3,0)	43,4	32,5	52,3	43,5	(3,1)	43,0	38	49	>0,05
VGM fL	89,5	(5,4)	90,5	63,2	98,8	89,1	(2,8)	89,0	84	97	>0,05
TCMH pg	31,2	(2,2)	31,6	21	34,8	31,0	(3,0)	30,9	20,0	37,5	>0,05
CCMH g/dL	34,9	(1,3)	35,2	28,1	37,5	35,1	(1,7)	35,3	31,7	38,7	>0,05
PLT 10³/μL	233,1	(53,7)	225	118	446	232,7	(49,2)	230,0	99	361	>0,05
VPM fL	8,6	(1,3)	8,8	4,4	13,7	9,1	(1,1)	9,1	7,6	11,9	>0,05
NEUTR 10³/μL	4,2	(1,8)	3,9	0	13	3,8	(1,6)	3,9	0,5	6,32	>0,05
LYMPH 10³/μL	2,6	(1,3)	2,6	0,01	10,3	2,4	(1,0)	2,4	0,3	5,49	>0,05
MONO 10³/μL	0,9	(1,1)	0,5	0,01	9,21	0,4	(0,2)	0,4	0,1	1,20	0,001

EOS 10³/μL	0,3 (0,3)	0,2	0,01	1,9	0,8 (1,05)	0,3	0,1	3,4	>0,05
BASO 10³/μL	0,1 (0,04)	0,05	0,01	0,2	0,02 (0,02)	0,02	0,00	0,1	0,001

*pour les variables GB, GR : comparaison par test t de student. Pour le reste : comparaison par test U de Mann-Whitney

GR : globules rouges, Hb : hémoglobine, HTC : hématocrite, VGM : volume globulaire moyen, TCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, PLT : plaquettes, VP : volume plaquettaire, GB : globules blancs, NEUTR : neutrophiles, LYMPH : lymphocytes, MONO : monocytes, EOS : éosinophiles, BASO : basophiles

Le tableau 51 présente une répartition des résultats de la formule et numération sanguine des populations de l'étude selon les valeurs physiologiques (VP).

Tableau 51 : Répartition des résultats de l'hémogramme des deux populations selon les normes

		EXPOSES (n=165)		NON EXPOSES N (n=46)	
		Effectif	%	effectif	%
GR 10⁶/μL	<VP	1	0,6	0	0
	VP [4-6]	162	98,2	45	97,8
	>VP	2	1,2	1	2,2
Hb g/dL	<VP	4	2,4	0	0
	VP [13-17,5]	160	97,0	45	97,8
	>VP	1	0,6	1	2,2
HTC %	<VP	3	1,8	0	0
	VP [36-52]	161	97,6	46	100
	>VP	1	0,6	0	0
VGM fL	<VP	8	4,8	0	0
	VP [80-96]	145	87,9	45	97,8
	>VP	12	7,3	1	2,2
TCMH pg	<VP	7	4,2	2	4,35
	VP [27-32]	96	58,2	33	71,7
	>VP	62	37,6	11	23,9

CCMH g/dL	<VP	14	8,5	3	6,52
	VP [33-37]	148	89,7	35	76,1
	>VP	3	1,7	8	17,4
PLT 10³/μL	<VP	7	4,2	1	2,17
	VP [150-400]	155	93,9	45	97,82
	>VP	3	1,8	0	0
VPM fL	<VP	21	12,7	0	0
	VP [7,2-11,1]	140	84,8	43	93,5
	>VP	4	2,4	3	6,5
GB 10³/μL	<VP	4	2,4	1	2,5
	VP [4-10]	132	80,0	36	90,0
	>VP	29	17,6	4	7,5
NEUTR 10³/μL	<VP	6	3,6	6	13
	VP [1,7-7,5]	153	92,7	40	87
	>VP	6	3,6	0	0
LYMPH 10³/μL	<VP	20	12,1	4	8,7
	VP [1,3-4]	129	78,2	39	84,8
	>VP	16	9,7	3	6,5
MONO 10³/μL	<VP	2	1,2	1	2,2
	VP [0,5-1]	137	83,0	43	93,5
	>VP	26	15,8	2	4,3
EOS 10³/μL	<VP	1	,6	0	0
	VP [0,04-0,4]	127	78,4	32	69,5
	>VP	34	21,0	14	30,4
BASO 10³/μL	<VP	0	0	6	13
	VP [0-0,15]	157	96,9	40	87

>VP	5	3,1	0	0
-----	---	-----	---	---

GR : globules rouges, Hb : hémoglobine, HTC : hématocrite, VGM : volume globulaire moyen, TCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, PLT : plaquettes, VP : volume plaquettaire, GB : globules blancs, NEUTR : neutrophiles, LYMPH : lymphocytes, MONO : monocytes, EOS : éosinophiles, BASO : basophiles. VP : Valeurs physiologiques

VII.7.1.2- Population exposée

(Tableau 52)

Tableau 52 : Description et comparaison des résultats de l'hémogramme entre les deux unités

	Fabrication (n=99)				Recyclage (n=66)				p*
	Moyenne (ET)	Médiane	Min	Max	Moyenne (ET)	Médiane	Min	Max	
GB 10 ³ /μL	7,7 (2,2)	7,3	1,8	15,7	8,7 (2,6)	8,0	4,9	19,1	<0,01
GR 10 ⁶ /μL	4,9 (0,4)	4,9	4,0	6,7	4,8 (0,4)	4,8	3,6	5,8	<0,01
Hb g/dL	15,3 (1,1)	15,3	12,5	18,0	15,0 (1,1)	15,1	11,0	17,5	>0,05
HCT %	44,0 (2,9)	44,2	35,1	51,9	42,6 (3,0)	42,7	32,5	52,3	<0,01
VGM fL	89,3 (5,9)	90,0	63,2	98,8	89,8 (4,8)	90,7	77,7	98,8	>0,05
TCMH pg	31,0 (2,4)	31,5	21,0	34,6	31,6 (1,8)	32,0	26,9	34,8	>0,05
CCMH g/dL	34,6 (1,4)	34,8	28,1	37,5	35,2 (0,9)	35,3	32,6	37,1	<0,05
PLT 10 ³ /μL	236,1 (54,5)	225,0	143	446,0	228,6 (52,6)	223,0	118,0	403,0	>0,05
VPM fL	8,7 (1,5)	8,9	4,4	13,7	8,6 (1,0)	8,7	6,1	11,4	>0,05
NEUT10 ³ /μL	3,6 (1,5)	3,7	0,1	8,7	4,8 (2,0)	4,4	1,6	13,0	0,001
LYMPH 10 ³ /μL	2,4 (1,4)	2,3	0,1	10,3	2,9 (1,0)	2,6	1,1	5,8	<0,01

MONO 10³/μL	1,0 (1,1)	0,5	0,1	5,9	0,7 (1,1)	0,5	0,3	9,21	>0,05
EOS 10³/μL	0,4 (0,4)	0,2	0,1	1,9	0,2 (0,1)	0,2	0,01	0,9	<0,01
BASO 10³/μL	0,1 (0,05)	0,05	0,01	0,2	0,1 (0,04)	0,06	0,01	0,2	>0,05

**pour les variables GB, GR, Hb, HCT : comparaison par test t de student. Pour le reste : comparaison par test U de Mann-Whitney*

GR : globules rouges, Hb : hémoglobine, HTC : hématoците, VGM : volume globulaire moyen, TCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, PLT : plaquettes, VP : volume plaquettaire, GB : globules blancs, NEUTR : neutrophiles, LYMPH : lymphocytes, MONO : monocytes, EOS : éosinophiles, BASO : basophiles

VII.7.2- Bilan rénal

VII.7.2.1- Population d'étude

Le tableau 53 présente une description et une comparaison des résultats du bilan rénal des populations de l'étude

Tableau 53 : Description et comparaison des résultats du bilan rénal entre les deux populations

	Exposés (n=164)			Non exposés (n=44)			p*
	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	
Créatinine mg/L	9,6 (1,4)	9,5	5,8 14,1	8,1 (2,1)	8,5	3,1 13	0,001
Urée g/L	0,3 (0,1)	0,3	0,2 0,74	0,27 (0,1)	0,3	0,1 0,5	0,01
Acide urique mg/L	55,0 (10,6)	55,3	23,1 81	53,73 (15,7)	51,3	26,8 84	>0,05

**pour la variable ACIDE URIQUE : comparaison par test t de student. Pour les variables UREE, CREATININE : comparaison par test U de Mann-Whitney*

Le tableau 54 présente une répartition des résultats du bilan rénal des populations de l'étude selon les valeurs physiologiques (VP).

Tableau 54 : Répartition des résultats du bilan rénal des populations de l'étude selon les normes

		EXPOSES (n=164)		NON EXPOSES (n=44)	
		Effectif	%	Effectif	%
Créatinine mg/L	<VP	2	1,2	9	20,5
	VP [7-13]	158	96,3	35	79,5
	>VP	4	2,4	0	0
Urée g/L	<VP	0	0	2	4,5
	VP [0,15-0,45]	156	95,1	40	90,9
	>VP	8	4,9	2	4,5
Acide urique mg/L	<VP	3	1,8	4	9,1
	VP [35-70]	150	91,5	34	77,3
	>VP	11	6,7	6	13,6

VP : valeurs physiologiques

VII.7.2.2- Population exposée

(Tableau 55)

Tableau 55 : Description et comparaison des résultats du bilan rénal entre les deux unités

	Fabrication (n=99)			Recyclage (n=65)			p*
	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	
Créatinine mg/L	9,5 (1,5)	9,5	5,8 14,1	9,7 (1,3)	9,6	7,3 13,2	>0,05
Urée g/L	0,3 (0,1)	0,3	0,2 0,74	0,3 (0,1)	0,3	0,2 0,5	<0,01
Acide urique mg/L	55,3 (10,7)	55,9	30,6 81,0	54,7 (11,1)	54,9	23,1 80,8	>0,05

*pour la variable ACIDE URIQUE : comparaison par test t de student. Pour les variables UREE, CREATININE : comparaison par test U de Mann-Whitney

VII.7.3- Bilan glucidique

VII.7.3.1- Population d'étude

(Tableau 56)

Tableau 56 : Description et comparaison des résultats du bilan glucidique entre les deux populations

	Exposés (n=164)			Non exposés (n=44)			p*
	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	
Glycémie g/L	0,9 (0,3)	0,8	0,6 3,9	0,9 (0,3)	0,9	0,4 2,3	>0,05
HbA1 %	5,5 (1,5)	5,1	4,5 14,7	5,6 (0,8)	5,5	4,7 9,4	0,001

**comparaison par test U de Mann-Whitney -HbA1 : hémoglobine glyquée*

* La différence significative du % d'HbA1 entre les sujets exposés et non exposés, est attribuée à la proportion d'individus diabétiques dans chacune d'elles. En effet la population « Non exposée » compte 3 personnes souffrant de diabète type 2 et deux autres, souffrant de diabète type 1, soit, respectivement, 30% et 20%, alors que la population « exposée » compte 7 personnes souffrant de diabète type 2, soit 10,94%.

Le tableau 57 présente une répartition des résultats du bilan glucidique de la population d'étude selon les valeurs physiologiques (VP).

Tableau 57 : Répartition des résultats du bilan glucidique des populations de l'étude selon les normes

		EXPOSES		NON EXPOSES	
		Effectif	%	Effectif	%
Glycémie g/L (n=164) (n=44)	<VP	12	7,3	8	18,2
	VP [0,7-1,1]	138	84,1	30	68,2
	>VP	14	8,5	6	13,6
HbA1 % (n=74) (n=46)	<VP [6,5]	67	90,5	43	93,5
	>VP	7	9,5	3	6,5

*HbA1 : hémoglobine glyquée
VP : valeurs physiologiques*

VII.7.3.2- Population exposée

(Tableau 58)

Tableau 58 : Description et comparaison des résultats du bilan glucidique entre les deux unités

	Fabrication (n=99)			Recyclage (n=65)			p*
	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	
Glycémie g/L	0,9 (0,2)	0,9	0,7 1,65	0,9 (0,5)	0,8	0,6 3,9	>0,05
HbA1 %	5,3 (0,7)	5,1	4,6 7,10	5,5 (1,6)	5,2	4,5 14,7	>0,05

*comparaison par test U de Mann-Whitney

VII.7.4- Bilan lipidique

VII.7.4.1- Population d'étude

(Tableau 59)

Tableau 59 : Description et comparaison des résultats du bilan lipidique entre les deux populations exposée et non exposée

	Exposés (n=161)			Non exposés (n=44)			p*
	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	
Cholestérol total g/L	1,7 (0,3)	1,7	0,9 2,8	1,7 (0,4)	1,7	0,8 2,5	>0,05
Triglycérides g/L	1,3 (0,7)	1,1	0,3 4,4	1,4 (0,7)	1,3	0,5 4,2	>0,05

*comparaison par test U de Mann-Whitney pour la variable « triglycérides » et test t de student pour la variable « cholestérol »

Le tableau 60 présente une répartition des résultats du bilan lipidique des populations de l'étude selon les valeurs physiologiques (VP).

Tableau 60 : Répartition des résultats du bilan lipidique des populations de l'étude selon les normes

	EXPOSES (n=161)		NON EXPOSES (n=44)		
	Effectif	%	Effectif	%	
Triglycérides	<VP	2	1,2	0	0
	VP [0,35-1,35]	97	60,2	24	54,5
	>VP	62	38,5	20	45,5
Cholestérol	VP [0-2]	131	81,4	33	75,0
	>VP	30	18,6	11	25,0

VP : valeurs physiologiques

VII.7.4.2- Population exposée

(Tableau 61)

Tableau 61 : Description et comparaison des résultats du bilan lipidique entre les deux unités

	Fabrication (n=96)			Recyclage (n=65)			p*	
	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	Moyenne	ET	Médiane		Min- Max
Cholestérol total g/L	1,7 (0,3)	1,8	0,9 2,8	1,7 (0,3)		1,6	0,9 2,5	>0,05
Triglycérides g/L	1,3 (0,7)	1,1	0,3 3,9	1,4 (0,7)		1,2	0,5 4,4	>0,05

*comparaison par test U de Mann-Whitney pour la variable « triglycérides » et test t de student pour la variable « cholestérol »

VII.7.5- Bilan martial

VII.7.5.1- Population d'étude

(Tableau 62)

Tableau 62 : Description et comparaison des résultats du dosage du fer sérique entre les deux populations exposée et non exposée

	Exposés (n=111)			Non exposés (n=38)			p*
	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	
Fer sérique mg/L	1,0 (0,4)	1,0	0,3 1,9	0,9 (0,3)	0,9	0,3 1,7	>0,05

*comparaison par test t de student

Le tableau 63 présente une répartition des résultats du dosage du fer sérique de la population d'étude selon les valeurs physiologiques (VP).

Tableau 63 : Répartition des résultats du dosage du fer sérique des populations de l'étude selon les normes

		EXPOSES (n=111)		NON EXPOSES (n=38)	
		Effectif	%	Effectif	%
Fer sérique	<VP	11	9,9	5	13,2
	VP [0,5-1,8]	97	87,4	33	86,8
	>VP	3	2,7	0	0

VP : valeurs physiologiques

VII.7.5.2- Population exposée

(Tableau 64)

Tableau 64 : Description et comparaison des résultats du dosage du fer sérique entre les deux unités

	Fabrication (n=59)			Recyclage (n=52)			p*
	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	Moyenne (ET)	Médiane	Min- Max	
Fer sérique mg/L	1,0 (0,4)	1,0	0,3 1,9	1,0 (0,4)	0,9	0,3 1,9	>0,05

*comparaison par test t de student

VII.7.6- Etude de la corrélation entre les paramètres du bilan biologique des travailleurs exposés

La corrélation entre la plombémie et les résultats du bilan biologique de la population exposée, a été évaluée à l'aide du test de corrélation de rang de Spearman. Le tableau 65 rapporte les résultats obtenus

Tableau 65 : Corrélations entre la concentration de plomb sanguin et le bilan biologique chez les travailleurs exposés

Score	Coefficient de corrélation de Spearman	p value
GB 10 ³ /μL	0,04	>0,05
GR 10 ⁶ /μL	-0,004	>0,05
Hb g/dL	-0,2*	<0,05
HCT %	-0,2*	<0,01
VGM fL	-0,3*	<0,001
TCMH pg	-0,202*	<0,01
CCMH g/dL	0,1	>0,05
PLT 10 ³ /μL	-0,1	>0,05
VPM fL	0,1	>0,05
NEUTR 10 ³ /μL	-0,004	>0,05
LYMPH 10 ³ /μL	-0,04	>0,05
MONO 10 ³ /μL	0,2*	<0,05
EOS 10 ³ /μL	0,06	>0,05
BASO 10 ³ /μL	-0,02	>0,05
CREATININE mg/L	0,1	>0,05
UREE g/L	0,3*	<0,001
ACIDE URIQUE mg/L	0,1	>0,05
Glycémie g/L	-0,03	>0,05
HbA1 %	-0,04	>0,05
Cholestérol total g/L	-0,05	>0,05
Triglycérides g/L	0,02	>0,05
Fer sérique mg/L	0,12	>0,05

*corrélation significative au niveau 0,05

HbA1 : hémoglobine glyquée, GR : globules rouges, Hb : hémoglobine, HTC : hématocrite, VGM : volume globulaire moyen, TCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, PLT : plaquettes, VP : volume plaquettaire, GB : globules blancs, NEUTR : neutrophiles, LYMPH : lymphocytes, MONO : monocytes, EOS : éosinophiles, BASO : basophiles

Le tableau 65 montre des corrélations, statistiquement, significatives entre la plombémie et certains paramètres du bilan biologique à savoir : pour la formule sanguine, il s'agissait de l'Hb, HCT, VGM, TCMH, NRBC et les monocytes « MONO ». Pour les autres paramètres, seule l'urée était, positivement corrélée à la plombémie.

VII.7.7- Variations des paramètres biologiques selon la plombémie des travailleurs

Les niveaux des paramètres biochimiques et hématologiques des travailleurs exposés ont été répartis entre les 2 groupes de travailleurs (plombémie > 400µg/L et plombémie <400 µg/L), comme indiqué dans le tableau 66

Tableau 66 : Niveaux des paramètres biologiques selon la plombémie des travailleurs

paramètre	Pbs>400µg/L					Pbs<400µg/L					p test de comparaison
	n	Moy	Méd	Min	Max	n	Moy	Méd	Min	Max	
Urée	118	0,3	0,3	0,2	0,7	45	0,3	0,3	0,2	0,5	0,001
Créatinine	118	9,6	9,5	6,0	14,1	45	9,4	9,6	5,8	11,6	>0,05
Acide urique	99	55,5	55,8	23,1	81,0	37	54,0	54,9	38,9	69,6	>0,05
Glycémie	118	0,9	0,9	0,7	3,9	45	0,9	0,8	0,6	1,3	>0,05
HbA1	55	5,5	5,1	4,6	14,7	18	5,3	5,2	4,5	7,3	>0,05
Cholestérol	117	1,7	1,7	0,9	2,8	43	1,7	1,7	0,9	2,2	>0,05
Triglycérides	117	1,3	1,2	0,3	4,4	43	1,3	1,0	0,3	3,9	>0,05
Fer sérique	80	1,0	1,0	0,3	1,9	30	1,0	0,9	0,4	1,9	>0,05
GR	119	4,9	4,9	3,6	6,7	45	4,9	4,8	4,2	5,7	>0,05
Hb	119	15,1	15,2	11,0	18,0	45	15,2	15,4	11,9	17,0	>0,05

HTC	119	43,2	43,2	32,5	51,9	45	44,0	44,3	35,6	52,3	>0,05
VGM	119	89,0	90,0	63,2	97,8	45	90,7	91,9	76,3	98,8	<0,05
TCMH	119	31,1	31,6	21,0	34,6	45	31,5	31,7	27,0	34,8	>0,05
CCMH	119	35,0	35,3	28,1	37,5	45	34,7	34,9	32,9	37,1	>0,05
PLT	119	230,5	225,0	11,0	446,0	45	240,9	226,0	143,0	403,0	>0,05
VPM	119	8,7	8,8	4,8	11,9	45	8,3	8,5	4,4	10,8	>0,05
GB	119	8,1	7,8	1,8	15,7	45	7,9	7,4	3,9	19,1	>0,05
NEUTR	119	4,1	3,9	0,1	10,9	45	4,2	4,0	0,0	13,0	>0,05
LYMPH	119	2,5	2,4	0,0	6,2	45	2,8	2,7	0,1	10,3	>0,05
MONO	119	0,9	0,5	0,1	5,9	45	0,7	0,5	0,0	9,2	>0,05
EOS	118	0,3	0,2	0,0	1,9	43	0,2	0,2	0,1	1,2	>0,05
BASO	118	0,1	0,1	0,0	0,2	43	0,1	0,1	0,0	0,2	>0,05

Pbs : plombémie, HbA1 : hémoglobine glyquée, GR : globules rouges, Hb : hémoglobine, HTC : hématocrite, VGM : volume globulaire moyen, TCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, PLT : plaquettes, VP : volume plaquettaire, GB : globules blancs, NEUTR : neutrophiles, LYMPH : lymphocytes, MONO : monocytes, EOS : éosinophiles, BASO : basophiles

Les travailleurs exposés, avec une plombémie >400µg/, avaient un taux d'urée, significativement, plus élevé. Pour le reste du bilan rénal ainsi que pour le bilan lipidique et glucidique, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. Concernant l'hémogramme, le VGM était, significativement, plus bas dans le groupe « plombémie >400µg/L », et les monocytes plus élevés.

Nous avons, également, comparé, entre les mêmes groupes, les variations des paramètres biologiques et hémobiologiques, par rapport à leurs normes. Les résultats sont rapportés dans le tableau 67.

Tableau 67 : Variation des résultats biologiques par rapport à leurs valeurs normales

Paramètre	Pbs > 400µg/L			Pbs < 400µg/L				
	n	<VP	[VP]	>VP	n	<VP	[VP]	>VP
Urée	118	0	110	8	45	0	45	0
Créatinine	118	1	113	4	45	1	44	0
Acide urique	99	3	87	9	37	0	37	0
Glycémie	118	8	99	11	45	4	38	3
HbA1	55	50	-	5	18	16	-	2
Cholestérol	117	93	-	24	43	37	-	6
Triglycérides	117	1	70	46	43	1	27	15
Fer sérique	80	6	72	2	30	5	24	1
GR	119	1	116	2	45	0	45	0
Hb	119	3	115	1	45	1	44	0
HTC	119	2	117	0	45	1	43	1
VGM	119	6	107	6	45	2	38	5
TCMH	119	6	72	41	45	1	24	20
CCMH	119	11	106	2	45	3	41	1
PLT	119	6	111	2	45	1	43	1
VPM	119	11	105	3	45	10	35	0
GB	119	3	93	23	45	1	39	5
NEUTR	119	4	111	4	45	2	41	2
LYMPH	119	18	88	13	45	2	40	3
MONO	119	1	94	24	45	1	42	2

EOS	118	1	88	29	43	0	38	5
BASO	118	114	-	4	43	42	-	1

Pbs : plombémie, HbA1 : hémoglobine glyquée, GR : globules rouges, Hb : hémoglobine, HTC : hématocrite, VGM : volume globulaire moyen, TCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, PLT : plaquettes, VP : volume plaquettaire, GB : globules blancs, NEUTR : neutrophiles, LYMPH : lymphocytes, MONO : monocytes, EOS : éosinophiles, BASO : basophiles, VP : valeurs physiologiques

Les variables GR, Hb, HTC ne présentent pas de différence significative et suivent, pratiquement, les mêmes tendances, par rapport aux normes, pour les 2 groupes de plombémie (> et < 400µg/L). Les pourcentages des résultats inférieurs aux valeurs physiologiques (traduisant un effet toxique du plomb sur les globules rouges) étaient proches pour les deux groupes. Ce résultat n'était pas attendu puisqu'il est bien documenté que le plomb altère la synthèse de l'hémoglobine et réduit la durée de vie des hématies entraînant, en cas d'exposition importante une anémie microcytaire hypochrome.

Pour le bilan rénal, malgré l'absence de différence significative, entre les 2 groupes de plombémie, le groupe des plombémies élevées a présenté une proportion, légèrement, plus grande de résultats supérieurs aux valeurs physiologiques, puisque, pour 3,4% de son effectif (4 sur 118), on a noté une augmentation de la créatinine sérique alors qu'aucun travailleur du groupe de « plombémie <400µg/L », n'a présenté une hyper-créatininémie. Même observation pour l'acide urique, avec 9 personnes (sur 99), soit 9,1% du groupe « plombémie élevée », qui ont présenté une augmentation de l'acide urique, contre 0% de l'autre groupe.

La glycémie n'a pas montré, non plus, de différence significative entre les 2 groupes ; cependant, la tendance était vers l'augmentation dans le groupe des plombémies élevées. 9,32% des travailleurs de ce groupe (11 sur 118), ont présenté une hyperglycémie contre 6,66% (3 sur 45) pour l'autre groupe.

Les perturbations lipidiques allaient dans le sens de l'augmentation avec l'augmentation de la plombémie sans, toutefois, que cette tendance ne soit, statistiquement, significative. En effet, dans le groupe des plombémies élevées, 20,51% (24 sur 117) ont présenté une hypercholestérolémie, contre 13,95% (6 sur 43), dans le second groupe. Pour les triglycérides, les pourcentages des hypertriglycéridémies étaient, respectivement, de 39,31% (46 sur 117) et 34,88% (15 sur 43) pour les groupes « Pbs > 400µg/L » et « Pbs < 400µg/L ».

VII.8- Profil médical des deux populations

Nous présentons, au tableau 68, une comparaison, entre la population exposée et non exposée, des données recueillies lors de la visite médicale.

Tableau 68 : Comparaison des données cliniques entre la population exposée et non exposée

Paramètre	Exposés	Non exposés	p
IMC (kg/m²) moyenne (ET)	26,8 (4,9)	26,5 (4,17)	>0,05
TAS (mmHg) moyenne (ET)	12,7 (1,6)	12,3 (1,29)	>0,05
TAD (mmHg) moyenne (ET)	7,9 (1,4)	7,6 (0,9)	>0,05
Allergie/Rhinite effectif (%)			
Oui	75 (46,3)	12 (24,5)	<0,01
Non	87 (53,7)	37 (75,5)	
Maladie chronique effectif (%)			
Oui	64 (39,5)	10 (20,4%)	<0,05
Non	98 (60,5)	39 (79,6%)	
Antécédent de maladie effectif (%)			
Oui	57 (33,7)	0 (0)	<0,001
Non	109 (66,3)	49 (100)	
Prise de psychotropes/antidépresseurs effectif (%)			
Oui	12 (7,6)	1 (2,1)	>0,05
Non	146 (92,4)	47 (97,9)	

IMC : indice de masse corporelle, TAS : tension artérielle systolique, TAD : tension artérielle diastolique

Le tableau 68 montre qu'il existe une relation entre l'exposition au plomb et les variables « Allergie/rhinite », « Antécédents de maladie », et « Maladie chronique » ($p < 0,05$). Par contre, il n'existe pas de relation entre l'exposition au plomb et l'indice de masse corporelle, la tension artérielle systolique ou diastolique ($p > 0,05$)

Pour les participants des deux populations qui ont déclaré souffrir d'une maladie chronique et pour les travailleurs exposés qui ont déclaré avoir un antécédent médical, nous présentons, dans les tableaux 69 et 70, la liste des maladies recensées.

Tableau 69 : Maladies chroniques recensées chez les deux populations exposée et non exposée

Maladie chronique	Exposés (n=64)	Non exposés (n=10)
	Effectif (%)	Effectif (%)
HTA	7 (10,9)	1 (10,0)
Diabète type 2	7 (10,9)	3 (30,0)
Trouble thyroïdien	5 (7,8)	1 (10,0)
Diabète type 1	0	2 (20,0)
Arthralgie	4 (6,3)	3 (30,0)
Asthme	5 (7,8)	0
Hémorroïdes	4 (6,3)	0
Anémie	2 (3,1)	0
Dépression/troubles psychiques	7 (10,9)	0
Varices	15 (23,4)	0
Epilepsie	1 (1,6)	0
Lithiase rénale	7 (10,9)	0
TOTAL (100%)	64	10

Tableau 70 : Antécédent médical rapporté par les travailleurs exposés

Antécédent médical	Exposés (n=57) Effectif (%)
Arthralgie	1 (1,8)
Hémorroïdes	6 (10,5)
Dépression/troubles psychiques	3 (5,3)
Varices	3 (5,3)
Lithiase rénale	23 (40,4)
Colopathie	1 (1,8)
TOTAL	57

Nous avons étudié les dossiers médicaux de tous les travailleurs exposés enrôlés dans l'étude, depuis leur recrutement jusqu'à la dernière consultation (2022). Nous nous sommes, particulièrement, intéressés aux maladies liées au plomb (colique saturnine et anémie saturnine) et aux déclarations de maladie professionnelle ou à caractère professionnelle retranscrites dans les dossiers. Le tableau 71 résume nos résultats.

Tableau 71 : Antécédents de maladies liées au plomb

Evènement	Effectif (n=58)	% par rapport à la population exposée
Anémie saturnine	20	12,1
Colique saturnine	13	9,5
Déclaration de maladie professionnelle*	25	14,7

**La déclaration de la maladie professionnelle était basée sur la plombémie et/ou la survenue de colique saturnine ou anémie saturnine*

VII.9- Résultats du questionnaire médical

VII.9.1 Symptômes ressentis par la population d'étude

Les deux populations exposée et non exposée, ont été interrogées sur les symptômes cliniques qu'ils présentaient ; leurs réponses sont résumées dans le tableau 72

Tableau 72 : Résultats du questionnaire médical

Paramètre	Exposés Effectif (%)	Non exposés Effectif (%)	P
Brûlure estomac			
Oui	56 (34,6)	10 (20,4)	>0,05
Non	106 (65,4)	39 (79,6)	
Maux de tête			
Oui	74 (45,1)	7 (14,3)	<0,001
Non	90 (52,9)	42 (85,7)	
Nervosité			
Oui	116 (70,7%)	23 (46,9%)	<0,01
Non	48 (29,3%)	26 (53,1%)	
Irritabilité			
Oui	101 (62,0)	18 (36,7)	<0,01
Non	62 (38,0)	31 (63,3)	
Troubles de la concentration			
Oui	102 (62,6)	8 (16,3)	<0,001
Non	61 (37,4)	41 (83,7)	
Troubles de la mémoire			
Oui	120 (73,6)	11 (22,4)	<0,001
Non	43 (26,4)	38 (77,6)	
Somnolence			
Oui	82 (50,0)	4 (8,2)	<0,001
Non	82 (50,0)	45 (91,8)	
Vertiges			
Oui	53 (32,3)	5 (10,2)	<0,01
Non	111 (67,7)	44 (89,8)	
Insomnie			
Oui	73 (44,5)	11 (22,4)	<0,01
Non	91 (55,5)	38 (77,6)	

Fourmillement des mains			
Oui	63 (38,7)	11 (22,4)	<0,05
Non	100 (61,3)	38 (77,6)	
Fourmillement des pieds			
Oui	60 (36,8)	8 (16,3)	<0,01
Non	103 (63,2)	41 (83,7)	
Engourdissement des mains			
Oui	58 (35,6)	10 (20,4)	<0,05
Non	105 (64,4)	39 (79,6)	
Engourdissement des pieds			
Oui	56 (34,4)	8 (16,3)	<0,05
Non	107 (65,6)	41 (83,7)	
Douleurs des membres supérieurs			
Oui	68 (41,5)	0 (0)	<0,001
Non	96 (58,5)	49 (100)	
Douleurs des membres inférieurs			
Oui	85 (51,8)	3 (6,1)	<0,001
Non	79 (48,2)	46 (93,9)	
Douleurs névralgiques			
Oui	50 (37,04)	-	-
Non	85 (62,96)	-	-
Tremblements			
Oui	19 (15,7)	-	-
Non	102 (84,3)	-	-
Faiblesse chronique			
Oui	65 (39,9)	5 (10,2)	<0,001
Non	98 (60,1)	44 (89,8)	
Gonflement des chevilles			
Oui	16 (9,8)	3 (6,1)	>0,05
Non	148 (90,2)	46 (93,9)	
Douleurs abdominales			
Oui	55 (33,5)	6 (12,2)	<0,01
Non	109 (66,5)	43 (87,8)	
Troubles du colon			
Oui	56 (38,4)	3 (6,1)	<0,001
Non	90 (61,6)	46 (93,9)	

Constipation			
Oui	45 (27,4)	3 (6,1)	<0,01
Non	119 (72,6)	46 (93,9)	
Diarrhées			
Oui	10 (6,1)	2 (4,1)	>0,05
Non	154 (93,9)	47 (95,9)	
Manque d'appétit			
Oui	48 (29,3)	2 (4,1)	<0,001
Non	116 (70,7)	47 (95,9)	
Gout métallique			
Oui	124 (75,6)	1 (2)	<0,001
Non	40 (24,4)	48 (99)	
Coloration grise des dents			
Oui	94 (57,3)	0 (0)	<0,001
Non	70 (42,7)	49 (100)	
Liseré de Burton			
Oui	85 (51,8)	0 (0)	<0,001
Non	79 (48,2)	49 (100)	
Troubles urinaires			
Oui	66 (40,2)	7 (14,3)	0,001
Non	98 (59,8)	42 (85,7)	
Sécheresse/démangeaison des mains			
Oui	36 (22)	4 (8,2)	<0,01
Non	128 (78)	45 (91,8)	
Toux			
Oui	38 (23,2)	3 (6,1)	<0,01
Non	126 (76,8)	46 (93,9)	
Douleurs thoraciques			
Oui	26 (16)	2 (4,1)	<0,05
Non	137 (84)	47 (95,9)	
Dyspnée d'effort			
Oui	61(37,2)	2 (4,1)	<0,001
Non	103 (62,8)	47 (95,9)	

Le tableau 72 montre qu'il y'a une relation entre l'exposition au plomb et tous les signes cliniques décrits à l'exception des « brûlures d'estomac », « gonflement des chevilles » et « diarrhées »

Les troubles urinaires rapportés par les participants sont présentés dans le tableau 73

Tableau 73 : Troubles urinaires rapportés par la population d'étude

Trouble	Exposés	Non exposés
Incontinence	6	5
Infection urinaire	5	2
Brulures mictionnelles	43	0
Brulures mictionnelles + incontinence	12	0
TOTAL	66	7

VII.9.2- Associations : signes cliniques / plombémie, chez les travailleurs exposés

Le test de KHI 2 a été appliqué pour évaluer la relation entre les niveaux de plombémie (< 400 µg/L / >400 µg/L) et les manifestations cliniques décrites par les travailleurs exposés (oui/non) (Tableau 74).

Tableau 74 : Association entre la concentration du plomb sanguin et les symptômes décrits par les travailleurs exposés

	Valeur de confiance (p) <i>Khi carré de Pearson</i>
Allergie / Rhinite	> 0,05
Maladie chronique	> 0,05
Antécédents	> 0,05
Prise de psychotropes/antidépresseurs	> 0,05
Brulure estomac	> 0,05
Maux de tête	<0,05
Nervosité	> 0,05
Irritabilité	<0,05

Troubles de la concentration	> 0,05
Troubles de la mémoire	> 0,05
Somnolence	<0,01
Vertiges	>0,05
Insomnie	<0,05
Fourmillement des mains	<0,05
Fourmillement des pieds	<0,05
Engourdissement des mains	<0,01
Engourdissement des pieds	<0,05
Douleurs articulaires des membres supérieurs	<0,001
Douleurs articulaires des membres inférieurs	<0,01
Douleurs névralgiques	0,01
Tremblements	> 0,05
Faiblesse chronique	<0,01
Gonflement des chevilles	> 0,05
Douleurs abdominales	> 0,05
Troubles du colon	> 0,05
Constipation	> 0,05
Diarrhées	> 0,05
Manque d'appétit	> 0,05
Gout métallique	<0,001
Coloration grise des dents	<0,001
Liseré de Burton	<0,001
Troubles urinaires	0,01

Sécheresse/démangeaison des mains	<0,05
Toux	> 0,05
Douleurs thoraciques	> 0,05
Dyspnée d'effort	<0,05

De nombreuses associations ont été retrouvées, entre les niveaux de plombémie et les signes et symptômes du saturnisme chez les travailleurs de l'usine de batteries.

VII.10- Résultats du questionnaire neurologique

VII.10.1- Score des fonctions neurocognitives de la population d'étude

Les sujets, présentant un risque élevé de troubles neurocognitifs, ont été identifiés à l'aide de la version iranienne du Subjective Neurocognition Inventory (SNI). Les scores des travailleurs de l'usine de batteries et des témoins sont rapportés dans le tableau 75

Comme la distribution de toutes les variables du SNI ne suit pas la loi normale, les résultats seront présentés par la moyenne, la médiane et les percentiles.

Les scores des populations exposés et non exposés ont été comparés à l'aide du test non paramétrique « **Test U de Mann-Whitney** »

Tableau 75 : Score des fonctions neurocognitives des travailleurs et des témoins

EXPOSITION		PS score	IE score	SA score	DA score	NVM score	VM score	PM score	SF score
Non exposés	Moyenne	37,5	47,1	48,1	18,0	18,4	31,3	31,2	24,0
	Médiane	38	49	50	19	19	32	32	25
	Ecart type	2,7	4,6	6,02	2,1	1,9	3,2	3,2	1,7
	Minimum	29	29	28	9	13	20	22	16
	Maximum	40	50	55	20	20	35	35	25
Exposés	Moyenne	35,1	39,7	42,1	17,0	16,7	29,8	28,6	23,7
	Médiane	36,50	42	43	17	17	30	29	24
	Ecart type	4,8	8,9	8,6	2,5	2,6	4,2	4,2	1,7
	Minimum	19	18	22	8	8	15	17	17
	Maximum	40	50	55	20	20	35	35	25
Z		-2,983	-5,501	-4,273	-2,424	-4,771	-2,129	-3,968	-1,321

p value*	<0,01	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05	<0,001	>0,05
----------	-------	--------	--------	-------	--------	-------	--------	-------

PS : vitesse psychomotrice ; SA : attention sélective ; DA : attention divisée ; VM : mémoire verbale ; NVM : mémoire non verbale ; PM : mémoire prospective ; SF : fonctionnement spatial ; I/E : initiative/énergie

* Test U bilatéral de Mann-Whitney

Les résultats du tableau 75 montrent qu'il existe une différence entre les rangs moyens des groupes "Exposés" et "Non exposés" pour les fonctions : PS, IE, SA, DA, NVM, VM, PM. Par contre, il n'y a pas de différence notable, entre ces deux groupes, pour la fonction SF.

Le test statistique de Mann-Whitney nous confirme cette observation puisque, pour tous les scores, à l'exception du score de SF, la probabilité p est inférieure à 0,05 (différence suffisamment importante pour être statistiquement significative).

Par conséquent, nous pouvons être sûrs de rejeter l'hypothèse nulle, et dire que les travailleurs « Exposés » ont des scores neurocognitifs différents (plus bas) que ceux de la population « Non exposé » sauf pour le score SF, pour lequel l'hypothèse nulle est acceptée (pas de différence significative entre les deux populations)

VII.10.2 – Corrélation entre la plombémie et les scores du questionnaire neurologique des travailleurs exposés

L'ampleur de la corrélation entre la plombémie et les scores du questionnaire neurologique de la population exposée, a été évaluée à l'aide du test de corrélation de rang de Spearman. Le tableau 76 rapporte les résultats obtenus

Tableau 76 : Corrélations entre la concentration de plomb sanguin et les scores du questionnaire neurologique, chez les travailleurs exposés

Score	Coefficient de corrélation de Spearman	p value
PS	-0,27*	0,001
IE	-0,3*	<0,001
SA	-0,20*	<0,01
DA	-0,10	>0,05
NVM	-0,04	>0,05
VM	-0,02	>0,05
PM	-0,05	>0,05
SF	-0,2*	<0,05

***corrélation significative au niveau 0,05**

Le tableau 76 montre qu'il y avait des corrélations négatives et, statistiquement significatives, entre la plombémie et les scores du questionnaire neurologique ; plus la plombémie augmentait, plus les scores diminuaient et ce, pour les fonctions neurocognitives suivantes : PS, IF, SA et SF.

CHAPITRE VIII : DISCUSSION

Cette étude, menée au niveau d'une usine de fabrication et recyclage de batteries acides au plomb, située dans l'est algérien, avait pour objectif d'évaluer les niveaux d'exposition professionnelle au plomb et aux autres métaux et métalloïdes, notamment le Chrome (Cr), le manganèse (Mn), le Nickel (Ni), le Cuivre (Cu), l'Arsenic (As), le Sélénium (Se), le Cadmium (Cd), l'Étain (Sn), l'Antimoine (Sb), le Baryum (Ba). Ces substances peuvent accompagner le plomb dans les émissions et les déchets produits au cours des différentes étapes des processus de fabrication et de recyclage des batteries.

Cent soixante dix (170) travailleurs exposés au plomb de l'usine de batteries ont accepté de se soumettre au prélèvement et nous fournir un échantillon de sang et d'urine. Pour les témoins, non professionnellement exposés au plomb, il s'agissait d'une population de 50 personnes.

Les travailleurs étaient âgés de 19 à 63 ans ($40 \pm 7,42$ ans). L'âge des témoins variait de 23 à 65 ans ($42,02 \pm 11,70$ ans). La population des travailleurs exposés comptait 6 femmes, soit 3,53% contre 4, soit 8,16%, pour les non exposés.

Concernant le niveau d'instruction de la population exposée : 5 sujets avaient un niveau d'instruction « Primaire », soit 2,94%, 61 (35,88%), « Moyen », 48 (28,23%), « Secondaire » et 30 (17,64%), « Universitaire ». Pour la population non exposée, les pourcentages étaient : 4,08, 44,9, 20,4, 30,6, respectivement, pour les 4 niveaux.

32,4% de travailleurs fumaient des cigarettes, ce qui pourrait constituer un risque supplémentaire d'exposition au Pb, alors que seuls 14,28 % des témoins étaient fumeurs. Seuls 2,35 % des travailleurs ont été identifiés comme des buveurs d'alcool, alors que tous les témoins déclaraient qu'ils ne l'étaient pas.

Les travailleurs de l'unité de fabrication représentaient la proportion la plus élevée de l'effectif des « exposés », avec 61,18% contre 38,82%, pour l'unité de recyclage. Pour les témoins, ils exerçaient différentes activités professionnelles : employés d'une entreprise publique, personnel de santé, personnes exerçant une fonction libérale, ne les exposant pas, directement, au plomb et aux métaux.

VIII.1- Evaluation de la poly exposition aux métaux par l'étude du profil métallique

Le plomb était l'élément le plus présent dans le sang des travailleurs (**521,24 µg/L**) en comparaison aux témoins (**23,08 µg/L**), ce qui confirme que l'exposition au plomb est, de loin, la plus importante au regard des autres éléments.

Les niveaux de plombémie des témoins étaient tous inférieurs aux valeurs de référence rapportées à une population non exposée : 85 µg/L chez l'homme et 60 µg/L chez la femme [313].

Généralement, toutes les études, évaluant l'exposition au plomb, en milieu professionnel, font ce même constat. Une méta-analyse de 43 études, portant sur la relation entre la plombémie et l'insuffisance rénale chez les adultes, a montré que dans l'ensemble, la plombémie moyenne du groupe exposé était plus élevée que celle du groupe non exposé [100]. Ono *et al.* (2021) étaient, également, parvenus au même résultat [314].

VIII.1.1- Cadmium

Le cadmium (Cd) est un métal très répandu dans la nature et présent sous forme d'impureté dans divers minéraux, notamment le zinc, le plomb et le cuivre. Le Cd est naturellement présent dans la croûte terrestre et dans l'eau des océans. L'abondance terrestre du Cd est en moyenne de 0,1 à 0,2 mg/kg. Les deux principales sources d'exposition au Cd de la population générale sont l'alimentation et le tabagisme. Sur le lieu de travail, les situations d'exposition principales consistent en l'inhalation de vapeurs ou fumées contenant le métal [315].

Les niveaux de cadmium que nous avons mesuré étaient significativement plus élevés dans le sang des travailleurs exposés par rapport aux témoins ($p < 0,01$). Par contre il n'y avait pas de corrélation significative entre la plombémie et la concentration sanguine des travailleurs exposés.

Les concentrations sanguines de cadmium des témoins correspondaient aux valeurs rapportées pour les populations générales non exposées. Quant aux travailleurs des batteries, la moyenne et la médiane ainsi que le 95^{ème} percentile étaient inférieurs aux valeurs biologiques d'interprétation ; cependant, 6 travailleurs (3,5%) présentaient des cadmiémies supérieures aux normes, avec un maximum de 7,8 µg/L soit pratiquement, 2 fois la valeur de référence (<3µg/L).

Nouioui *et al.* (2018) ont mené une étude similaire, dans une usine de batteries, en Tunisie. Les auteurs ont rapporté des niveaux de cadmium dans les cheveux des travailleurs, significativement, plus élevés que dans ceux des témoins ; toutefois, ces niveaux étaient faibles comparés à ceux retrouvés dans d'autres secteurs et correspondaient aux normes appliquées à une population non exposée [316].

Dans une étude dont l'objectif était d'évaluer l'exposition aux éléments métallique dans une installation de recyclage des piles/batteries en France, les auteurs ont rapporté que de nombreux éléments étaient détectables dans l'atmosphère des lieux de travail. Le Cd atmosphérique était le contaminant le plus préoccupant - avec des concentrations dépassant la VLEP française qui est de $4\mu\text{g}/\text{m}^3$. Aussi les auteurs ont noté que les valeurs les plus élevées de Cd urinaire (jusqu'à $27,6\ \mu\text{g}/\text{g}$ créatinine) étaient significativement plus élevées que la valeur biologique d'interprétation « VBI » française ($5\ \mu\text{g}/\text{g}$ créatinine) [317].

En Allemagne, les auteurs d'une étude sur l'exposition aux métaux, lors du recyclage des déchets électroniques, ont noté des concentrations urinaires de cadmium élevées (supérieures à la valeur limite de $0,8\ \mu\text{g}/\text{L}$). Ce constat pouvait, toutefois, être attribué au statut tabagique des participants ; les fumeurs ayant, généralement, une excrétion urinaire de cadmium plus élevée que les non-fumeurs [318]. Dans notre étude, 4 sur les 6 travailleurs, qui ont présenté des cadmiémies élevées, étaient non fumeurs. Par conséquent, les niveaux de cadmium peuvent refléter des antécédents environnementaux d'exposition.

Au Pakistan, des concentrations de cadmium sanguin, significativement, plus élevées ($373\ \mu\text{g}/\text{L}$), ont été relevées chez des sujets, professionnellement, exposés à la pollution automobile ou travaillant dans des ateliers de soudure près d'une autoroute nationale [315].

VIII.1.2- Manganèse

Le manganèse (Mn) est un élément naturel et un oligo-métal essentiel. Il est le 12^{ème} élément le plus abondant, à hauteur d'environ 0,1 %, dans la croûte terrestre. La population générale est exposée au Mn par l'ingestion d'aliments ou d'eau, l'inhalation de particules de poussière et par le biais des produits de consommation [319].

Le manganèse est impliqué dans le métabolisme des acides aminés, du cholestérol et des glucides, ainsi que dans la formation des os. Il participe, également, à la protection des cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Deux enzymes sont connues pour contenir du manganèse : la pyruvate carboxylase et la superoxyde dismutase. La carence en Mn est rare

; cependant, une absorption excessive, généralement, par inhalation, dans le cadre d'une exposition professionnelle, peut provoquer des troubles neurologiques permanents dont les symptômes recouvrent des tremblements, des difficultés à marcher et des spasmes des muscles faciaux [319].

Dans notre étude, nous avons observé une différence significative entre les niveaux de Mn sanguin des travailleurs exposés par rapport aux témoins ($p < 0,01$), avec des valeurs plus hautes chez les travailleurs. Le 95^{ème} percentile des deux populations était supérieur aux VBI de la population générale, alors que leur moyenne et médiane correspondaient aux normes. Il y avait, en outre, une corrélation significative entre les plombémies et les concentrations de Mn dans le sang des deux populations.

Nos résultats s'accordent avec ceux de l'étude française, précédemment, citée [317], puisque les concentrations atmosphériques rapportées dans les lieux de recyclage des batteries étaient, particulièrement, élevées pour le Cd et le Ni, et, dans une moindre mesure, pour le Mn ; toutefois, les médianes urinaires de ces éléments étaient du même ordre de grandeur que les VBI françaises et les valeurs rapportées pour les recycleurs de déchets électroniques.

Les auteurs de l'étude tunisienne n'ont observé aucune différence significative entre les niveaux de Mn des travailleurs par rapport aux témoins ($p = 0,094$). Pour les deux groupes de l'étude, les niveaux de Mn correspondaient aux plages normales rapportées pour les sujets, non professionnellement, exposés reflétant les antécédents environnementaux [316].

Des enfants, vivant à proximité d'une usine de batteries au plomb en Chine, ont présenté des niveaux sanguins élevés de Mn mais aussi de Pb, Cr, Ni, As, Sb. L'usine était la seule entreprise du site d'étude ; les métaux et métalloïdes retrouvés dans le sang des enfants, proviendraient, principalement, du processus de fabrication de l'usine de batteries et présenteraient de graves risques pour la santé des enfants de la région [6].

Dans notre étude, 45,9% des travailleurs de l'usine (soit 78 personnes) ont présenté des niveaux de Mn supérieurs aux valeurs d'interprétation de la population générale, contre 12% des témoins (6 personnes), de ce fait on pourrait attribuer l'augmentation des concentrations de Mn sanguin des travailleurs à leur activité professionnelle.

VIII.1.3- Chrome

Le chrome (Cr) est un métal, largement, répandu dans la croûte terrestre en tant que vingtième élément le plus abondant. Il existe, principalement, dans la nature sous des formes combinées avec une concentration globale dans la croûte de 125 mg/kg.

La forme trivalente du Cr (III) joue un rôle dans le métabolisme du glucose, des graisses et des protéines en potentialisant l'action de l'insuline. Bien que le Cr (III) soit considéré comme un nutriment essentiel, l'exposition à des niveaux élevés par inhalation, ingestion ou contact cutané, peut avoir des effets néfastes sur la santé.

Le CIRC a classé les composés de Cr (VI) dans le groupe 1 de cancérogènes pour l'homme, tandis que le Cr métallique et les composés de Cr (III) sont classés dans le groupe 3 des agents inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'Homme [315].

Dans notre population exposée, la moyenne, la médiane, la valeur maximale et le 95^{ème} percentile étaient supérieurs aux valeurs d'interprétation rapportées pour la population générale ; pour les témoins, seule la valeur maximale et le 95^{ème} percentile l'étaient. Le test de comparaison des moyennes a montré l'existence d'une différence, statistiquement, significative entre les moyennes des deux populations avec une valeur plus élevée, chez la population exposée. L'étude de corrélation n'a montré aucune relation entre la plombémie et la concentration du chrome sanguin, chez des travailleurs comme chez les témoins.

A l'inverse, Nouioui *et al.* (2018) n'ont pas relevé de différence significative entre les taux de Cr des travailleurs d'une usine de batteries acides au plomb et ceux des témoins, non professionnellement, exposés [313].

Dans l'étude chinoise, précédemment, citée, les niveaux de Cr sanguin des enfants, vivant à proximité de l'usine de batteries acide au plomb, étaient élevés et supérieurs aux normes, ce qui a été, directement, relié, par les auteurs, aux émissions de l'usine et à la contamination de l'air, du sol et des aliments [6].

91 travailleurs de notre étude (soit 53,5%) présentaient des taux de Cr sanguin supérieurs à la normale, tandis que seuls 12 témoins (soit 24%) affichaient des valeurs supérieures aux normes. La valeur maximale du Cr sanguin du groupe des travailleurs était de **20,33 µg/L**, alors qu'elle était de **10,98 µg/L**, dans le groupe des témoins. Cette différence de niveaux est, très probablement, liée à une exposition au Cr plus importante chez la population des travailleurs, en rapport avec leur environnement de travail contaminé.

VIII.1.4- Arsenic

L'arsenic est un élément ubiquitaire, la contamination de l'air, de l'eau et du sol, par l'arsenic, peut se faire à partir de sources naturelles comme les éruptions volcaniques ou anthropiques comme l'exploitation minière, la fusion de métaux non ferreux et la combustion de combustibles fossiles. L'arsenic est un élément toxique et reste un problème important pour la santé humaine car l'arsenic et ses composés (inorganiques) sont cancérigènes pour l'Homme (groupe 1 du CIRC). Les aliments et l'eau contaminés sont considérés comme la principale voie d'exposition de la population générale [315].

Chez nos témoins, la moyenne, la médiane et la valeur maximale d'arsenic sanguin étaient inférieures à la valeur normale de la population générale.

Par contre, pour la population exposée, bien que la moyenne et la médiane fussent dans les normes, le maximum et le 95^{ème} percentile étaient supérieurs à la valeur normale. 9 travailleurs (soit 5,3%) présentaient des niveaux élevés, voire très élevés. Le niveau maximum d'As sanguin fut mesuré, chez un ouvrier de l'atelier « enveloppeuse », avec 56,62 µg/L soit 10 fois la valeur normale. Les autres ateliers, où nous avons mesuré des niveaux élevés d'As, étaient ceux de l'« ébarbage », « soudure », « lingotage » (où les opérateurs ajoutent les autres éléments métalliques, dont l'arsenic, au plomb en fusion), et « poste polyvalent ».

Tous les travailleurs, présentant des niveaux d'As sanguin élevés, affichaient des plombémies > 400 µg/L, renforçant la probabilité que ces contaminations à l'As soient liées aux activités professionnelles des ouvriers.

Cette tendance est décrite dans une étude, menée, au Nigéria, dans une usine de fabrication de batteries au plomb, où les travailleurs présentaient des concentrations d'As sanguin, significativement, plus élevées que chez les témoins [320].

Le même constat est rapporté, dans une étude tunisienne, dans le même type d'usine ; le taux d'As capillaire, chez les travailleurs étaient, significativement, plus élevés que chez les témoins [316].

Des données de la littérature soutiennent cette hypothèse d'exposition professionnelle à l'As. Dans une étude américaine, des niveaux élevés de plomb et d'arsenic ont été relevés dans l'air et le sol, à proximité d'installations de recyclage des batteries. Situées dans le comté urbain de Los Angeles, en Californie, ces installations, qui traitaient, environ 11 millions de batteries, par an, ont fonctionné, pendant des décennies, sans contrôle environnemental approprié. Une

évaluation des risques sanitaires, réalisée en 2013, par le South Coast Air Quality Management District, un organisme de réglementation, a conclu que 250 000 habitants étaient exposés à un risque sanitaire chronique en raison de l'exposition au plomb et à l'As émis par la fonderie. En Mars 2015, la fonderie de batteries a, définitivement, cessé toute activité, dans le cadre d'un règlement judiciaire pour violation de la législation sur les déchets dangereux [321].

VIII.1.5- Nickel

Le nickel (Ni) est un élément métallique présent chez les animaux, les plantes et dans le sol. Les sources alimentaires (nourriture/eau) sont considérées, pour les non-fumeurs, comme la principale voie d'exposition, dans la population générale. Selon l'évaluation du Centre International de Recherche sur le Cancer, les composés de Ni sont cancérigènes pour l'Homme (groupe 1). Les mélanges de Ni métal et ses composés provoquent des cancers du poumon, de la cavité nasale et des sinus paranasaux [315].

Dans notre travail, le niveau médian du Ni sanguin était, significativement, plus élevé chez les travailleurs que chez les témoins. Les travailleurs de l'unité de fabrication affichaient des taux de Ni sanguins supérieurs à ceux du recyclage. 157 travailleurs (soit 92,4%) présentaient des concentrations sanguines de Ni supérieures aux normes d'interprétation, contre 17 témoins (34%).

Une étude semblable, menée, au Nigéria, dans le même type d'usine, a conclu au même résultat ; les taux sanguins de Ni, chez les travailleurs, représentaient, en moyenne, dix fois celui du groupe témoin [320].

En Tunisie, l'analyse du Ni capillaire a révélé une différence significative entre les témoins et les travailleurs, en faveur de ces derniers ($p = 0,001$). Cette différence est à relier, selon les auteurs, à un déséquilibre de la charge en Ni, dû à l'exposition chronique au Pb, attendu que ce dernier est connu pour perturber le métabolisme cellulaire et entraîner une carence en éléments essentiels [316].

En Inde Mehra et Thakur (2010), ont, également, rapporté des taux de Ni capillaire plus élevés, chez les travailleurs d'une unité de batteries au plomb, par rapport aux témoins [322].

VIII.1.6- Sélénium

Le sélénium (Se) est un oligo-élément essentiel apporté par l'alimentation. Toutefois, une exposition excessive au Se peut avoir des effets néfastes. Des études ont montré qu'un apport

accru en sélénium pouvait avoir des effets défavorables sur le système endocrinien, en particulier, sur la thyroïde et pouvait, notamment, augmenter le risque de mélanome, de cancer de la peau, sans mélanome, de cancers lymphoïdes, de cancer de la prostate, d'hypertension et de sclérose latérale amyotrophique [323].

Les résultats d'études observationnelles et d'études complémentaires indiquent que même une augmentation modérée du Se plasmatique peut être associée à un risque accru de diabète sucré de type 2. Une revue systématique et une méta-analyse récentes ont montré une relation directe entre l'exposition au sélénium et le risque de diabète, avec une tendance claire et, approximativement, linéaire, chez les sujets présentant des niveaux de sélénium plasmatique ou sérique plus élevés [324].

Dans notre étude, les travailleurs exposés ont présenté des taux de Se sanguin, significativement, plus élevés que ceux des témoins. La moyenne, médiane et le 95^{ème} percentile des concentrations de Se sanguin des travailleurs étaient supérieurs aux normes ; 149 travailleurs (soit 87,6%) présentaient des taux de Se supérieurs aux valeurs de référence (89 - 234 µg/L) contre 23 témoins.

Ces taux élevés sont, directement, liés à l'exposition professionnelle. En effet, lors de l'affinage (recyclage), il est ajouté, au plomb en fusion, du sélénium, ce qui expose les travailleurs à l'inhalation de fortes concentrations de Se.

La médiane du Se sanguin, relevée dans l'unité d'affinage, était de 301,2 µg/L contre 284,4 µg/L, pour l'unité de fabrication. L'analyse de corrélation nous a permis de confirmer ce constat, puisque nous avons trouvé une corrélation positive et significative entre la plombémie et les concentrations sanguines de Se, chez les travailleurs ($p=0,014$).

L'exposition au Se dans les installations des batteries au plomb, a été rapporté par d'autres études, comme celle réalisée, en Chine, à proximité d'une usine de batteries au plomb. Les valeurs moyennes des éléments métalliques (dont le Se), retrouvées dans l'air et le sol, autour de l'usine, étaient élevées [6]. Nouioui *et al.* (2018) ont retrouvé, dans les cheveux de travailleurs exposés au plomb, des taux de sélénium supérieurs à ceux mesurés chez les témoins [316].

VIII.1.7- Antimoine

L'antimoine (Sb) est un élément non essentiel et toxique pour l'homme. L'ingestion d'antimoine peut causer des dommages au système respiratoire, au foie et à la peau [325].

Dans notre étude, les concentrations d'antimoine sanguin des témoins étaient, significativement plus élevées que chez les travailleurs ($p < 0,01$). L'interprétation de ce résultat reste problématique et on ne peut écarter une contamination des échantillons, lors du prélèvement (tubes, seringues).

Pour le prélèvement sanguin, nous avons utilisé des tubes K2 EDTA BD Vacutainer en PET pour détermination des éléments traces (Référence fabricant : 368381). Bien que ces tubes soient dédiés à l'analyse des oligoéléments et des éléments traces, il a été rapporté des contaminations, par certains éléments dont l'antimoine [326].

Dans un rapport - sur le choix des tubes de prélèvement pour le dosage des oligo-éléments et des éléments traces - publié par le centre de toxicologie de l'Institut de Santé publique Québec (INSPQ), les auteurs ont comparé les tubes à bouchon bleu royal K2 EDTA BD #368381 (que nous avons utilisés) et les tubes à bouchon bleu royal héparine de sodium Greiner Bio-One #GRE456275RK aux tubes contrôles Falcon Sarstedt EDTA #62.548.101. Les concentrations sanguines mesurées de cobalt (Co), cuivre (Cu), iode (I), manganèse (Mn), nickel (Ni), plomb (Pb), antimoine (Sb), sélénium (Se) et zinc (Zn) dans les tubes avec anticoagulant de BD #368381 et Greiner #GRE456275RK étaient, légèrement, plus élevées que celles mesurées dans les tubes contrôles Falcon Sarstedt. Toutefois pour l'antimoine, sa présence dans les tubes de BD et Greiner, avec ou sans anticoagulant, demeurait problématique.

Le CTQ « Centre de Toxicologie du Québec » recommande le tube S-monovette® EDTA-K3 (No 01.1605.100), pour le dosage du Sb [327]. Cette même recommandation a été formulée par Goullé *et al.* (2008), qui ont affirmé que les prélèvements, sur tube en polyéthylène téréphtalate (PET) K2 EDTA BD diagnostics, pour éléments traces, devaient être exclus pour la détermination de l'antimoine. Selon ces auteurs, l'apport de polluants métalliques proviendrait du matériau et/ou du procédé de fabrication du contenant ainsi que des impuretés de l'anticoagulant [328].

L'aiguille de prélèvement peut être, également, une source de contamination. Une étude sur des volontaires sains, visant à évaluer la contamination d'échantillons sanguins, par des éléments traces, avait conclu, qu'une contamination sporadique, due aux aiguilles de ponction veineuse, en acier inoxydable, pouvait se produire. Les auteurs ont recommandé de vérifier les concentrations élevées inattendues en prélevant un deuxième échantillon, à l'aide d'une canule en plastique [329].

VIII.1.8- Etain

La concentration moyenne de l'étain Sn sanguin, chez les travailleurs, était supérieure à celle des témoins, de même que la concentration maximale et le 95^{ème} percentile, avec, respectivement, 29,40 µg/L et 8,67 µg/L pour les travailleurs et 5,7 µg/L et 5,3 µg/L, pour les témoins ; toutefois, le test de comparaison des rangs moyens n'était pas significatif.

N'était pas significatif, non plus, le test de corrélation entre la plombémie et la concentration de l'étain sanguin.

En revanche, il existait une différence, statistiquement, significative entre les moyennes sanguines d'étain des travailleurs de l'unité recyclage et celles des sujets de l'unité fabrication, ces derniers, présentant des niveaux d'étain plus élevés.

Trente-huit (38) travailleurs (22,4%) affichaient des concentrations d'étain sanguin supérieures aux valeurs de référence de la population générale.

L'étude tunisienne a rapporté des taux moyens d'étain capillaire, significativement, plus faibles, chez les travailleurs que chez les témoins, non professionnellement, exposés. Cependant, certains sujets présentaient des concentrations de Sn, relativement, élevées dépassant les intervalles de référence [316].

Les niveaux élevés d'étain, que nous avons retrouvé, aussi bien pour les travailleurs que pour les témoins, mais, surtout, pour les travailleurs, nécessitent des investigations complémentaires afin de mettre en évidence l'origine de l'exposition (habitudes, alimentation, etc.).

VIII.1.9- Cuivre et Baryum

Le taux moyen de cuivre sanguin était, significativement, plus élevé, chez les travailleurs comparés aux témoins, avec une corrélation positive et significative entre la plombémie et la cuprémie pour les deux populations. Dans l'étude d' Okpogba *et al.* (2020), le cuivre sanguin était, significativement, plus bas, chez les travailleurs que chez les témoins [320].

Tous les résultats du Cu sanguin, que nous avons obtenus, étaient dans la plage normale (pour les deux populations), à l'exception d'un seul sujet qui présentait une cuprémie supérieure à la norme. Il s'agissait d'une femme occupant un poste, à la direction de l'unité de recyclage et dont la plombémie était < 300µg/L. Il est, de ce fait, nécessaire de pousser les investigations pour déterminer la source d'exposition au cuivre, chez cette personne, attendu que la thèse d'une exposition professionnelle semble peu probable.

Les moyennes, médianes et 95^{ème} percentiles de baryum, des travailleurs et comme des témoins, correspondaient aux valeurs biologiques d'interprétation de la population générale. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux médians de baryum sanguin, entre les deux populations, ni de corrélation entre la plombémie et le baryum sanguin. Seuls 3 travailleurs et un témoin ont présenté des concentrations de baryum supérieures à la norme, ce qui pourrait être lié à des antécédents d'exposition environnementale.

VIII.1.10- Résumé du profil métallique

L'analyse du profil métallique des travailleurs et des témoins, nous a permis de relever certains points :

- Les effluents de l'usine ont un impact sur les travailleurs, ce qui a conduit à des niveaux sanguins élevés de certains métaux/métalloïdes.
- Sur les 11 métaux étudiés, 6 éléments montraient des taux, significativement, plus élevés chez les travailleurs, par rapport au groupe témoin, il s'agissait du **Pb, Cr, Mn Ni, Se, Cd**.
- Même si les taux **d'arsenic** n'étaient pas, significativement, plus élevés chez les travailleurs, les valeurs affichaient une tendance à la hausse.
- Il convient d'apporter une attention toute particulière, en plus du plomb, à certains éléments préoccupants même s'ils sont retrouvés, à des niveaux faibles (**As, Cr, Ni : cancérigènes**)
- Les valeurs du 95^{ème} percentile étaient, parfois, très élevées, par rapport aux valeurs médianes. En sus des conditions d'exposition professionnelle, de nombreux facteurs pourraient affecter ces concentrations : alimentation, médicaments, environnement, ainsi que la variabilité interindividuelle. En outre, pour les oligo-éléments, la large gamme de concentrations mesurées, au sein des populations, peut résulter du contexte environnemental et personnel de chaque participant et de la variabilité interne [326].

VIII.2- Impact de l'exposition au plomb sur la santé des travailleurs

Le 2^{ème} objectif de cette thèse était d'évaluer l'impact de l'exposition professionnelle au plomb sur la santé des travailleurs, notamment sur le plan clinique, hématologique, neurologique, rénale, et cardiovasculaire.

VIII.2.1- Plombémie des travailleurs exposés

Nous avons interprété la plombémie des travailleurs par rapport à la valeur seuil fixée à 400 µg/L (selon le code du travail français). La plombémie moyenne des travailleurs était de **521,24 µg/L** avec une médiane égale à 540,5 µg/L. 123 travailleurs, soit 72,78%, avaient des plombémies supérieures à la valeur limite. Ce pourcentage passe à 89,41% (152 travailleurs) si on considère l'indice biologique d'exposition de l'ACGIH qui fixe la plombémie seuil à 200 µg/L [330]. La médiane et la moyenne géométrique de la plombémie étaient, également supérieures aux valeurs limites, reflétant l'ampleur de l'imprégnation au Pb, sur le lieu de travail.

Les niveaux de plomb sanguin retrouvés dans notre étude, ont été comparés aux données rapportées dans la littérature, pour une exposition professionnelle similaire. Les résultats sont résumés dans le tableau 77.

Tableau 77 : Niveaux de plomb dans le sang rapportés dans la littérature

Auteurs	Pays	Secteur d'activité	n	Plombémie (µg/L)	
				Moyenne ± ET (médiane)	Intervalle
Kianoush et al., 2013 [331]	Iran	Industrie de batteries de voitures	112	398.9 ± 177.4	109 - 894
Akhtar Ahmad et al., 2014 [332]	Bangladesh	Industries des batteries au plomb	118	652.5 ± 266.6	
Taheri et al., 2012 [333]	Iran	Usine de batteries au plomb	142	75.9 ± 27.5	26.0-161.0
Raafat et al., 2012 [334]	Egypte	Industries des batteries	57	645 + 54.7	

Nouioui et al.,2019 [335]	Tunisie	Industries des batteries	52	752.6 ± 271.3 (704.0)	332–2080
Himani et al.,2020 [336]	Inde	Usine de batteries	100	395.0 ± 319.0	
Fenga et al.,2006 [337]	Italie	Usine de stockage de batteries au plomb usagées	50	423.3 ± 151.6	
Bagci et al.,2004 [338]	Turquie	Industries des batteries	62	368.3 ± 81	
Basit et al.,2015 [339]	Pakistan	Usine de batteries acides au plomb	40	691.7 ± 376.8	250- 1480
Were et al.,2014 [340]	Kenya	Fabrication de batteries	40	470 ± 76	340–690
		Recyclage de batteries	41	501 ± 96	32.0–71.0
Ogbenna et al., 2017 [341]	Nigeria	Réparation de batteries	66	(207.5)	182.8–240.8
Patil et al.,2007 [342]	Inde	Fabrication de batteries	30	536.3 ± 169.8	258-785
Ghanwat et al., 2016 [343]	Inde	Fabrication de batteries	43	599.3 ± 95.7	

La plombémie moyenne de notre population de travailleurs était comparable à celle retrouvée dans d'autres études menées dans différents pays, notamment, celle de Were *et al.* (2014), au Kenya, Patil *et al.* (2007) & Ghanwat *et al.* (2016), en Inde.

Des niveaux de plombémie supérieurs à ceux que nous avons obtenus, ont été rapportés par d'autres auteurs, notamment, par Akhtar Ahmad *et al.* , au Bengladesh (2014), Basit *et al.* au Pakistan (2015), Raafat *et al.* en Egypte (2012), Nouioui *et al.* en Tunisie (2019). Cependant,

des plombémies inférieures aux nôtres ont été rapportées par Ogbenna *et al.* (2017, au Nigeria), Fenga *et al.* (2006, en Italie), Taheri *et al.* (2012, en Iran).

Selon plusieurs auteurs, les plombémies des travailleurs, relevées dans les pays en développement, étaient plus élevées que celles des pays développés, comme rapporté par la revue systématique de Gottesfeld & Pokhrel (2011) [344]. L'examen des études, publiées sur la fabrication et le recyclage des batteries au plomb dans les pays en développement, indique que les expositions sont, considérablement, plus élevées que dans des installations comparables aux États-Unis ou au Royaume-Uni. Les concentrations de plomb dans l'air, rapportées dans les usines de fabrication et de recyclage de batteries au plomb, dans les pays en développement, étaient, environ, 7 fois plus élevées que celles observées, aux États-Unis.

Une revue systématique et méta-analyse plus récente, portant sur la plombémie des ouvriers d'usines de batteries dans les pays à revenu faible et intermédiaire [345], a fait le même constat, avec une plombémie moyenne de 379,96 µg/L, chez les travailleurs exposés, dans ces pays. L'Algérie n'échappe pas à ce constat, avec une plombémie moyenne, chez nos travailleurs exposés, de **521,24 µg/L** ; ce qui nous situe bien au-dessus des valeurs seuil fixées par les pays développés, notamment, les USA (IBE de l'ACGIH = 200 µg/L), l'Allemagne (BAT = 300 µg/L) ou le Québec (IBE de l'IRSST = 300 µg/L) [346].

VIII.2.1.1- Plombémie et valeurs limites

72,78% des travailleurs exposés présentaient des plombémies >400 µg/L avec, dans 4,73 % des cas, des valeurs > 800 µg/L. Nos résultats contrastent, nettement, avec ceux d'une étude similaire [347], qui a rapporté que, seulement, 16,7 % des travailleurs avaient des plombémies >400 µg/L ; parmi ceux-là, 0,7% des sujets avaient des plombémies >600 µg/L.

Les résultats de l'étude de Ahmad *et al.* (2014), sont comparables aux nôtres. Les auteurs ont constaté que 84 % des travailleurs de la fabrication de batteries au plomb, au **Bangladesh**, présentaient des plombémies > 400 µg/L, ce qui a été attribué par les auteurs à un environnement de travail médiocre, à une utilisation inadéquate des équipements de protection individuelle (EPI) et à de longues journées de travail [332].

En **Tunisie**, l'étude de Nouioui *et al.* (2019), a rapporté des niveaux de plombémie supérieurs aux nôtres, avec des plombémies > 400µg/L, pour tous les travailleurs à l'exception d'un seul. 63,5 % des travailleurs présentaient des niveaux de plomb sanguin > 600 µg/L (niveau fixé par

OSHA, pour une suspension médicale). Un total de 10,2 % des travailleurs de cette étude, ont présenté une intoxication aiguë au Pb avec des niveaux dépassant 1000 µg/L [335].

Dans notre étude, les travailleurs de l'unité de recyclage présentaient des plombémies plus élevées que celles de l'unité de fabrication ($561,33 \pm 235,46$ vs $495,41 \pm 176,23$, $p=0,026$).

Au Kenya, une étude, comparable à la nôtre, rapporte des niveaux de plomb sanguin similaires, avec 501 ± 96 µg/L, dans les installations de recyclage et 470 ± 76 µg/L, dans celles de la fabrication. Les auteurs ont, également, relevé les niveaux de plomb atmosphérique : $183,2 \pm 53,6$ µg/m³, dans les installations de recyclage et $133,5 \pm 39,6$ µg/m³ dans celles de la fabrication, ainsi qu'une corrélation positive et significative entre les concentrations de Pb dans l'air et dans le sang [348].

Cette différence significative des niveaux de plombémie entre la fabrication et le recyclage de batteries, a, également, été rapporté par la revue de Gottesfeld & Pokhrel qui ont décrit des plombémies moyennes à 470 µg/L, dans les installations de fabrication et 640 µg/L, dans celles du recyclage, avec des concentrations de plomb dans l'air, environ, 7 fois plus élevées que la valeur des limites d'exposition autorisées [344].

VIII.2.1.2- Etude de la plombémie selon les postes de l'unité « fabrication »

La fabrication des batteries au plomb comprend plusieurs opérations, souvent, génératrices de particules et de poussières métalliques. L'US EPA « United States Environmental Protection Agency », a signalé, qu'au cours du processus de fabrication des batteries acides au plomb, la plus importante émission de plomb a été observée dans les ateliers d'empâttement, suivi par la coulée sur grille, le broyage d'oxyde, l'empilage, le brûlage et l'assemblage des plaques [349].

De nombreuses études montrent des niveaux de contamination variables, selon le poste de travail. C'est le cas de l'étude de Kalahasthi & Barman (2018), les auteurs ont rapporté un pourcentage plus élevé de plombémies > 300 µg/L, chez les travailleurs chargés du découpage des plaques (ébarbage), suivis par ceux chargés de l'empâttement, du broyage et de l'assemblage [347].

Dans une usine de fabrication de batteries au plomb, en Inde, Ravichandran *et al.* (2005), ont rapporté des plombémies plus élevées (> 300 µg/L), chez les travailleurs du polissage des plaques, suivis par ceux du découpage, de l'empâttement, de l'assemblage, du broyeur d'oxyde et du moulage. Ils ont, également, signalé des concentrations moyennes de Pb dans l'air de 1444,

430, 277, 77, 63 et de 11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivement, dans les zones de polissage, de découpage, d'empatement, d'assemblage, de broyeur d'oxyde et de moulage des plaques [350].

Dans notre étude, nous avons également, observé une différence, statistiquement, significative de la plombémie en fonction du poste de travail. En effet, le test de comparaison de la plombémie entre les ateliers de l'unité de fabrication était significatif ; les employés de l'atelier « ébarbage » présentaient les taux les plus élevés, avec une plombémie moyenne de **648,4 $\mu\text{g}/\text{L}$** et une médiane de **687,7 $\mu\text{g}/\text{L}$** . Les plombémies moyennes diminuaient, ensuite, dans l'ordre suivant : l'empatement, l'enveloppeuse, la formation des plaques, le COS (assemblage, montage et soudure des plaques), la chaîne PP (soudure des bornes des batteries), la fonderie, le magasin, le service de maintenance et l'administration.

Les concentrations que nous avons retrouvées sont, toutefois, supérieures à celle, rapportées par Kalahasthi *et al.* (2012) qui ont signalé les plombémies les plus élevées, dans les ateliers d'empatement, avec une moyenne de 360 $\mu\text{g}/\text{L}$, et les concentrations les plus faibles, dans l'atelier de formation des plaques, avec une moyenne de 160 $\mu\text{g}/\text{L}$ [351]. Dans notre cas, la plombémie moyenne, relative à l'empatement était de **641,9 $\mu\text{g}/\text{L}$** et **566,2 $\mu\text{g}/\text{L}$** à la formation.

Pour tenter d'expliquer les plombémies élevées, retrouvées chez les travailleurs de l'unité de fabrication, il faut examiner les conditions de travail de ces derniers.

Dans l'atelier d'ébarbage, où on avait noté la moyenne de plombémie la plus élevée, se fait la découpe des grilles de plomb par des machines qui génèrent de la poussière et de la poudre de plomb. Chaque poste de découpe est équipé d'un extracteur muni de deux filtres placés avant et après la découpe des grilles. Les filtres censés être changés, deux fois par an (ils ne le sont pas toujours), sont reliés à une station de filtration qui collecte toutes la poudre générée.

Nous avons relevé l'absence de système d'extraction et d'aspiration des poussières dans la salle, l'atmosphère ambiante de l'atelier est chargée de poussière. 62,5% des travailleurs de l'atelier ont déclaré travailler dans une atmosphère mal aérée, les mêmes sujets ont déclaré ne pas porter de masque, pendant le travail. 50% d'entre eux, ont déclaré fumer et 100% ont déclaré boire et manger sur les lieux de travail.

Cette forte contamination atmosphérique, avec le non-respect des règles de prévention aboutissent à ce que les plombémies de cet atelier soient les plus élevées. Un constat similaire a été fait pour les autres ateliers de l'unité de fabrication, concernant l'absence de système d'aspiration des poussières atmosphériques, le masque non porté par la plupart des travailleurs

(seulement 34,6% des travailleurs de la fabrication ont déclaré porter un masque, pendant le travail) et le non-respect des règles d'hygiène (56,8% ont déclaré boire et 44,4% ont déclaré manger sur les lieux de travail).

VIII.2.1.3- Etude de la plombémie selon les postes de l'unité « recyclage »

Les principales voies d'exposition au plomb, découlant du recyclage, sont dues à des émissions dans l'environnement du travailleur. La quantité moyenne de plomb contenue dans les batteries pour automobiles, varie de 2 à 13 kg [7]. Le recyclage de ces batteries au plomb peut entraîner une importante exposition professionnelle.

L'unité de recyclage des batteries de l'usine, objet de cette étude, a pour principale mission de récupérer et affiner le Pb des batteries usagées. Dans le cadre de ce procédé, les batteries sont vidées, puis fragmentées et broyées. Les éléments en plomb sont envoyés dans un four. Le Pb fondu est transmis à la section de raffinage. Les travailleurs de cette section ajoutent des produits chimiques dont, notamment, l'arsenic, le sélénium, l'étain, l'antimoine, et le nitrate. Le Pb fondu et raffiné est, ensuite, versé dans des moules et coulé en lingots de Pb. Les opérations de four et de raffinage sont effectuées dans la même zone. Les employés de l'administration de cette installation travaillent dans un espace, physiquement, séparé des zones de traitement.

Notre étude a révélé de fortes concentrations de plomb dans le sang des travailleurs de cette installation, avec la moyenne et la médiane les plus élevées, pour l'atelier de « lingotage » qui correspond à l'affinage du plomb fondu (**753,83 µg/L** et **714,65 µg/L**) suivi, dans un ordre décroissant, par le four, le broyeur, la maintenance, les polyvalents, la station de neutralisation des acides, le stock, et l'administration.

Les plombémies que nous rapportons sont comparables à celles données par Were *et al.* (2012), au Kenya [348]. Ils ont rapporté une concentration moyenne de Pb dans l'air, de $447 \pm 154 \mu\text{g}/\text{m}^3$, dans la section four, $430 \pm 101 \mu\text{g}/\text{m}^3$, dans la coulée, $420 \pm 127 \mu\text{g}/\text{m}^3$, dans le cassage de batteries, $405 \pm 137 \mu\text{g}/\text{m}^3$, dans le raffinage, $123 \pm 35,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$, dans la cantine et $59,2 \pm 22,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$, dans la zone des bureaux. Il y avait peu de variation dans le niveau moyen de plomb sanguin entre les travailleurs des différentes zones de production. Dans les sections du four, de l'affinage et du moulage, la plombémie moyenne était de $622 \pm 127 \mu\text{g}/\text{L}$ (430-790), quand elle était de $434 \pm 66 \mu\text{g}/\text{L}$, chez les employés de bureau.

Nos résultats donnaient une plombémie moyenne de $651 \pm 221,4 \mu\text{g/L}$ (le maximum était de $1027 \mu\text{g/L}$) dans les ateliers de recyclage des batteries et de $320,6 \pm 184,4 \mu\text{g/L}$ chez les employés de bureau (administration). A l'exclusion de l'administration, il n'y avait pas de différence entre les plombémies relevées dans les ateliers du recyclage, le test de comparaison des rangs était non significatif ($p=0,34$). Par contre, il y'a une différence significative entre le personnel de l'administration et le reste du personnel, ceci s'explique par l'organisation du travail de recyclage qui se fait dans un seul espace ouvert sans séparation physique entre les différents ateliers et sans aucun système de traitement d'air.

Un certain nombre de défaillances ont été relevées au niveau des installations de recyclage et qui semblent être à l'origine de ces taux de contamination élevés. Il s'agit, surtout, de l'absence totale de tout système d'épuration de l'atmosphère de travail, au niveau des ateliers. Nous avons constaté que le système de filtration d'air était non opérationnel, depuis un certain temps, que les systèmes de ventilation étaient défaillants ainsi que l'absence de filtres, au niveau des machines. A cela viennent s'ajouter une mauvaise utilisation des équipements de protection individuelle (EPI) et le non-respect des règles d'hygiène.

Concernant les EPI, 25% de l'effectif du recyclage (12 sur 48 sujets) ont déclaré porter un masque à cartouche sur le nez, 62,5 % (30) ont déclaré travailler avec des gants et, seulement, une personne (2,1%) a déclaré porter des lunettes de protection. Cette dernière personne compte parmi les 3 sujets qui travaillent dans la neutralisation des acides des batteries.

Au niveau de l'atelier « lingotage », tous les travailleurs ont déclaré travailler dans un local mal ventilé, 66,7% (4 sur 6) ont déclaré fumer, boire et manger sur les lieux de travail. Les proportions ne diffèrent pas, tellement, au niveau des autres ateliers, avec 100% de l'effectif des ateliers « four » et « broyeur » qui ont estimé travailler dans des locaux mal ventilés. Les 6 ouvriers du four ont déclaré boire sur les lieux de travail et cinq d'entre eux ont déclaré fumer et manger sur les lieux de travail. Pour l'atelier de broyage, sur les 5 travailleurs, quatre ont déclaré boire et deux, ont déclaré fumer et manger sur les lieux de travail.

Un autre constat alarmant que nous avons fait, au niveau de cette unité, est celui de l'absence des points d'eau courante, dans les locaux, avec impossibilité, pour les travailleurs de se laver les mains, pendant le travail ou de se nettoyer, immédiatement, en cas d'accident par projection.

L'étude de Were *et al.* (2012), citée plus haut, a rapporté, pratiquement, les mêmes défaillances dans les conditions de travail (systèmes de ventilation non performants) avec des mesures

d'hygiène personnelle inadéquates (absence de protection respiratoire et non-utilisation des installations de lavage) [348].

VIII.2.1.4- Facteurs de variation de la plombémie

En répartissant les travailleurs de l'usine sur la base des catégories d'âge, on a observé des plombémies plus élevées, chez les personnes les plus âgées, avec des **moyennes** (médianes) égales à **561,8 ± 178,6 µg/L** (548,1 µg/L), **552,1 ± 186,6 µg/L** (559 µg/L), **407,9 ± 226,8 µg/L** (494,3 µg/L), respectivement, pour les tranches d'âge de 50-65 ans, de 35-50 ans et de 20-35 ans. De plus, l'analyse de corrélation a montré une corrélation positive et, statistiquement, significative entre la plombémie et l'âge des travailleurs. Les plombémies individuelles, les plus élevées, ont été relevées dans la tranche des 35-50 ans, il s'agissait de deux ouvriers qui présentaient des plombémies égales à 1002,3 et 1027 µg/L.

Cependant, les niveaux de plombémie ne variaient pas, de manière significative, selon le nombre d'année de travail dans l'usine et dans le poste actuel, de même qu'il n'existe pas de corrélation entre la plombémie et le nombre d'année de travail ($p=0,4$). Notre constat rejoint celui d'autres études qui ont noté l'absence de corrélation entre l'ancienneté dans le travail et la plombémie [335, 349].

Toutefois, ce résultat est différent de celui obtenu par Himani *et al.* (2020) qui ont, certes, décrit une corrélation positive et significative entre la plombémie et l'âge, mais ils ont, également, rapporté cette corrélation entre la plombémie et l'ancienneté [336].

Dans une autre étude, les auteurs ont rapporté que la plombémie médiane ne commençait à augmenter, de manière significative, qu'après, environ, 30 ans d'exposition ; les sujets, ayant ≥ 30 ans d'exposition, présentaient une médiane, statistiquement, plus élevée (395,4 µg/L) que celle des travailleurs, ayant < 30 ans d'exposition (298,4 µg/L) [341].

Dans notre étude, le niveau d'instruction évoluait à l'inverse de la plombémie. La plombémie était plus basse chez les travailleurs au niveau académique élevé. Chez les universitaires, la plombémie moyenne était de 337 µg/L (médiane = 271,4 µg/L), elle monte à 732,1 µg/L (médiane = 692,6 µg/L), chez les ouvriers ayant le niveau « primaire ». Ceci est, principalement, dû à la nature du travail ; en effet, les travailleurs de niveau universitaire occupaient des postes administratifs ou de responsabilité, ce qui réduisait leur exposition au plomb. Cependant, la plombémie maximale, retrouvée chez les universitaires, était de 707,6 µg/L, concentration très haute, par rapport au reste du groupe. Il s'agissait, en fait, d'un

travailleur occupant le poste de chef de production, dans l'unité de recyclage, depuis 14 ans et qui a déclaré passer beaucoup de temps, dans les ateliers, sans porter d'équipements de protection individuelle adéquats (gants, combinaison et masque à cartouche).

D'autres auteurs ont observé le même résultat. Kianoush *et al.* (2013) ont noté que ce constat était cohérent avec les rapports d'autres pays en développement et que l'amélioration de l'éducation et du statut socio-économique jouait un rôle clé dans la prévention du saturnisme [349, 351].

S'agissant du tabagisme, la cigarette renferme près de 2,4 mg/g de plomb, dont 5% sont inhalés. [338] Il est impératif, pour les travailleurs du plomb, de ne pas fumer sur les lieux de travail. Concernant le statut tabagique de notre population, 32,3% (55 sujets) des travailleurs exposés et 14,3% (7) de la population non exposée étaient fumeurs. 14,11% (24) des exposés et 10,20% (5) des non exposés consommaient du tabac à chiquer.

La plombémie des travailleurs exposés variait, significativement, avec le statut tabagique, le résultat du test de comparaison des plombémies, selon ce facteur, était significatif (test de Kruskal-Wallis $p=0,001$). Les plombémies étaient plus faibles, chez les non-fumeurs avec une moyenne et une médiane égales, respectivement, à 472,34 $\mu\text{g/L}$ et 522,2 $\mu\text{g/L}$. Les moyennes (médianes) des plombémies augmentaient, selon l'ordre suivant : « fumeurs, avec 516,1 $\mu\text{g/L}$ (542,1 $\mu\text{g/L}$) », « ex-fumeurs, avec 558,5 $\mu\text{g/L}$ (544,4 $\mu\text{g/L}$) », « consommateurs de tabac à chiquer avec 678,1 $\mu\text{g/L}$ (688,5 $\mu\text{g/L}$).

Ces tendances sont retrouvées dans d'autres études [338], notamment, celle de Basit *et al.* (2015) qui ont conclu que le tabagisme, sur le lieu de travail est, significativement, lié à la plombémie et que cette dernière était plus faible, chez les non-fumeurs [339].

VIII.2.2- ALA urinaire

L'exposition au plomb inhibe trois enzymes présentes dans la synthèse de l'hème. Les enzymes affectées sont l'acide aminolévulinique synthétase, la delta-aminolévulinate déshydratase (ALAD) et la ferrochélatase. L'estimation de l'ALA urinaire est considérée comme un biomarqueur de substitution, du niveau de plomb dans le sang, chez les travailleurs exposés. L'ALA urinaire est, normalement, excrété en petites quantités dans l'urine ; les niveaux augmentent avec une exposition accrue au Pb. L'augmentation de la concentration de l'ALA urinaire, au cours de l'exposition au Pb, est fonction de la diminution de l'activité des enzymes impliquées dans la voie de synthèse de l'hème [347].

Dans notre étude, les concentrations de l'ALA urinaire étaient, significativement, plus élevées, chez les travailleurs que chez les témoins (p du test de comparaison $< 0,01$). Les moyennes (médianes) des travailleurs et des témoins étaient, respectivement, égales à $4,57 \pm 3,54$ mg/g créatinine ($3,55$ mg/g créatinine) et $2,19 \pm 0,86$ mg/L ($2,02$ mg/g créatinine), respectivement.

Tous les témoins présentaient des concentrations d'ALA urinaire inférieures à la valeur limite de 5 mg/g créatinine.

La moyenne et la médiane de l'ALA urinaire des travailleurs étaient inférieures à la limite autorisée. Au total, $30,95\%$ de l'effectif des travailleurs exposés avaient des valeurs d'ALA urinaire supérieures à la valeur limite. 113 travailleurs ($67,3\%$) présentaient des ALA urinaires < 5 mg/g créatinine, et pour 52 ouvriers (31%), les ALA urinaires étaient comprises entre 5 et 10 mg/g créatinine.

Trois (3) travailleurs ($1,8\%$) présentaient des valeurs supérieures à 15 mg/g créatinine, révélant une excrétion urinaire élevée, à la suite d'une exposition importante au plomb. Il s'agissait d'un ouvrier de l'unité de fabrication, travaillant, depuis 10 ans, dans l'atelier « enveloppeuse », et de deux travailleurs de l'unité de recyclage, un technicien de maintenance, chargé de l'entretien de la station de filtration, depuis 4 ans et un travailleur, au broyeur, depuis 20 ans.

24 ouvriers de l'unité de recyclage, soit $39,34\%$ de l'effectif de l'unité ($14,72\%$ de l'effectif de l'usine) présentaient une valeur d'ALA urinaire supérieure à la norme contre 25 sujets, soit $26,47\%$ de l'effectif de l'unité de fabrication ($16,56\%$). Il n'existe pas de différence significative entre les taux d'ALA urinaire relevés dans les deux unités, fabrication et recyclage ($p=0,282$).

L'augmentation des taux d'ALA urinaire, observée chez les travailleurs, est un indicateur de l'exposition cumulative au Pb.

Nos résultats sont comparables à ceux de nombreuses études [333, 339, 347], notamment, celle de Kalahasthi *et al.* (2018), qui ont noté que $85,6\%$ des travailleurs, exposés au plomb d'une usine de batteries, affichaient des taux d'ALA urinaire normaux, que $12,2\%$ des travailleurs, des taux acceptables et que $2,2\%$ des travailleurs présentaient des excrétions excessives d'ALA urinaire [347].

Toutefois, les niveaux d'ALA urinaire que nous avons rapporté sont inférieurs à ceux donnés par Nouioui *et al.* (2019), dans l'étude tunisienne, où $83,3\%$ des travailleurs présentaient des ALA urinaire dépassant la valeur limite de 15 mg/g créatinine, en rapport avec une plus forte

exposition. Seuls 13 % des travailleurs présentaient des taux d'ALA urinaire se situant dans la plage normale des sujets non exposés [335].

L'évaluation des taux d'ALA urinaire est utilisée comme outil de diagnostic pour déterminer une éventuelle intoxication au Pb. Kalahasthi *et al.* (2012) ont signalé une association positive entre les plombémies et les taux d'ALA urinaire, à des niveaux élevés d'exposition (plombémies >300 µg/L), par rapport à des niveaux moindres d'exposition (<300 µg/L) [351].

Makino *et al.* (2000) ont, également, évalué la relation entre les plombémies et les taux d'ALA urinaire ; ils ont signalé une diminution des taux d'ALA urinaire à des plombémies inférieures à 200 µg/L [354].

Wang *et al.* (2010) n'ont signalé aucune association entre de faibles niveaux d'exposition au Pb (plombémie moyenne de 67 µg/L) et les taux d'ALA urinaire [355].

Dans la présente étude, pour les travailleurs exposés une association positive et significative a été notée entre les plombémies et les taux d'ALA urinaire, avec un coefficient de corrélation de $r=0,766$ et une significativité $p<0,01$. Cette corrélation était plus forte pour les plombémies > 400 µg/L ($r= 0,64$ contre $r= 0,27$ pour les plombémies < 400µg/L). Nos résultats rejoignent ceux des études, précédemment citées.

Au final, on peut dire que l'ALA urinaire pourrait être utile dans le dépistage d'une exposition importante au Pb lorsqu'un prélèvement sanguin ne peut être effectué. La principale limite de l'utilisation de ce biomarqueur, comme outil de dépistage est qu'il ne s'accroît qu'après une forte exposition au Pb. Les niveaux d'ALA urinaire sont, plutôt, un bon reflet de la quantité de Pb absorbée, lors d'une exposition élevée, à court terme ou accidentelle [335].

VIII.2.3- Protoporphyrines Zinc « PPZ »

Le plomb interfère avec la synthèse des porphyrines par inhibition d'enzymes comme l'acide delta-aminolévulinique déshydratase et la ferrochélatase. L'enzyme intra-mitochondriale ferrochélatase est responsable de la chélation du fer (Fe) par la protoporphyrine. L'incapacité d'insérer le Fe dans le cycle de la protoporphyrine, entraîne une baisse de la formation d'hémoglobine et son accumulation ; celle-ci chélate, à son tour, le zinc à la place du Fe, pour former la protoporphyrine de zinc (PPZ).

Le plomb inhibe l'activité de l'enzyme ferrochélatase intra-mitochondriale, ce qui entraîne l'échec de l'insertion du fer dans l'anneau de protoporphyrine et donc l'accumulation des PPZ.

Avec une plombémie élevée, les PPZ sont, également, élevées. C'est la raison pour laquelle leur dosage est utilisé comme marqueur des effets de la surexposition au plomb [341].

La concentration moyenne des PPZ des travailleurs exposés de notre étude, était de $9,66 \pm 7,10$ mg/g Hb ; la médiane était de 7,61 mg/g Hb et le 95^{ème} percentile était de 25 mg/g Hb. La moyenne et la médiane des PPZ des travailleurs étaient supérieures à la limite autorisée de 3 mg/g Hb. Au total, 79,88% de l'effectif des travailleurs exposés (soit 135 personnes sur 169) présentaient des valeurs de PPZ supérieures à la valeur limite, et 18 sujets (10,65%) affichaient des PPZ > 20 mg/g Hb, signe d'une intoxication aiguë au plomb. Parmi ces derniers 8 sujets travaillaient dans le recyclage et dix (10), dans la fabrication des batteries.

52 ouvriers de l'unité de recyclage, soit 82,5% de l'effectif de l'unité (31,7% de l'effectif de l'usine) présentaient une valeur de PPZ supérieure à la valeur normale contre 81 sujets (soit 80,2% et 49,4%), dans l'unité de fabrication. Il n'existe pas de différence significative entre les moyennes de PPZ des travailleurs des 2 unités, fabrication et recyclage ($p=0,284$).

Des taux élevés de PPZ ont été rapportés par d'autres auteurs, notamment, par Rahimpoor *et al.* (2020) qui ont noté que la concentration des PPZ sanguines, chez les travailleurs exposés au plomb, était deux fois supérieure à celle des non exposés [356]. Une étude pilote, effectuée chez des femmes travaillant dans des installations de batteries acides au plomb, a montré que la teneur moyenne de PPZ était, nettement, supérieure à celle des femmes non-exposées, témoignant de la chronicité de l'exposition [357].

Diverses études ont montré que le niveau de PPZ est un indicateur approprié de l'exposition chronique au plomb. De nombreux auteurs ont décrit des corrélations positives et significatives entre les concentrations des PPZ et les plombémies, comme c'est le cas de Rahimpoor et ses collaborateurs qui ont jugé que cette corrélation pouvait être considérée comme un avertissement et le symptôme du début de l'altération de la biosynthèse de l'hème [356].

D'autres auteurs ont décrit cette corrélation, à partir d'un certain seuil de la plombémie ; en effet, ils ont montré que les PPZ étaient corrélées aux plombémies quand elles étaient supérieures ou égales à 300 µg/L. Un seuil de Pb sanguin = 250 mg/L a été proposé pour l'utilisation des PPZ comme test de dépistage de l'intoxication au Pb et de l'anémie induite par ce métal, seuil en dessous duquel le dosage des PPZ n'est pas sensible. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la relation entre la plombémie et les PPZ correspond à une courbe non linéaire, les PPZ, diminuant avec l'augmentation de la plombémie, lorsque celle-ci est, à des niveaux

faibles et augmentant, avec l'augmentation de la plombémie lorsque celle-ci est à des niveaux élevés [355].

Notre étude a révélé, globalement, une association positive et significative entre les plombémies et les niveaux des PPZ des travailleurs exposés, avec un coefficient de corrélation $r=0,842$ ($p<0,01$). Cette corrélation était, pratiquement, la même pour les plombémies $> 400 \mu\text{g/L}$ comme pour les plombémies $< 400\mu\text{g/L}$ (coefficient de corrélation $r= 0,66$ et $0,69$).

La corrélation entre plombémie et PPZ n'est pas toujours rapportée [338, 356]. Ogbenna *et al.*(2017) indique l'augmentation significative des PPZ n'est, continuellement, retrouvée que lorsque la plombémie est supérieure à $300 \mu\text{g/L}$ [341].

Intérêt diagnostique des indicateurs d'effet étudiés :

Nos résultats ont montré que l'indicateur PPZ est un indice précoce de l'imprégnation saturnine. Il est plus sensible que l'ALA urinaire, pour objectiver une imprégnation au plomb. 99,2% des travailleurs de notre étude, affichant des plombémies élevées, ont présenté des taux de PPZ supérieurs aux valeurs normales alors que, seulement, 41,8% (moins de la moitié), d'entre eux, présentaient des ALA urinaires augmentés.

L'indice des PPZ augmente pour des plombémies plus basses que celles qui dépriment la synthèse de l'hème. L'augmentation des PPZ peut objectiver un saturnisme infra-clinique chez des sujets ne présentant pas de signes particuliers et lorsque la mesure des autres paramètres biologiques (notamment le taux d'Hb, retenu dans le tableau des maladies professionnelles pour le diagnostic du saturnisme professionnel, en Algérie) se révèle normale.

VIII.2.4- Bilan biologique

VIII.2.4.1- Hémogramme

La toxicité du plomb sur le système hématologique est établie, depuis longtemps. Le Pb inhibe la synthèse de l'hème, entraînant le développement d'une anémie microcytaire et hypochrome. Les études, menées chez les adultes (population générale et travailleurs exposés) et les enfants, montrent, systématiquement, une inhibition des enzymes de synthèse de l'hème, en particulier, l'enzyme δ -ALAD, et une diminution subséquente de l'hémoglobine sanguine, des paramètres des globules rouges (volume cellulaire moyen) et le développement d'une anémie. L'anémie est

définie comme un faible taux d'hémoglobine et est liée à une valeur d'hématocrite (HTC) réduite.

Le plomb peut réduire la durée de vie des globules rouges (GR) et, par conséquent, augmenter le risque de réticulocytose et d'anémie. Bien que l'exposition chronique au plomb puisse affecter la formule sanguine complète (FNS), l'efficacité de l'utilisation de ces marqueurs para-cliniques, dans l'évaluation des maladies professionnelles causées par l'exposition au plomb, n'est pas bien connue. Tous les indices érythrocytaires sont utiles pour évaluer l'étiologie de l'anémie [356].

Les résultats de la formule et numération sanguine de nos deux groupes exposé et témoin, indiquent que certains paramètres, notamment, les globules blancs (GB), le taux de monocytes (MONO) et de basophiles (BASO) sont plus bas chez les non exposés que chez les exposés ($p < 0,05$). Pour le reste des paramètres de l'héogramme, nous n'avons pas détecté de différence significative entre les deux groupes. Les moyennes et médianes étaient, toutes, comprises dans les intervalles des valeurs normales, pour les deux groupes.

Cependant, certaines valeurs individuelles étaient inférieures au niveau recommandé. Il s'agit d'un travailleur qui présentait un taux de GR $<$ Valeur normale, 4 (2,4%) affichaient des taux d'Hb $<$ 13 g/dL. Aucun témoin ne présentait de taux de Hb $<$ norme. Nous avons relevé un pourcentage d'hématocrite HTC $<$ norme, chez 3 travailleurs mais chez aucun des témoins.

Le volume globulaire moyen « VGM) était diminué chez 8 travailleurs exposés (4,8%), alors qu'aucun témoin n'a présenté de microcytose. 12 travailleurs (7,3%) ont présenté une macrocytose (VGM $>$ norme) contre 1 seul témoin (2,2%).

La teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH) était inférieure à la norme, chez 7 travailleurs (4,2%) contre 2 témoins (4,35%).

La concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMH) était abaissée, chez 14 exposés (8,5%) et 3 (6,52%), chez les non exposés.

L'agence de protection de l'environnement a estimé que le seuil de plombémie permettant d'observer une diminution de l'hémoglobine était de 500 μ g/L [341].

Concernant les taux de plaquettes, 7 travailleurs (4,2%) ont présenté une thrombopénie et 3 (1,8%) une thrombocytose, contre 1 témoin (2,17) qui a présenté une thrombopénie.

Pour ce qui est des taux de leucocytes, 6 travailleurs (3,6%) ont présenté une neutropénie, et 6 sujets, une polynucléose neutrophile, alors que 6 témoins (13%) ont présenté une neutropénie.

Les lymphocytes étaient diminués, chez 20 travailleurs (12,1%) et augmentés, chez 16 autres (9,7%), tandis que 4 témoins (8,7%) ont présenté une lymphopénie et 3 autres (6,5%), une lymphocytose. 26 travailleurs (15,8%) affichaient une monocytose et 2 autres (1,2%), une monocytopénie contre, respectivement, 1 (2,2%) et 2 témoins (4,3%). Les éosinophiles étaient augmentés, chez 34 travailleurs (21%) et 14 témoins (30,4%). Les basophiles étaient augmentés, chez 5 travailleurs (3,1%) et diminués, chez 6 témoins (13%).

Ces résultats peuvent être liés au degré d'exposition et à la nature chronique de l'exposition.

Nos résultats concordent, pour certains paramètres de l'hémogramme et différent, pour d'autres, avec la littérature. Dans l'étude de Kalahatsi *et al.* (2012), aucune diminution significative des paramètres hématologiques n'a été constatée, chez les travailleurs, fortement, exposés au plomb par rapport aux travailleurs, faiblement, exposés. La plombémie moyenne de l'étude était de 470 µg/L [351].

Kargar-Shouroki *et al.* (2022) ont noté, chez les travailleurs des batteries, une diminution significative des paramètres liés aux hématies : le taux d'hémoglobine (Hb), le volume corpusculaire moyen (VGM), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH). En revanche, le nombre de leucocytes avait, significativement, augmenté par rapport aux témoins [359].

Dans l'enquête de Nakhaee *et al.* (2019), les sujets exposés au plomb affichaient une numération leucocytaire (GB), significativement, plus élevée que les sujets non exposés, résultat qui rejoint le nôtre. Ils ont, également, rapporté, comme nous, l'absence de différence significative, en termes de CCMH et de numération plaquettaire ; par contre, à l'inverse de notre étude, ils ont noté que les taux de GR, d'Hb, d'hématocrite (HTC), de VGM et de TCMH, étaient, significativement, plus faibles, dans le groupe des exposés [360].

Ogbenna *et al.* (2017) n'ont pas relevé de diminution de l'Hb et du VGM, dans le groupe exposé ; ils ont, toutefois, noté la diminution du nombre des globules rouges, à mesure que la plombémie augmentait. Ils ont évoqué, de ce fait, la possibilité de survenue d'une anémie sub-clinique, chez les personnes présentant des plombémies élevées [341].

L'étude de Rahimpoor *et al.* (2020) a montré que, dans le groupe des exposés, certains paramètres de la NFS, notamment le taux de globules rouges, d'Hb, le VGM, la TCMH, la CCMH et les plaquettes étaient, significativement, plus faibles que ceux des sujets non exposés. En outre, les taux de globules blancs, éosinophiles et monocytes étaient plus élevés dans le groupe des sujets exposés [356]. Notre étude rejoint les résultats relatifs aux leucocytes.

Concernant les corrélations, nous avons observé une corrélation négative et significative entre plombémie et taux d'Hb, Hématocrite, volume globulaire moyen et teneur corpusculaire moyenne en Hb, ainsi qu'une corrélation positive et significative entre la plombémie et la numération des monocytes.

Des études précédentes ont rapporté que les variations de la plombémie, en cas d'exposition aiguë au plomb, étaient, négativement, corrélées aux variations du nombre de globules rouges, et, positivement, corrélées aux variations du VGM [117]. L'exposition chronique au plomb peut entraîner une diminution du niveau des paramètres VGM, Hb, TCMH et HTC chez les sujets exposés, alors qu'elle n'affecte pas, significativement, le nombre de GR [356].

L'exposition aiguë au plomb (taux de Pb sanguin $\geq 500 \mu\text{g/L}$) affecte, rapidement, les globules rouges et diminue leur numération, en raison de l'inhibition de l'activité ALAD. Cependant, l'hémo-biosynthèse ne diminue pas avant que l'activité de l'ALAD soit inhibée de 80 à 90 % [356].

Katavolos *et al.* (2007) ont démontré que les concentrations de CCMH et d'hémoglobine diminuaient, significativement, avec l'augmentation des plombémies [361]. Les résultats de cette étude indiquaient une corrélation négative et significative entre les plombémies et les niveaux d'Hb et de VGM, après contrôle des facteurs de confusion potentiels (âge, poids, tabagisme et consommation d'alcool).

Nakhaee *et al.* (2019) ont relevé une corrélation significative entre la plombémie et le nombre de globules rouges, l'hématocrite et l'hémoglobine [360]. Les auteurs ont cité plusieurs études qui ont rapporté une diminution significative du taux d'hémoglobine, chez les travailleurs exposés au plomb et montré une association significative et inverse entre les couples de variables : plombémie/globules rouges et plombémie/hémoglobine.

Comme nous et comme Shaik et Jamil (2009), ces auteurs n'ont pas noté de relation significative entre la plombémie et la numération plaquettaire [362]. A l'inverse, Kianoush *et*

al. (2013) et Barman *et al.* (2014) ont signalé une relation inverse significative entre la plombémie et la numération plaquettaire [351, 361].

Nous n'avons pas observé d'association significative entre les taux de leucocytes et la plombémie ; ce résultat rejoint celui d'Ogbenna *et al.* et Nakhaee *et al.* [338, 358]. Cependant, nous avons mis en évidence une faible corrélation ($r < 0,5$, $p = 0,023$) entre la plombémie et le taux de monocytes.

L'anémie microcytaire est plus fréquente chez les patients souffrant d'une intoxication professionnelle grave au plomb [353]. Bien que nous n'ayons pas détecté des taux de Hb/HCT et des VGM déprimés, chez les travailleurs par rapport aux témoins, les valeurs de ces paramètres, chez les premiers, étaient négativement, corrélées à la plombémie.

Notre population exposée comptait 8 sujets qui affichaient des plombémies $> 800 \mu\text{g/L}$ et, donc, considérés comme souffrant d'une intoxication grave ; parmi ces travailleurs, une personne présentait un taux de globules rouges $<$ norme, 3 autres présentaient une anémie hypochrome avec un taux d'Hb $< 13 \text{ g/dL}$, et 2 sujets présentaient un % d'hématocrite diminué, Les volume globulaire moyen, TCMH et CCMH des 8 sujets, se situaient dans les normes.

Ce résultat n'était pas attendu car la diminution de la synthèse de l'hémoglobine est associée à la microcytose et l'hypochromie. L'augmentation des réticulocytes pourrait expliquer l'augmentation ou le maintien du VGM [341]. Concernant les autres paramètres hématologiques, ces 8 ouvriers présentaient, tous, des taux de PPZ $> 10 \mu\text{g/g Hb}$ et, pour 4 d'entre eux des taux $> 20 \mu\text{g/g Hb}$ (valeur normale des PPZ $< 3 \mu\text{g/g Hb}$) ; pour ce qui est de l'ALA urinaire, un travailleur affichait une valeur normale ($< 5 \text{ mg/g créatinine}$) ; 5 autres, une valeur $> 10 \text{ mg/g créatinine}$ et pour les 2 derniers, un taux $> 20 \text{ mg/g créatinine}$.

Nous citerons un cas particulier, celui de l'ouvrier identifié par le N°130 ; il s'agit d'un homme de 57 ans, travaillant, depuis 29 ans, à l'usine et occupant, depuis 20 ans, le poste d'opérateur de broyage dans le recyclage des batteries. Il a présenté une diminution du nombre des globules rouges, une anémie hypochrome avec un taux d'Hb = 11 g/dL , normocytaire (VGM dans la plage normale), un hématocrite diminuée ($<$ norme) ; par contre, les valeurs de TCMH et de CCMH étaient normales. L'ALA urinaire était égale à $29,33 \text{ mg/g créatinine}$ et les PPZ = $25 \mu\text{g/g Hb}$. Ce sujet présentait, depuis 2000, des anémies saturnines. Son historique professionnel fait état de plusieurs déclarations de maladie professionnelle pour anémie saturnine : en 2009, avec une plombémie de $780 \mu\text{g/L}$, en 2013, avec une plombémie = $787 \mu\text{g/L}$, en 2019,

plombémie = 846 $\mu\text{g/L}$, en 2021, plombémie = 895,5 $\mu\text{g/L}$ et en 2022, plombémie = 928,8 $\mu\text{g/L}$. A cette dernière date, ce travailleur est, toujours, en activité, au même poste.

L'étude du bilan hémobiotologique de nos travailleurs a montré que l'efficacité des marqueurs paracliniques (taux d'hémoglobine), utilisés dans l'évaluation de la maladie professionnelle causée par l'exposition au plomb, est très limitée. En effet, dans le groupe exposé, seuls 4 travailleurs (soit 2,4%) ont présenté un taux d'hémoglobine inférieur aux valeurs normales (13 g/dL) alors que 72,78% des travailleurs avaient des plombémies supérieures aux valeurs limites d'exposition.

Ce constat pose un véritable problème de diagnostic du saturnisme professionnel, en Algérie, attendu que, dans le tableau N°1 des maladies professionnelles causées par le plomb et ses composés, le syndrome biologique est défini par un abaissement du taux d'hémoglobine à moins de 13 g/dL de sang [363].

VIII.2.4.2- Bilan rénal

L'exposition chronique au plomb entraîne une altération de la fonction rénale et contribue au développement de l'insuffisance rénale chronique. Les lésions développées se caractérisent notamment par la présence de tissu interstitiel fibrotique, une atrophie glomérulaire et tubulaire, conduisant à une altération irréversible de la fonction rénale [26]. Le tubule proximal serait très sensible au plomb lors des expositions aiguës, tandis que l'exposition chronique au plomb induit une sclérose glomérulaire, et la fibrose interstitielle induit des lésions rénales irréversibles.

Des preuves issues d'études épidémiologiques ont démontré une association entre la plombémie et la néphropathie au plomb, où même une plombémie inférieure à 100 $\mu\text{g/L}$ peut avoir des effets néfastes sur la fonction rénale [100]. Une étude a suggéré que l'exposition fréquente au plomb pouvait induire la formation de complexes plomb-protéine déposés sur le glomérule et les tubules proximaux, ce qui réduit la filtration glomérulaire de l'urée et de la créatinine, conduisant à leur rétention dans le plasma [364].

Des études ont démontré que les travailleurs exposés au plomb dans le cadre de leur travail, comme les ouvriers des usines de batteries, les peintres et les ouvriers travaillant avec du plomb de fonderie, présentaient un taux de plombémie significativement plus élevé que les travailleurs non professionnellement exposés au plomb. Par conséquent, les travailleurs exposés présentent un risque plus élevé d'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale peut être évaluée à l'aide de

paramètres de la fonction des reins, tels que l'azote uréique du sang, la créatinine sérique, l'acide urique et la clairance de la créatinine [100].

Dans cette étude, la fonction rénale a été évaluée en déterminant les niveaux d'urée sanguine, de créatinine et d'acide urique. Les moyennes (médianes) de tous les paramètres du bilan rénal de nos deux populations se trouvaient dans les plages des valeurs normales, toutefois nous avons noté que les niveaux de créatinine et d'urée sérique étaient plus élevés chez les travailleurs exposés par rapport aux témoins ($p < 0,05$).

De nombreuses études ont rapporté qu'il existait une différence de la moyenne de l'azote uréique sanguin (urée), et de la créatinine sérique chez les exposés au plomb par rapport aux non exposés [100]. Kargar-Shouroki *et al.* (2022) ont également trouvé que les niveaux sériques de créatinine étaient significativement plus élevés dans le groupe exposé que dans le groupe non exposé. [359] Par contre d'autres études ont montré l'absence d'une augmentation significative des niveaux de créatinine sérique et d'azote uréique sanguin chez les travailleurs fortement exposés au plomb par rapport aux travailleurs faiblement exposés [100, 349].

La comparaison de nos deux populations a également montré l'absence de différence significative pour l'acide urique. Néanmoins, les travailleurs exposés présentaient un niveau d'acide urique plus élevé que les témoins.

Selon une méta-analyse, il n'y a pas de différence de niveau d'acide urique entre des participants exposés et non exposés au plomb. Cependant les participants exposés qui présentaient des plombémies élevées semblaient présenter des niveaux d'acide urique plus élevés, comme l'ont indiqué quatre études incluses dans cette méta-analyse [100].

Pour la créatinine 4 travailleurs (2,4%) avaient des valeurs supérieures à la norme (aucun témoin n'a présenté de résultats $>$ norme), leur plombémie était $> 400 \mu\text{g/L}$. Concernant l'urée, elle était augmentée chez 8 travailleurs (4,9%) qui avait tous une plombémie $> 400 \mu\text{g/L}$ et 2 témoins (2,5%). 11 travailleurs exposés (6,7%) et 6 témoins (13,6) ont présenté une augmentation de l'acide urique.

Des altérations du bilan rénal n'ont pas été rapportées par Kianoush *et al.* (2013) qui n'ont trouvé aucune anomalie dans les valeurs de la créatinine, de l'azote uréique sanguin et de l'acide urique chez les ouvriers exposés de leur étude. [353]

Le rho de Spearman que nous avons calculé a révélé une association faible ($r < 0,5$) mais significatives ($p < 0,05$) entre la plombémie et l'urée. Plusieurs corroborent cette observation

[340, 364]. Cependant d'autres études n'ont pas trouvé de lien significatif entre la plombémie et le taux d'urée [365, 366].

Dans la méta-analyse de Kuraeiad *et al.* (2021), l'analyse de méta-régression entre la plombémie et l'urée a démontré que la plombémie moyenne était un facteur indépendant affectant les niveaux d'azote uréique sanguin. Ce résultat suggère que l'azote uréique sanguin est un marqueur sensible de l'insuffisance rénale induite par le plomb. En plus du plomb, il existe d'autres facteurs, tels que l'âge, la durée du travail, le sexe et le tabagisme, qui affectent les taux d'azote uréique sanguin [100].

Concernant l'acide urique, nous n'avons pas trouvé d'association significative avec la plombémie. La méta-analyse citée plus haut rejoint notre résultat, en effet la méta-régression que les auteurs décrivent n'a montré aucune association entre la plombémie et l'acide urique moyen [100]. Par conséquent, la variation de l'acide urique était insuffisante comme marqueur sensible pour détecter une atteinte rénale précoce induite par l'exposition au plomb.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la plombémie et la créatinine sérique malgré des niveaux plus élevés de cette dernière chez les travailleurs exposés.

Patil *et al.* (2007) et Dioka *et al.* (2004) ont rapporté un résultat similaire au nôtre [340, 365]. Cependant d'autres études ont décrit une corrélation significative entre le niveau de plomb sanguin et le niveau de créatinine sérique [355, 359].

L'absence de corrélation entre la plombémie et la créatinine sérique pourrait s'expliquer par le fait que les reins comptent des millions de néphrons et ont une capacité de réserve ; par conséquent, les signes cliniques de l'insuffisance rénale ne se manifestent que lorsque les néphrons sont détruits à plus de 50 %. Cela indique que la créatinine sérique n'est pas suffisamment sensible pour la détection précoce de l'insuffisance rénale induite par le plomb. La non-association de la plombémie et de la créatinine pourrait être due à des facteurs liés à l'équilibre de la créatinine, tels que le sexe, l'âge, le poids, la durée du travail, le tabagisme et la consommation d'alcool, qui affectent également la créatinine sérique [100].

VIII.2.4.3- Bilan lipidique

L'association entre l'exposition au Pb et les variations du bilan lipidique est controversée, les études épidémiologiques analysant cette relation sont rares. Des expériences sur des rats ont montré que l'exposition au Pb peut provoquer un stress oxydatif, qui induit des altérations du

métabolisme des lipides et donne lieu à des troubles lipidiques [367]. Ce résultat indique que l'exposition au Pb est associée à l'hyperlipidémie.

De même, une étude longitudinale menée aux États-Unis sur 426 hommes vieillissants a montré que les niveaux de Pb dans le sang étaient positivement corrélés avec les concentrations de cholestérol total et de HDL [368].

En outre, dans une étude transversale nationale menée aux États-Unis auprès d'adultes l'analyse par profession des triglycérides, du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL), du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL), ont montré des différences entre les populations des professions exposées et celles des professions moins exposées [369].

Le mécanisme sous-jacent de l'effet du Pb sanguin sur l'hyperlipidémie pourrait être lié au stress oxydatif. Le plomb peut entraîner un stress oxydatif en se liant au groupe sulfhydryle des protéines et en épuisant le glutathion, puis en libérant des espèces actives de l'oxygène. Le stress oxydatif peut entraîner l'apparition d'une hyperlipidémie en induisant une réaction inflammatoire [368].

Pour évaluer le statut lipidique de nos sujets, nous avons mesuré les taux du cholestérol total et des triglycérides.

Il n'y avait pas de différence significative des niveaux de ces indicateurs entre la population exposée et non exposée au plomb. 30 travailleurs exposés (18,6%) et 11 témoins (25%) ont présenté une hypercholestérolémie. Les triglycérides étaient élevés chez 62 travailleurs (38,5%) et 20 témoins (45,5%).

Notre analyse de corrélation n'a pas montré de corrélation significative entre la plombémie des travailleurs exposés et les indices du bilan lipidique.

Dans une étude sur les profils lipidiques plasmatiques et risque de maladie cardiovasculaire chez des travailleurs exposés au plomb à Abeokuta, au Nigeria, les auteurs ont noté qu'à l'exception des peintres, les concentrations plasmatiques moyennes du cholestérol total étaient significativement plus élevées chez les ouvriers que chez les sujets témoins. En revanche, les concentrations des triglycérides et du cholestérol HDL n'étaient pas significativement différentes entre le groupe témoin et les ouvriers [370]. Les auteurs ont également décrit une corrélation positive significative entre la plombémie et le cholestérol total.

Une étude sur l'association entre l'exposition aux métaux lourds et la dyslipidémie chez les adultes coréens à partir d'une enquête nationale coréenne sur la santé environnementale (2015-

2017), a montré que les concentrations de plomb sanguin étaient associées à un risque plus élevé de dyslipidémie. Après ajustement de toutes les covariables dans l'analyse de régression multivariée, il a été observé une association positive entre des plombémies élevées et les profils lipidiques sériques, y compris le cholestérol total, le LDL-C et le non HDL-C. En outre, une analyse de régression logistique a montré que des taux élevés de plomb sanguin étaient significativement associés à la dyslipidémie [371].

Une autre étude épidémiologique professionnelle a rapporté que 56 travailleurs exposés professionnellement au plomb (plombémie moyenne : $423 \pm 149 \mu\text{g/L}$) avaient des taux de lipides sériques plus élevés que les travailleurs non exposés [372].

Les auteurs d'une étude portant sur l'effet de l'exposition professionnelle au plomb sur l'activité de la Glucose-6-phosphate déshydrogénase et le cholestérol sérique n'ont pas noté de variation des paramètres du cholestérol sérique en fonction du plomb sanguin [373].

Le fait que nos résultats ne soient pas compatibles avec l'hypothèse selon laquelle le plomb induit une accumulation des lipides sériques ne nous permet pas de l'écarter.

Avec un échantillon plus grand, un bilan lipidique plus détaillé et un contrôle des variables confusionnelles, les résultats seraient peut être différents.

De nombreuses expériences menées pour explorer les effets du plomb sur le métabolisme des lipides soutiennent cette hypothèse. Le mécanisme possible par lequel le plomb provoque le développement de la dyslipidémie semble être la toxicité pour le foie et la peroxydation de la membrane cellulaire.

Selon des études antérieures, l'exposition au plomb pourrait provoquer une hépatotoxicité chez les rats, ce qui suggère que le plomb pourrait interférer directement avec la fonction du foie où les lipides sont principalement synthétisés. Il a été suggéré que l'augmentation du stress oxydatif et des espèces réactives de l'oxygène (ROS) induite par le plomb entraîne une exacerbation de la peroxydation des lipides du foie in vivo.

Une autre étude a montré que le plomb pouvait favoriser la peroxydation lipidique par l'augmentation des radicaux hydroxyles ou la stimulation des ions ferreux dans les hépatocytes de rats. Les études expérimentales in vivo et in vitro existantes ont également démontré les impacts directs de l'exposition au plomb sur les voies du métabolisme lipidique, y compris les protéines de liaison des éléments régulateurs des stérols (SREBPs) [374].

VIII.2.4.4- Bilan glucidique

La question de savoir si l'exposition au plomb peut augmenter la susceptibilité au diabète, doit être examinée en tenant compte du fait que les populations les plus exposées sont souvent confrontées à des facteurs de stress, métaboliques, nutritionnels et environnementaux supplémentaires.

Très peu d'études ont été spécifiquement menées pour examiner l'effet de l'exposition au plomb sur le développement du diabète. Des informations pertinentes peuvent cependant être tirées d'études épidémiologiques portant sur l'exposition au plomb qui, bien que ne mesurant pas directement le risque de diabète, examinent des pathologies liées à cette maladie (par exemple, la stéatose hépatique) et qui peuvent être interprétées comme des marqueurs indirects du diabète [375].

Certaines études ont examiné les effets des expositions aux métaux et notamment du plomb sur la fonction endocrinienne du pancréas. L'ensemble de celles-ci suggère un effet délétère sur la fonction des îlots de Langerhans et est cohérent avec la possibilité que l'exposition au plomb dégrade la fonction du pancréas [376].

Des études expérimentales attestent que l'exposition au plomb a un effet pro-diabétique sur les systèmes physiologiques. C'est le cas d'une étude dont l'objectif était de déterminer l'effet du plomb sur l'homéostasie du glucose, menée sur des îlots de Langerhans isolés du pancréas de rats exposés au plomb pendant 24h.

Cette étude a présenté des preuves du potentiel du plomb dans la perturbation de l'homéostasie du glucose liée à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production de glucose dans le foie. Les auteurs semblent croire que la toxicité du plomb cible la cascade de signalisation de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose dans le pancréas. Les modèles *in vitro* et *in vivo* de cette étude ont confirmé l'augmentation de l'insuline basale induite par le plomb ainsi que la perturbation de la libération d'insuline postprandiale, deux facteurs pronostiques connus du diabète de type 2.

Sur la base des informations provenant d'études épidémiologiques et expérimentales, il convient de dire que l'exposition prolongée à des niveaux de plomb, même faibles, doit être considérée comme un facteur de risque pour le développement du diabète de type 2 [377].

Dans notre étude, nous n'avons pas observé de différence significative de la glycémie à jeun entre les travailleurs exposés et non exposés au plomb. Aussi nous n'avons pas noté de corrélation significative entre la plombémie des travailleurs exposés et la glycémie.

Toutefois, comme nos deux populations comptaient des personnes diabétiques, nous avons recensé pour les travailleurs exposés 14 qui avaient des glycémies > norme, et 7 avec un taux d'HbA1c > 6,5. Les témoins comptabilisaient 6 personnes avec des glycémies élevées et 3 ayant un taux d'HbA1c > norme.

Il existe quelques études portant sur l'association de l'exposition au plomb, le dysmétabolisme du glucose et les complications du diabète. Nous mentionnant l'étude de Bener *et al.* (2001) qui a signalé une différence significative de la glycémie entre les travailleurs exposés et non exposés ainsi qu'une corrélation positive entre la plombémie et la glycémie à jeun [378].

Cependant Kianoush *et al.* (2013) ont décrit pour des travailleurs exposés au plomb une corrélation négative entre la plombémie et la glycémie [353].

Dans la population générale, deux études ont observé des concentrations plus élevées de plomb dans les échantillons biologiques de patients diabétiques, de mères atteintes de diabète de type 1 et de leurs nouveau-nés [377].

VIII.2.5- Manifestations cliniques

Les travailleurs sont exposés au plomb par inhalation et ingestion. Une fois à l'intérieur de l'organisme, le plomb s'accumule dans les érythrocytes, les tissus mous (tels que le cerveau, les reins et la moelle osseuse) ainsi que dans les tissus minéralisés (tels que les os et les dents).

L'exposition chronique au Pb au niveau des installations de fabrication et recyclage des batteries entraîne une variété de problèmes de santé. Les manifestations cliniques de cette exposition rapportées dans la littérature comportent une multitude de troubles notamment : hématologiques, neuropsychologiques, gastro-intestinaux, cardiovasculaires, rénales et hépatiques, immunologiques, et musculo-squelettiques [379].

Pour tous les signes cliniques que nous avons recensés, les travailleurs exposés ont présenté des pourcentages supérieurs à ceux des témoins. Les morbidités les plus relevées parmi les travailleurs ont été : **troubles neuropsychiques** avec maux de tête (45,1%), nervosité (70,7%), irritabilité (62%), troubles de la concentration et de la mémoire (62,6 % & 73,6%), insomnie (44,5%), fourmillement et engourdissement des mains et des pieds (38,7% & 36,8%). **Troubles**

gastro-intestinaux avec douleurs abdominales (33,5%), troubles du colon (38,4%), constipation (27,4%). **Troubles bucco-dentaire** : gout métallique à la bouche (75,6%), liseré de Burton (51,8%), coloration grise des dents (57,3%). **Musculo-squelettiques** : douleurs des membres supérieurs et inférieurs (41,5%, 51,8%), douleurs névralgiques (37,04%). **Troubles urinaires** (40,2%). **Troubles respiratoires** : toux (23,2%), dyspnée d'effort (37,2%), douleurs thoraciques (16,2%), et des **signes cutanés** avec sécheresse et démangeaison des mains (22%).

Les valeurs moyennes de la pression artérielle systolique et diastolique n'étaient pas significativement différentes entre nos deux populations : 12,70 mmHg \pm 1,64 & 7,87 mmHg \pm 1,42 pour les travailleurs exposés, et pour les témoins les moyennes des chiffres tensionnels étaient de 12,27 mmHg \pm 1,29 et 7,55 mmHg \pm 0,87.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre la plombémie des travailleurs et leur tension artérielle systolique ou diastolique.

Notre résultat est comparable à celui d'Upadhyay *et al.* (2022) qui ont rapporté que la répartition de la tension artérielle était similaire entre les deux groupes de l'étude [352].

Kianoush *et al.* (2013) n'ont aussi pas trouvé de corrélation entre la plombémie et la tension artérielle systolique ou diastolique [353].

Cependant, contrairement à nos observations, des études ont signalé que l'exposition prolongée et élevée au plomb, en particulier dans un contexte professionnel, entraînait une augmentation de la pression artérielle. Des recherches ont également démontré que même une exposition environnementale et professionnelle prolongée à de faibles niveaux de plomb pourrait être associée à l'apparition d'une hypertension artérielle [332].

Nous avons trouvé de nombreuses associations entre la plombémie et les signes cliniques du saturnisme chez les travailleurs exposés. Une proportion significativement plus élevée de travailleurs présentant une plombémie $>$ 400 μ g/L ont signalé : maux de tête, irritabilité, somnolence, insomnie, fourmillements et engourdissement (mains et pieds), douleurs articulaires des membres supérieurs et inférieurs, douleurs névralgiques, faiblesse, gout métallique, coloration des dents, liseré de Burton, troubles urinaires, dyspnée d'effort et sécheresse/démangeaison des mains.

Les deux groupes (plombémie supérieure et inférieure à 400 μ g/L) présentaient des similitudes en ce qui concerne : allergies/rhinite, prise de psychotropes, brûlures d'estomac, nervosité, troubles de la concentration et de la mémoire, vertiges, tremblements, gonflement des chevilles,

douleurs abdominales, troubles du colon, constipation, diarrhées, perte d'appétit, toux et douleurs thoraciques.

Sur le plan neurologique, l'exposition au plomb s'accompagne d'altérations sérotoninergiques et cholinergiques, d'une diminution de la densité axonale, d'une inhibition des activités de la créatine kinase et de la pyruvate kinase dans le cortex cérébral, et d'une diminution du volume de l'hippocampe des deux côtés de l'hémisphère cérébral [379].

Selon l'étude de Kalahasthi *et al.* (2014), des plaintes neurologiques, telles qu'insomnie et maux de tête étaient plus élevées chez les travailleurs exposés, qui présentaient des plombémies augmentées par rapport aux plombémies faibles [379].

Upadhyay *et al.* (2022) ont noté que « maux de tête » et « troubles de la mémoire » survenaient plus chez les travailleurs avec des plombémies $\geq 400\mu\text{g/L}$ [352].

Balali-Mood *et al.* (2010) ont décrit que les travailleurs exposés au plomb se plaignaient d'agitation (56 %), de fatigue (50,5 %), de faiblesse des extrémités supérieures (36,4 %), de problèmes neurologiques (39,3 %), de baisse de la libido (38,3 %), d'engourdissement des jambes (38,3 %) et des mains (31,8 %), et de paresthésie des jambes (38,3 %) et des mains (30,8 %). Ils n'avaient toutefois, pas montré de corrélations positives significatives entre la survenue de ces signes et la plombémie [380].

L'étude de Karimooy *et al.* (2010) a révélé des effets neurotoxiques chez les travailleurs exposés au plomb dans deux usines de tuiles traditionnelles. Leurs résultats ont indiqué que 23,3% des participants présentaient des tremblements, ainsi que d'autres symptômes tels que fatigue, somnolence, insomnie, agitation, confusion, perte de mémoire, inattention, maux de tête, convulsions et signe de Babinski. Ces résultats suggèrent que certains des travailleurs étaient susceptibles de souffrir d'une forme légère d'encéphalopathie [381].

Dans une étude menée sur 391 travailleurs, la plombémie était positivement associée à la survenue de troubles digestifs [379]. Cependant peu d'études épidémiologiques ont évalué les effets gastro-intestinaux associés à une exposition chronique au Pb. Presque toutes les études disponibles ont été menées sur un petit nombre de travailleurs présentant un taux de Pb sanguin $> 100 \mu\text{g/L}$ [90]. Shiri *et al.* (2007) ont signalé pour 3 frères artisans des troubles gastro-intestinaux notamment : douleurs abdominales, nausées, constipation et vomissement dus à une exposition au Pb provenant de l'industrie de la poterie [382].

L'exposition au plomb modifie la motilité gastrique par la voie de l'oxyde nitrique et altère les enzymes hépatiques de métabolisation des médicaments, le métabolisme du cholestérol et le stress oxydatif [379]. Les troubles digestifs induits par le plomb résultent également d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome.

L'os constitue le principal site de stockage du plomb dans le corps humain. Chez les adultes, 85 à 95 % du plomb est stocké dans les os. L'intoxication au plomb provoque des perturbations dans le développement, la formation, la résorption osseuse et produit une variété de changements pathologiques.

Des personnes exposées à des niveaux plus élevés de plomb ($> 400 \mu\text{g/L}$) ont signalé : une faiblesse musculaire, des douleurs fréquentes, des courbatures, des crampes et des douleurs articulaires, ce qui suggère que le plomb peut endommager le système squelettique [49].

Henretiz décrit des plaintes musculo-squelettiques et rhumatologiques comprenant des douleurs musculaires, une faiblesse musculaire, une sensibilité articulaire, un engourdissement des jambes, une paresthésie occasionnelle, des tremblements et une hyper-réflexie chez les travailleurs exposés au plomb [383].

Les auteurs d'une étude portant sur les manifestations cliniques de l'exposition professionnelle au plomb ont décrit une différence statistiquement significative de la prévalence des maux de dos chez les travailleurs des batteries et les peintres par rapport aux témoins, ils ont souligné qu'étant donné que le plomb altère le transport du calcium et qu'il se dépose facilement dans les os là où le calcium devrait le faire, il pourrait être à l'origine des maux de dos. De plus dans cette étude des paresthésies ont été rapporté ainsi que la survenue de myalgie, et d'épuisement musculaire chez les travailleurs qui présentaient des plombémies élevées (ouvriers de la batterie plus que les peintres) [383].

Dans notre étude des douleurs articulaires des membres supérieurs et inférieurs, douleurs névralgiques, et faiblesse étaient plus fréquents chez les travailleurs avec des plombémies $> 400\mu\text{g/L}$. Le type de travail effectué par les travailleurs de l'usine de batteries, qui implique de soulever des poids, de se pencher, etc, pourrait également être un facteur contribuant aux troubles musculo-squelettiques décrit dans notre étude.

Concernant les manifestations respiratoires, nous avons trouvé une association significative entre la plombémie et la **dyspnée d'effort**. Khazdair *et al.* ont rapporté que 63% des travailleurs

avaient des symptômes respiratoires et que des tests de fonction pulmonaire étaient réduits chez les travailleurs exposés au plomb par rapport aux témoins [384].

Kalahasthi *et al.* (2012) ont trouvé que la plombémie était significativement associée aux probabilités de problèmes respiratoires [379]. Dans l'étude de Bagci *et al.* (2004) les résultats des tests de la fonction pulmonaire étaient significativement plus mauvais que ceux des témoins [338].

Nous avons observé une association significative entre les niveaux de plomb dans le sang et les problèmes bucco-dentaires, ce qui a également été confirmé par l'étude de Suyama *et al.* (2010). Ils ont constaté que 20% des travailleurs exposés au plomb pendant plus de 10 ans présentaient des problèmes dentaires [385]. Des niveaux élevés de plomb dans le sang étaient associés à des problèmes parodontaux chez les personnes travaillant dans des ateliers de réparation automobile [386].

VIII.2.6- Questionnaire neurologique « SNI »

Le plomb pénètre dans le cerveau en passant à la fois par la barrière sang-liquide céphalorachidien (LCR) et par la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ces deux tissus sont par ailleurs des cibles de la toxicité du plomb [387].

Le mécanisme sous-jacent responsable de la neurotoxicité de ce métal n'est pas entièrement compris et est activement exploré. Le stress oxydatif, l'altération de la signalisation cellulaire et la neurotransmission sont quelques-uns des aspects importants qui seraient impliqués dans la neurotoxicité du plomb [388].

Les dommages causés par le plomb au cerveau adulte sont déterminés par la dose et la durée de l'exposition d'une personne. L'effet le plus grave du plomb sur le cerveau développé est l'encéphalopathie. L'encéphalopathie survient chez les adultes à la suite d'une exposition extrêmement élevée (plombémie > 1000 µg/L) [49]. Des effets neurocomportementaux, psychiatriques et cognitifs ont été observés chez des adultes à la suite d'une exposition professionnelle et environnementale au plomb.

Nous avons tenté dans notre étude d'identifier les sujets présentant un risque élevé de développer des troubles neurocognitifs à l'aide de la version iranienne du Subjective Neurocognition Inventory (SNI).

Le SNI est un questionnaire d'auto-évaluation composé d'une série de questions sur les problèmes cognitifs quotidiens. Le questionnaire intégrait le FEDA (Questionnaire for self experienced deficits of attention), un questionnaire mesurant les difficultés d'attention, d'initiative/énergie et de vitesse psychomotrice, et un autre ensemble d'items provenant d'un questionnaire sur la mémoire publié par la Société allemande de neuropsychologie (GNP). Des experts ont ensuite compilé ce questionnaire en des sous-échelles neurocognitives [293].

Notre population des travailleurs exposés a présenté des scores significativement plus faibles que ceux des témoins pour les fonctions : vitesse psychomotrice, initiative/énergie, attention sélective, attention divisée, mémoire verbale, mémoire non verbale et mémoire prospective.

L'étude des corrélations de ces scores avec la plombémie a montré qu'il y'avait des corrélations négatives et, statistiquement significatives, entre la plombémie et les scores de certaines fonctions neurocognitives (PS, IF, SA & SF). Ce qui nous amène à penser que les travailleurs de l'usine objet de notre étude présentent malheureusement des altérations neurocognitives liées à leur exposition au plomb.

Malekirad *et al.* (2013) ont également utilisé le questionnaire SNI comme outil pour identifier les personnes présentant un risque de troubles neurocognitifs dans leur population d'étude composée de travailleurs exposés au plomb d'une usine de batteries en Iran. Ils avaient trouvé que les travailleurs avaient des scores significativement plus faibles pour les fonctions « initiative/énergie » et « attention divisée » que les témoins. Pour le reste des scores, les auteurs n'ont pas noté de différence significative [121]. Leur résultat est différent du notre puisque dans notre étude, nous avons relevé des différences significatives pour plus de fonctions.

La neurotoxicité du plomb peut affecter les processus impliqués dans l'apprentissage et la mémoire. Hirata *et al.* (2004) suggèrent que l'exposition au plomb affecte les fonctions cérébrales supérieures de la cognition et de l'attention [389].

Des effets neurocomportementaux comprenant des perturbations du temps de réaction, de la performance motrice visuelle, de la dextérité des mains, du QI et de la performance cognitive, de l'anxiété et de l'humeur ont été observés chez des travailleurs du plomb avec des concentrations de plomb dans le sang >400 µg/L [390].

Une méta-analyse antérieure réalisée par Goodman *et al.* (2002) a abouti à la conclusion qu'aucune des études examinées ne fournissait des informations adéquates ou concluantes sur les effets neurocomportementaux sub-cliniques du plomb [391].

Bien que le résultat global de cette méta-analyse ne soit pas concluant, Goodman *et al.* ont néanmoins suggéré une différence significative dans la fonction cognitive. Le mécanisme de la toxicité chronique du plomb sur les fonctions cognitives à l'âge adulte est encore en cours d'exploration détaillée. Plusieurs études antérieures ont démontré l'impact de l'exposition professionnelle au plomb sur le déclin des fonctions exécutives, la diminution des capacités de prise de décision et les temps de réaction prolongés [392].

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION & RECOMMANDATIONS

Dans le cadre de ce travail, nous avons réalisé une enquête, au sein d'une usine algérienne de fabrication et recyclage de batteries acides au plomb, afin d'évaluer l'exposition professionnelle des travailleurs au plomb et autres métaux / métalloïdes et d'évaluer l'impact de l'exposition saturnine sur la santé des personnes, en contact avec ce métal toxique.

De nombreuses études, réalisées au niveau international, ont décrit l'exposition professionnelle au plomb. Plusieurs auteurs ont conclu que les plombémies des travailleurs des pays en développement, étaient plus élevées que dans les pays développés [344]. Notre étude confirme ce constat. La plombémie moyenne des travailleurs de notre étude, était comparable à celles décrites dans des pays comme le Kenya, l'Inde, la Tunisie, le Nigéria, l'Iran ; elle était bien plus élevée que celles rapportées dans des installations comparables de pays développés comme les États-Unis ou le Royaume-Uni.

En Algérie, peu d'études, portant sur la bio-métriologie de l'exposition professionnelle au plomb sont disponibles, et moins encore, dans le secteur des batteries. Une étude semblable à la nôtre, portant sur l'intoxication professionnelle au plomb et au mercure, en Algérie, a été menée, en 1980, à l'université d'Alger, par le Pr Benali, pharmacienne toxicologue. Les résultats de cette étude faisaient état d'une plombémie moyenne de **660,87 µg/L** calculée, chez 52 ouvriers du recyclage des batteries ; l'auteur avait conclu que 65% des travailleurs souffraient de saturnisme professionnel [393].

Plus de 40 ans après cette étude, nous avons retrouvé, chez la totalité des 170 travailleurs de l'usine, une plombémie moyenne de **521,24 µg/L** et, chez les 62 sujets de l'unité de recyclage, une plombémie moyenne de **561,33 µg/L**.

Ainsi, au cours de ces 40 dernières années, les conditions de travail, dans ce genre d'installations, ne se sont guère améliorées ; on peut, même, penser qu'ils ont pu se dégrader si on considère que, dans notre étude, contrairement à celle de Pr Benali, 21,2% des travailleurs, occupaient un poste administratif et se trouvaient, donc, moins exposés au plomb. Cette supposition peut être confirmée par une étude réalisée en 2013 dans cette même usine dont l'objectif était d'examiner l'impact de l'exposition professionnelle au plomb sur la fertilité et les hormones sexuelles des travailleurs de sexe masculin. La plombémie moyenne rapportée pour 256 travailleurs était de **397,1 µg/L** [154].

L'analyse du profil métallique a montré que les travailleurs, participant à l'étude, sont exposés à de multiples métaux, notamment, le **Pb, Cd, Mn, Ni, Cr, Se** et, peut être, même As. Les concentrations sanguines de ces éléments étaient supérieures à celles des témoins non exposés.

CONCLUSION & RECOMMANDATIONS

La co-exposition à ces éléments toxiques peut constituer une menace majeure pour les travailleurs, étant donné la caractéristique cumulative de l'empoisonnement par les métaux. Parmi les éléments présents chez les travailleurs, il convient d'être attentif à des éléments préoccupants, même à des niveaux faibles, comme **l'Arsenic, le Chrome ou le Nickel (cancérogènes)**.

L'étude de la plombémie, principal traceur de l'exposition professionnelle, nous a permis de caractériser le niveau d'exposition des travailleurs, au niveau des sites de l'usine, objet de notre étude. Les travailleurs du recyclage des batteries étaient plus exposés que ceux de la fabrication avec des plombémies moyennes, significativement, plus élevées, dans le groupe des recycleurs. Pour l'unité de recyclage, si on exclut l'administration, l'étude de comparaison des postes de travail a montré qu'il n'y avait pas de différence dans la plombémie, entre les travailleurs, contrairement à la fabrication des batteries où la plombémie était corrélée à la nature du travail effectué par l'ouvrier.

Les niveaux de plombémie des travailleurs variaient, de manière significative, avec l'âge, le niveau d'instruction et le statut tabagique. Par contre, nous n'avons pas relevé de corrélation entre la plombémie et le nombre d'années de travail à l'usine ou dans le poste.

La toxicité du plomb sur le système hématologique est établie depuis longtemps. Le Pb inhibe la synthèse de l'hème, induisant des concentrations anormales des précurseurs de ce dernier, dans le sang, et entraînant le développement d'une anémie microcytaire et hypochrome.

Nous avons évalué la pertinence des indicateurs biologiques d'effets précoces (ALA urinaire, PPZ, taux d'Hb) en fonction de la plombémie et déterminé lequel était le plus sensible dans l'évaluation de l'imprégnation saturnine.

On a conclu que l'indice des PPZ était le plus sensible pour objectiver une imprégnation au plomb ; ce dernier permet de dépister un saturnisme infra-clinique, chez des sujets ne présentant pas de signes particuliers et quand la mesure des autres paramètres biologiques, notamment, le taux d'Hb se révèle normale.

L'efficacité de l'utilisation des marqueurs paracliniques du bilan hémobiologique, dans l'évaluation de la maladie professionnelle, causée par l'exposition au plomb est très limitée. Dans notre groupe exposé, seuls 4 travailleurs (2,4%) ont présenté un taux d'hémoglobine inférieur aux valeurs normales (13 g/dL) alors que 72,78% des travailleurs présentaient des plombémies supérieures aux valeurs limites d'exposition. **Ceci pose le problème du**

CONCLUSION & RECOMMANDATIONS

diagnostic du saturnisme professionnel, en Algérie, puisque le tableau N°1 des maladies professionnelles causées par le plomb et ses composés, définit le syndrome biologique du saturnisme par un abaissement du taux d'hémoglobine à moins de 13 g/dL de sang.

Les moyennes et médianes des paramètres du bilan rénal des deux populations témoin et exposée, se trouvaient dans les plages des valeurs normales ; toutefois, les niveaux de créatinine et d'urée sérique étaient plus élevés, chez les travailleurs exposés par rapport aux témoins, et il n'y avait pas de différence significative, pour l'acide urique.

Il n'y avait pas, non plus, de différence significative, concernant les taux des indicateurs du statut lipidique (taux du cholestérol total et des triglycérides) entre la population exposée et non exposée. Le même constat est fait pour la glycémie à jeun.

De même qu'il n'existe pas, chez nos travailleurs, de corrélation entre la plombémie des travailleurs et la glycémie.

Une proportion, significativement, plus élevée de travailleurs, présentant une plombémie élevée (> 400µg/L) ont signalé : maux de tête, irritabilité, somnolence, insomnie, fourmillements et engourdissement (mains et pieds), douleurs articulaires des membres supérieurs et inférieurs, douleurs névralgiques, faiblesse, goût métallique, coloration des dents, liseré de Burton, troubles urinaires, dyspnée d'effort et sécheresse/démangeaison des mains.

Enfin nous avons tenté d'identifier les sujets présentant un risque élevé de développer des troubles neurocognitifs à l'aide de la version iranienne du Subjective Neurocognition Inventory (SNI). La population des travailleurs exposés a présenté des scores, significativement, plus faibles pour les fonctions : vitesse psychomotrice, initiative/énergie, attention sélective, attention divisée, mémoire verbale, mémoire non verbale et mémoire prospective, signe d'altération de ces dernières.

Les résultats de cette enquête reflètent les conditions de travail préoccupantes, dans lesquelles évoluent les travailleurs de cette usine. Ces conditions conduisent à l'exposition par inhalation dues à des concentrations atmosphériques importantes, permises par la défaillance des systèmes de filtration et d'épuration de l'air. L'exposition est, également, liée à d'autres voies, notamment, digestive. Le non-respect des règles d'hygiène individuelle de base, par certains travailleurs, l'absence de cantine séparée et de lavabos, au niveau des ateliers, accentuent le risque d'exposition saturnine.

Recommandations

➤ Révision du tableau N°1 des maladies professionnelles en Algérie

Actuellement, 85 tableaux de maladies professionnelles ouvrent droit à la réparation, en Algérie, conformément à la réglementation en vigueur.

Il s'agit de l'arrêté interministériel (AIM) du 05 mai 1996, fixant la liste des maladies présumées d'origine professionnelle (JORA N° 16 du 15 Dhou El-kaada 1417 / 23 mars 1997). On retrouve, à son article. 5, les maladies présumées d'origine professionnelle classées en trois (03) groupes. On s'attardera sur le premier :

GROUPE N°1 : relatif aux manifestations morbides d'intoxications aiguës ou chroniques comprenant 56 tableaux de MP (en plus le 10 bis et le 10 ter du Chrome), dont le premier tableau relatif au plomb.

Tableau N° 1 : Maladies causées par le plomb (Pb) et ses composés

Tableau N° 01 : maladies causées par le plomb et ses composés

DESIGNATION DES MALADIES	DPC	LISTE INDICATIVE DES PRINCIPAUX TRAVAUX SUSCEPTIBLES DE PROVOQUER CES MALADIES
1) Syndrome douloureux abdominal paroxystique apyrétique avec état subocclusif (coliques de Pb), habituellement accompagné d'une crise paroxystique hypertensive et d'une poussée d'hématies à granulations basophiles (HGB)	90 j	<ul style="list-style-type: none"> • Extraction, traitement, préparation, emploi et manipulation du plomb, de ses minerais, de ses alliages, de ses combinaisons et de tout produit en renfermant, notamment : - Extraction et traitement des minerais de plomb et résidus plombifères ; - Métallurgie, affinage, fonte, laminage du plomb, de ses alliages et des métaux plombifères. - Récupération du vieux plomb. - Soudure et étamage à l'aide d'alliages de plomb, ou en alliage de plomb. - Fabrication, soudure, ébarbage, polissage de tous objets en plomb ou en alliages de plomb. - Fonte de caractère d'imprimerie en alliage de plomb, conduite de machine à composer, manipulation de caractères de plomb. - Fabrication, réparation des accumulateurs au plomb. - Trempe de Plomb et tréfilage des aciers trempés au plomb. - Métallisation du plomb par pulvérisation. - Fabrication et manipulation des oxydes et sels de plomb. - Préparation et application des peintures, vernis, laques, encres, mastics, enduits à base de composés du plomb. - Grattage, brûlage, découpage au chalumeau de matières recouvertes de peintures plombifères. - Fabrication et application des émaux plombifères. - Composition de verres au plomb. - Fabrication et manipulation du plomb tétraéthyle, préparation de carburants qui en renferment, nettoyage des réservoirs contenant ces carburants. - Glaçure et décoration des produits céramiques aux moyens de composés du plomb.
2) Paralysie des extenseurs des doigts ou des petits muscles de la main	1 an	
3) Encéphalopathie aiguë : a- Survenant chez un sujet ayant présenté un ou plusieurs des symptômes inscrits au tableau. b- Ne s'accompagnant pas de ces symptômes en cas d'intoxication due aux dérivés alcoylés du Plomb tels que le Plomb tétraéthyle.	30 j	
4) Néphrite azotémique ou néphrite hypertensive et leurs complications.	5ans	
5) Anémie confirmée par des examens hématologiques répétés accompagnée d'hématies à granulations basophiles.	1 an	
6) Syndrome biologique caractérisé par un abaissement de l'hémoglobine à moins de 13 gramme par 100ml de sang, par un Taux d'hématies ponctuées supérieur à 1 pour 1000 hématies et une élévation de l'acide delta aminolévulinique urinaire supérieur à 20mg pour 1000 ml.	90 j	

Sur la base des conclusions de notre étude, et de celles rapportées par la littérature scientifique, il est primordial de réviser ce tableau, et d'y inclure la plombémie comme élément fondamental dans la caractérisation du syndrome biologique du saturnisme professionnel.

➤ **Contrôle atmosphérique de l'exposition, en milieu professionnel**

La loi algérienne n° 88-07 de 26 janvier 1988 relative à l'hygiène, à la sécurité et à la médecine du travail, définit les voies et les moyens ayant pour but d'assurer aux travailleurs les meilleures conditions en matière d'hygiène, de sécurité et de médecine du travail et de désigner les personnes responsables et organismes employeurs chargés de l'exécution des mesures prescrites. Cette loi dispose d'une série de règles générales en matière d'hygiène et de sécurité, en milieu du travail (Chap. II), médecine du travail (Chap. III), formation et information (Chap. IV), organisation de la prévention (Chap. V), financement (Chap. VI), contrôle (Chap. VII) et sanctions (Chap. VIII) [394].

Le contrôle des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP⁷) devrait faire partie intégrante des dispositions de cette loi.

A titre d'exemple, on cite le Code du travail Français qui fixe, pour le plomb et ses composés, **une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) réglementaire, contraignante de 0,1 mg/m³, à ne pas dépasser, en moyenne, sur 8 heures, dans l'atmosphère des lieux de travail** (article R. 4412-149). Le respect de cette valeur limite d'exposition professionnelle doit être considéré comme un objectif minimal de prévention [395].

Selon les dernières recommandations de l'ANSES « Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail » et, conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Valeurs Sanitaires de Référence », **il est recommandé la fixation d'une VLEP-8 h pragmatique de 30 µg/m³ et une «valeur limite court terme,**

⁷ **Notion de VLEP** : La valeur limite d'un agent chimique représente la concentration dans l'air que peut respirer une personne pendant un temps de référence déterminée, concentration en dessous de laquelle le risque d'altération de la santé est négligeable. Il s'agit de la limite de la moyenne, pondérée en fonction du temps, de la concentration d'un agent chimique dangereux dans l'air de la zone de respiration d'un travailleur au cours d'une période de référence déterminée. Au niveau réglementaire, la période de référence est soit de 8 heures (VLEP 8 heures), soit de 15 minutes (VLEP court terme).

sur 15 minutes» VLCT-15 min pragmatique, de 150 µg/m³, pour le plomb et ses composés inorganiques. Cette VLEP-8h pragmatique a pour objectif premier de limiter les concentrations atmosphériques en plomb dans les atmosphères de travail mais ne permet pas de garantir une protection contre les possibles effets reprotoxiques (aucune valeur seuil ne pouvant être déterminée à ce jour) [396].

➤ Démarche de prévention au niveau de l'usine

Revoir la démarche de prévention contre l'exposition au plomb et prendre toutes les mesures techniques individuelles et, surtout, collectives nécessaires afin de réduire cette exposition en agissant, principalement, sur :

1- Les sources d'émission des fumées et poussières

- ✓ Favoriser l'évacuation des émissions de poussières et de fumées de plomb par la ventilation et l'aération des lieux de travail. L'extraction de l'air doit se faire jusqu'aux filtres et/ou épurateurs qui permettent de nettoyer l'air, puis de l'évacuer à l'extérieur, par rejet dans l'atmosphère.
- ✓ Capturer les émissions, au plus près, de leur source : installer et vérifier le bon fonctionnement des filtres machines
- ✓ Dans la mesure du possible, réaliser les opérations polluantes, en enceinte fermée
- ✓ Aspirer, systématiquement, les poussières des postes de travail avec un aspirateur équipé de filtre absolu (pas de balayage qui remet en suspension les particules dans l'air) et humidifier, régulièrement, les sols

2- Les mesures d'hygiène

- ✓ Mettre à la disposition des travailleurs des vestiaires doubles. Les vêtements de travail ne doivent pas être rapportés au domicile pour le lavage, afin que le salarié ne rapporte pas de poussières de plomb chez lui.
- ✓ Des douches doivent permettre de se laver à la fin du travail.
- ✓ Des points de lavage des mains et du visage, à l'eau savonneuse, en nombre suffisant, doivent permettre un lavage des mains fréquent et, en tous cas avant chaque pause ou en fin de poste.
- ✓ L'interdiction absolue de manger, de boire et de fumer dans les locaux de travail doit être respectée, impérativement
- ✓ Réhabiliter la cantine et imposer aux travailleurs d'y prendre leur repas

3- Les équipements de protection individuelle

- ✓ Le port d'équipement de protection individuelle (gants, tenue de travail...) est indispensable car les mesures de prévention collective ne permettent pas de supprimer, totalement, l'exposition au plomb.
- ✓ La protection respiratoire (masque sur le nez), ou le port d'un appareil respiratoire même si elle est gênante s'avère indispensable. Des masques, avec cartouche filtrante, de type FFP3, prenant le nez et la bouche, peuvent être utilisés pour se protéger des fumées et des poussières, en concentration importante. Un masque à adduction d'air est recommandé pour les tâches, particulièrement, exposées, dans des conditions de travail, exceptionnellement, difficiles.

➤ **Mise en place d'un traitement chélateur pour les travailleurs les plus exposés**

En application de l'instruction ministérielle N°01/DGSSRH du 17 Janvier 2022 relative à la prise en charge de l'intoxication professionnelle au plomb, il est nécessaire de soumettre tous les travailleurs qui ont présenté une plombémie $\geq 450 \mu\text{g/L}$, à un traitement chélateur par le DMSA (acide 2,3-dimercaptosuccinique). Les modalités d'instauration du traitement sont détaillées dans l'instruction citée plus haut.

REFERENCES

REFERENCES

REFERENCES

1. Haryanto B. Lead exposure from battery recycling in Indonesia. *Rev Environ Health*. mars 2016;31(1):13-6.
2. Commission de coopération environnementale (CCE). Les pratiques et options de gestion écologiquement rationnelle des batteries d'accumulateurs au plomb usées en Amérique du Nord [Internet]. 2007 déc. Disponible sur: www.ccc.org
3. Intoxication au plomb et santé [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>
4. Rapport sur le marché des batteries au plomb | Taille, part, croissance et tendances (2022-27) [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.mordorintelligence.com/fr/industry-reports/lead-acid-battery-market>
5. Recyclage batteries : Un parcours chaotique en 3 étapes - [Internet]. 2021 [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.rechange-maroc.com/recyclage-batteries-un-parcours-chaotique-en-3-etapes/>
6. Cao S, Duan X, Zhao X, Wang B, Ma J, Fan D, et al. Health risk assessment of various metal(loid)s via multiple exposure pathways on children living near a typical lead-acid battery plant, China. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. mai 2015;200:16-23.
7. Organisation mondiale de la Santé. Recyclage des batteries au plomb usagées : considérations sanitaires [Recycling used lead-acid batteries: health considerations]. 2017. Report No.: Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Hsieh NH, Chung SH, Chen SC, Chen WY, Cheng YH, Lin YJ, et al. Anemia risk in relation to lead exposure in lead-related manufacturing. *BMC Public Health* [Internet]. 5 mai 2017 [cité 31 janv 2023];17(1):389. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4315-7>
9. Goullé JP, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Guerbet M, Lacroix C. Le profil métallique : un nouveau concept médical. *Rev Médecine Interne* [Internet]. 1 févr 2010 [cité 26 août 2022];31(2):128-34. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866309005165>
10. Musimwa AM, Kanteng GW, Kitoko HT, Luboya ON. Eléments traces dans le sérum des enfants malnutris et bien nourris vivants à Lubumbashi et Kawama dans un contexte d'un environnement de pollution minière. *Pan Afr Med J*. 2016 May 4;24:11. French. doi: 10.11604/pamj.2016.24.11.9236. PMID: 27583075; PMCID: PMC4992427.
11. Robert J, Alzieu J. Accumulateurs Accumulateurs au plomb [Internet]. Vol. base documentaire : TIB243DUO., Techniques de l'ingénieur Accumulateurs d'énergie. Editions T.I.; 2004. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/energies-th4/accumulateurs-d-energie-42243210/accumulateurs-d3352/>
12. Secrétariat de la Convention de Bâle. Lignes directrices techniques pour la gestion écologiquement rationnelle des déchets de batteries au plomb et acide. 2003 sept.
13. Battery Council International. National Recycling Rate Study [Internet]. Chicago, Illinois; 2019 [cité 24 févr 2021]. Disponible sur:

REFERENCES

- https://cdn.ymaws.com/batteryCouncil.org/resource/resmgr/2020/BCI_482347-20_2019-Study.pdf
14. Batteries : la course aux co-entreprises - [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.algerie-rechange.com/batteries-la-course-aux-co-entreprises/>
 15. UNEP/MAP. Guide de la Gestion Écologiquement Rationnelle des Batteries au Plomb Usagées en Méditerranée. United Nations Environment Programme Coordinating Unit for the Mediterranean Action Plan Barcelona Convention; 2015.
 16. Institut National de Recherche et de Sécurité. Fabrication Accumulateurs Plomb [Internet]. Edition INRS ED 746; 2007. Disponible sur: ISBN 978-2-7389-1557-3
 17. Décret exécutif n°04-409 du 2 Dhou El Kaada 1425 correspondant au 14 décembre 2004 fixant les modalités de transport des déchets spéciaux dangereux [Internet]. Disponible sur: http://www.cntppdz.com/pdf/04_409.pdf
 18. Directive 2006/66/ce du parlement européen et du conseil du 6 septembre 2006 relative aux piles et accumulateurs ainsi qu'aux déchets de piles et d'accumulateurs et abrogeant la directive 91/157/cee [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02006L0066-20131230&rid=1>
 19. European Commission. Questions and Answers on the Batteries Directive (2006/66/Ec) [Internet]. Disponible sur: <https://eesringlus.ee/wp-content/uploads/2013/02/QA-on-batteries-directive1.pdf>
 20. Secrétariat de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants. Directives sur les meilleures techniques disponibles et les meilleures pratiques environnementales en liaison avec l'article 5 et l'annexe c de la Convention de Stockholm sur les Polluants Organiques Persistants [Internet]. 2008 [cité 26 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.informea.org/fr/node/460636>
 21. Agence Nationale des Déchets. Bulletin de veille N°02_2020. 13 juill 2020 [cité 26 avr 2021]; Disponible sur: https://and.dz/bulletin-de-veille-n02-_2020/
 22. Garnier R. Toxicité du plomb et de ses dérivés. EMC - Toxicol-Pathol [Internet]. 1 juin 2005 [cité 27 avr 2021];2(2):67-88. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762585804000281>
 23. Berglund AMM, Klaminder J, Nyholm NEI. Effects of reduced lead deposition on pied flycatcher (*Ficedula hypoleuca*) nestlings: tracing exposure routes using stable lead isotopes. Environ Sci Technol. 1 janv 2009;43(1):208-13.
 24. CDC - Adult Blood Lead Epidemiology and Surveillance (ABLES) - NIOSH Workplace Safety and Health Topic [Internet]. 2021 [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/ables/data.html>
 25. Faits sur le plomb [Internet]. Canada.ca. Ressources naturelles Canada; 2018 [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.rncan.gc.ca/nos-ressources-naturelles/mines-materiaux/faits-mineraux-metaux/faits-sur-le-plomb/20598>

REFERENCES

26. Amara A, Bisson M, Hulot C, Marescaux N. Plomb Et Ses Dérivés Inorganiques. INERIS - Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques; 2016 Version N° .1.
27. Testud F. Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. 5^e éd. ESKA; 2018. 1739 p.
28. HCSP. Mise à jour du guide pratique de dépistage et de prise en charge des expositions au plomb chez l'enfant mineur et la femme enceinte [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 nov [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=643>
29. International Programme for Chemical Safety. Inorganic lead (EHC 165) [Internet]. 1995 [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc165.htm>
30. Inserm (dir.). Plomb dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? Collect Expert Collect Inserm [Internet]. 1999 [cité 29 avr 2021]; Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/195>
31. Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 1 Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. Avis de l'Anses Rapport d'expertise [Internet]. 2011 uin [cité 29 avr 2021]. Report No.: Saisine n° «2006-SA-0361». Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-relatifs-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9tude-de-l%E2%80%99alimentation-totale-fran%C3%A7aise-2-eat-2-tome-1>
32. Scientific Opinion on Lead in Food (CONTAM). EFSA J [Internet]. 2010 [cité 3 mai 2021];8(4):1570. Disponible sur: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2010.1570>
33. Maret W. The Bioinorganic Chemistry of Lead in the Context of Its Toxicity. *Met Ions Life Sci.* 10 avr 2017;17.
34. Drinking Water Inspectorate [Internet]. Drinking Water Inspectorate. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.dwi.gov.uk/>
35. decret 11-125.pdf [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.cntppdz.com/uploads/legisla/decret%2011-125.pdf>
36. Lead Exposure Limits | NIOSH | CDC [Internet]. 2020 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/lead/limits.html>
37. Rădulescu A, Lundgren S. A pharmacokinetic model of lead absorption and calcium competitive dynamics. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [cité 3 mai 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6775169/>
38. Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Lladós F, Diamond G, Sage G, et al. Toxicological Profile for Lead [Internet]. .: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US) PMID: 24049859; 2007 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158766/>

REFERENCES

39. Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, Mahaffey KR, Fomon SJ. Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res.* janv 1978;12(1):29-34.
40. Watson W, Morrison J, Bethel M, Baldwin N, Lyon D, H D, et al. Food iron and lead absorption in humans. *Am J Clin Nutr* [Internet]. août 1986 [cité 3 mai 2021];44(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3728362/>
41. Heard M, Chamberlain A. Effect of minerals and food on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans. *Hum Toxicol* [Internet]. oct 1982 [cité 3 mai 2021];1(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7173926/>
42. Maddaloni M, Lolocono N, Manton W, Blum C, Drexler J, Graziano J. Bioavailability of soilborne lead in adults, by stable isotope dilution. *Environ Health Perspect* [Internet]. déc 1998 [cité 3 mai 2021];106 Suppl 6(Suppl 6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9860919/>
43. Blake KC, Mann M. Effect of calcium and phosphorus on the gastrointestinal absorption of ²⁰³Pb in man. *Environ Res.* févr 1983;30(1):188-94.
44. Heard MJ, Chamberlain AC, Sherlock JC. Uptake of lead by humans and effect of minerals and food. *Sci Total Environ.* sept 1983;30:245-53.
45. Gulson B, Mizon K, Palmer J, Korsch M, Taylor A, Mahaffey K. Blood lead changes during pregnancy and postpartum with calcium supplementation. *Environ Health Perspect* [Internet]. nov 2004 [cité 3 mai 2021];112(15). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531434/>
46. Sherlock JC, Quinn MJ. Relationship between blood lead concentrations and dietary lead intake in infants: the Glasgow Duplicate Diet Study 1979-1980. *Food Addit Contam* [Internet]. juin 1986 [cité 3 mai 2021];3(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3709889/>
47. Sherlock JC, Ashby D, Delves HT, Forbes GI, Moore MR, Patterson WJ, et al. Reduction in exposure to lead from drinking water and its effect on blood lead concentrations. *Hum Toxicol.* oct 1984;3(5):383-92.
48. Pocock SJ, Shaper AG, Walker M, Wale CJ, Clayton B, Delves T, et al. Effects of tap water lead, water hardness, alcohol, and cigarettes on blood lead concentrations. *J Epidemiol Community Health.* mars 1983;37(1):1-7.
49. Caito S, Lopes ACBA, Paoliello MMB, Aschner M. Toxicology of Lead and Its Damage to Mammalian Organs. *Met Ions Life Sci.* 10 avr 2017;17.
50. James AC, Stahlhofen W, Rudolf G, Köbrich R, Briant JK, Egan MJ, et al. Deposition of inhaled particles. *Ann ICRP* [Internet]. 1 sept 1994 [cité 5 mai 2021];24(1-3):231-99. Disponible sur: [https://doi.org/10.1016/0146-6453\(94\)90042-6](https://doi.org/10.1016/0146-6453(94)90042-6)
51. Sun CC, Wong TT, Hwang YH, Chao KY, Jee SH, Wang JD. Percutaneous absorption of inorganic lead compounds. *AIHA J J Sci Occup Environ Health Saf.* oct 2002;63(5):641-6.

REFERENCES

52. Moore MR, Meredith PA, Watson WS, Sumner DJ, Taylor MK, Goldberg A. The percutaneous absorption of lead-203 in humans from cosmetic preparations containing lead acetate, as assessed by whole-body counting and other techniques. *Food Cosmet Toxicol.* août 1980;18(4):399-405.
53. Bress WC, Bidanset JH. Percutaneous in vivo and in vitro absorption of lead. *Vet Hum Toxicol.* juin 1991;33(3):212-4.
54. Simons TJ. The role of anion transport in the passive movement of lead across the human red cell membrane. *J Physiol.* sept 1986;378:287-312.
55. Bergdahl IA, Sheveleva M, Schütz A, Artamonova VG, Skerfving S. Plasma and Blood Lead in Humans: Capacity-Limited Binding to δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase and Other Lead-Binding Components. *Toxicol Sci* [Internet]. 1 déc 1998 [cité 5 mai 2021];46(2):247-53. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096608098925355>
56. Al-Modhefer AJ, Bradbury MW, Simons TJ. Observations on the chemical nature of lead in human blood serum. *Clin Sci Lond Engl* 1979. déc 1991;81(6):823-9.
57. Bressler JP, Olivi L, Kim YB, Bannon D, Ko HS, Cheong JH. Plasma Membrane Transporters for Lead and Cadmium. *Biomol Ther* [Internet]. 2005 [cité 5 mai 2021];13(1):1-6. Disponible sur: <https://www.koreascience.or.kr/article/JAKO200504704038682.page>
58. Legare ME, Barhoumi R, Hebert E, Bratton GR, Burghardt RC, Tiffany-Castiglioni E. Analysis of Pb²⁺ entry into cultured astroglia. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* nov 1998;46(1):90-100.
59. Kerper LE, Hinkle PM. Cellular Uptake of Lead Is Activated by Depletion of Intracellular Calcium Stores *. *J Biol Chem* [Internet]. 28 mars 1997 [cité 5 mai 2021];272(13):8346-52. Disponible sur: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)35483-8/abstract](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)35483-8/abstract)
60. Barry PS. A comparison of concentrations of lead in human tissues. *Br J Ind Med.* mai 1975;32(2):119-39.
61. Gross SB, Pfitzer EA, Yeager DW, Kehoe RA. Lead in human tissues. *Toxicol Appl Pharmacol.* juin 1975;32(3):638-51.
62. Aufderheide AC, Wittmers LE. Selected aspects of the spatial distribution of lead in bone. *Neurotoxicology.* 1992;13(4):809-19.
63. Drasch GA, Böhm J, Baur C. Lead in human bones. Investigations on an occupationally non-exposed population in southern Bavaria (F.R.G.). I. Adults. *Sci Total Environ.* juill 1987;64(3):303-15.
64. O'Flaherty EJ. Physiologically based models for bone-seeking elements. V. Lead absorption and disposition in childhood. *Toxicol Appl Pharmacol.* avr 1995;131(2):297-308.

REFERENCES

65. Berkowitz GS, Wolff MS, Lapinski RH, Todd AC. Prospective study of blood and tibia lead in women undergoing surgical menopause. *Environ Health Perspect.* déc 2004;112(17):1673-8.
66. Janakiraman V, Ettinger A, Mercado-Garcia A, Hu H, Hernandez-Avila M. Calcium supplements and bone resorption in pregnancy: a randomized crossover trial. *Am J Prev Med.* avr 2003;24(3):260-4.
67. Carbone R, Laforgia N, Crollo E, Mautone A, Iolascon A. Maternal and neonatal lead exposure in southern Italy. *Biol Neonate.* 1998;73(6):362-6.
68. Goyer RA. Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect.* nov 1990;89:101-5.
69. Graziano JH, Popovac D, Factor-Litvak P, Shrout P, Kline J, Murphy MJ, et al. Determinants of elevated blood lead during pregnancy in a population surrounding a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Environ Health Perspect.* nov 1990;89:95-100.
70. Gulson BL, Mizon KJ, Korsch MJ, Palmer JM, Donnelly JB. Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation--a summary of long-term research. *Sci Total Environ.* 15 févr 2003;303(1-2):79-104.
71. Gulson BL, Jameson CW, Mahaffey KR, Mizon KJ, Patison N, Law AJ, et al. Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine, and diet of the infant and mother. *Environ Health Perspect.* oct 1998;106(10):667-74.
72. Ettinger AS, Téllez-Rojo MM, Amarasiriwardena C, Peterson KE, Schwartz J, Aro A, et al. Influence of maternal bone lead burden and calcium intake on levels of lead in breast milk over the course of lactation. *Am J Epidemiol.* 1 janv 2006;163(1):48-56.
73. Vural N, Duydu Y. Biological monitoring of lead in workers exposed to tetraethyllead. *Sci Total Environ.* 27 oct 1995;171(1-3):183-7.
74. Zhang W, Zhang GG, He HZ, Bolt HM. Early health effects and biological monitoring in persons occupationally exposed to tetraethyl lead. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994;65(6):395-9.
75. Araki S, Aono H, Yokoyama K, Murata K. Filterable plasma concentration, glomerular filtration, tubular balance, and renal clearance of heavy metals and organic substances in metal workers. *Arch Environ Health.* août 1986;41(4):216-21.
76. Araki S, Sata F, Murata K. Adjustment for urinary flow rate: an improved approach to biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health.* 1990;62(6):471-7.
77. Victory W, Vander AJ, Mouw DR. Effect of acid-base status on renal excretion and accumulation of lead in dogs and rats. *Am J Physiol.* nov 1979;237(5):F398-407.
78. Chamberlain AC. Effect of airborne lead on blood lead. *Atmospheric Environ* 1967 [Internet]. 1 janv 1983 [cité 6 mai 2021];17(4):677-92. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0004698183904158>

REFERENCES

79. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest.* août 1976;58(2):260-70.
80. Vork KL, Carlisle JC. Evaluation and updates to the Leggett model for pharmacokinetic modeling of exposure to lead in the workplace - Part I adjustments to the adult systemic model. *J Occup Environ Hyg.* juin 2020;17(6):283-300.
81. Cangelosi V, Ruckthong L, Pecoraro VL. Lead(II) Binding in Natural and Artificial Proteins. *Met Ions Life Sci* [Internet]. 10 avr 2017 [cité 19 mai 2021];17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771651/>
82. Romero-Canelón I, Sadler PJ. Systems approach to metal-based pharmacology. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 7 avr 2015 [cité 19 mai 2021];112(14):4187-8. Disponible sur: <https://www.pnas.org/content/112/14/4187>
83. Waalkes MP, Liu J, Goyer RA, Diwan BA. Metallothionein-I/II Double Knockout Mice Are Hypersensitive to Lead-Induced Kidney Carcinogenesis: Role of Inclusion Body Formation. *Cancer Res* [Internet]. 1 nov 2004 [cité 19 mai 2021];64(21):7766-72. Disponible sur: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/64/21/7766>
84. U.S. EPA. Integrated Science Assessment (ISA) for Lead (Final Report, Jul 2013) [Internet]. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency; 2013 [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=255721>
85. Fernandes KCM, Martins AC, Oliveira AÁS de, Antunes LMG, Cólus IM de S, Barbosa F, et al. Polymorphism of Metallothionein 2A Modifies Lead Body Burden in Workers Chronically Exposed to the Metal. *Public Health Genomics.* 2016;19(1):47-52.
86. Cangelosi VM, Pecoraro VL. Binding, Transport and Storage of Metal Ions in Biological Cells -CHAPTER 28 : Lead. In: *Binding, Transport and Storage of Metal Ions in Biological Cells* [Internet]. 2014 [cité 19 mai 2021]. p. 843-82. Disponible sur: <https://pubs.rsc.org/en/content/chapter/bk9781849735995-00843/978-1-84973-599-5>
87. Gorkhali R, Huang K, Kirberger M, Yang JJ. Defining potential roles of Pb²⁺ in neurotoxicity from a calciomics approach. *Metallomics* [Internet]. 15 juin 2016 [cité 27 mai 2021];8(6):563-78. Disponible sur: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/mt/c6mt00038j>
88. Markovac J, Goldstein GW. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C. *Nature* [Internet]. juill 1988 [cité 27 mai 2021];334(6177):71-3. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/334071a0>
89. Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Marchetti C, Rutkowska M, M M, A K, et al. Altered energy status of primary cerebellar granule neuronal cultures from rats exposed to lead in the pre- and neonatal period. *Toxicology* [Internet]. 2 avr 2011 [cité 27 mai 2021];280(1-2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21108985/>
90. Abadin H, Taylor J, Buser M, Scinicariello F, Przybyla J, Klotzbach JM. Toxicological Profile for Lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2020.

REFERENCES

91. Cézard C, Haguenoer JM. Toxicologie du plomb chez l'Homme [Internet]. LAVOISIER S.A.S.; 1992 [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.lavoisier.fr/livre/sciences-de-la-vie/toxicologie-du-plomb-chez-l-homme/cezard/descriptif-9782852067646>
92. Saenger P, Markowitz M, Rosen J. Depressed excretion of 6 beta-hydroxycortisol in lead-toxic children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. févr 1984 [cité 30 juin 2021];58(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6420437/>
93. Garnier R. Plomb. In: Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville J, Garnier R, et al, editors *Toxicologie clinique*. Paris: Flammarion Médecine-sciences; 2000. p. 638-55.
94. Lauwerys R, Haufroid V, Hoet P, Lison D. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. Elsevier Masson SAS. Paris; 2007.
95. Diamond G. Risk assessment of nephrotoxic metals. In: *Toxicology of the Kidney - 3rd Edition - Joan B Tarloff - Lawrence H*. London, England: CRC Press; 2005. p. 1099-1132.
96. Mujaj B, Yang WY, Zhang ZY, Wei FF, Thijs L, Verhamme P, et al. Renal function in relation to low-level environmental lead exposure. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. juin 2019 [cité 9 août 2021];34(6):941-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545464/>
97. Harari F, Sallsten G, Christensson A, Petkovic M, Hedblad B, Forsgard N, et al. Blood Lead Levels and Decreased Kidney Function in a Population-Based Cohort. *Am J Kidney Dis* *Off J Natl Kidney Found*. sept 2018;72(3):381-9.
98. Sun Y, Sun D, Zhou Z, Zhu G, Lei L, Zhang H, et al. Estimation of benchmark dose for bone damage and renal dysfunction in a Chinese male population occupationally exposed to lead. *Ann Occup Hyg*. août 2008;52(6):527-33.
99. Lin T, Tai-Yi J. Benchmark dose approach for renal dysfunction in workers exposed to lead. *Environ Toxicol*. juin 2007;22(3):229-33.
100. Kuraeiad S, Kotepui M. Blood Lead Level and Renal Impairment among Adults: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 15 avr 2021;18(8).
101. Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. déc 2017;54(7-8):506-28.
102. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdiscip Toxicol* [Internet]. juin 2012 [cité 2 juin 2021];5(2):47. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485653/>
103. Carocci A, Catalano A, Lauria G, Sinicropi MS, Genchi G. Lead Toxicity, Antioxidant Defense and Environment. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2016;238:45-67.
104. Ahamed M, Verma S, Kumar A, Siddiqui M. Environmental exposure to lead and its correlation with biochemical indices in children. *Sci Total Environ* [Internet]. 15 juin 2005 [cité 2 juin 2021];346(1-3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15993681/>

REFERENCES

105. Jangid A, John P, Yadav D, Mishra S, Sharma P. Impact of chronic lead exposure on selected biological markers. *Indian J Clin Biochem IJCB* [Internet]. janv 2012 [cité 2 juin 2021];27(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23277717/>
106. Wang Q, Zhao H hu, Chen J wei, Hao Q ling, Gu K ding, Zhu Y xiang, et al. δ -Aminolevulinic acid dehydratase activity, urinary δ -aminolevulinic acid concentration and zinc protoporphyrin level among people with low level of lead exposure. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 1 janv 2010 [cité 27 sept 2021];213(1):52-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463909001011>
107. Chwalba A, Maksym B, Dobrakowski M, Kasperczyk S, Pawlas N, Birkner E, et al. The effect of occupational chronic lead exposure on the complete blood count and the levels of selected hematopoietic cytokines. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 15 sept 2018 [cité 27 sept 2021];355:174-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X1830245X>
108. Chen Y, Xu X, Zeng Z, Lin X, Qin Q, Huo X. Blood lead and cadmium levels associated with hematological and hepatic functions in patients from an e-waste-polluted area. *Chemosphere* [Internet]. 1 avr 2019 [cité 27 sept 2021];220:531-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653518324640>
109. Conterato GMM, Bulcão RP, Sobieski R, Moro AM, Charão MF, de Freitas FA, et al. Blood thioredoxin reductase activity, oxidative stress and hematological parameters in painters and battery workers: relationship with lead and cadmium levels in blood. *J Appl Toxicol JAT*. févr 2013;33(2):142-50.
110. Sakata S, Shimizu S, Ogoshi K, Hirai K, Ohno Y, Kishi T, et al. Inverse relationship between serum erythropoietin and blood lead concentrations in Kathmandu tricycle taxi drivers. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 1 févr 2007 [cité 27 sept 2021];80(4):342-5. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00420-006-0125-4>
111. La-Llave-León O, Méndez-Hernández EM, Castellanos-Juárez FX, Esquivel-Rodríguez E, Vázquez-Alaniz F, Sandoval-Carrillo A, et al. Association between Blood Lead Levels and Delta-Aminolevulinic Acid Dehydratase in Pregnant Women. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. avr 2017 [cité 27 sept 2021];14(4):432. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1660-4601/14/4/432>
112. Mohammad I, Mahdi A, Raviraja A, Najmul I, Iqbal A, Thuppil V. Oxidative Stress in Painters Exposed to Low Lead Levels. *Arch Ind Hyg Toxicol* [Internet]. 16 sept 2008 [cité 27 sept 2021];59(3):161-9. Disponible sur: <https://sciencedirect.com/article/10.2478/10004-1254-59-2008-1883>
113. Li C, Ni Z min, Ye L xiang, Chen J wei, Wang Q, Zhou Y kai. Dose-response relationship between blood lead levels and hematological parameters in children from central China. *Environ Res* [Internet]. 1 juill 2018 [cité 27 sept 2021];164:501-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935118301373>
114. Abam E, Okediran BS, Odukoya OO, Adamson I, Ademuyiwa O. Reversal of ionoregulatory disruptions in occupational lead exposure by vitamin C. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 1 nov 2008 [cité 27 sept 2021];26(3):297-304. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668908000860>

REFERENCES

115. Kalahasthi R, Barman T. Effect of Lead Exposure on the Status of Reticulocyte Count Indices among Workers from Lead Battery Manufacturing Plant. *Toxicol Res* [Internet]. oct 2016 [cité 27 sept 2021];32(4):281-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5080849/>
116. Liebelt EL, Schonfeld DJ, Gallagher P. Elevated blood lead levels in children are associated with lower erythropoietin concentrations. *J Pediatr*. janv 1999;134(1):107-9.
117. Dobrakowski M, Boroń M, Czuba ZP, Birkner E, Chwalba A, Hudziec E, et al. Blood morphology and the levels of selected cytokines related to hematopoiesis in occupational short-term exposure to lead. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 15 août 2016 [cité 27 sept 2021];305:111-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X16301491>
118. Romeo R, Aprea C, Boccalon P, Orsi D, Porcelli B, Sartorelli P. Serum erythropoietin and blood lead concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*. 1996;69(1):73-5.
119. Graziano J, Slavkovich V, Liu X, Factor-Litvak P, Todd A. A prospective study of prenatal and childhood lead exposure and erythropoietin production. *J Occup Environ Med*. sept 2004;46(9):924-9.
120. Gurer-Orhan H, Sabir HU, Ozgüneş H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology* [Internet]. 1 févr 2004 [cité 27 sept 2021];195(2-3):147-54. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2003.09.009>
121. Malekirad AA, Kalantari-Dehaghi R, Abdollahi M. Clinical, Haematological, and Neurocognitive Findings in Lead-Exposed Workers of a Battery Plant in Iran. *Arch Ind Hyg Toxicol* [Internet]. 13 déc 2013 [cité 27 sept 2021];64(4):497-503. Disponible sur: <https://sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X130041254>
122. Buc HA, Kaplan JC. Red-cell pyrimidine 5'-nucleotidase and lead poisoning. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 1 juill 1978;87(1):49-55.
123. Gambelunghe A, Sallsten G, Borné Y, Forsgard N, Hedblad B, Nilsson P, et al. Low-level exposure to lead, blood pressure, and hypertension in a population-based cohort. *Environ Res* [Internet]. 1 août 2016 [cité 27 sept 2021];149:157-63. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935116301876>
124. Obeng-Gyasi E, Obeng-Gyasi B. Blood Pressure and Oxidative Stress among U.S. Adults Exposed to Lead in Military Environments—A Preliminary Study. *Diseases* [Internet]. déc 2018 [cité 27 sept 2021];6(4):97. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2079-9721/6/4/97>
125. Almeida Lopes ACB de, Silbergeld EK, Navas-Acien A, Zamoiski R, Martins Jr. A da C, Camargo AEI, et al. Association between blood lead and blood pressure: a population-based study in Brazilian adults. *Environ Health* [Internet]. déc 2017 [cité 27 sept 2021];16(1):1-10. Disponible sur: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-017-0233-5>

REFERENCES

126. Barry V, Todd AC, Steenland K. Bone lead associations with blood lead, kidney function and blood pressure among US, lead-exposed workers in a surveillance programme. *Occup Environ Med.* mai 2019;76(5):349-54.
127. Møller L, Kristensen TS. Blood lead as a cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol.* 1 nov 1992;136(9):1091-100.
128. Factor-Litvak P, Wasserman G, Kline JK, Graziano J. The Yugoslavia Prospective Study of environmental lead exposure. *Environ Health Perspect* [Internet]. janv 1999 [cité 27 sept 2021];107(1):9-15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1566313/>
129. Han L, Wang X, Han R, Xu M, Zhao Y, Gao Q, et al. Association between blood lead level and blood pressure: An occupational population-based study in Jiangsu province, China. *PLOS ONE* [Internet]. 6 juill 2018 [cité 27 sept 2021];13(7):e0200289. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0200289>
130. Rapisarda V, Ledda C, Ferrante M, Fiore M, Cocuzza S, Bracci M, et al. Blood pressure and occupational exposure to noise and lead (Pb): A cross-sectional study. *Toxicol Ind Health* [Internet]. 1 oct 2016 [cité 27 sept 2021];32(10):1729-36. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/0748233715576616>
131. Were FH, Moturi MC, Gottesfeld P, Wafula GA, Kamau GN, Shiundu PM. Lead Exposure and Blood Pressure among Workers in Diverse Industrial Plants in Kenya. *J Occup Environ Hyg* [Internet]. 25 sept 2014 [cité 27 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15459624.2014.908258>
132. Ari E, Kaya Y, Demir H, Asicioglu E, Keskin S. The correlation of serum trace elements and heavy metals with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Biol Trace Elem Res.* déc 2011;144(1-3):351-9.
133. Poręba R, Gać P, Poręba M, Andrzejak R. Assessment of cardiovascular risk in workers occupationally exposed to lead without clinical presentation of cardiac involvement. *Environ Toxicol Pharmacol.* sept 2012;34(2):351-7.
134. Karakulak UN, Yılmaz ÖH, Tutkun E, Ateş İ, Bal C, Gündüzöz M. Evaluation of the ambulatory arterial stiffness index in lead-exposed workers. *Anatol J Cardiol.* juill 2017;18(1):10-4.
135. Kirkby H, Gyntelberg F. Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-term exposure to lead. *Scand J Work Environ Health* [Internet]. févr 1985 [cité 27 sept 2021];11(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3992216/>
136. Chen C, Li Q, Nie X, Han B, Chen Y, F X, et al. Association of lead exposure with cardiovascular risk factors and diseases in Chinese adults. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. oct 2017 [cité 27 sept 2021];24(28). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28799038/>
137. Nadir Karakulak U, Okutucu S, Lokman U, Bilgin O, Tutkun E, Hinc Yılmaz O, et al. Evaluation of Erectile Dysfunction and Left Ventricular Diastolic Parameters in Lead Exposed Workers. *Acta Cardiol Sin.* janv 2019;35(1):75-84.

REFERENCES

138. Kiełtucki J, Dobrakowski M, Pawlas N, Średniawa B, Boroń M, Kasperczyk S. The analysis of QT interval and repolarization morphology of the heart in chronic exposure to lead. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. oct 2017 [cité 27 sept 2021];36(10). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903879/>
139. Aoki Y, Brody DJ, Flegal KM, Fakhouri THI, Axelrad DA, Parker JD. Blood Lead and Other Metal Biomarkers as Risk Factors for Cardiovascular Disease Mortality. *Medicine* (Baltimore). janv 2016;95(1):e2223.
140. Lanphear BP, Rauch S, Auinger P, Allen RW, Hornung RW. Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. *Lancet Public Health*. avr 2018;3(4):e177-84.
141. Steenland K, Barry V, Anttila A, Sallmén M, McElvenny D, Todd AC, et al. A cohort mortality study of lead-exposed workers in the USA, Finland and the UK. *Occup Environ Med* [Internet]. 1 nov 2017 [cité 27 sept 2021];74(11):785-91. Disponible sur: <https://oem.bmj.com/content/74/11/785>
142. McDonald JA, Potter NU. Lead's legacy? Early and late mortality of 454 lead-poisoned children. *Arch Environ Health*. avr 1996;51(2):116-21.
143. Wells EM, Bonfield TL, Dearborn DG, Jackson LW. The relationship of blood lead with immunoglobulin E, eosinophils, and asthma among children: NHANES 2005–2006. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 1 mars 2014 [cité 29 sept 2021];217(2):196-204. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438463913000643>
144. Karmaus W, Brooks KR, Nebe T, Witten J, Obi-Osius N, Kruse H. Immune function biomarkers in children exposed to lead and organochlorine compounds: a cross-sectional study. *Environ Health* [Internet]. 14 avr 2005 [cité 29 sept 2021];4:5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1097747/>
145. Heo Y, Lee BK, Ahn KD, Lawrence DA. Serum IgE elevation correlates with blood lead levels in battery manufacturing workers. *Hum Exp Toxicol*. mai 2004;23(5):209-13.
146. Sarasua SM, Vogt RF, Henderson LO, Jones PA, Lybarger JA. Serum immunoglobulins and lymphocyte subset distributions in children and adults living in communities assessed for lead and cadmium exposure. *J Toxicol Environ Health A*. 12 mai 2000;60(1):1-15.
147. Di Lorenzo L, Silvestroni A, Martino MG, Gagliardi T, Corfiati M, Soleo L. Evaluation of peripheral blood neutrophil leucocytes in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 1 juin 2006 [cité 29 sept 2021];79(6):491-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0073-4>
148. Famurewa AC, Ugwuja EI. Association of Blood and Seminal Plasma Cadmium and Lead Levels With Semen Quality in Non-Occupationally Exposed Infertile Men in Abakaliki, South East Nigeria. *J Fam Reprod Health*. juin 2017;11(2):97-103.
149. Braunstein GD, Dahlgren J, Loriaux DL. Hypogonadism in chronically lead-poisoned men. *Infertility*. 1978;1(1):33-51.

REFERENCES

150. Kresovich JK, Argos M, Turyk ME. Associations of lead and cadmium with sex hormones in adult males. *Environ Res* [Internet]. 1 oct 2015 [cité 29 sept 2021];142:25-33. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935115001723>
151. Bonde J, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, et al. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* [Internet]. avr 2002 [cité 28 juin 2021];59(4):234-42. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1740274/>
152. Sallmén M, Lindbohm ML, Nurminen M. Paternal Exposure to Lead and Infertility: *Epidemiology* [Internet]. mars 2000 [cité 20 avr 2021];11(2):148-52. Disponible sur: <http://journals.lww.com/00001648-200003000-00011>
153. Telisman S, Cvitković P, Jurasović J, Pizent A, Gavella M, Rocić B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect* [Internet]. janv 2000 [cité 29 sept 2021];108(1):45-53. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1637869/>
154. Hamadouche M. Etude de l'effet de l'exposition professionnelle au plomb sur la fertilité et les hormones sexuelles [Internet]. Université ferhat Abbas Setif; 2013. Disponible sur: https://drive.google.com/file/d/1rmrp49ylPznkdM4lo_546Uq-WFd4EonB/view?usp=sharing
155. Chang SH, Cheng BH, Lee SL, Chuang HY, Yang CY, Sung FC, et al. Low blood lead concentration in association with infertility in women. *Environ Res* [Internet]. 1 juill 2006 [cité 29 sept 2021];101(3):380-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935105001490>
156. Sallmén M, Anttila A, Lindbohm ML, Kyörönen P, Taskinen H, Hemminki K. Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Environ Med*. août 1995;37(8):931-4.
157. Yin Y, Zhang T, Dai Y, Bao Y, Chen X, Lu X. The effect of plasma lead on anembryonic pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. oct 2008;1140:184-9.
158. Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, Materna B, Charlton V. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. mars 2006;26(3):154-62.
159. IARC. Inorganic and Organic Lead Compounds [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Inorganic-And-Organic-Lead-Compounds-2006>
160. NTP. National Toxicology Program. Lead and Lead Compounds. Report on Carcinogens, [Internet]. 2016 [cité 29 sept 2021]. Report No.: Fourteenth Edition. Disponible sur: <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14>

REFERENCES

161. Cheung MR. Blood lead concentration correlates with all cause, all cancer and lung cancer mortality in adults: a population based study. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2013;14(5):3105-8.
162. Santibañez M, Vioque J, Alguacil J, Barber X, García de la Hera M, Kauppinen T, et al. Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: a case-control study in eastern Spain. *Occup Environ Med*. nov 2008;65(11):774-81.
163. Barry V, Steenland K. Lead exposure and mortality among U.S. workers in a surveillance program: Results from 10 additional years of follow-up. *Environ Res [Internet]*. 1 oct 2019 [cité 29 sept 2021];177:108625. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935119304220>
164. Steenland K, Barry V, Anttila A, Sallmen M, Mueller W, Ritchie P, et al. Cancer incidence among workers with blood lead measurements in two countries. *Occup Environ Med [Internet]*. 1 sept 2019 [cité 29 sept 2021];76(9):603-10. Disponible sur: <https://oem.bmj.com/content/76/9/603>
165. Ho-Sun L, Taesung P. Nuclear receptor and VEGF pathways for gene-blood lead interactions, on bone mineral density, in Korean smokers. *PloS One*. 2018;13(3):e0193323.
166. Campbell JR, Rosier RN, Novotny L, Puzas JE. The Association between Environmental Lead Exposure and Bone Density in Children. *Environ Health Perspect [Internet]*. août 2004 [cité 29 sept 2021];112(11):1200-3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1247482/>
167. Sun Y, Sun D, Zhou Z, Zhu G, Zhang H, Chang X, et al. Osteoporosis in a Chinese population due to occupational exposure to lead. *Am J Ind Med*. juin 2008;51(6):436-42.
168. Kim YS, Ha M, Kwon HJ, Kim HY, Choi YH. Association between Low blood lead levels and increased risk of dental caries in children: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 13 janv 2017;17(1):42.
169. Rosenman KD, Sims A, Luo Z, Gardiner J. Occurrence of lead-related symptoms below the current occupational safety and health act allowable blood lead levels. *J Occup Environ Med*. mai 2003;45(5):546-55.
170. Porru S, Alessio L. The use of chelating agents in occupational lead poisoning. *Occup Med Oxf Engl*. févr 1996;46(1):41-8.
171. Calello DP, Henretig FM. Lead. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, éditeurs. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies [Internet]*. 11^e éd. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019 [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: access.emergencymedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1163019773
172. Mistretta V, Charlier C. La surveillance biologique de l'exposition aux produits chimiques en toxicologie industrielle et de l'environnement. *Ann Biol Clin (Paris) [Internet]*. 1 mai 2013 [cité 24 oct 2021];71(3):257-67. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/la_surveillance_biologique_de_lexposition_aux_produits_chimiques_en_toxicologie_industrielle_et_de_lenvironnement_296751/article.phtml?tab=texte

REFERENCES

173. INRS. Biotox - Plomb et composés [Internet]. 2021 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_52
174. Schaller KH. Selected metals. In: Biological monitoring of chemical exposure in the workplace [Internet]. Geneva; 1996 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41856/WHO_HPR_OCH_96.1.pdf?sequence=1
175. ANSES. Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel Le plomb et ses composés inorganiques [Internet]. 2019 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-relatifs-%C3%A0-une-mission-dexpertise-sur-la-valeur-limite-dexposition>
176. Committee for Risk Assessment, RAC. Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Lead and its compounds [Internet]. ECHA/RAC/A77-O-0000006827-62-01/F; 2020 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/documents/10162/ed7a37e4-1641-b147-aaac-fce4c3014037>
177. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 2020 Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. 2020 [cité 12 nov 2021];(Report 56). Disponible sur: https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2020/Iss2/Doc002/mbwl_2020_eng.pdf
178. American Conference of Governmental Industrial Hygienists A. 2019 TLVs and BEIs : based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices. 2019. (ACGIH).
179. Tian L, Zheng G, Sommar J, Liang Y, Lundh T, Broberg K, et al. Lead concentration in plasma as a biomarker of exposure and risk, and modification of toxicity by δ -aminolevulinic acid dehydratase gene polymorphism. *Toxicol Lett.* 14 août 2013;221(2):102-9.
180. Bergdahl IA, Schütz A, Gerhardsson L, Jensen A, Skerfving S. Lead concentrations in human plasma, urine and whole blood. *Scand J Work Environ Health.* oct 1997;23(5):359-63.
181. Versieck J, Cornelis R. Trace Elements in Human Plasma for Serum. Boca Raton, Fla: CRC Press Inc; 1988. 240 p.
182. Schütz A, Bergdahl IA, Ekholm A, Skerfving S. Measurement by ICP-MS of lead in plasma and whole blood of lead workers and controls. *Occup Environ Med.* nov 1996;53(11):736-40.
183. Skerfving S, Bergdahl IA. CHAPTER 31 - Lead. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT, éditeurs. Handbook on the Toxicology of Metals (Third Edition) [Internet]. Burlington: Academic Press; 2007 [cité 10 août 2022]. p. 599-643. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123694133500860>
184. Téllez-Rojo M, Hernández-Avila M, Lamadrid-Figueroa H, Smith D, Hernández-Cadena L, Mercado A, et al. Impact of bone lead and bone resorption on plasma and whole blood lead levels during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1 oct 2004;160(7):668-78.

REFERENCES

185. Bergdahl IA, Gerhardsson L, Liljelind IE, Nilsson L, Skerfving S. Plasma-lead concentration: investigations into its usefulness for biological monitoring of occupational lead exposure. *Am J Ind Med.* févr 2006;49(2):93-101.
186. Fukui Y, Miki M, Ukai H, Okamoto S, Takada S, Higashikawa K, et al. Urinary lead as a possible surrogate of blood lead among workers occupationally exposed to lead. *Int Arch Occup Environ Health.* nov 1999;72(8):516-20.
187. Moreira M, Neves E. Use of urine lead level as an exposure indicator and its relationship to blood lead. *Cad Saude Publica.* sept 2008;24(9):2151-9.
188. Tsaih SW, Schwartz J, Lee ML, Amarasiriwardena C, Aro A, Sparrow D, et al. The independent contribution of bone and erythrocyte lead to urinary lead among middle-aged and elderly men: the normative aging study. *Environ Health Perspect.* mai 1999;107(5):391-6.
189. Hirata M, Yoshida T, Miyajima K, Kosaka H, Tabuchi T. Correlation between lead in plasma and other indicators of lead exposure among lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;68(1):58-63.
190. Sakai T. Biomarkers of lead exposure. *Ind Health.* avr 2000;38(2):127-42.
191. Barbosa F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect.* déc 2005;113(12):1669-74.
192. Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C. Mobilization and redistribution of lead over the course of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate chelation therapy. *J Pharmacol Exp Ther.* déc 1987;243(3):804-13.
193. Behinaein S, Chettle DR, Atanackovic J, Egden LM, Fleming DEB, Nie LH, et al. In vivo measurement of lead in the bones of smelter workers using the four-element « clover-leaf » geometry detector system. *Phys Med Biol.* 7 févr 2011;56(3):653-65.
194. Ji JS, Schwartz J, Sparrow D, Hu H, Weisskopf MG. Occupational Determinants of Cumulative Lead Exposure: Analysis of Bone Lead Among Men in the VA Normative Aging Study. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med [Internet].* avr 2014 [cité 11 août 2022];56(4):435-40. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982188/>
195. González-Cossío T, Peterson KE, Sanín LH, Fishbein E, Palazuelos E, Aro A, et al. Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden. *Pediatrics.* nov 1997;100(5):856-62.
196. Hu H, Rabinowitz M, Smith D. Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environ Health Perspect [Internet].* janv 1998 [cité 11 août 2022];106(1):1-8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1532948/>
197. Hernández-Avila M, Smith D, Meneses F, Sanin LH, Hu H. The influence of bone and blood lead on plasma lead levels in environmentally exposed adults. *Environ Health*

REFERENCES

- Perspect [Internet]. août 1998 [cité 11 août 2022];106(8):473-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1533211/>
198. Fleming DEB, Chettle DR, Webber CE, O'Flaherty EJ. The O'Flaherty Model of Lead Kinetics: An Evaluation Using Data from a Lead Smelter Population. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 15 nov 1999 [cité 11 août 2022];161(1):100-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X99987902>
 199. Todd AC, Carroll S, Geraghty C, Khan FA, Moshier EL, Tang S, et al. L-shell x-ray fluorescence measurements of lead in bone: accuracy and precision. *Phys Med Biol*. 21 avr 2002;47(8):1399-419.
 200. Omokhodion FO, Crockford GW. Lead in sweat and its relationship to salivary and urinary levels in normal healthy subjects. *Sci Total Environ* [Internet]. 15 avr 1991 [cité 11 août 2022];103(2):113-22. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0048969791901374>
 201. Costa de Almeida GR, Umbelino de Freitas C, Barbosa F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF. Lead in saliva from lead-exposed and unexposed children. *Sci Total Environ* [Internet]. 15 févr 2009 [cité 11 août 2022];407(5):1547-50. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969708010863>
 202. Nriagu J, Burt B, Linder A, Ismail A, Sohn W. Lead levels in blood and saliva in a low-income population of Detroit, Michigan. *Int J Hyg Environ Health*. mars 2006;209(2):109-21.
 203. Wolfsperger M, Hauser G, Gössler W, Schlagenhauen C. Heavy metals in human hair samples from Austria and Italy: influence of sex and smoking habits. *Sci Total Environ*. 1 déc 1994;156(3):235-42.
 204. ATSDR - HAIR ANALYSIS PANEL DISCUSSION [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: https://www.atsdr.cdc.gov/HAC/hair_analysis/
 205. Gerhardsson L, Englyst V, Lundström NG, Nordberg G, Sandberg S, Steinvall F. Lead in tissues of deceased lead smelter workers. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. oct 1995;9(3):136-43.
 206. Kordas K, Queirolo EI, Ettinger AS, Wright RO, Stoltzfus RJ. Prevalence and predictors of exposure to multiple metals in preschool children from Montevideo, Uruguay. *Sci Total Environ* [Internet]. 15 sept 2010 [cité 11 août 2022];408(20):4488-94. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2926270/>
 207. Graziano JH. Validity of lead exposure markers in diagnosis and surveillance. *Clin Chem*. juill 1994;40(7 Pt 2):1387-90.
 208. Somashekaraiah BV, Venkaiah B, Prasad AR. Biochemical diagnosis of occupational exposure to lead toxicity. *Bull Environ Contam Toxicol*. févr 1990;44(2):268-75.
 209. Berlin A, Schaller KH. European standardized method for the determination of delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in blood. *Z Klin Chem Klin Biochem*. août 1974;12(8):389-90.

REFERENCES

210. Makino S, Tsuruta H, Takata T. Relationship between blood lead level and urinary ALA level in workers exposed to very low levels of lead. *Ind Health*. janv 2000;38(1):95-8.
211. Plomb et composés (7439-92-1) / Acide delta aminolévulinique (ALA U) urinaire - Biotox - INRS [Internet]. [cité 12 août 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_57
212. Ono A, Horiguchi H. Reassessment of the threshold of the blood lead level to increase urinary δ -aminolevulinic acid based on their relationship in recent lead workers in Japan. *J Occup Health* [Internet]. 2021 [cité 11 août 2022];63(1):e12202. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1348-9585.12202>
213. Okayama A, Fujii S, Miura R. Optimized fluorometric determination of urinary delta-aminolevulinic acid by using pre-column derivatization, and identification of the derivative. *Clin Chem*. août 1990;36(8 Pt 1):1494-7.
214. Endo Y, Okayama A, Endo G, Ueda T, Nakazono N, Horiguchi S. Improvement of urinary delta-aminolevulinic acid determination by HPLC and fluorescence detection using condensing reaction with acetylacetone and formaldehyde. *Sangyo Igaku*. mars 1994;36(2):49-56.
215. Klotz K, Göen T. Human Biomonitoring of Lead Exposure. *Met Ions Life Sci*. 10 avr 2017;17:/books/9783110434330/9783110434330-006/9783110434330-006.xml.
216. TLV/BEI Guidelines [Internet]. ACGIH. [cité 12 août 2022]. Disponible sur: <https://www.acgih.org/science/tlv-bei-guidelines/>
217. The Japan Society for Occupational Health. Recommendation of Occupational Exposure Limits (2018–2019). *J Occup Health* [Internet]. 20 sept 2018 [cité 12 août 2022];60(5):419-542. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176032/>
218. Meyer U. Porphyrins. In: Harrison's Principles of Internal Medicine by Isselbacher KJ [Internet]. 9^e éd. New York: McGraw-Hill; 1980 [cité 12 août 2022]. p. 494-500. Disponible sur: <https://www.abebooks.com/9780070321328/Harrisons-Principles-Internal-Medicine-Ninth-0070321329/plp>
219. Omae K, Sakurai H, Higashi T, Hosoda K, Teruya K, Suzuki Y. Reevaluation of urinary excretion of coproporphyrins in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 1 janv 1988 [cité 12 août 2022];60(2):107-10. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/bf00381489>
220. Janin Y, Couinaud C, Stone A, Wise L. The « lead-induced colic » syndrome in lead intoxication. *Surg Annu*. 1985;17:287-307.
221. Soldin OP, Pezzullo JC, Hanak B, Miller M, Soldin SJ. Changing trends in the epidemiology of pediatric lead exposure: interrelationship of blood lead and ZPP concentrations and a comparison to the US population. *Ther Drug Monit*. août 2003;25(4):415-20.
222. Roels H, Lauwerys R. Evaluation of dose-effect and dose-response relationships for lead exposure in different Belgian population groups (fetus, child, adult men and women).

REFERENCES

- Trace Elem Med [Internet]. 1987 [cité 11 août 2022];4(2):80. Disponible sur: <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:53768>
223. Programme UNE, Organization WH, Organisation IL. Nicotinamide adenine dinucleotide synthetase. In: Inorganic Lead - Environmental Health Criteria 165 [Internet]. 1995 [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://wedocs.unep.org/xmlui/handle/20.500.11822/29465>
224. Morita Y, Sakai T, Araki S, Araki T, Masuyama Y. Nicotinamide adenine dinucleotide synthetase activity in erythrocytes as a tool for the biological monitoring of lead exposure. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 3 mai 1997 [cité 14 août 2022];70(3):195-8. Disponible sur: <https://eurekamag.com/research/009/096/009096324.php>
225. Fujita H, Bishop TR, Ishida N. Toxicology and molecular biology of δ -aminolevulinate dehydratase. *Stem Cells* [Internet]. 1 janv 1994 [cité 16 août 2022];12(S1):27-39. Disponible sur: <https://doi.org/10.1002/stem.5530120706>
226. Scinicariello F, Murray HE, Moffett DB, Abadin HG, Sexton MJ, Fowler BA. Lead and δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase Polymorphism: Where Does It Lead? A Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* [Internet]. janv 2007 [cité 7 déc 2021];115(1):35-41. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1797830/>
227. Wetmur JG. Influence of the common human delta-aminolevulinate dehydratase polymorphism on lead body burden. *Environ Health Perspect*. sept 1994;102 Suppl 3:215-9.
228. Qader A, Rehman K, Akash M. Genetic susceptibility of δ -ALAD associated with lead (Pb) intoxication: sources of exposure, preventive measures, and treatment interventions. *Environ Sci Pollut Res Int*. sept 2021;28(33):44818-32.
229. Kelada SN, Shelton E, Kaufmann RB, Khoury MJ. Delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype and lead toxicity: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 1 juill 2001;154(1):1-13.
230. Chirila E, Draghici C. Analytical Approaches for Sampling and Sample Preparation for Heavy Metals Analysis in Biological Materials. In: Simeonov LI, Kochubovski MV, Simeonova BG, éditeurs. *Environmental Heavy Metal Pollution and Effects on Child Mental Development*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011. p. 129-43. (NATO Science for Peace and Security Series C: Environmental Security).
231. Goullé JP, Saussereau E, Mahieu L, Guerbet M. Current role of ICP-MS in clinical toxicology and forensic toxicology: a metallic profile. *Bioanalysis* [Internet]. août 2014 [cité 26 août 2022];6(17):2245-59. Disponible sur: <https://www.future-science.com/doi/abs/10.4155/bio.14.190>
232. Labat L. La préparation des matrices biologiques pour l'analyse des métaux. *Ann Toxicol Anal* [Internet]. 2010 [cité 27 août 2022];22(2):81-8. Disponible sur: <https://www.ata-journal.org/articles/ata/abs/2010/02/ata100007/ata100007.html>

REFERENCES

233. Cirtiu, CM, Houde AA. Étude sur le choix des tubes de prélèvement pour le dosage des oligoéléments et des éléments traces [Internet]. Québec: Centre de Toxicologie Québec; 2018 [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/en/recherche>
234. Trace_Metals_Analysis_Specimen_Collection_and_Transport.pdf [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://www.mayocliniclabs.com/-/media/it-mmfiles/Special%20Instructions/A/D/5/Trace_Metals_Analysis_Specimen_Collection_and_Transport
235. Agilent, Technologies. Fundamentals de la Spectroscopie atomique: Hardware [Internet]. 2016 [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://www.agilent.com/cs/library/slidepresentation/public/5991-6593_Agilent_Atomic%20Spectroscopy_Hardware_FR.pdf
236. Xu B, Zhang Y, Chen Y, Zeng M, Feng J, Tang J, et al. Simultaneous multielement analysis by ICP-MS with simple whole blood sample dilution and its application to uremic patients undergoing long-term hemodialysis. *Scand J Clin Lab Invest*. mai 2020;80(3):247-55.
237. Laur N, Kinscherf R, Pomytkin K, Kaiser L, Knes O, Deigner HP. ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood. *PloS One*. 2020;15(5):e0233357.
238. Zhang L, Wang B, Shen H, Zhang H, Liu X, Zhong L, et al. Factors Influencing Trace Element Levels in the Blood of Tin Smelting Workers. *J Occup Environ Med*. 1 juill 2022;64(7):e403-8.
239. Grassin-Delyle S, Martin M, Hamzaoui O, Lamy E, Jayle C, Sage E, et al. A high-resolution ICP-MS method for the determination of 38 inorganic elements in human whole blood, urine, hair and tissues after microwave digestion. *Talanta*. 1 juill 2019;199:228-37.
240. González-Antuña A, Camacho M, Henríquez-Hernández LA, Boada LD, Almeida-González M, Zumbado M, et al. Simultaneous quantification of 49 elements associated to e-waste in human blood by ICP-MS for routine analysis. *MethodsX*. 2017;4:328-34.
241. Simić A, Hansen AF, Syversen T, Lierhagen S, Ciesielski TM, Romundstad PR, et al. Trace elements in whole blood in the general population in Trøndelag County, Norway: The HUNT3 Survey. *Sci Total Environ*. 1 févr 2022;806(Pt 4):150875.
242. Jain J, Gauba P. Heavy metal toxicity-implications on metabolism and health. *Int J Pharma Bio Sci*. 1 oct 2017;8:452-60.
243. World Health Organization, International Atomic Energy Agency & Food and Agriculture Organization of the United Nations. Trace elements in human nutrition and health [Internet]. World Health Organization; 1996. p. Prepared in collaboration with the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the International Atomic Energy Agency. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37931>
244. Ma J, Yan L, Guo T, Yang S, Guo C, Liu Y, et al. Association of Typical Toxic Heavy Metals with Schizophrenia. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. nov 2019 [cité 30 août 2022];16(21):4200. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6862006/>

REFERENCES

245. Andujar P, Descatha A, Bensefa-Colas L. Intoxication aiguë et chronique au cadmium. *Rev Médecine Interne* [Internet]. 2009;1644(2):87-184. Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248-8663\(09\)00616-X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248-8663(09)00616-X)
246. Cadmium et composés minéraux-Fiche toxicologique N°60 [Internet]. INRS; 2022 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_60
247. Su Y, Li L, Farooq MU, Huang X, Zheng T, Zhang YJ, et al. Rescue effects of Se-enriched rice on physiological and biochemical characteristics in cadmium poisoning mice. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 1 avr 2021 [cité 30 août 2022];28(16):20023-33. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11854-1>
248. Sun Q, Li Y, Shi L, Hussain R, Mehmood K, Tang Z, et al. Heavy metals induced mitochondrial dysfunction in animals: Molecular mechanism of toxicity. *Toxicology*. 15 mars 2022;469:153136.
249. Wang Y, Mandal AK, Son YO, Pratheeshkumar P, Wise JTF, Wang L, et al. Roles of ROS, Nrf2, and autophagy in cadmium-carcinogenesis and its prevention by sulforaphane. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 août 2018;353:23-30.
250. Kim TH, Kim JH, Le Kim MD, Suh WD, Kim JE, Yeon HJ, et al. Exposure assessment and safe intake guidelines for heavy metals in consumed fishery products in the Republic of Korea. *Environ Sci Pollut Res Int*. sept 2020;27(26):33042-51.
251. Nishijo M, Nakagawa H, Suwazono Y, Nogawa K, Kido T. Causes of death in patients with Itai-itai disease suffering from severe chronic cadmium poisoning: a nested case-control analysis of a follow-up study in Japan. *BMJ Open*. 13 juill 2017;7(7):e015694.
252. Schutte R, Nawrot TS, Richart T, Thijs L, Vanderschueren D, Kuznetsova T, et al. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect*. juin 2008;116(6):777-83.
253. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol* [Internet]. 13 avr 2021 [cité 30 août 2022];12:643972. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078867/>
254. Jan AT, Azam M, Siddiqui K, Ali A, Choi I, Haq QMohdR. Heavy Metals and Human Health: Mechanistic Insight into Toxicity and Counter Defense System of Antioxidants. *Int J Mol Sci* [Internet]. 10 déc 2015 [cité 31 août 2022];16(12):29592-630. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4691126/>
255. Singh N, Kumar D, Sahu AP. Arsenic in the environment: effects on human health and possible prevention. *J Environ Biol*. avr 2007;28(2 Suppl):359-65.
256. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Aposhian HV, Graziano JH, Thompson C, et al. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. *Environ Health Perspect*. mars 2013;121(3):295-302.
257. Smith AH, Lingas EO, Rahman M. Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency. *Bull World Health Organ*. 2000;78(9):1093-103.

REFERENCES

258. Arsenic et composés minéraux - Fiche toxicologique N°192 [Internet]. INRS; 2022 [cité 31 août 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_192
259. Shi H, Shi X, Liu KJ. Oxidative mechanism of arsenic toxicity and carcinogenesis. *Mol Cell Biochem.* janv 2004;255(1-2):67-78.
260. Kuivenhoven M, Mason K. Arsenic Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541125/>
261. INRS. Mercure et composés minéraux - Fiche toxicologique N°55 [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_55
262. Yin Z, Jiang H, Syversen T, Rocha JBT, Farina M, Aschner M. The methylmercury-L-cysteine conjugate is a substrate for the L-type large neutral amino acid transporter. *J Neurochem.* nov 2008;107(4):1083-90.
263. Johansson C, Castoldi AF, Onishchenko N, Manzo L, Vahter M, Ceccatelli S. Neurobehavioural and molecular changes induced by methylmercury exposure during development. *Neurotox Res.* avr 2007;11(3-4):241-60.
264. Vincent JB. Effects of chromium supplementation on body composition, human and animal health, and insulin and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* nov 2019;22(6):483-9.
265. Le chrome et ses composés. Ottawa: Environnement Canada; 1994.
266. Deng Y, Wang M, Tian T, Lin S, Xu P, Zhou L, et al. The Effect of Hexavalent Chromium on the Incidence and Mortality of Human Cancers: A Meta-Analysis Based on Published Epidemiological Cohort Studies. *Front Oncol.* 2019;9:24.
267. Thompson CM, Proctor DM, Suh M, Haws LC, Kirman CR, Harris MA. Assessment of the mode of action underlying development of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent chromium and relevance to humans. *Crit Rev Toxicol.* mars 2013;43(3):244-74.
268. Fang Z, Zhao M, Zhen H, Chen L, Shi P, Huang Z. Genotoxicity of tri- and hexavalent chromium compounds in vivo and their modes of action on DNA damage in vitro. *PloS One.* 2014;9(8):e103194.
269. Yao H, Guo L, Jiang BH, Luo J, Shi X. Oxidative stress and chromium(VI) carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol Off Organ Int Soc Environ Toxicol Cancer.* 2008;27(2):77-88.
270. Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. *Occup Environ Med.* août 2018;75(8):593-603.
271. Rayman MP. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. *Horm Athens Greece* [Internet]. 2020 [cité 1 sept 2022];19(1):9-14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7033057/>

REFERENCES

272. Hoet P. Sélénium et ses composés. *Pathol Prof Environ* [Internet]. 2013; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877-7856\(12\)53196-X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877-7856(12)53196-X)
273. Francesconi KA, Pannier F. Selenium metabolites in urine: a critical overview of past work and current status. *Clin Chem*. déc 2004;50(12):2240-53.
274. INRS. Sélénium et composés - Fiche toxicologique N°150 [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_150
275. Hadrup N, Ravn-Haren G. Acute human toxicity and mortality after selenium ingestion: A review. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. mars 2020;58:126435.
276. INSPQ. Baryum et ses composés solubles [Internet]. INSPQ. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/eau-potable/baryum>
277. Peana M, Medici S, Dadar M, Zoroddu MA, Pelucelli A, Chasapis CT, et al. Environmental barium: potential exposure and health-hazards. *Arch Toxicol*. août 2021;95(8):2605-12.
278. INRS. Baryum et composés - Fiche toxicologique N°125 [Internet]. [cité 2 sept 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_125
279. Kato M, Ohgami N, Ohnuma S, Hashimoto K, Tazaki A, Xu H, et al. Multidisciplinary approach to assess the toxicities of arsenic and barium in drinking water. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 27 mai 2020 [cité 2 sept 2022];25(1):16. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00855-8>
280. Boreiko CJ, Rossman TG. Antimony and its compounds: Health impacts related to pulmonary toxicity, cancer, and genotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 sept 2020;403:115156.
281. Shotyk W, Krachler M, Chen B. Contamination of Canadian and European bottled waters with antimony from PET containers. *J Environ Monit JEM*. févr 2006;8(2):288-92.
282. De Boeck M, Kirsch-Volders M, Lison D. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res* [Internet]. 12 oct 2003 [cité 4 sept 2022];533(1-2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14643417/>
283. Picot A, Narbonne JF. L'antimoine, un toxique mythique toujours méconnu [Internet]. *l'actualité chimique - N° 351*; 2011 [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/wp-content/uploads/2019/12/2011-351-avril-p.53-Picot-HD.pdf>
284. [Tableau Toxicite des metaux et des metalloides sous leurs differentes formes chimiques .pdf.](#)

REFERENCES

285. Boreiko CJ, Hendriks G, Derr R, Huppert M, Rossman TG. Mode of action assessment of the genotoxic properties of antimony and its compounds evaluated in the ToxTracker assay. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. mai 2021;865:503333.
286. Choe SY, Kim SJ, Kim HG, Lee JH, Choi Y, Lee H, et al. Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. *Sci Total Environ*. 1 août 2003;312(1-3):15-21.
287. Ferrari C, Dewitte JD, Durand-Moreau Q, Loddé B. Toxicité de l'étain et de ses dérivés. *Pathol Prof Environ* [Internet]. 2017; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877-7856\(17\)73512-X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877-7856(17)73512-X)
288. Winship KA. Toxicity of tin and its compounds. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1988;7(1):19-38.
289. Blunden S, Wallace T. Tin in canned food: a review and understanding of occurrence and effect. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. déc 2003;41(12):1651-62.
290. Anger JP. L'étain et les organoétains dans l'environnement. *Ann Toxicol Anal* [Internet]. 2001 [cité 5 sept 2022];13(3):196-202. Disponible sur: <http://www.ata-journal.org/10.1051/ata/2001015>
291. Nickel et ses composés et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/nickel-et-ses-composes/>
292. Hoet P. Nickel et composés. *Pathol Prof Environ* [Internet]. 2007; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155-1925\(07\)44477-9](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1155-1925(07)44477-9)
293. Moritz S, Kuelz AK, Jacobsen D, Kloss M, Fricke S. Severity of subjective cognitive impairment in patients with obsessive-compulsive disorder and depression. *J Anxiety Disord*. 2006;20(4):427-43.
294. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord – Pas-de-Calais region network, Richeval C, Labat L, et al. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health*. avr 2017;220(2 Pt B):341-63.
295. Chrome et chromates (7440-47-3) / Chrome sanguin - Biotox - INRS [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_22
296. Manganèse et composés (7439-96-5) / Manganèse sanguin - Biotox - INRS [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_40
297. Cuivre et composés (7440-50-8) / Cuivre sanguin - Biotox - INRS [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_26
298. INERIS - arsenic [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://substances.ineris.fr/fr/substance/417>

REFERENCES

299. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. 28 avr 2023 [cité 10 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.cdc.gov/exposurereport/index.html>
300. Sélénium et composés (7782-49-2) / Sélénium sanguin - Biotox - INRS [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_63
301. Avis de l'Anses Saisine n° 2007-SA-0425. Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cadmium et ses composés. Avis de l'Anses- Rapport d'expertise collective [Internet]. 2018 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2007SA0425Ra.pdf>
302. Cadmium et composés minéraux (7440-43-9) / Cadmium sanguin - Biotox - INRS [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_20
303. Cesbron A, Sausseureau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Goullé JP. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol.* sept 2013;37(7):401-5.
304. Baryum et composés (7440-39-3) / Baryum sanguin - Biotox - INRS [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_10
305. Etain et composés (7440-31-5) / Etain sanguin - Biotox - INRS [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_29
306. Antimoine et composés inorganiques (7440-36-0) / Antimoine sanguin - Biotox - INRS [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_3
307. Abed DE. TABLEAUX MALADIES PROFESSIONNELLES EN ALGERIE. SERVICE UNIVERSITAIRE DE MÉDECINE DU TRAVAIL "Djamel Eddine Abed" EPH DE ROUIBA-ALGER;
308. Article R4412-152 - Code du travail - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018530550/
309. Institut de Santé et de sécurité au travail (ISST) (2009) Programme, National de Gestion des Risques Professionnels. Guide de prévention N°3: Protocoles de Prévention en cas d'Exposition Professionnelle au Plomb [Internet]. 2009 [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: http://www.isst.nat.tn/images/upload_pdf/guide_3_EXPOSITION_AU_PLOMB.pdf
310. Joffrey Ferial. Interprétation de l'hémogramme [Internet]. John Libbey eurotext; 2020 [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vg-diffusion.com/specialites-medicales/8452-interpretation-de-l-hemogramme.html>
311. Valeurs biologiques normales - Ressources [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur:

REFERENCES

- <https://www.msmanuals.com/fr/professional/ressources/appendixes-valeurs-biologiques-normales/valeurs-biologiques-normales>
312. corr_spearman [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: http://www.biostat.ulg.ac.be/pages/Site_r/corr_spearman.html
 313. Plomb et composés (7439-92-1)/ Plombémie - Plomb sanguin - Biotox - INRS [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/biotox/dosage.html?refINRS=Dosage_52
 314. Ono A, Horiguchi H. Reassessment of the threshold of the blood lead level to increase urinary δ -aminolevulinic acid based on their relationship in recent lead workers in Japan. *J Occup Health* [Internet]. 5 févr 2021 [cité 24 oct 2022];63(1):e12202. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7862987/>
 315. Waseem A, Arshad J. A review of Human Biomonitoring studies of trace elements in Pakistan. *Chemosphere*. nov 2016;163:153-76.
 316. Nouioui MA, Araoud M, Milliand ML, Bessueille-Barbier F, Amira D, Ayouni-Derouiche L, et al. Evaluation of the status and the relationship between essential and toxic elements in the hair of occupationally exposed workers. *Environ Monit Assess*. 19 nov 2018;190(12):731.
 317. Hanser O, Melczer M, Martin Remy A, Ndaw S. Occupational exposure to metals among battery recyclers in France: Biomonitoring and external dose measurements. *Waste Manag* [Internet]. 1 août 2022 [cité 24 avr 2023];150:122-30. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956053X22003476>
 318. Gerding J, Peters C, Wegscheider W, Stranzinger J, Lessmann F, Pitzke K, et al. Metal exposure of workers during recycling of electronic waste: a cross-sectional study in sheltered workshops in Germany. *Int Arch Occup Environ Health*. juill 2021;94(5):935-44.
 319. Goldhaber SB. Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 1 oct 2003 [cité 11 mai 2023];38(2):232-42. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027323000200020X>
 320. Okpogba AN, Ogbodo EC, Amah UK, Mounmbegna EP, Obi-Ezeani CN, Iwuji JC. Evaluation of some heavy metal levels in blood of lead acid battery manufacturing factory workers in Nnewi, Nigeria. *Indian J Pharm Pharmacol* [Internet]. 15 juill 2020 [cité 27 août 2022];7(2):82-94. Disponible sur: <https://www.ijpp.org.in/article-details/11789>
 321. Johnston JE, Franklin M, Roh H, Austin C, Arora M. Lead and Arsenic in Shed Deciduous Teeth of Children Living Near a Lead-Acid Battery Smelter. *Environ Sci Technol*. 21 mai 2019;53(10):6000-6.
 322. Mehra R, Thakur AS. Assessment of metal hazard taking hair as an indicator of trace element exposure to workers in occupational environment. *J Elem* [Internet]. 2010 [cité 14 mai 2023];15(4):671-8. Disponible sur: <https://bibliotekanauki.pl/articles/14765>

REFERENCES

323. Greiner A, Hildebrand J, Feltes R, Uter W, Drexler H, Göen T. Evaluation of urinary selenium as a biomarker of human occupational exposure to elemental and inorganic selenium. *Int Arch Occup Environ Health*. avr 2020;93(3):325-35.
324. Vinceti M, Filippini T, Jablonska E, Saito Y, Wise LA. Safety of selenium exposure and limitations of selenoprotein maximization: Molecular and epidemiologic perspectives. *Environ Res*. août 2022;211:113092.
325. Guo W, Zhang Z, Wang H, Qin H, Fu Z. Exposure characteristics of antimony and coexisting arsenic from multi-path exposure in typical antimony mine area. *J Environ Manage*. 1 juill 2021;289:112493.
326. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord – Pas-de-Calais region network, Richeval C, Labat L, et al. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health*. avr 2017;220(2 Pt B):341-63.
327. Mihai Cirtiu C, Houde AA. Étude sur le choix des tubes de prélèvement pour le dosage des oligoéléments et des éléments traces. Institut National de Santé Publique Québec; 2018.
328. Goullé JP, Mahieu L, Saussereau E, Bouige D, Guerbet M, Lacroix C. Dosage multiélémentaire dans le plasma et le sang total par ICP-MS : influence du matériel de prélèvement. *Ann Toxicol Anal* [Internet]. 2008 [cité 14 mai 2023];20(2):97-102. Disponible sur: <https://www.ata-journal.org/articles/ata/abs/2008/03/ata08023/ata08023.html>
329. Hodnett D, Wood DM, Raja K, Dargan PI, Shah AD. A healthy volunteer study to investigate trace element contamination of blood samples by stainless steel venepuncture needles. *Clin Toxicol Phila Pa*. févr 2012;50(2):99-107.
330. Biological Exposure Index (BEI) review LEAD (CAS NO: 7439-92-1) [Internet]. PO Box 165, Wellington 6140, New Zealand; 2021. Disponible sur: <https://www.worksafe.govt.nz/dmsdocument/44179-biological-exposure-index-bei-review-lead/latest>
331. Kianoush S, Balali-Mood M, Mousavi SR, Shakeri MT, Dadpour B, Moradi V, et al. Clinical, Toxicological, Biochemical, and Hematologic Parameters in Lead Exposed Workers of a Car Battery Industry. *Iran J Med Sci* [Internet]. mars 2013 [cité 22 janv 2023];38(1):30-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642942/>
332. Ahmad SA, Khan MH, Khandker S, Sarwar AFM, Yasmin N, Faruquee MH, et al. Blood lead levels and health problems of lead acid battery workers in Bangladesh. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:974104.
333. Taheri L, Sadeghi M, Sanei H, Rabiei K, Arabzadeh S, Sarrafzadegan N. Effects of occupational exposure to lead on left ventricular echocardiographic variables. *ARYA Atheroscler* [Internet]. 2012 [cité 25 janv 2023];8(3):130-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557007/>

REFERENCES

334. Raafat BM, Hassan NS, Aziz SW. Bone mineral density (BMD) and osteoporosis risk factor in Egyptian male and female battery manufacturing workers. *Toxicol Ind Health.* avr 2012;28(3):245-52.
335. Nouioui MA, Araoud M, Milliand ML, Bessueille-Barbier F, Amira D, Ayouni-Derouiche L, et al. Biomonitoring chronic lead exposure among battery manufacturing workers in Tunisia. *Environ Sci Pollut Res Int.* mars 2019;26(8):7980-93.
336. Himani null, Kumar R, Ansari JA, Mahdi AA, Sharma D, Karunanand B, et al. Blood Lead Levels in Occupationally Exposed Workers Involved in Battery Factories of Delhi-NCR Region: Effect on Vitamin D and Calcium Metabolism. *Indian J Clin Biochem IJCB.* janv 2020;35(1):80-7.
337. Fenga C, Cacciola A, Martino LB, Calderaro SR, Di Nola C, Verzera A, et al. Relationship of blood lead levels to blood pressure in exhaust battery storage workers. *Ind Health.* avr 2006;44(2):304-9.
338. Bagci C, Bozkurt AI, Cakmak EA, Can S, Cengiz B. Blood lead levels of the battery and exhaust workers and their pulmonary function tests. *Int J Clin Pract.* juin 2004;58(6):568-72.
339. Basit S, Karim N, Munshi AB. Occupational lead toxicity in battery workers. *Pak J Med Sci.* 2015;31(4):775-80.
340. Were FH, Moturi MC, Gottesfeld P, Wafula GA, Kamau GN, Shiundu PM. Lead exposure and blood pressure among workers in diverse industrial plants in Kenya. *J Occup Environ Hyg.* 2014;11(11):706-15.
341. Ogbenna AA, Ayandokun OA, Roberts AA, Adewoyin AS, Famuyiwa CO. Hematologic profile of battery repair workers occupationally exposed to lead in Lagos, Nigeria. *Ann Trop Pathol [Internet].* 7 janv 2017 [cité 25 janv 2023];8(2):68. Disponible sur: <https://www.atpjournals.org/article.asp?issn=2251-0060;year=2017;volume=8;issue=2;spage=68;epage=74;aulast=Ogbenna;type=0>
342. Patil AJ, Bhagwat VR, Patil JA, Dongre NN, Ambekar JG, Das KK. Occupational lead exposure in battery manufacturing workers, silver jewelry workers, and spray painters in western Maharashtra (India): effect on liver and kidney function. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2007;18(2):87-100.
343. Ghanwat GH, Patil AJ, Patil JA, Kshirsagar MS, Sontakke A, Ayachit RK. Biochemical effects of lead exposure on oxidative stress and antioxidant status of battery manufacturing workers of Western Maharashtra, India. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* mars 2016;27(2):141-6.
344. Gottesfeld P, Pokhrel AK. Review: Lead exposure in battery manufacturing and recycling in developing countries and among children in nearby communities. *J Occup Environ Hyg.* sept 2011;8(9):520-32.
345. Olana AT, Kumie A, Abegaz T. Blood lead level among battery factory workers in low and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:970660.

REFERENCES

346. Anses. Rapport d'expertise collective. Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel [Internet]. 2016 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-27973-rapport-anses-plomb.pdf>
347. Kalahasthi R, Barman T. Assessment of Lead Exposure and Urinary- δ -aminolevulinic Acid Levels in Male Lead Acid Battery Workers in Tamil Nadu, India. *J Health Pollut.* mars 2018;8(17):6-13.
348. Were FH, Kamau GN, Shiundu PM, Wafula GA, Moturi CM. Air and blood lead levels in lead acid battery recycling and manufacturing plants in Kenya. *J Occup Environ Hyg.* 2012;9(5):340-4.
349. Environmental Protection Agency (EPA). Review of Standards of Performance for Lead Acid Battery Manufacturing Plants and National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants for Lead Acid Battery Manufacturing Area Sources Technology Review [Internet]. *Federal Register / Vol. 87, No. 36; 2022* [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-05/2022-03396.pdf>
350. Ravichandran B, Ravibabu K, Raghavan S, Krishnamurthy V, Rajan BK, Rajmohan HR. Environmental and biological monitoring in a lead acid battery manufacturing unit in India. *J Occup Health.* juill 2005;47(4):350-3.
351. Kalahasthi R, Barman T, Rao HR. Assessment of the relationship between blood lead levels and hematological parameters among lead acid –storage battery plant workers -. *J Environ Occup Health* [Internet]. 2012 [cité 29 janv 2023];1(1):1-5. Disponible sur: <https://www.bibliomed.org/?mno=20221>
352. Upadhyay K, Viramgami A, Balachandar R, Pagdhune A, Sen S, Sarkar K. A Comparative Health Assessment of Occupationally Lead Exposed Individuals with Blood Lead Levels Range across Upper Acceptable Limit. *Indian J Community Med Off Publ Indian Assoc Prev Soc Med.* 2022;47(3):343-6.
353. Kianoush S, Balali-Mood M, Mousavi SR, Shakeri MT, Dadpour B, Moradi V, et al. Clinical, Toxicological, Biochemical, and Hematologic Parameters in Lead Exposed Workers of a Car Battery Industry. *Iran J Med Sci* [Internet]. mars 2013 [cité 20 janv 2023];38(1):30-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642942/>
354. Makino S, Tsuruta H, Takata T. Relationship between blood lead level and urinary ALA level in workers exposed to very low levels of lead. *Ind Health.* janv 2000;38(1):95-8.
355. Wang Q, Zhao H hu, Chen J wei, Hao Q ling, Gu K ding, Zhu Y xiang, et al. delta-Aminolevulinic acid dehydratase activity, urinary delta-aminolevulinic acid concentration and zinc protoporphyrin level among people with low level of lead exposure. *Int J Hyg Environ Health.* janv 2010;213(1):52-8.
356. Rahimpour R, Rostami M, Assari MJ, Mirzaei A, Zare MR. Evaluation of Blood Lead Levels and Their Effects on Hematological Parameters and Renal Function in Iranian Lead Mine Workers. *Health Scope* [Internet]. 2020 [cité 12 août 2022];9(4). Disponible sur: <https://brieflands.com/articles/healthscope-95917.html#abstract>

REFERENCES

357. Cabral M, Dieme D, Touré A, Diop C, Jichi F, Cazier F, et al. Impact du recyclage des batteries de véhicules sur la santé humaine et l'environnement : étude pilote effectuée sur des femmes de Colobane et des mécaniciens de Médina. *Ann Toxicol Anal* [Internet]. 2012 [cité 1 févr 2023];24(1):1-7. Disponible sur: <https://www.ata-journal.org/articles/ata/abs/2012/01/ata110051/ata110051.html>
358. Lilis R, Eisinger J, Blumberg W, Fischbein A, Selikoff IJ. Hemoglobin, serum iron, and zinc protoporphyrin in lead-exposed workers. *Environ Health Perspect*. août 1978;25:97-102.
359. Kargar-Shouroki F, Mehri H, Sepahi-Zoeram F. Biochemical and hematological effects of lead exposure in Iranian battery workers. *Int J Occup Saf Ergon* [Internet]. 12 avr 2022 [cité 5 févr 2023];0(0):1-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/10803548.2022.2064090>
360. Nakhaee S, Amirabadizadeh A, Brent J, Mehrpour O. Impact of chronic lead exposure on liver and kidney function and haematologic parameters. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2019 [cité 24 janv 2023];124(5):621-8. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcpt.13179>
361. Katavolos P, Staempfli S, Sears W, Gancz AY, Smith DA, Bienzle D. The effect of lead poisoning on hematologic and biochemical values in trumpeter swans and Canada geese. *Vet Clin Pathol*. déc 2007;36(4):341-7.
362. Shaik AP, Jamil K. Polymorphisms in MGP gene and their association with lead toxicity. *Toxicol Mech Methods*. mars 2009;19(3):209-13.
363. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N°16 [Internet]. mars 25, 1997. Disponible sur: <https://www.ilo.org/dyn/natlex/docs/ELECTRONIC/46752/87444/F65257111/DZA-46752.pdf>
364. Onuegbu AJ, Olisekodiaka MJ, Nwaba EI, Adeyeye AD, Akinola FFS. Assessment of some renal indices in people occupationally exposed to lead. *Toxicol Ind Health*. juin 2011;27(5):475-9.
365. Dioka CE, Orisakwe OE, Adeniyi F a. A, Meludu SC. Liver and renal function tests in artisans occupationally exposed to lead in mechanic village in Nnewi, Nigeria. *Int J Environ Res Public Health*. mars 2004;1(1):21-5.
366. Kshirsagar Mandakini S, Patil Jyotsna A, Patil Arun J. Elevated blood lead level alters the liver and kidney function tests of spray painters. *Pravara Med Rev* 2020 12 [Internet]. [cité 6 févr 2023];(12):31-6. Disponible sur: <https://www.pravara.com/pmr/pmr-12-03-4.pdf>
367. Tyrrell JB, Hafida S, Stemmer P, Adhami A, Leff T. Lead (Pb) exposure promotes diabetes in obese rodents. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. janv 2017;39:221-6.
368. Zhang Y, Liu W, Zhang W, Cheng R, Tan A, Shen S, et al. Association between blood lead levels and hyperlipidemia: Results from the NHANES (1999-2018). *Front Public Health*. 2022;10:981749.

REFERENCES

369. Obeng-Gyasi E, Armijos RX, Weigel MM, Filippelli GM, Sayegh MA. Cardiovascular-Related Outcomes in U.S. Adults Exposed to Lead. *Int J Environ Res Public Health*. 15 avr 2018;15(4):759.
370. Ademuyiwa O, Ugbaja RN, Idumebor F, Adebawo O. Plasma lipid profiles and risk of cardiovascular disease in occupational lead exposure in Abeokuta, Nigeria. *Lipids Health Dis*. 28 sept 2005;4:19.
371. Kim DW, Ock J, Moon KW, Park CH. Association between Heavy Metal Exposure and Dyslipidemia among Korean Adults: From the Korean National Environmental Health Survey, 2015-2017. *Int J Environ Res Public Health*. 8 mars 2022;19(6):3181.
372. Kristal-Boneh E, Coller D, Fromm P, Harari G, Ribak J. The association between occupational lead exposure and serum cholesterol and lipoprotein levels. *Am J Public Health* [Internet]. juill 1999 [cité 7 févr 2023];89(7):1083-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1508848/>
373. Cocco P, Salis S, Anni M, Cocco ME, Flore C, Ibba A. Effects of short-term occupational exposure to lead on erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and serum cholesterol. *J Appl Toxicol JAT*. 1995;15(5):375-8.
374. Xu H, Mao Y, Xu B, Hu Y. Low-level environmental lead and cadmium exposures and dyslipidemia in adults: Findings from the NHANES 2005-2016. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS*. janv 2021;63:126651.
375. Leff T, Stemmer P, Tyrrell J, Jog R. Diabetes and Exposure to Environmental Lead (Pb). *Toxics*. 6 sept 2018;6(3):54.
376. Chen YW, Yang CY, Huang CF, Hung DZ, Leung YM, Liu SH. Heavy metals, islet function and diabetes development. *Islets*. 2009;1(3):169-76.
377. Mostafalou S, Baeri M, Bahadar H, Soltany-Rezaee-Rad M, Gholami M, Abdollahi M. Molecular mechanisms involved in lead induced disruption of hepatic and pancreatic glucose metabolism. *Environ Toxicol Pharmacol*. janv 2015;39(1):16-26.
378. Bener A, Obineche E, Gillett M, Pasha MA, Bishawi B. Association between blood levels of lead, blood pressure and risk of diabetes and heart disease in workers. *Int Arch Occup Environ Health*. juill 2001;74(5):375-8.
379. Kalahasthi RB, Barman T, Rajmohan HR. The relationship between blood lead levels and morbidities among workers employed in a factory manufacturing lead-acid storage battery. *Int J Environ Health Res*. 2014;24(3):246-55.
380. Balali-Mood M, Shademanfar S, Rastegar Moghadam J, Afshari R, Namaei Ghassemi M, Allah Nemati H, et al. Occupational lead poisoning in workers of traditional tile factories in Mashhad, Northeast of Iran. *Int J Occup Environ Med*. janv 2010;1(1):29-38.
381. Karimooy HN, Mood MB, Hosseini M, Shadmanfar S. Effects of occupational lead exposure on renal and nervous system of workers of traditional tile factories in Mashhad (northeast of Iran). *Toxicol Ind Health*. oct 2010;26(9):633-8.

REFERENCES

382. Shiri R, Ansari M, Ranta M, Falah-Hassani K. Lead poisoning and recurrent abdominal pain. *Ind Health*. juin 2007;45(3):494-6.
383. Kuruvilla A, Pillay VV, Adhikari P, Venkatesh T, Chakrapani M, Jayaprakash Rao HT, et al. Clinical manifestations of lead workers of Mangalore, India. *Toxicol Ind Health* [Internet]. 1 oct 2006 [cité 8 févr 2023];22(9):405-13. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/0748233706074174>
384. Khazdair MR, Boskabady MH, Afshari R, Dadpour B, Behforouz A, Javidi M, et al. Respiratory Symptoms and Pulmonary Function Testes in Lead Exposed Workers. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. nov 2012 [cité 8 févr 2023];14(11):737-42. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560546/>
385. Suyama Y, Takaku S, Okawa Y, Matsukubo T. Dental erosion in workers exposed to sulfuric acid in lead storage battery manufacturing facility. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2010;51(2):77-83.
386. Yetkin-Ay Z, Cadir B, Uskun E, Bozkurt FY, Delibaş N, Gültepe FM, et al. The periodontal status of indirectly lead-exposed apprentices working in autorepair workshops. *Toxicol Ind Health*. nov 2007;23(10):599-606.
387. Carpenter MC, Shah AS, DeSilva S, Gleaton A, Su A, Goundie B, et al. Thermodynamics of Pb(II) and Zn(II) binding to MT-3, a neurologically important metallothionein. *Metallomics* [Internet]. 15 juin 2016 [cité 27 mai 2021];8(6):605-17. Disponible sur: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/mt/c5mt00209e>
388. Sharma P, Chambial S, Shukla KK. Lead and Neurotoxicity. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 1 janv 2015 [cité 27 mai 2021];30(1):1-2. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12291-015-0480-6>
389. Hirata M, Kosaka H, Yoshida T. A study on the effect of lead on event-related potentials among lead-exposed workers. *Ind Health*. oct 2004;42(4):431-4.
390. Gidlow DA. Lead toxicity. *Occup Med* [Internet]. juill 2015 [cité 9 févr 2023];65(5):348-56. Disponible sur: <https://academic.oup.com/occmed/article-lookup/doi/10.1093/occmed/kqv018>
391. Goodman M, LaVerda N, Clarke C, Foster ED, Iannuzzi J, Mandel J. Neurobehavioural testing in workers occupationally exposed to lead: systematic review and meta-analysis of publications. *Occup Environ Med*. avr 2002;59(4):217-23.
392. Agustini D, Sofyana M, Budiharjo S, Febriana SA, Nurokhmanti H, Suhartini S, et al. Reaction Times among Batik Workers: The Influence of Gender and Occupational Lead Exposure. *Int J Environ Res Public Health*. 30 nov 2021;18(23):12605.
393. Benali Abdallah née Abad S. Intoxications professionnelles par le plomb et le mercure en Algérie [Internet] [Thesis]. univ.blida 1; 1980 [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://di.univ-blida.dz/jspui/handle/123456789/12004>
394. Algeria - Loi n° 88-07 de 26 janvier 1988 relative à l'hygiène, à la sécurité et à la médecine du travail. [Internet]. Disponible sur: https://www.ilo.org/dyn/natlex/natlex4.detail?p_lang=en&p_isn=4767

REFERENCES

395. Décret n°88-120 du 1 février 1988 relatif à la protection des travailleurs exposés au plomb métallique et à ses composés. 88-120 févr 1, 1988.
396. Anses. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Le plomb et ses composés inorganiques [Internet]. ANSES; 2022 Aout [cité 17 mai 2023]. Report No.: Saisine n°2013-SA-0042-VLEP Plomb. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2013SA0042-1Ra.pdf>
397. Sakthithasan K, Lévy P, Poupon J, Garnier R. A comparative study of edetate calcium disodium and dimercaptosuccinic acid in the treatment of lead poisoning in adults. *Clin Toxicol Phila Pa.* nov 2018;56(11):1143-9.
398. Sissoko F, Brunet D, Cointot ML, Pillière F, Maître A, Sari-Minodier I, et al. Élaboration des valeurs biologiques françaises en vue de la mise à disposition de valeurs biologiques d'interprétation pour la surveillance biologique des expositions professionnelles. *Toxicol Anal Clin* [Internet]. 1 déc 2017 [cité 24 oct 2021];29(4):377-86. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352007817301920>
399. Nisse C, Barbeau D, Brunet D, El Yamani M, Fontaine B, Goujon Y, et al. Recommandations de bonne pratique pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux agents chimiques (SBEP) : recommandations de la Société française de médecine du travail, associée à la Société française de toxicologie analytique et à la Société de toxicologie clinique. *Toxicol Anal Clin* [Internet]. 1 déc 2017 [cité 24 oct 2021];29(4):351-76. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235200781730183X>
400. Nisse C. Surveillance biologique de l'exposition : des principes à la pratique. *Arch Mal Prof Environ* [Internet]. 1 juin 2012 [cité 24 oct 2021];73(3):447-50. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S177587851200077X>
401. Décret exécutif n°05-08.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.cntppdz.com/uploads/legisla/Décret%20exécutif%20n°20%20C2%B005-08.pdf>
402. World Health Organization & International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in risk assessment : validity and validation [Internet]. World Health Organization; 2001 [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39037/9241571551-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
403. Martin-Remy A. Analyse de données de biométrie: aspects méthodologiques et applications [Santé publique et épidémiologie]. Université de Lorraine; 2018.
404. Monitoring biologique de l'exposition aux substances chimiques [Internet]. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.toxi.ucl.ac.be/documents/mbi.htm>
405. Julander A, Lundgren L, Skare L, Grandér M, Palm B, Vahter M, et al. Formal recycling of e-waste leads to increased exposure to toxic metals: an occupational exposure study from Sweden. *Environ Int.* déc 2014;73:243-51.

REFERENCES

406. Peixe TS, Nascimento E de S, Silva CS, Bussacos MA. Occupational exposure profile of Pb, Mn, and Cd in nonferrous Brazilian sanitary alloy foundries. *Toxicol Ind Health*. sept 2014;30(8):701-13.
407. Wittsiepe J, Feldt T, Till H, Burchard G, Wilhelm M, Fobil JN. Pilot study on the internal exposure to heavy metals of informal-level electronic waste workers in Agbogbloshie, Accra, Ghana. *Environ Sci Pollut Res [Internet]*. 1 janv 2017 [cité 26 août 2022];24(3):3097-107. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8002-5>
408. Junaid M, Hashmi MZ, Tang YM, Malik RN, Pei DS. Potential health risk of heavy metals in the leather manufacturing industries in Sialkot, Pakistan. *Sci Rep*. 18 août 2017;7(1):8848.
409. Yang D, Liu Y, Liu S, Li C, Zhao Y, Li L, et al. Exposure to heavy metals and its association with DNA oxidative damage in municipal waste incinerator workers in Shenzhen, China. *Chemosphere*. juill 2020;250:126289.
410. Campo L, Hanchi M, Sucato S, Consonni D, Polledri E, Olgiati L, et al. Biological Monitoring of Occupational Exposure to Metals in Electric Steel Foundry Workers and Its Contribution to 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine Levels. *Int J Environ Res Public Health*. 11 mars 2020;17(6):E1811.
411. Soleo L, Lovreglio P, Panuzzo L, D'Errico MN, Basso A, Gilberti ME, et al. [Health risk assessment of exposure to metals in the workers of the steel foundry and in the general population of Taranto (Italy)]. *G Ital Med Lav Ergon*. déc 2012;34(4):381-91.
412. Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun, A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1. Présentation générale de l'étude. Métaux et métalloïdes [Internet]. Institut de veille sanitaire; 2011 [cité 27 août 2022] p. 151. Report No.: Tome 1. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/exposition-a-des-substances-chimiques/pesticides/exposition-de-la-population-francaise-aux-substances-chimiques-de-l-environnement.-tome-1.-presentation-generale-de-l-etude.-metaux-et-metalloides>
413. Fillol C, Oleko A, Gane J, Saoudi A, Zeghnoun. Imprégnation de la population française par les métaux urinaires. Programme national de biosurveillance. Esteban 2014-2016. [Internet]. Santé Publique France: SANTÉ ENVIRONNEMENT TRAVAIL; 2021 [cité 27 août 2022] p. 51. (SYNTHÈSE / ÉTUDES ET ENQUÊTES). Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/impregnation-de-la-population-francaise-par-les-metaux-urinaires.-programme-national-de-biosurveillance.-esteban-2014-2016>
414. Goullé JP, Mahieu L, Sausseureau E, Bouige D, Lacroix C. Existe-t-il un profil métallique? *Rev Francoph Lab [Internet]*. 1 mars 2007 [cité 26 août 2022];2007(390):31-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X07801791>
415. Goullé JP, Mahieu L, Lainé G, Lacroix C, Clarot F, Vaz E, et al. Intérêt de la torche à plasma en biologie clinique. Quelles applications en toxicologie? *Ann Pharm Fr [Internet]*. 1 sept 2004 [cité 27 août 2022];62(5):291-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450904943167>

REFERENCES

416. Pineau A, Guillard O. Techniques d'analyse des oligoéléments chez l'homme: Tome 2. Paris, Cachan: Tec & Doc Lavoisier; 2001. 238 p.
417. Minéralisation par Micro-onde : contrôle efficace des réactions grâce à la mesure de la température et de la pression [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/2007/125berghof.htm>
418. Avantage des micro-ondes [Internet]. Techniques de l'Ingénieur. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-techniques-d-analyse-tiata/archive-1/mise-en-solution-assistee-par-micro-ondes-p223/avantage-des-micro-ondes-p223niv10001.html>
419. Schweitzer L, Cornett C. Determination of heavy metals in whole blood using inductively coupled plasma mass spectrometry: a comparison of microwave and dilution techniques, (2008). 2008;IV.
420. Spectroscopie d'absorption atomique [Internet]. Chimie Analytique. 2019 [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://chimieanalytique.com/spectrophotometrie-absorption-atomique/>
421. Genin C. La spectroscopie d'absorption atomique. 2004;(274):4.
422. VANDEGANS J, DE KERSABIEC AM, HOENIG M. Spectrométrie d'absorption atomique [Internet]. Vol. base documentaire : TIB390DUO., Techniques de l'ingénieur Spectrométrie de masse. Editions T.I.; 1997. Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/spectrometrie-atomique-et-spectrometrie-moleculaire-42707210/spectrometrie-d-absorption-atomique-p2825/>
423. Rosado JCD. Étude et développement de la spectroscopie d'émission optique sur plasma induit par laser pour la réalisation d'analyses de terrain: application à l'analyse en ligne de métaux dans les liquides. [Paris XI]: Université Paris Sud; 2013.
424. Clases D, Gonzalez de Vega R. Facets of ICP-MS and their potential in the medical sciences—Part 1: fundamentals, stand-alone and hyphenated techniques. Anal Bioanal Chem [Internet]. 27 août 2022 [cité 30 août 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00216-022-04259-1>

ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE 1 : Gestion écologiquement rationnelle (GER) des batteries au plomb usées

La « gestion écologiquement rationnelle » (GER) est une approche qui vise à assurer que les déchets dangereux (et les matières recyclables dangereuses), notamment ceux qui franchissent les frontières internationales, sont gérés de manière à protéger la santé humaine et l'environnement. Elle consiste en une série de politiques, de méthodes et de pratiques approuvées. Elle englobe, non seulement, les organisations qui assurent la gestion des déchets dangereux et matières recyclables dangereuses, mais aussi l'infrastructure réglementaire d'un pays, ainsi que son cadre et ses moyens d'application de la loi ; elle tient compte des capacités nationales de gestion des déchets dangereux et matières recyclables dangereuses, à savoir la disponibilité d'un personnel qualifié et l'existence des installations requises pour gérer ces substances [2].

1- Cadre et infrastructure réglementaire recommandés pour la GER

Les éléments suivants de la GER sont fortement recommandés pour l'infrastructure réglementaire d'un pays, son cadre d'application de la loi et ses capacités de gestion des déchets dangereux et matières recyclables dangereuses :

- ✓ Des lois et règlements pertinents qui protègent les travailleurs, la santé publique et l'environnement.
- ✓ Des ressources adéquates, notamment la disponibilité d'inspecteurs qualifiés, ainsi que le temps et les budgets nécessaires pour que ces inspecteurs puissent approuver les installations, exercer une surveillance, assurer l'application de la loi et enquêter sur les plaintes légitimes du public.
- ✓ Un accès raisonnable du public aux documents gouvernementaux sur le traitement des déchets dangereux et matières recyclables dangereuses, leur stockage, l'infrastructure de transport et les mouvements de ces déchets et matières recyclables sur le territoire national et de part et d'autre des frontières.
- ✓ La cohérence des lois et règlements adoptés dans le pays et leur compatibilité avec les accords internationaux sur l'environnement et le commerce.
- ✓ La capacité et la volonté des autorités gouvernementales d'agir en qualité de protecteur de dernier recours des citoyens et de l'environnement en cas de défaillance d'une installation.

2- Cadre et infrastructure des politiques de recyclage

En plus du cadre de réglementation et d'application de la loi, un pays devrait mettre en place un cadre de politiques qui facilitera la GER du recyclage des BAPU.

Dans le cas des BAPU en particulier, la participation des consommateurs est essentielle au succès du programme de recyclage.

Les éléments suivants sont requis pour assurer l'efficacité d'un programme de collecte et de recyclage du plomb :

- a) Les consommateurs doivent savoir que les BAP sont recyclables et être renseignés sur la façon de procéder pour retourner leurs BAPU chez les détaillants ou à des points de collecte. Ils doivent savoir que les BAPU sont stockées de façon écologiquement rationnelle avant d'être acheminées vers les centres de collecte, et connaître l'emplacement de ces centres.
- b) Les détaillants ou autres intervenants qui recueillent et entreposent temporairement les BAPU doivent être soumis à un régime de permis et disposer d'aires de stockage conformes aux principes de la GER (voir la **section 4.3**). Chaque pays devrait établir une série d'exigences ou de directives minimales d'application obligatoire, en fonction de ses propres circonstances, et prendre des mesures additionnelles pour favoriser et assurer la protection de l'environnement, par exemple des inspections périodiques des aires de stockage. Le régime de permis peut aussi être utilisé comme source d'information pour dresser une carte du réseau de collecte.
- c) Les fonderies et affineries de plomb doivent être soumises à un régime de permis et d'inspections. Les nouvelles installations devraient être tenues d'adopter les meilleures techniques existantes, et l'on devrait faire en sorte que les autres modifient leurs procédés et pratiques de manière à assurer un degré élevé de protection de l'environnement.
- d) La mise en commun des ressources avec l'industrie ou d'autres organisations peut offrir une solution aux contraintes budgétaires. Le cas échéant, il conviendrait d'établir un ensemble de lignes directrices régissant ces partenariats.
- e) L'expédition de BAPU à des installations non conformes à la GER devrait être interdite [2].

ANNEXE 2 : Directives et autres dispositions internationales sur le stockage et le traitement des batteries et accumulateurs

Cadre législatif de l'Union européenne :

- ❖ Directive 2006/66/ce du parlement européen et du conseil du 6 septembre 2006 relative aux piles et accumulateurs ainsi qu'aux déchets de piles et d'accumulateurs et abrogeant la directive 91/157/CEE) [18], qui établit : les règles applicables à la mise sur le marché des piles et accumulateurs et en particulier une interdiction de mise sur le marché de piles et accumulateurs contenant des substances dangereuses. Elle fixe également des règles spécifiques pour la collecte, le traitement, le recyclage et l'élimination des déchets de piles et d'accumulateurs, destinées à compléter la législation communautaire pertinente sur les déchets et promouvoir un niveau élevé de collecte et de recyclage des déchets de piles et d'accumulateurs. En outre, elle vise à améliorer la performance environnementale des piles et accumulateurs, ainsi que celle des activités de tous les opérateurs économiques intervenant dans le cycle de vie des piles et accumulateurs, à savoir les producteurs, les distributeurs et les utilisateurs finals et en particulier les opérateurs participant directement au traitement et au recyclage des déchets de piles et d'accumulateurs.

- ❖ Document de la Commission européenne intitulé « Questions et réponses relatives à la Directive sur les piles (2006/66/EC) » [19], qui représente une introduction aux conditions à remplir par les structures de traitement de batteries dans l'UE et aux conditions liées à l'exportation de déchets de batteries.

Convention de Bâle sur le contrôle des mouvements transfrontières de déchets dangereux et de leur élimination :

La Convention de Bale sur le contrôle des mouvements transfrontières de déchets dangereux et de leur élimination règlemente les conditions de transport transfrontalier de déchets dangereux dans le but de la protection de l'environnement dans les pays en développement et pour empêcher tout

ANNEXES

impact néfaste lié à l'élimination de déchets inappropriée. Le Secrétariat de la Convention de Bale a publié plusieurs lignes directrices, notamment celles qui décrivent le traitement des déchets de batteries acides au plomb [12]. Les lignes directrices techniques donnent une image détaillée de la gestion des déchets de batteries acide au plomb et leur recyclage avec les aspects environnementaux et sanitaires [15].

Directives sur les meilleures techniques disponibles et les meilleures pratiques environnementales de la Convention de Stockholm :

La production de plomb et d'alliage de plomb à partir de batteries automobiles usagées comprend des procédés de traitement thermique dans l'industrie métallurgique (fusion de plomb secondaires), de même que la combustion incomplète de plastique et d'autre matériels organiques peut mener la formation de substances chimiques inscrites à l'Annexe C de la Convention de Stockholm. Le niveau de performance atteignable pour les émissions de polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD) et polychlorodibenzo-furanes (PCDF) dans l'air pour les fours de fusion de plomb secondaire, associé aux meilleures techniques disponibles, est $<0.1 \text{ ng I-TEQ/Nm}^3$ (à des concentrations d'oxygène opérationnelles) [15].

La description détaillée des mesures primaires et secondaires de réduction est exposée dans le document « Directives sur les meilleures techniques disponibles et les meilleures pratiques environnementales en liaison avec l'article 5 et l'annexe C de la Convention de Stockholm sur les polluants organiques persistants » [20].

ANNEXE 3 : Les médicaments chélateurs

- **Le Dimercaprol (BAL) :**

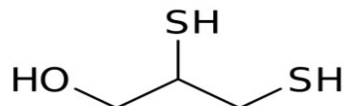


Figure 45 : Le Dimercaprol

Le dimercaprol également appelé British Anti Lewisite (BAL) est un composé contenant deux groupes thiols. Il a été découvert en 1941 en Angleterre pour lutter contre une arme chimique appelé Lewisite qui contient de l'arsenic. Assez rapidement les chercheurs se sont aperçus que cette molécule était également efficace dans les intoxications à certains métaux lourds : or, cuivre, mercure et plomb. Au niveau chimique, le plomb va se fixer par deux liaisons au niveau des groupes sulfhydryles du BAL :

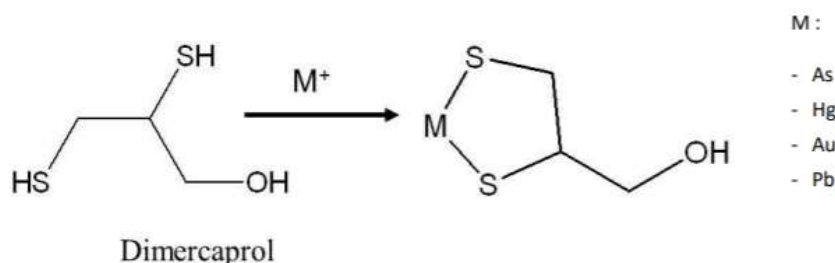


Figure 46 : Réaction entre le dimercaprol et le métal

L'administration se fait par une injection intramusculaire d'une solution huileuse très douloureuse pour le patient. Le BAL se distribue dans tous les tissus et passe la barrière hémato-encéphalique. Le pic de concentration est atteint en 30 à 60 minutes et persiste dans le sang au moins 2h. La demi-vie est courte. L'excrétion se fait essentiellement par les urines et un peu par les fèces. Le produit s'éliminant rapidement, son administration doit être faite par doses fractionnées répétées.

Le schéma thérapeutique est de 3 mg/kg par injection toutes les 4 heures pendant 2 jours, toutes les 6h pendant le 3ème jour et toutes les 12h pendant les dix jours suivants. Après le traitement, on peut observer un rebond de la plombémie qui nécessite de refaire une cure.

ANNEXES

Les effets secondaires sont fréquents. Ils consistent en une augmentation de la tension artérielle, tachycardie, vomissements, douleurs abdominales, migraines, sensation de brûlure au niveau de la bouche et de la gorge, larmoiement, blépharospasme, rhinorrhée, sueurs, anxiété, anémie, fièvre, anémie hémolytique. Ils sont rapidement résolutifs à l'arrêt du traitement. Le BAL est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique car il est majoritairement excrété via la voie hépato-biliaire.

Le BAL est actuellement peu utilisé dans le traitement du saturnisme à cause de ses effets secondaires et des injections nombreuses, particulièrement douloureuses. Des traitements efficaces et mieux tolérés existent [169, 170].

- **L'EDTA calcicodisodique (CaNa₂EDTA) :**

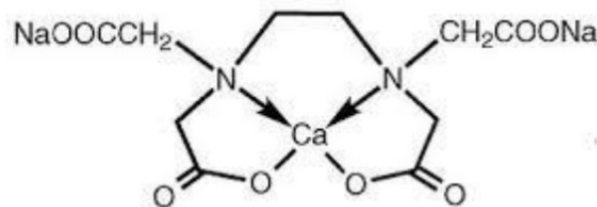


Figure 47 : Édétate calcium disodium

L'édétate calcium disodium est également appelé EDTA calcicodisodique (CaNa₂EDTA).

L'EDTA a été développé dans les années 1930 par l'allemand Franz Munz comme alternative à l'acide citrique. Presque simultanément l'américain Frederick Bersworth a pu le synthétiser grâce à une autre technique. Cette molécule a été initialement autorisée comme additif alimentaire en 1947. Son utilisation comme agent chélateur dans les intoxications au plomb remonte au début des années 1950. Le CaNa₂EDTA permet de chélater des ions métalliques tels que le zinc, le plomb, le magnésium et le fer, qui viennent remplacer le calcium pour former un complexe stable qui sera excrété.

Moins de 5% du CaNa₂EDTA est absorbé au niveau du tube digestif. Il est soupçonné d'augmenter l'absorption intestinale du plomb. Son utilisation par voie orale n'est donc pas recommandée, il doit être administré par voie intraveineuse. Il se distribue essentiellement dans le compartiment extracellulaire. La demi-vie est de 20-60min après injection. Il est rapidement excrété dans les urines, environ 50% en 1 heure et près de 90% en 7 heures.

Il existe plusieurs modalités d'administration ; le VIDAL mentionne celle-ci : une ampoule de 500 mg/10 ml à diluer dans 250 ml de soluté isotonique glucosé ou salé par voie intraveineuse en 1 à 2 heures, 1 à 2 fois par jour pendant 3 à 5 jours, à répéter après un intervalle libre de 7 jours 1 à 2

ANNEXES

fois. Cela permet une redistribution du plomb intracellulaire vers le plasma et donc une meilleure efficacité du traitement lors de la nouvelle cure.

La principale toxicité est rénale, le plomb chélaté pouvant être libéré dans les reins et affecter les tubules et les glomérules rénaux. Initialement, l'atteinte rénale est réversible et touche surtout les patients ayant déjà une insuffisance rénale. Les autres effets secondaires sont la migraine, l'asthénie, des myalgies, une sensation de soif, de la fièvre, des nausées, des vomissements, des étournelements, une congestion nasale, un larmoiement, un rash cutané, une anémie et une hypotension. Tous ces effets adresses disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, du fait de l'affinité du CaNa_2EDTA pour le zinc et le fer, il convient de surveiller leurs taux sanguins et de compléter si nécessaire. Le CaNa_2EDTA peut être associé au BAL pour traiter les intoxications sévères au plomb [170].

- **L'acide dimercaptosuccinique (DMSA) ou Succimer :**

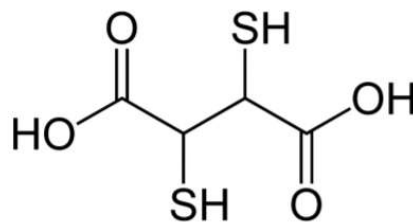


Figure 48 : L'acide dimercaptosuccinique (DMSA)

Le DMSA est une molécule comportant deux groupements thiols. C'est une variante hydrosoluble du BAL, efficace par voie orale et bien moins toxique. Il se lie pour 95% avec les protéines du plasma et est initialement distribué dans le compartiment extracellulaire. Le pic de concentration est atteint en 3 heures et la demi-vie est de 3 heures. Il est partiellement métabolisé et son élimination se fait par voie urinaire sous forme de composés disulfures. Il a une grande affinité pour le plomb, l'arsenic et le mercure mais semble avoir peu d'influence sur les métaux essentiels du corps comme le cuivre, le zinc, le fer et le calcium. Il est commercialisé sous l'appellation de Succinaptal® (gélules de 200 ou 100 mg). C'est un chélateur administrable par voie orale, hydrosoluble, efficace, très bien toléré, avec peu d'effets cliniques et biologiques indésirables.

Les modalités d'administration sont de 10 à 30 mg/kg/ jour divisées en trois doses pendant 5 à 7 jours avec une diminution progressive pendant les 10 à 14 jours suivants. On observe souvent un rebond de la plombémie à l'arrêt du traitement ; de nouvelles cures de chélation peuvent alors être réalisées. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, les diarrhées, des rashes

ANNEXES

cutanés, et une élévation des enzymes hépatiques (ALAT). Il est recommandé de vérifier l'absence d'élévation de l'activité des enzymes hépatiques avant le début du traitement (et de répéter ce contrôle le dernier jour de chaque cure) [170, 171].

Dans l'étude prospective ouverte et monocentrique de K. Sakthithasan *et al.* il a été évalué l'efficacité de le CaNa_2EDTA et du DMSA chez des adultes présentant une plombémie supérieure à 40 $\mu\text{g/dl}$ d'origine professionnelle. En tout, 37 patients ont été inclus, 16 ont reçus de le CaNa_2EDTA et 21 du DMSA. Chaque groupe recevait 2 séries de 5 jours de chélation espacées de 10 jours. La plombémie était dosée le 1er jour du traitement et 14 jours après la fin. Les résultats ont montré que les deux traitements réduisaient de façon significative le taux de plomb sanguin et les symptômes liés à l'intoxication. La moyenne des ces diminutions étaient respectivement pour le DMSA et le CaNa_2EDTA de 78% et 65-68 % ($p < 0.05$). Le DMSA était donc légèrement plus efficace pour diminuer le taux de plomb sanguin que le CaNa_2EDTA . Cependant pour des doses équimolaires le CaNa_2EDTA était plus effectif que le DMSA [397].

ANNEXE 4 : La surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux produits chimiques

Dès les années 1980, plusieurs organismes ont défini la surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) ou bio-métriologie, il s'agissait de la Commission des communautés européennes (CEC), du National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) et du Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Ces organismes ont défini la SBEP comme « l'identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leurs métabolites dans les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des salariés exposés, pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées » [398].

La SBEP est en effet un élément fondamental de l'évaluation et de la surveillance individuelle et collective des risques chimiques. A l'échelle individuelle, elle permet d'objectiver les activités à risques, de mesurer la contamination, de guider d'éventuelles mesures de réduction des expositions et d'en apprécier l'efficacité. C'est l'outil indispensable de la traçabilité individuelle des expositions à des substances chimiques. Pour ce qui est de la surveillance collective, la SBEP peut utilement servir à assurer une traçabilité collective des expositions au niveau d'une entreprise, d'un secteur d'activité, d'une région ou d'une nation, pour l'identification de postes de travail, de pratiques, ou de secteurs d'activité à risque élevé et sur lesquels des actions de prévention peuvent être ciblées (la poursuite de la SBEP permet d'évaluer l'efficacité de ces actions) [399].

Elle est aujourd'hui intégrée au cadre réglementaire, notamment relatif au contrôle du risque chimique. Le médecin du travail étant responsable de la prescription des examens biologiques (choix des indicateurs, du laboratoire, de l'acheminement des échantillons, circuit de rendu des résultats), de l'information du salarié et de l'employeur, de l'interprétation des résultats et de la conservation de ceux-ci, il est indispensable qu'il maîtrise les éléments essentiels à une bonne mise en pratique de cette surveillance biologique [400].

Dans la réglementation algérienne, l'article 12 du Décret exécutif n° 05-08 du 27 Dhou El Kaada 1425 correspondant au 8 janvier 2005 relatif aux prescriptions particulières applicables aux substances, produits ou préparations dangereuses en milieu de travail, indique les prescriptions particulières de prévention à prendre par l'organisme employeur pour assurer la protection des travailleurs à savoir : la surveillance médicale des travailleurs exposés aux substances, produits ou

ANNEXES

préparations dangereuses avec des examens médicaux d'embauchage et périodiques obligatoires [401]. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations médicoprofessionnelles pour la SBEP, ce qui constitue un frein à sa mise en place par le médecin du travail.

1. Les avantages et les limites de la surveillance biologique

Par comparaison avec les contrôles d'ambiance, la surveillance biologique permet de mieux évaluer les risques pour la santé induits par des substances dont la toxicité s'exerce après pénétration dans l'organisme. Il est évident qu'un paramètre biologique qui reflète la dose interne d'un toxique est en relation plus directe avec les effets biologiques toxiques de ce dernier que n'importe quelle mesure effectuée dans l'environnement [172]. Elle est un des éléments du dossier médical du travailleur, et peut être un des critères intervenant dans l'aménagement du poste de travail et dans la décision d'aptitude à ce dernier. Elle peut faciliter une démarche de reconnaissance de maladie professionnelle (requis dans plusieurs tableaux) [399].

La surveillance biologique offre aussi de nombreux avantages [171, 399] :

- ✓ permet d'évaluer l'exposition sur une période prolongée ;
- ✓ prend en compte l'absorption d'une substance par voie respiratoire, mais pas uniquement, les voies cutanée et digestive étant également prises en compte ;
- ✓ prend en compte l'ensemble des sources d'exposition, professionnelles ou non ;
- ✓ permet de déterminer la quantité de substance absorbée par un individu en tenant compte de facteurs autres que le degré d'exposition, tels que la ventilation du milieu, l'effort physique, la température ambiante, l'effort physique, le port d'équipement de protection individuelle, l'hygiène des individus, l'âge, le sexe ou l'état physiologique du sujet ;
- ✓ évaluer l'efficacité des mesures préventives

Cependant, diverses limites existent.

- ✓ ne pas être adaptée à l'évaluation du risque lié à l'exposition à des agents chimiques ayant des effets exclusivement locaux ou de mécanisme irritatif ou allergique ou encore, résultant uniquement de pics d'exposition plutôt que de l'exposition moyenne ou cumulée ;
- ✓ Les biomarqueurs mesurables sont peu nombreux, leur dosage n'est pas toujours applicable en routine de laboratoire et beaucoup ne sont pas associés à des valeurs de références nécessaires à leur interprétation. L'interprétation des résultats de bio surveillance est donc particulièrement difficile

ANNEXES

- ✓ la définition et l'interprétation des indicateurs biologiques peuvent varier d'un pays à l'autre ;
- ✓ les relations existant entre le niveau d'exposition, les valeurs de référence et les répercussions possibles sur la santé sont souvent mal connues ;
- ✓ l'insuffisance actuelle de la formation des médecins et des équipes de santé au travail dans ce domaine.

En pratique, la SBEP s'effectue en mesurant, dans des prélèvements biologiques, des indicateurs nommés biomarqueurs. Cette mesure permet d'évaluer l'exposition interne de l'organisme à un contaminant environnemental. En fonction de la nature du biomarqueur mesuré, la surveillance biologique peut être dite de l'exposition, des effets, ou encore de susceptibilité. La première évalue le degré d'exposition par la mesure du toxique lui-même ou d'un ou plusieurs de ses métabolites. La deuxième mesure des modifications biologiques non immédiatement toxiques induites par le contaminant. La surveillance de susceptibilité établit la sensibilité d'un individu à un toxique essentiellement sur base de son profil génétique. Des trois approches de surveillance biologique, celle de l'exposition est la plus usitée en toxicologie à l'heure actuelle [172].

2. Les biomarqueurs

Les paramètres mesurés dans le cadre de la SBEP sont appelés indicateurs biologiques d'exposition (IBE) ou biomarqueurs d'exposition [1]. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un biomarqueur est défini comme « toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré dans le corps humain ou les matrices biologiques, susceptible d'influencer ou de prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie ». Sur base de cette définition, les indicateurs biologiques sont classiquement répartis en trois catégories : les biomarqueurs d'exposition, d'effet et de susceptibilité. Cette répartition reflète la série d'événements survenant entre l'occurrence de l'exposition et le développement de la maladie qui en découle (figure 49) [172].

Selon l'OMS [402], le **biomarqueur d'exposition** est « une substance exogène, un métabolite primaire ou la réponse à une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou cellule-cible mesurée dans un compartiment de l'organisme ». Il permet d'estimer la quantité de toxique absorbée et éventuellement accumulée dans l'organisme de l'individu exposé. On parle alors de biomarqueur de dose interne, ou d'indicateur d'exposition. Il peut également estimer la quantité de xénobiotique (ou d'un de ses métabolites) présente au site d'action ; il est alors le produit de l'interaction entre ce dernier et les macromolécules cellulaires (ADN, ARN, protéines) ; dans ce

ANNEXES

cas, on parle de biomarqueur de dose biologique active. **Le biomarqueur d'effet** est « une altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme étant associée à une atteinte, confirmée ou possible, de l'état de santé, ou à une maladie ». Leur mesure détermine indirectement la quantité de substance toxique liée aux sites d'action, afin d'évaluer précocement des altérations fonctionnelles de l'organe cible, qui sont encore réversibles, et plus ou moins proches de la survenue de la maladie. Contrairement au biomarqueur d'exposition, le biomarqueur d'effet est peu spécifique de l'exposition d'un toxique. **Le biomarqueur de susceptibilité** est « un indicateur de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à une substance xénobiotique spécifique ». Il tient compte de la variabilité individuelle du métabolisme des xénobiotiques et de la réponse de l'organisme.

Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à ces définitions dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle. Cependant, l'interprétation des résultats de la SBEP nécessite que ces derniers soient comparés à des valeurs de référence appropriées, dénommées valeurs biologiques d'interprétation (VBI). Il existe plusieurs organismes internationaux, qui élaborent des valeurs biologiques pouvant être utilisées comme VBI pour la SBEP [398].

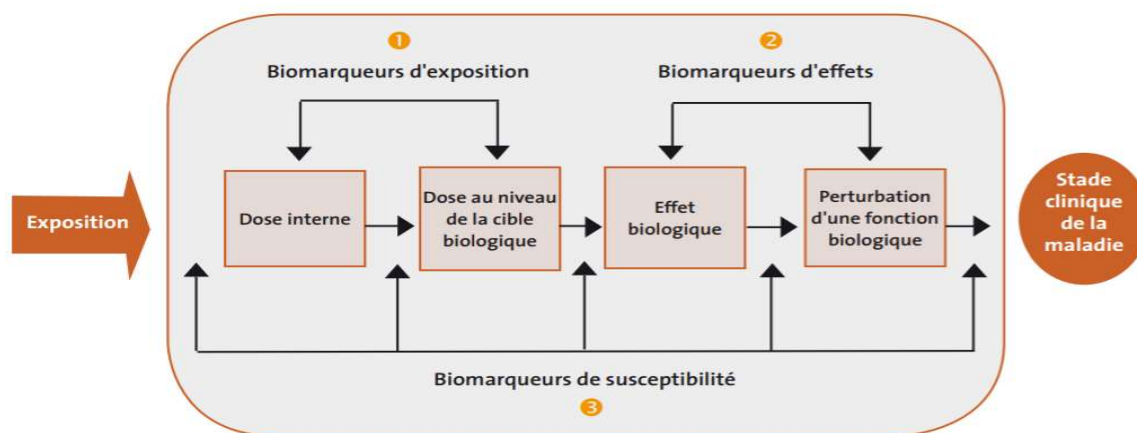


Figure 49 : Les biomarqueurs [224]

En vue de la mise en œuvre de la surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP), il est recommandé de choisir un indicateur biologique d'exposition (IBE) qui réponde au mieux aux critères suivants [399] :

- une bonne spécificité vis-à-vis de l'agent chimique considéré ;

ANNEXES

- une sensibilité adaptée aux niveaux d'exposition attendus ;
- une faible variabilité intra-individuelle ;
- un prélèvement biologique peu ou pas invasif ;
- une stabilité maîtrisée de l'échantillon ;
- une méthode d'analyse validée et accessible en routine ;
- des relations connues avec les effets sanitaires (relations dose—réponse ou dose—effet) ou, à défaut, avec l'exposition externe ;
- existence de valeur(s) biologique(s) d'interprétation (VBI) (en population professionnellement exposée et/ou en population générale). (Accord d'experts).

3. Interprétation des biomarqueurs :

L'un des préalables à la pratique de la surveillance biologique des expositions est la vérification de l'existence de valeurs biologiques d'interprétation (VBI) en vue de l'interprétation des résultats. Les VBI sont des références qui permettent d'interpréter les résultats des mesures des IBE mesurés. Il existe des valeurs biologiques d'interprétation professionnelles, et des valeurs biologiques d'interprétation en population générale. Les VBI des IBE destinés à la population générale sont des valeurs « normales » qui correspondent à la concentration d'un biomarqueur mesurée dans la population générale non exposée professionnellement (5e à 95e percentile). Les IBE destinés aux populations professionnellement exposées sont des valeurs « tolérables » qui correspondent à l'équivalent biologique des valeurs limites d'exposition atmosphérique [171, 403].

Les IBE sont des valeurs indicatives qui varient selon les pays. Les principales recommandations sont celles proposées dans le cadre de la surveillance des sujets professionnellement exposés par [404] :

- **ACGIH** (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) : **BEI** (Biological Exposure Indices)
- **DFG** (Deutsche Forschungsgemeinschaft) :
- **BAT** (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert): concentration d'une substance, de ses métabolites ou d'un indicateur d'effet dans un milieu biologique qui d'après les connaissances actuelles, n'affecte pas la santé des travailleurs même si la personne est exposée de façon répétée pendant de longues périodes.

ANNEXES

- **BLW** (Biologischer Leit-Wert) : valeur de référence biologique ou quantité de substance chimique ou de la déviation de la normale d'un paramètre biologique, induite par cette substance qui sert d'indicateur pour la mise en place des mesures de protection des personnes exposées. Valeurs fixées pour des substances dangereuses pour lesquelles des données disponibles sont insuffisantes pour l'établissement d'une valeur BAT.
- **EKA** (Expositionsäquivalente für Krebs erzeugende Arbeitsstoffe) : valeurs établies pour les substances considérées comme cancérogènes (« équivalents-exposition aux substances cancérogènes à usage professionnel »). Elles sont établies sur la base d'une relation entre la concentration atmosphérique de ces substances au poste de travail et la concentration de ces substances ou de leurs métabolites dans les milieux biologiques
- **BAR-Werte** (Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwerte) : 95^{ième} percentile des concentrations mesurées dans une population en âge de travailler sans exposition professionnelle à cette substance.
 - **INRS** (Institut National de Recherche et de Sécurité, France) : IBE (Indicateurs Biologiques d'Exposition)
 - **IRSST** (Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail, Québec) : IBE (Indices Biologiques d'Exposition)
 - **FIOH** (Finnish Institute of Occupational Health, Finlande) : BAL (Biological Action Levels)
 - **LTAP** (Louvain centre for Toxicology & Applied Pharmacology, UCL) : VBA (Valeurs Biologiques Admissibles)

Ces valeurs peuvent être basées sur différentes relations :

- dose interne/effet toxique, exemples : Pb, Cd
- dose interne/dose externe (concentration atmosphérique) : cas les plus fréquents
- ou encore, dans de rares cas sur les données des bonnes pratiques d'hygiène industrielle

ANNEXE 5 : Intérêt du Profil métallique en toxicologie

1. Intérêt du PM en toxicologie professionnelle

De très nombreuses activités professionnelles sont susceptibles d'exposer les travailleurs à des métaux toxiques. La diversité des métiers concernés et des métaux impliqués est importante, rendant la surveillance de l'exposition professionnelle des salariés qu'elle soit atmosphérique ou biologique particulièrement difficile. L'avènement de la spectrométrie d'émission en plasma induit couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS) a permis de rendre plus facile cette tâche. L'ICP-MS est une des techniques les plus sensibles pour l'analyse des métaux et métalloïdes. Elle est également très intéressante pour ses capacités d'analyse multi élémentaire. L'ICP-MS est devenu ainsi une technique idéale pour l'analyse des métaux et métalloïdes dans diverses matrices, notamment pour les études de surveillance de populations générales et dans le suivi de salariés dans le cadre d'expositions professionnelles. Il est actuellement possible grâce à cette technique de dresser le profil métallique des salariés exposés.

Le tableau 78 présente une revue non exhaustive des études portant sur les expositions professionnelles aux métaux et métalloïdes et l'analyse par ICP-MS de diverses matrices dans le but de caractériser les expositions des salariés

ANNEXES

Tableau 78 : Liste non exhaustive d'études portant sur les expositions professionnelles aux métaux et métalloïdes

Pays / secteur d'activité	Population	Matrice	Métaux	Résultats	conclusion	référence
SUEDE / recyclage formel des déchets électroniques (2014)	55 travailleurs du recyclage et 10 employés de bureau	Sang total, plasma, urines, air inhalé (filtres à air)	antimoine (Sb), As, béryllium (Be), Cd, Cr, Co, Cu, gallium (Ga), indium (In), Fe, Pb, Mn, Hg, Mo, Ni, Platinium(Pt), thallium(Tl), tungstène (W), vanadium(V), et Zn	<u>Prélèvement d'air</u> : une plus grande exposition aux métaux lourds 10 à 30 fois plus élevée, chez les travailleurs du recyclage que chez les employés de bureau <u>Sang, urine, plasma</u> : concentrations significativement plus élevées de chrome, de cobalt, d'indium, de plomb et de mercure chez travailleurs du recyclage. Corrélation significative entre les concentrations d'antimoine, d'indium, de plomb, de mercure et de vanadium dans les échantillons d'air et le sang, le plasma ou l'urine	Les travailleurs effectuant des tâches de recyclage des déchets électroniques sont exposés à de multiples métaux toxiques.	[405]
BRESIL / fonderies de métaux non ferreux (2012)	Groupe travailleurs exposés : 45 Groupe contrôle : 38	Air atmosphérique, sang, urines	Pb, Cd, Mn	Différences significatives ($p < 0,05$) pour les biomarqueurs d'exposition aux métaux entre les 2 groupes Corrélations linéaires positives entre les concentrations des métaux dans l'air et les matrices biologiques	Les activités professionnelles peuvent interférer avec les profils d'exposition aux métaux. Elles provoquent une augmentation du niveau des métaux dans les matrices biologiques.	[406]
GHANA / secteur informel des déchets électroniques (2016)	Groupe travailleurs exposés : 75 Groupe contrôle : 40	Sang, urine, cheveux	Cd, Cr, Hg, Pb, Ni	Le Pb sanguin, ainsi que le Cd, le Cr et le Ni urinaire sont significativement plus élevés chez les travailleurs par rapport aux témoins. Pas de différence pour le Cd sanguin ou le Hg urinaire. Le Hg dans les cheveux était plus élevé chez les témoins.	Les travailleurs du secteur des déchets électroniques et les populations situées à proximité des sites de traitement de ces déchets tendent à connaître des niveaux d'exposition plus élevés à de nombreux métaux-traces.	[407]

ANNEXES

PAKISTAN / industries de fabrication du cuir (2017)	Groupe travailleurs exposés : 47 Groupe contrôle : 14	Sang, urine, salive, cheveux, poussière	Cr, Cd, Ni, Cu, Mn, Fe, Pb, et Zn	Concentrations des métaux : Fe, Pb, Cd, Ni, Mn, Cr significativement plus élevées dans le sang et les urines des travailleurs. La concentration dans la salive des métaux lourds comme le Cr, Cd, Cu, Fe, et Pb était aussi plus élevée chez les travailleurs par rapport aux témoins. Dans les cheveux, les concentrations de Cr, Cd, Fe et Mn étaient plus faibles chez les travailleurs que chez les témoins. Pour l'analyse des corrélations : le Cr a montré une corrélation positive et significative avec le Mn urinaire, le Pb sanguin et le Cd dans les cheveux. Le Cr salivaire était quand à lui corrélé avec le Ni et Cr urinaire ainsi que le Fe sanguin. Pour le Pb sanguin il était corrélé avec le Mn urinaire et Cr sanguin	Augmentation de la contamination par les métaux lourds, notamment dans les échantillons de sang, d'urine et de cheveux des travailleurs exposés et dans les échantillons de poussière intérieure. Les métaux lourds Cr, Ni, Cd, et Pb ont été identifiés comme les principaux coupables posant les plus grands risques pour la santé des salariés. L'environnement intérieur et non hygiénique, contaminé par la poussière industrielle, il rend les travailleurs susceptibles d'être exposés aux métaux.	[408]
ALLEMAGNE / recyclage des déchets électroniques (2021)	Groupe exposés : 51 travailleurs directement impliqués dans le recyclage des déchets électroniques groupe contrôle : 20 employés de bureau	Prélèvement atmosphérique et biologique : urines	Al, Sb, As, Be, Cd, Cr, Co, Hg et Ni	L'As le Hg et le Co étaient présents dans plus de 50% des échantillons d'urine, par contre le Sb, le Cd et le Cr étaient moins détectés. La concentration de Hg étaient statistiquement différente entre les travailleurs et les témoins (plus élevée pour les travailleurs). Il n'y avait pas d'autres différences dans le profil d'excrétion des biomarqueurs entre les travailleurs du recyclage et les employés de bureau	les travailleurs des entreprises étudiées n'ont été exposés qu'à de faibles quantités de métaux toxiques, inférieures aux niveaux d'exposition professionnelle allemands actuels, et ce du fait de la mise en place de méthodes de travail et de mesures de sécurité adéquates.	[318]
NIGERIA / usine de fabrication	Groupe travailleurs Exposés : 39	Sang	Pb, Ni, Cu, Zn, As et le Se	Des niveaux élevés de Ni, As et Pb et des niveaux réduits de Cu, Zn et Se sérique ont été observés chez les ouvriers par rapport aux	Des niveaux élevés de Ni, As et de Pb et des niveaux réduits de Cu, Zn et Se ont été	[320]

ANNEXES

des batteries acide au plomb (2020)	Groupe témoins (travailleurs non exposés) : 79			témoins ($p < 0,05$). Les niveaux de Ni, As, Zn et Pb étaient positivement corrélés avec l'âge. Alors que cette corrélation était négative pour le Cu et le Se, bien que de manière non significative ($p > 0,05$). Le Ni, As et le Pb étaient significativement élevés ($p < 0,05$) tandis que le Cu, Zn et Se diminuaient significativement avec la durée de travail ($p < 0,05$) par rapport aux sujets témoins.	observé dans le sang des ouvriers d'une usine de fabrication de batteries au plomb-acide par rapport aux témoins, ce qui implique que ces individus courent un grand risque de toxicité aux métaux lourds et subissent des carences de certains micro-minéraux essentiels. Cette tendance est assez inquiétante et exige une attention urgente.
CHINE / incinérateurs de déchets municipaux (2020)	Travailleurs exposés : 119 Contrôles : 215	Urines	Zn, Hg, Mn, Fe, Cr, Cu, As, Se, Cd et le Pb	Les concentrations urinaires médianes de Mn, Fe, Cr, As et Se, étaient significativement plus élevées dans le groupe exposé que dans le groupe témoin ($p < 0,001$). A l'inverse, les concentrations médianes de Hg, Cu, Cd et Pb étaient beaucoup plus élevées dans le groupe des contrôles ($p < 0,001$). Le Zn était l'élément le plus dominant. Les concentrations urinaires de 8-OHdG ¹ (biomarqueur des dommages à l'ADN et du stress oxydatif cellulaire pendant la cancérogenèse) étaient significativement plus élevées dans le groupe exposé. Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les métaux urinaires et les concentrations de 8 OHdG	Ces résultats suggèrent que, bien que l'incinération des déchets ait augmenté l'exposition des travailleurs aux métaux lourds, ceux-ci ne constituent pas un facteur prédominant contribuant aux dommages oxydatifs de l'ADN
TUNISIE / Fonderie électrique d'acier (2020)	89 travailleurs	Urines	(vanadium V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, total As,	Les concentrations médianes étaient significativement ($p < 0,05$) différents entre les différents postes pour tous les métaux, à l'exception du Cr et du Mn. Les niveaux médians n'étaient significativement différents	Globalement, les sujets de l'étude étaient professionnellement exposés aux métaux, avec des niveaux dépassant les valeurs limites

Cd, Ba, Tl, et le Pb)	<p>entre fumeurs et non-fumeurs que pour le V et le Tl. Les métaux urinaires étaient généralement corrélés entre eux. Les corrélations les plus élevées ont été trouvées pour Cd vs Pb, le Cd vs Tl, et le Tl vs Pb ($p < 0,001$).</p> <p>Des corrélations linéaires significatives ont été trouvées entre la 8-oxodG²⁸ et les métaux suivants : Mn, Tl, Zn, As, Pb, Co, Ba, Cr, et le Cd.</p> <p>Des corrélations significatives ont été trouvées entre U-PHE³ et certains métaux, en particulier Mn et Zn. Une corrélation linéaire significative entre U-PHE et 8-oxodG a été trouvée.</p> <p>Seulement 1% des échantillons étaient au-dessus des valeurs limites biologiques pour le Co, et jusqu'à 13,5% des échantillons étaient au-dessus des valeurs limites pour le Cd. De 3,4% (Co) à 72% (plomb, Pb) des échantillons étaient au-dessus des valeurs de référence pour la population générale. Les modèles de régression linéaire multiple, ont montré que le Mn, le Zn, l'As, le Ba, le Tl et le Pb étaient des prédicteurs significatifs du 8-oxodG ; l'U-PHE était également un prédicteur significatif. La variance expliquée par les modèles était faible, montrant que les métaux et les HAP étaient des contributeurs mineurs à la 8-oxodG.</p>	biologiques uniquement pour le Cd.
-----------------------	--	------------------------------------

⁸ Les métaux, ainsi que les Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), renforcent le stress oxydatif en générant des espèces réactives de l'oxygène par divers mécanismes. Les radicaux libres d'oxygène peuvent induire divers dommages à l'ADN, comme le radical hydroxyle qui se lie à l'ADN en position huit de la guanine, entraînant sa modification. La 8-oxo-7,8-dihydro-2'-déoxyguanosine (8-oxodG) qui en résulte est considérée comme une lésion pré-mutagène et un biomarqueur de l'oxydation de l'ADN.

ANNEXES

ITALIE / Fonderie d'acier (2012)	Travailleurs exposés : 49 Témoins non exposés : 50	Urines	As, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Sn, Ba, Hg, Pb, Sb	Le Mn est le seul élément métallique qui a présenté des concentrations urinaires significativement plus élevées chez les sujets exposés par rapport aux contrôles, bien que les valeurs dans les deux groupes fussent dans la gamme de référence italienne. Co, Cu, Zn, Sn et Sb ont montré des concentrations urinaires significativement plus élevées chez les contrôle, alors qu'il n'y avait pas de différences pour As, Cr, Cd, Ba, Hg et Pb entre les deux groupes. Ni était dans la limite de la LOD chez 60% des sujets des deux groupes. La régression multiple a montré une dépendance du Cr par rapport à l'âge, de l'As par rapport au nombre de jours depuis le dernier repas de mollusques et crustacés, du Zn par rapport à la consommation de mollusques, et du Cd et Pb par rapport au tabagisme exprimé en nombre de paquets/an.	L'étude n'a pas révélé une [411] excrétion urinaire des éléments métalliques plus élevée chez les sidérurgistes. Ceci nous permet de considérer qu'il n'y a pas de risque sanitaire pertinent posé par l'exposition professionnelle aux éléments métalliques chez les sidérurgistes, ni par l'exposition environnementale aux mêmes éléments chez les résidents de la ville de Taranto. Aucune pollution du milieu de vie par des éléments métalliques d'origine industrielle n'a été démontrée,
---	---	--------	--	--	--

¹ 8-OHdG : 8- hydroxy-2'-deoxyguanosine

² 8-oxodG : 8-oxo-7,8-dihydro-2'-déoxyguanosine

³ U-PHE : phénanthrène non métabolisé urinaire

2. Intérêt du PM en toxicologie environnementale

La connaissance des niveaux de base d'éléments et de métaux traces dans les milieux biologiques humains est d'un intérêt capital lors de l'évaluation de l'exposition environnementale à ces contaminants. La finalité de dresser un profil métallique des populations est de fournir des données aux acteurs de santé publique, et aux scientifiques, pour les aider à identifier l'exposition aux métaux et métalloïdes de l'environnement (notamment une exposition excessive), faciliter l'identification des sources de contamination et prévenir les maladies ou symptômes pouvant en résulter. Ces données peuvent être utilisées en santé publique pour divers objectifs spécifiques [412] :

- déterminer au sein des populations quelles sont les métaux retrouvés dans l'organisme et à quelles concentrations ;
- pour les substances ayant un seuil de toxicité connu, déterminer la prévalence de la population présentant des concentrations au-delà de ce seuil ;
- établir des distributions et valeurs de référence qui peuvent être utilisées par les scientifiques et les médecins pour déterminer si une personne ou un groupe de personnes présente une exposition particulièrement élevée ;
- suivre les tendances dans le temps des niveaux d'exposition de la population, en particulier pour évaluer l'efficacité des mesures de gestion mises en œuvre pour réduire l'exposition de la population aux métaux et métalloïdes ;
- déterminer si certains groupes de la population (enfants, femmes en âge de procréer, ou autres groupes vulnérables) ont des niveaux d'exposition préoccupants ;
- mieux connaître les déterminants de l'exposition ;
- établir des priorités de santé publique et de recherche sur les effets sanitaires.

Nous citerons à titre d'exemple de ce genre d'étude d'exposition, l'étude ESTEBAN de Santé Publique France [413]. En France, la loi Grenelle de l'environnement (n° 2009-967 du 3 août 2009) a conduit à l'élaboration d'un programme national de bio surveillance de la population française, inscrit dans le plan national santé environnement. Il s'agit d'une étude nationale transversale en population générale, nommée ESTEBAN (Étude de santé sur l'environnement, la bio-surveillance, l'activité physique et la nutrition). La phase de collecte des données de l'étude ESTEBAN a eu lieu d'avril 2014 à mars 2016. Les objectifs principaux de l'étude étaient :

- décrire les niveaux de 28 métaux dans la population française ;

ANNEXES

- étudier les variations temporelles et géographiques des niveaux d'imprégnation par une comparaison avec les résultats d'études antérieures menées en France et à l'étranger, et notamment depuis l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) réalisée en 2006-2007 ;
- analyser les déterminants des niveaux d'imprégnation de la population par les biomarqueurs suivants : arsenic total, Asi + MMA + DMA, mercure, cadmium, chrome, nickel, cuivre urinaire, mercure dans les cheveux et plomb sanguin.

L'étude a été menée auprès de 1.104 enfants et 2.503 adultes âgées de 6 à 74 ans. Elle comprend des prélèvements biologiques (urines, sang et cheveux) ainsi qu'un questionnaire portant sur les habitudes de vie, les consommations alimentaires, les caractéristiques des participants.

Le dosage de la créatinine a été réalisé par la méthode de Jaffé. Le profil métallique comprenant le plomb sanguin et 27 éléments métalliques urinaires (aluminium, antimoine, arsenic total, baryum, béryllium, bore, cadmium, césium, chrome, cobalt, cuivre, étain, iridium, lithium, manganèse, mercure, molybdène, nickel, or, palladium, platine, sélénium, thallium, tungstène, uranium, vanadium et zinc) a été réalisé par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICPMS). Le dosage de la spéciation de l'arsenic : l'arsenic inorganique et ses deux métabolites (Asi + MMA + DMA) a quant à lui été réalisé par chromatographie liquide haute performance couplée à une spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (HPLC - ICP/MS). Le Centre national de toxicologie du Québec a réalisé l'analyse du mercure dans les cheveux par ICP-MS.

Publiés le 1er juillet 2021, les résultats du volet bio-surveillance de l'étude ESTEBAN, révélaient **que l'exposition de la population française aux métaux concerne l'ensemble des participants adultes et enfants (plus de 97 % à 100 % de détection)**. Il s'agit de substances comme l'arsenic, le cadmium, le chrome, le cuivre, le nickel, le plomb ou le mercure... Si certains niveaux sont stables (mercure, étain et nickel) par rapport à ceux mesurés dans l'étude ENNS (2006-2007), d'autres sont en hausse (antimoine, arsenic [Asi + MMA + DMA], cadmium, cobalt, chrome et uranium). Seuls les niveaux mesurés pour le vanadium et le plomb avaient diminué depuis 2006-2007. Par ailleurs, les niveaux mesurés, que cela soit pour l'enfant ou l'adulte en France pour l'arsenic total, l'Asi + MMA + DMA, le cadmium, le chrome, le cuivre, le mercure et le nickel, sont plus élevés que ceux retrouvés dans la plupart des pays étrangers (Europe et Amérique du Nord).

ANNEXES

Les déterminants de l'exposition analysés pour les biomarqueurs d'exposition cités précédemment étaient principalement alimentaires et similaires à ceux observés dans la littérature :

- la consommation de poissons et de produits de la mer augmentait les concentrations en arsenic, cadmium, mercure et plomb ;
- la consommation de céréales, celles en cadmium, et lorsqu'elles provenaient de l'agriculture biologique, celles en cuivre ;
- la consommation de légumes issus de l'agriculture biologique, celles en cuivre ;
- la consommation d'eau du robinet, de boissons alcoolisées, de pain et de produits de la panification, l'autoconsommation de produits d'élevage, celles en plomb.

D'autres déterminants connus ont également été observés :

- la consommation de tabac augmentait les concentrations en cadmium, cuivre et plomb ;
- les implants médicaux, celles en chrome ;
- les amalgames dentaires, celles en mercure urinaire ;
- l'année de construction du logement, celles en plomb ;
- l'activité professionnelle des parents, celles en plomb chez les enfants.

La surveillance de l'imprégnation des populations aux substances chimiques dont les métaux est un enjeu de santé publique. La répétition des études de bio surveillance avec établissement des profils métalliques dans le cas des expositions aux métaux et métalloïdes est nécessaire pour suivre dans le temps les évolutions des expositions des populations et ainsi contribuer à estimer l'impact des politiques publiques visant à les réduire.

3. Intérêt du PM en toxicologie médico légale

L'intérêt du profil métallique est majeur en médecine légale. Il permet de rechercher ou de mettre en évidence une exposition et/ou une intoxication [414] :

- aux poisons dits classiques : arsenic, thallium,
- aux métaux, lourds : plomb, mercure, cadmium,
- a divers métaux : aluminium, cobalt, nickel, molybdène, tungstène,
- à des médicaments : lithium, brome, platine, aluminium, bismuth,
- à des pesticides : arsenic, plomb, aluminium, baryum, mercure, sélénium, cuivre, brome,
- à des bombes fumigènes : zinc, aluminium, et des halogénures : brome, iode,
- à toute pollution comportant l'un des éléments du panel,
- à une noyade en eau de mer : strontium, brome.

ANNEXES

L'analyse du PM peut apporter des renseignements précieux sur les causes ou les circonstances du décès. Par conséquent, elle devrait être réalisée pour tout décès suspect sans cause anatomique à chaque fois que l'analyse toxicologique est négative [414].

Les applications en toxicologie médico-légale sont nombreuses par exemple le cas d'une noyade vitale dans l'eau de mer : durant la noyade d'un sujet vivant, lorsque l'eau pénètre dans les poumons et avant que le sujet ne décède, des échanges ont lieu dans les alvéoles pulmonaires, entre le sang et l'eau de mer. Cela produit une hémodilution qui peut être concrétisée par une diminution de l'hémoglobine du sang provenant des poumons prélevé au niveau de l'oreillette gauche. Le dosage de certains éléments traces, comme le strontium, présent en faible concentration dans le sang ($N < 43 \mu\text{g/l}$ — 95e percentile), mais dont la teneur est massive dans l'eau de mer ($7000 \mu\text{g/l}$ à $8000 \mu\text{g/l}$), s'avère extrêmement précieux. L'analyse du sang provenant des poumons montre qu'il s'est considérablement chargé en strontium, preuve que le sujet était vivant lorsqu'il est tombé à l'eau [415].

ANNEXE 6 : Méthodes de préparation des échantillons et d'analyse des métaux et métalloïdes

1. Méthodes de préparation des échantillons

1.1- La dilution

Une simple dilution peut se montrer suffisante pour l'analyse des métaux dans les matrices biologiques liquides. Pour le plasma et le sérum, une dilution au 1/5 ou au 1/10 en milieu neutre ou acide (acide nitrique ou sulfurique dilué) est nécessaire pour diminuer la viscosité. La présence de triton assure en général une meilleure homogénéité de la solution. Ce mode de préparation, bien que très pratique, ne peut pas s'appliquer dans toutes les situations et une procédure de minéralisation lors du traitement de l'échantillon sera indiquée lorsqu'on cherche à optimiser la sensibilité de la méthode de dosage. Actuellement, les procédures de minéralisation restent celles utilisées plus fréquemment [231, 416].

1.2- La minéralisation ou digestion

a- Digestion par voie sèche

L'incinération sèche est utile pour les échantillons humides, tels que les échantillons alimentaires ou botaniques, car elle détruit facilement et rapidement de grandes quantités de matière organique humide. De nombreuses matrices tant organiques qu'inorganiques, peuvent être dissoutes par chauffage (températures supérieures à 600 °C) dans une solution acide fortement oxydante. L'acide nitrique. Toutefois, si l'analyte métallique est présent sous une forme volatile (méthylmercure), cette technique peut entraîner une perte d'analyte, elle présente aussi un autre inconvénient : conserver une quantité de particules non dissoutes qui augmente le bruit de fond [229, 231].

b- Digestion par voie humide

Avec des acides forts comme l'acide chlorhydrique HCl, et l'acide *fluorhydrique* HF (si des silicates sont présents), ou encore l'acide nitrique HNO₃. La digestion humide peut également faire intervenir des mélanges d'acides forts avec des agents oxydants comme l'eau royale ou l'eau régale (mélange de deux ou trois volumes d'acide chlorhydrique concentré et d'un volume

ANNEXES

d'acide nitrique concentré), ou encore l'acide perchlorique HClO_4 ou sulfurique H_2SO_4 avec l'eau oxygénée H_2O_2 [230].

c- Minéralisation par micro-ondes

La minéralisation par micro-onde (figure 50) est un des moyens classiques de préparation d'échantillon pour l'analyse élémentaire en chimie analytique. C'est dans des réacteurs pressurisés, perméables aux micro-ondes, que les échantillons sont chauffés dans une solution acide appropriée à des températures allant de 200 à 260°C. De cette manière l'échantillon est complètement détruit et dissout. **L'avantage** du chauffage par un champ de micro-onde réside dans la rapidité de la montée en température de l'échantillon et de la solution acide [417]. L'instrumentation mise en œuvre assure des dissolutions rapides d'échantillons grâce à l'augmentation de la vitesse de réaction due à l'élévation de température. Ces augmentations de température sont encore plus importantes grâce à l'utilisation de réacteurs fermés qui permettent aussi une élévation de la pression pendant la minéralisation. Cette dernière est due à la fois à la tension de vapeur du mélange réactionnel lors de la minéralisation et aux gaz générés durant la dissolution. Il est donc maintenant possible d'obtenir des températures réactionnelles d'environ 240 C en présence d'acide nitrique uniquement, ce qui permet de se libérer des contraintes d'utilisation de l'acide perchlorique [418].

Cependant, cette méthode n'est pas applicable à de grands nombres d'échantillons car un nombre peu important de réacteurs est placé dans chaque cycle. D'autre part, il est important d'alterner ces cycles avec des cycles de nettoyage indispensables pour éviter la contamination par effet mémoire. On privilégiera pour cette méthode de minéralisation les réacteurs en téflon [232].

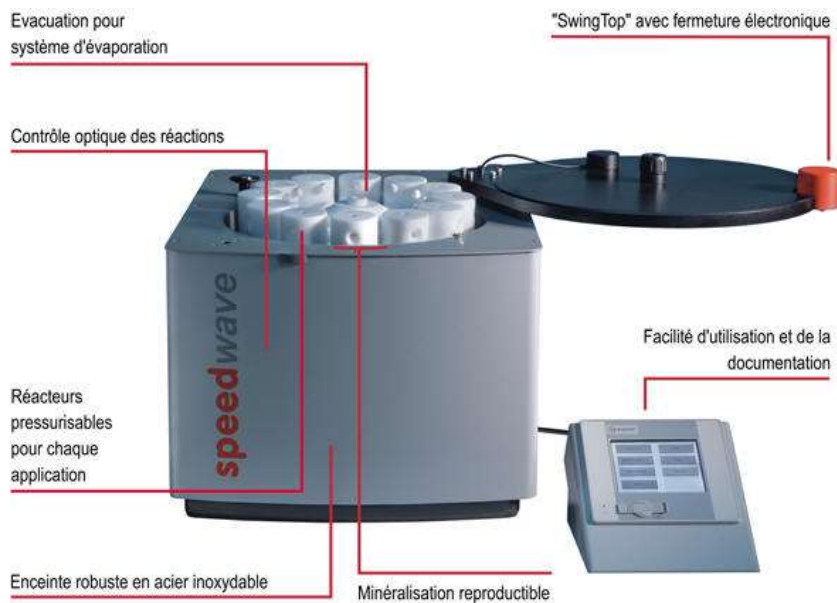


Figure 50 : Minéralisateur micro-ondes

Les méthodes de préparation des échantillons par dilution ou minéralisation par micro-ondes présentent de nombreux avantages. Les deux peuvent réduire les effets matrice, en plus la digestion peut dissoudre les composés organiques riches en carbone souvent présents dans les échantillons biologiques, et limiter les contaminations. Dans une étude comparative entre deux techniques de préparation des échantillons pour l'analyse des métaux lourds dans le sang total, les auteurs ont comparé la minéralisation par micro-ondes et la dilution. Pour la méthode par simple dilution : aux échantillons de sang (0.6mL) était ajouté le diluant jusqu'à un volume de 6 mL (le diluant est un mélange de 0.5% acide nitrique, 0.01% triton X-100 et 0.5% butanol). Les échantillons étaient ensuite centrifugés à 4000 rpm pendant 10 minutes. Pour la minéralisation, les échantillons étaient préparés en ajoutant à 0.75 mL de sang 1.5 mL d'acide nitrique concentré « Optima grade » dans des réacteurs en téflon ensuite on leur avait ajouté 2 mL de peroxyde d'hydrogène concentré et 8 mL d'eau désionisée. Les auteurs ont conclu que la méthode recommandée serait la minéralisation par micro-ondes. Cette dernière a produit les résultats les plus précis et les plus fiables par rapport à ceux de la digestion simple [419].

1.3- Limitations des modes de préparation des échantillons pour analyse des métaux

Étant donné que beaucoup de ces analyses sont effectuées pour déterminer des traces de métaux, et que les réactifs utilisés pour la destruction de la matrice sont souvent assez agressifs, la prévention de la contamination des échantillons par les récipients ou par les réactifs eux-mêmes exige une attention constante. Outre la contamination des échantillons, la perte d'analyte

ANNEXES

pendant la préparation des échantillons est également possible. Les ions métalliques peuvent s'adsorber sur les surfaces, en particulier sur les surfaces en verre. Les récipients en silice sont moins susceptibles d'adsorber les métaux. Certains métaux (fer, mercure, or et palladium), peuvent être éliminés des échantillons lorsqu'ils sont chauffés dans des creusets en platine. Ces ions adsorbés sont non seulement perdus pour l'analyse, mais peuvent également rester sur les parois du récipient et contaminer de futurs échantillons. La volatilisation est une autre cause majeure de perte d'analyte et peut être grave pour les métaux les plus volatils lorsque les échantillons sont minéralisés par voie sèche. Le cadmium, le plomb, le mercure, le sélénium et le zinc sont particulièrement volatils à des températures inférieures à 500°C. La volatilité dépend assez fortement de la matrice et de la forme du métal présent. Les métaux qui se sont avérés être bien récupérés à une certaine température dans un type d'échantillon peuvent être sujets à des pertes par volatilisation dans une matrice différente ou un autre type d'échantillon [230].

2. Les techniques d'analyse

2.1- Spectroscopie d'absorption atomique

La spectrométrie d'absorption atomique (SAA) utilise l'absorption de la lumière pour déterminer la concentration des atomes métalliques dans un solide ou un liquide en vaporisant l'échantillon dans une flamme ou un four en graphite. Les atomes métalliques libres à l'état fondamental sont excités par une longueur d'onde spécifique de la lumière, la quantité d'énergie absorbée étant proportionnelle au nombre d'atomes de cet élément dans l'échantillon. La différence entre l'absorption de l'échantillon et celle du fond est ensuite mesurée et comparée à l'absorption d'une série de solutions standard [420].

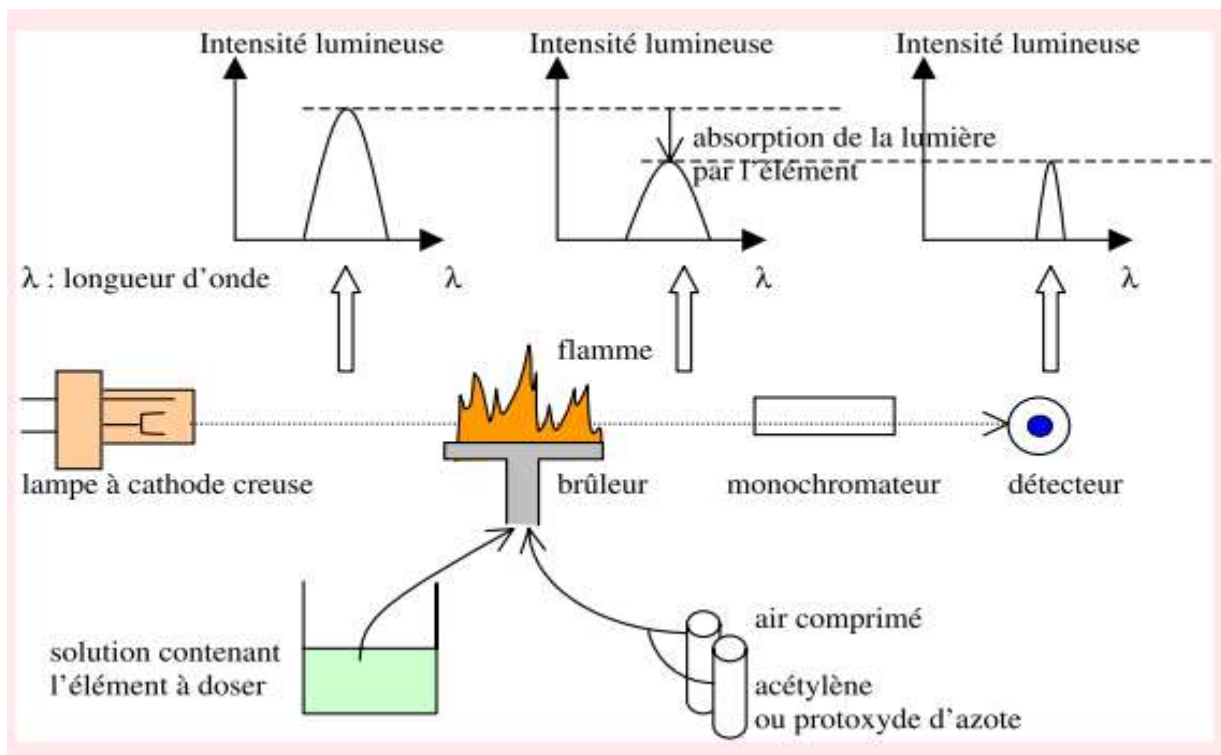


Figure 51 : Principe de fonctionnement du spectromètre d'absorption atomique [421]

Tout instrument d'absorption atomique contient les mêmes éléments de base, à savoir : [422]

- Une source de lumière (source primaire) qui produit une radiation caractéristique de l'élément à doser à la longueur d'onde λ
- un système pour moduler le rayonnement provenant de la source
- d'un diviseur de faisceau lumineux dans les appareils à double faisceau
- un atomiseur dont le rôle est de produire un nuage d'atomes à l'état fondamental
- un monochromateur sert à éliminer toutes les radiations autres que celle à la longueur d'onde λ choisie
- un détecteur couplé à un système électronique pour enregistrer et traiter les signaux (figure 51).

On distingue essentiellement deux types d'atomiseurs : la flamme (SAA en flamme) et le four en graphite (SAA électrothermique ou GFAAS).

ANNEXES

a- Atomiseur flamme (FAAS)

La FAAS est couramment utilisée pour déterminer la concentration de métaux en solution dans les gammes de parties par million (ppm) ou parties par milliard (ppb). Les ions métalliques sont nébulisés sous forme d'un fin jet dans une flamme à haute température où ils sont réduits à leurs atomes qui absorbent sélectivement la lumière d'une lampe à cathode creuse spécifique à l'élément [422].

b- Spectroscopie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS)

La GFAAS est une méthode plus sensible, généralement utilisée pour la détection de très faibles concentrations de métaux (>1 ppb) dans des échantillons de faible volume. Un tube de carbone étroit est utilisé pour atomiser l'échantillon au lieu d'une flamme, ce qui améliore la sensibilité et la limite de détection par l'absence de bruit spectral de la flamme et garantit que beaucoup plus de l'échantillon est atomisé [422].

Tableau 79 : Comparaison des avantages et limitations des modes d'atomisation en AA [235]

Spectroscopie d'absorption atomique flamme	Four graphite
Avantages	Avantages
<ul style="list-style-type: none">• Temps d'analyse plus court possible• Bonne précision• Facile d'utilisation• Bon marché	<ul style="list-style-type: none">• Haute sensibilité grâce : - au fait que tout l'échantillon est atomisé en une fois – au fait que les atomes libres restent plus longtemps dans le trajet optique• Volume d'échantillon réduit• Analyse d'ultra traces possible• Possibilité de fonctionnement sans surveillance, même la nuit
Limitations	Limitations
<ul style="list-style-type: none">• Sensibilité• Gamme dynamique• Nécessite des gaz inflammables• L'opération sans surveillance n'est pas possible à cause des gaz inflammables• Ne doit pas contenir de quantités excessives de sels dissous	<ul style="list-style-type: none">• Très lent• Moins d'éléments peuvent être analysés• Moins bonne précision• Plus d'interférences chimiques (par rapport à l'absorption atomique flamme)• Le développement de méthodes nécessite des compétences• Nécessité d'étalonnage par ajouts dosés plus fréquent (par rapport à l'absorption atomique flamme)• Consommables coûteux (tubes en graphite)

ANNEXES

c- Méthodes par génération d'hydrures

Appropriée pour les éléments formant des hydrures volatiles (As, Sn, Bi, Sb, Te, Ge et Se), qui sont difficiles à analyser par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) car leurs longueurs d'onde analytiques sont sujettes à des interférences considérables. Cependant, ces métaux sont facilement transformés en hydrures gazeux par traitement avec des réactifs fortement réducteurs comme le borohydrure de sodium (NaBH_4) en conséquence, les interférences sont fortement réduites. Les hydrures formés dans la chambre de réaction sont purgés dans une cellule chauffée du spectromètre d'absorption atomique (SAA) et sont décomposés en atomes libres pour la mesure. La cinétique de la réduction par le borohydrure des diverses espèces d'arsenic et de sélénium par exemple diffère et doit être prise en compte. Les différents états d'oxydation donnent des sensibilités analytiques différentes, et des interférences différentes sont trouvées pour chaque composé. Le pH optimal pour la réduction en hydrure du sélénium et de l'arsenic dans les différents états d'oxydation est également différent. Par conséquent, à moins que la spéciation ne doive être effectuée, il est préférable d'amener tous les analytes à un état d'oxydation commun avant la réaction avec le borohydrure [230].

d- Technique de vapeur froide

Utilisée spécifiquement pour le mercure (à une pression de vapeur assez importante à température ambiante) qui peut être réduit à l'état atomique par un agent de réduction fort, comme le borohydrure de sodium, ou le chlorure stanneux [235]. L'équipement utilisé est un spectromètre d'absorption atomique de modèle FIMS (Flow Injection Mercury system) muni d'une lampe à vapeur de mercure basse pression sensible à 253.7 nm.

2.2- Spectroscopie d'émission atomique

La spectroscopie d'émission atomique (AES), se basent sur le fait qu'une fois qu'un atome d'un élément spécifié est excité, il émet de la lumière dans un schéma caractéristique de longueurs d'onde (un spectre d'émission) lorsqu'il retourne à l'état fondamental.

La flamme n'est pas une source d'excitation idéale pour l'émission atomique. Des sources plus chaudes sont donc utilisées [235].

❖ La spectroscopie d'émission atomique avec plasma couplé par induction (ICP-AES)

Technique d'analyse multi-élémentaire à fort potentiel. Elle offre des possibilités très intéressantes, avec peu d'interférences, la détermination simultanée de nombreux éléments sur les appareillages multicanaux, une grande stabilité, une bonne reproductibilité, et un très faible

ANNEXES

bruit de fond. L'analyse par ICP-AES mesure les radiations émises par les atomes excités ou ionisés. Le rayonnement émis est spécifique d'un élément donné et son intensité est proportionnelle à sa concentration. Pour être excité, l'échantillon est nébulisé sous argon puis injecté dans une torche plasma⁹ où l'application d'un champ issu d'un générateur radio fréquence permet la création un plasma. Les températures atteintes par le plasma sont de l'ordre de 5000 à 10000°K [423]. Le principal avantage de l'ICP-AES est d'être pratiquement insensible aux effets de matrice. Cette technique multi-élémentaire se caractérise aussi par une très grande sensibilité jusqu'au µg/L [423].

Les principales composantes d'un ICP-AES sont :

- Un système d'introduction d'échantillon (nébuliseur) ;
- Une torche ICP ;
- Un générateur radio fréquence ;
- Un système optique qui permet d'acquérir des spectres d'émission du plasma ;
- Un système de traitement de signal qui permet l'analyse qualitative et quantitative à partir du rayonnement émis.

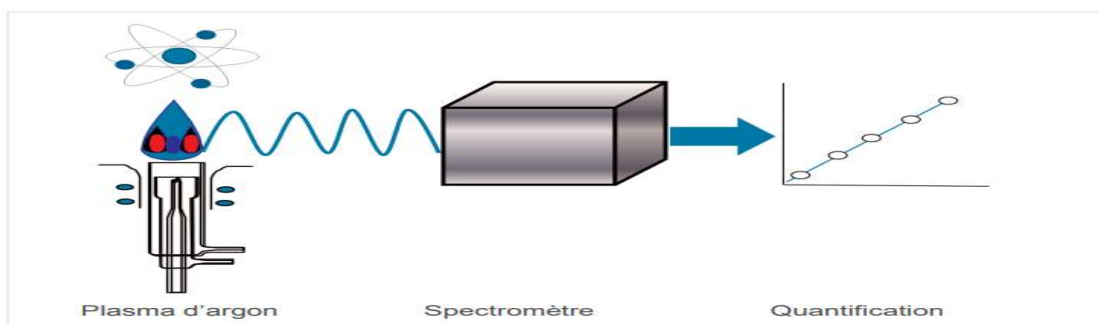


Figure 52 : Schéma simplifié du spectromètre ICP-AES [235]

2.3- Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS)

La spectroscopie de masse avec plasma couplé par induction (ICP-MS pour Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometer) est un instrument qui offre une grande sensibilité pour le dosage des traces. L'ICP-MS permet l'analyse de presque tous les éléments du béryllium à l'uranium. Il est devenu un instrument incontournable pour l'analyse des éléments en trace et ultra-traces. Comme en ICP-AES, l'échantillon à analyser subit d'abord une dissolution. La

⁹ Le plasma (torche à plasma), système d'atomisation et d'excitation, est un gaz d'argon ionisé mais électriquement neutre produit par induction haute fréquence

ANNEXES

solution ainsi obtenue est introduite dans une chambre de vaporisation qui forme un aérosol de très fin à l'aide d'argon. L'aérosol est envoyé dans un plasma d'argon à très haute température (entre 5 000 et 10 000 °C), nécessaire pour ioniser la plupart des éléments. Les ions produits sont acheminés vers l'analyseur de masse. L'interface entre la torche plasma et le spectromètre de masse est constituée de deux cônes successifs. Le premier cône (échantillonneur) sert à extraire les ions du plasma. Le deuxième (écrémeur) permet de centrer le jet supersonique. Sa fonction est de transférer un échantillon représentatif du plasma d'ions vers une chambre sous vide où les ions sont ensuite focalisés. Le transfert des ions se fait par pompage, depuis la partie torche sous pression atmosphérique vers le quadripôle et le détecteur opérant sous vide. Après séparation par champ électrique ou magnétique (suivant les modèles et les performances de résolution en masse souhaitée), les ions sont détectés et comptés par un multiplicateur d'électrons.

L'ICP-MS peut être utilisé pour mesurer des rapports isotopiques et son domaine de prédilection est l'analyse multi-élémentaire des éléments trace. La technologie permet d'analyser en quelques minutes 50 à 70 éléments différents à partir des matériaux les plus variés avec une excellente sensibilité proche du ng/L [423].

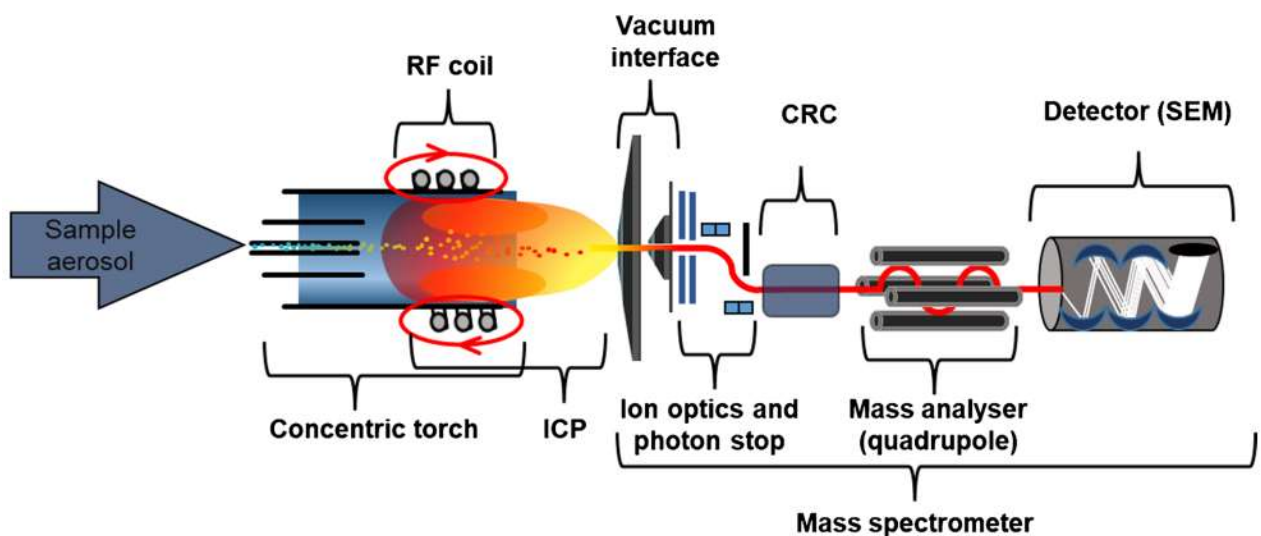


Figure 53 : Schéma d'un Spectromètre de masse à plasma à couplage inductif [424]

Le tableau 80 résume les avantages et limitations des deux techniques ICP-AES et ICP-MS

Tableau 80 : Comparaison des avantages et limitations de l'ICP-AES et l'ICP-MS [235]

ICP-AES	ICP-MS
Avantages	Avantages
<ul style="list-style-type: none"> • Cadence d'analyse la plus rapide • Analyse multi-élémentaire simultanée (jusqu'à 73 éléments) • Large gamme dynamique (de niveau sous-ppb à %) • LD de l'ordre de 1-100 µg/L • Tolère des matrices complexes • Faible consommation de gaz argon • Sûr (aucun gaz inflammable) 	<ul style="list-style-type: none"> • Technique la plus sensible (LD de l'ordre de l'ordre de 1-100 ng/L) • Analyse multi-élémentaire • Informations isotopiques (IR, analyse ID) • Gamme dynamique étendue • Tolère des matrices complexes • La haute température du plasma permet de limiter les interférences.
Limitations	Limitations
<ul style="list-style-type: none"> • Coûts initiaux supérieurs à la spectroscopie d'absorption atomique ou au MP-AES • Plus d'interférences spectrales par rapport au MP-AES • Pas aussi sensible que la spectrométrie d'absorption atomique four graphite ou l'ICP-MS • Pas de détermination d'isotope 	<ul style="list-style-type: none"> • Moins de tolérance aux matrices que l'ICP-OES • Technique la plus chère (coûts de fonctionnement et d'achat) • Sujet aux interférences isobariques Plus d'interférences chimiques (par rapport à l'absorption atomique flamme) • Le développement de méthodes nécessite des compétences • Nécessité d'étalonnage par ajouts dosés plus fréquent (par rapport à l'absorption atomique flamme) • Consommables coûteux (tubes en graphite) • les constituants du plasma (Ar) et des solutions constituent une difficulté pour le dosage des masses inférieures à 80

ANNEXE 7 : Validation analytique de la méthode de dosage spectrophotométrique de l'acide delta aminolevulinique urinaire

❖ PLAN DE VALIDATION

Le plan d'expérience retenu pour la validation de la méthode de dosage de l'acide δ -aminolevulinique urinaire comporte trois séries (condition de fidélité) de trois répétitions (condition de répétabilité).

Les standards de validation sont réalisés à partir d'urines, exemptes de la molécule d'intérêt (sujet sain non professionnellement exposé au plomb), chargées à l'aide d'une solution mère de 50mg/L à 5 niveaux de concentration : 5, 20, 20, 30, et 40 mg/L.

Nous avons mené cette validation selon le guide SFSTP 2006 qui a retenu la norme ISO comme principal référentiel pour la définition des critères de validation.

Nous avons étudié :

- la linéarité,
- la fonction de réponse à partir de la gamme d'étalonnage,
- et la fidélité, la justesse,
- les limites de détection et de quantification.

La méthode a été validée selon le principe des profils d'exactitude. Le risque β pour la détermination de l'intervalle de confiance des mesures attendues est fixé à 5 % et les limites d'acceptation $\pm\lambda$ à 15 % (intervalle de tolérance 85%-115%).

Les profils d'exactitudes et les paramètres de validation sont calculés à l'aide des logiciels : « **Analyse it** », « **XLSTAT** » & « **MICROSOFT EXCEL 2013** ».

▪ RESULTATS

1- Etude de la linéarité et détermination de la fonction de réponse

Dans l'étude de la linéarité, comportant six concentrations différentes variant de 5 à 50 mg/L, la courbe est parfaitement linéaire, avec un coefficient de corrélation de 0,992.

La fonction de réponse déterminée à partir de la courbe d'étalonnage est de type $y=ax +b$, elle est monotone croissante, et les résultats sont linéaires sur l'ensemble du domaine d'étude.

Les figures suivantes représentent les courbes des 3 jours de l'Acide delta aminolevulinique et la courbe moyenne.

Les trois courbes J1 ; J2 ; J3 sont représentées dans la figure 57

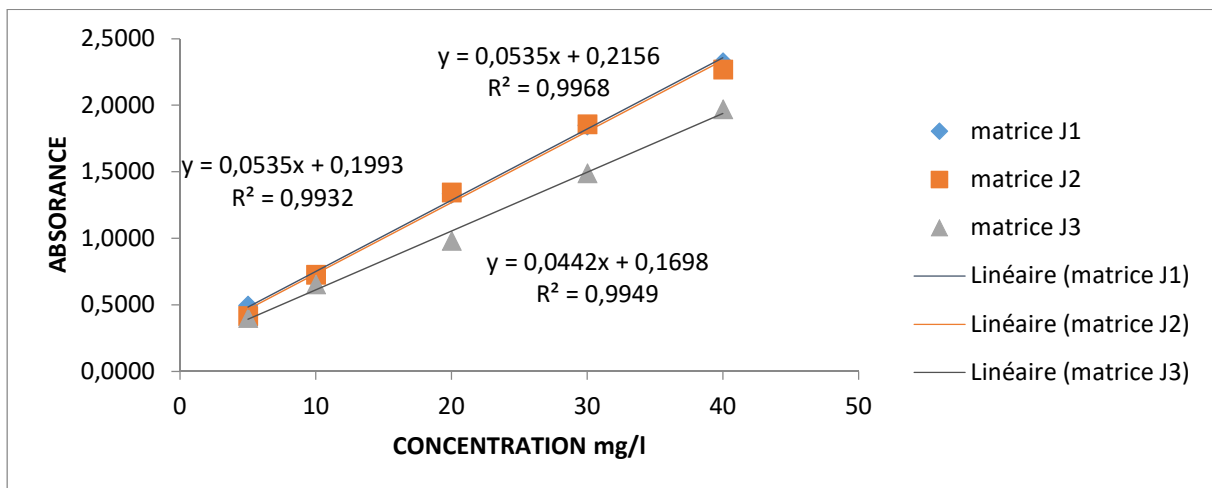


Figure 54: Comparaison des trois courbes d'étalonnage de l'ALA dans la matrice (urines)

La courbe moyenne d'étalonnage de l'ALA urinaire est présentée dans le figure 55

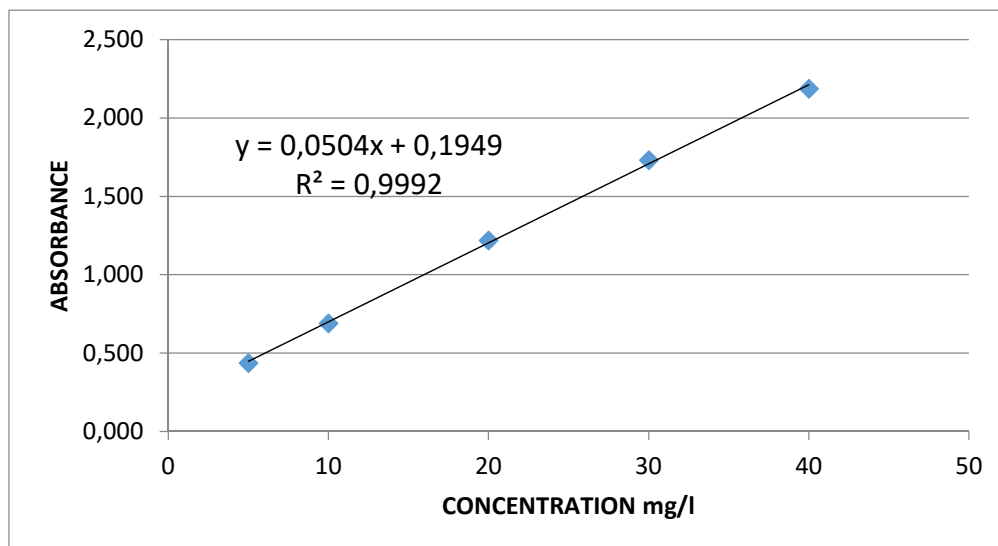


Figure 55 : Courbe moyenne d'étalonnage de l'ALA urinaire

Equation de la droite de régression : $Y = 0,0504X + 0,1949$
--

1.1- Etude statistique de la linéarité de la courbe moyenne d'étalonnage matrice

➤ Etude de l'homogénéité des variances (test de Cochran)

Tableau 81 : Le test de COCHRAN

C (Valeur observée)	0,403
C (Valeur critique)	0,456
p-value (unilatérale)	0,143

Etant donné que la p-value calculée est supérieure au niveau de signification seuil $\alpha=0,05$, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle H_0 .

Conclusion : les variances des différents groupes sont homogènes au risque de 5%.

➤ Test de validité de l'ajustement : Etude du modèle linéaire (Analyse de la variance Y1)

Ce test permet de comparer les erreurs d'ajustement et les erreurs expérimentales.

ANNEXES

Tableau 82 : Test de validité de l'ajustement

Source	DDL	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F	p-value
Différence	1	2,2846	2,2846	8779,121	< 0,0001 ¹
Erreur	3	0,0010	0,0003		
Total corrigé	4	2,2856	0,5714		

1 : on rejette l'hypothèse nulle en faveur de l'hypothèse alternative (le modèle est meilleure que le modèle nul $H_0 : E(Y|X=x) = \mu$)

$p < 0,05$ donc F est significatif, ce qui signifie que le défaut d'ajustement est non significatif par rapport à l'erreur et le modèle de régression linéaire est un modèle valide et prédictif (la courbe de calibration est valide).

➤ Etude de l'existence d'une pente significative : Paramètres du modèle (Y1)

Ce test consiste à vérifier l'hypothèse nulle :

$H_0 : \alpha = 0$: la pente est égale à 0

$H_1 : \alpha \neq 0$: la pente est différente de 0

Tableau 83: Test de l'existence d'une pente significative

Source	Valeur	95% CI	t	p-value
X1	0,05278	0,05073 - 0,05484	81,67	<0,0001 ¹

1 : on rejette l'hypothèse nulle en faveur de l'hypothèse alternative (la pente $\neq 0$)

Résultat du test de Student « t » de comparaison de la pente à 0 : **$p < 0.05$** donc la pente est significativement différente de 0 : **existence d'une pente significative, donc une dépendance linéaire au seuil de risque 5%.**

➤ Test de comparaison de l'ordonnée à l'origine avec zéro

Ce test consiste à vérifier l'hypothèse nulle :

$H_0 : b = 0$: l'ordonnée à l'origine est égale à 0

$H_1 : b \neq 0$: l'ordonnée à l'origine est différente de 0

ANNEXES

Tableau 84: Test de comparaison de l'ordonnée à l'origine avec 0

Source	Valeur	95% CI	t	p-value
Constante	0,002341	-0,04825 - 0,05293	0,15	0,8922 ²

2 : on accepte l'hypothèse nulle

Résultat du test de Student « t » de comparaison de l'ordonnée à l'origine à 0 : $p > 0.05$ donc l'ordonnée à l'origine est non significativement différente de 0 (peut être comparé à 0) au seuil de risque 5%.

2- Etude de la spécificité - sélectivité

Le tableau 85 représente les absorbances d'un blanc et d'une solution étalon à **10 mg/L**.

Tableau 85: Les absorbances d'un blanc et d'une solution étalon à 10 mg/l

N° de lecture	Absorbances du blanc	Absorbances étalon
Lecture n°1	0,159	0,718
Lecture n°2	0,161	0,607
Lecture n°3	0,168	0,662
Lecture n°4	0,170	0,577
Lecture n°5	0,172	0,578
Lecture n°6	0,172	0,574
Lecture n°7	0,168	0,432
Lecture n°8	0,167	0,436
Lecture n°9	0,170	0,429

Le tableau 86 représente les absorbances d'un blanc matrice et d'une solution étalon à **10 mg/L** préparée dans les urines

ANNEXES

Tableau 86: Les absorbances d'un blanc matrice et d'une solution étalon à 10mg/l préparée dans les urines

N° de lecture	Absorbances blanc matrice	Absorbances étalon matrice
Lecture n°1	0,207	0,695
Lecture n°2	0,212	0,692
Lecture n°3	0,213	0,697
Lecture n°4	0,210	0,737
Lecture n°5	0,210	0,719
Lecture n°6	0,211	0,718
Lecture n°7	0,209	0,661
Lecture n°8	0,211	0,653
Lecture n°9	0,209	0,643

Nous constatons que pour la longueur d'onde d'absorption maximum de l'ALA-U, aucune molécule n'interfère dans l'absorption.

3- Etude de la fidélité

Elle donne des informations sur l'erreur aléatoire et est évaluée à deux niveaux : la répétabilité et la fidélité intermédiaire.

La fidélité de la méthode de dosage est exprimée par le coefficient de variation (% CV) obtenu en effectuant le rapport entre l'écart-type et la moyenne des réponses.

Le coefficient de variation donne l'homogénéité des données, si le coefficient de variation est **inférieur à 15%**, on considère que les données sont homogènes et inversement, si le coefficient de variation est supérieur à 15%, on dit que les données sont hétérogènes.

- *Répétabilité (fidélité intra-jour) :*

Nous avons déterminé la moyenne, l'écart type et le coefficient de variation pour les 5 solutions des standards de validation (préparés dans la matrice urines). Les solutions ont été soumises à **trois analyses** (n=3) le **même jour**. Les données figurent dans le tableau ci-dessous

La méthode sera considérée comme fidèle si les CV de la répétabilité sont inférieurs à 2%

ANNEXES

Tableau 87: Données brutes de l'étude de la fidélité

JOUR	Niveau standard	Moyenne (n= 3)	ECART TYPE (n=3)	CV % intra jour
1	5	0,49	0,010	1,963
	10	0,69	0,003	0,362
	20	1,34	0,001	0,075
	30	1,85	0,004	0,219
	40	2,32	0,004	0,188
2	5	0,42	0,008	1,877
	10	0,72	0,011	1,476
	20	1,34	0,012	0,909
	30	1,86	0,005	0,247
	40	2,27	0,004	0,176
3	5	0,40	0,005	1,247
	10	0,65	0,009	1,382
	20	1,06	0,021	1,952
	30	1,49	0,006	0,393
	40	1,97	0,019	0,945

La répétabilité du même jour est excellente avec des coefficients de variation < 2% et ce pour les trois jours de validation.

- *Répétabilité inter-jours (Fidélité intermédiaire) :*

Nous avons tenté d'apprécier la répétabilité de la méthode pour les trois séries (de jour en jour) pour chaque niveau de concentration des standards de validation.

ANNEXES

Tableau 88: Calcul de la répétabilité inter-jour

	5	10	20	30	40
ABSR 1j	0,50	0,70	1,34	1,85	2,33
	0,50	0,69	1,34	1,85	2,32
	0,48	0,70	1,34	1,85	2,32
ABSR 2j	0,43	0,74	1,36	1,85	2,27
	0,41	0,72	1,34	1,86	2,27
	0,41	0,72	1,33	1,86	2,27
ABSR 3j	0,406	0,661	1,063	1,487	1,99
	0,401	0,653	1,071	1,496	1,968
	0,396	0,643	1,032	1,485	1,953
MOY (n=9)	0,44	0,69	1,25	1,73	2,19
ET (N=9)	0,044	0,03	0,14	0,18	0,16
CV% inter jour	10,08	4,67	11,49	10,48	7,53

Pour la fidélité intermédiaire (n=9 pour chaque niveau de concentration), le CV varie de 4,67% à 11,49%, il est < 15% on considère donc que les données sont homogènes.

4- Etude de la justesse

- *Biais absolu et biais relatif*

Sa valeur cible est de 0 (la concentration calculée est égale à la concentration introduite).

La limite d'acceptabilité : 15%.

Le tableau ci-dessous représente les résultats de l'étude de la justesse

Tableau 89 : Résultats de l'étude de la justesse (biais relatif et % de recouvrement)

Concentration standard de validation mg/L	$\hat{\mu}_i$ moy C cal	B (%) Biais relatif ¹	R (%) Recouvrement ²
5	4,81	-3,84	96,16
10	9,83	-1,66	98,34
20	20,84	4,20	104,20
30	30,48	1,61	101,61
40	39,53	-1,16	98,84

¹ Biais relatif : Sa valeur cible est de 0 (la concentration calculée est égale à la concentration introduite). La limite d'acceptabilité : 5%.

² % Recouvrement : Sa valeur cible est de 100% (la concentration calculée est égale à la concentration introduite). La limite d'acceptabilité est de 15% → [85-115] %

5- Détermination des limites de détection et de quantification

Les limites de détection (LD) et de quantification sont déterminées par les formules :

$LD = (3,3 \times \delta)/b$, où δ est l'écart type du blanc et b est la pente de la droite de régression

$LQ = (10 \times \delta)/ b$

Equation de la droite de régression : $Y = 0,0504X + 0,1949$

LD= 0,13 mg/L (LD = $3,3 \times 0,002 / 0,0504 = 0,13$ mg/L).

LQ = 0,40 mg/L (LQ = $10 \times 0,002 / 0,0504 = 0,40$ mg/L).

6- Profil d'exactitude

- Définition

La commission SFSTP a proposé une approche globale pour obtenir un outil de décision appelé « profil d'exactitude » à la fois pratique et visuel. Il repose sur le calcul pour chaque niveau "i" de concentration, l'intervalle de tolérance à partir des estimations disponibles de la justesse et de la fidélité de la procédure après la phase de validation au niveau de la concentration en question.

ANNEXES

La figure 56 représente le profil d'exactitude de notre méthode. Les intervalles de tolérance de tous les étalons sont inclus dans les limites $\pm 15\%$ (85%-115%) La méthode peut être considérée comme **exacte**.

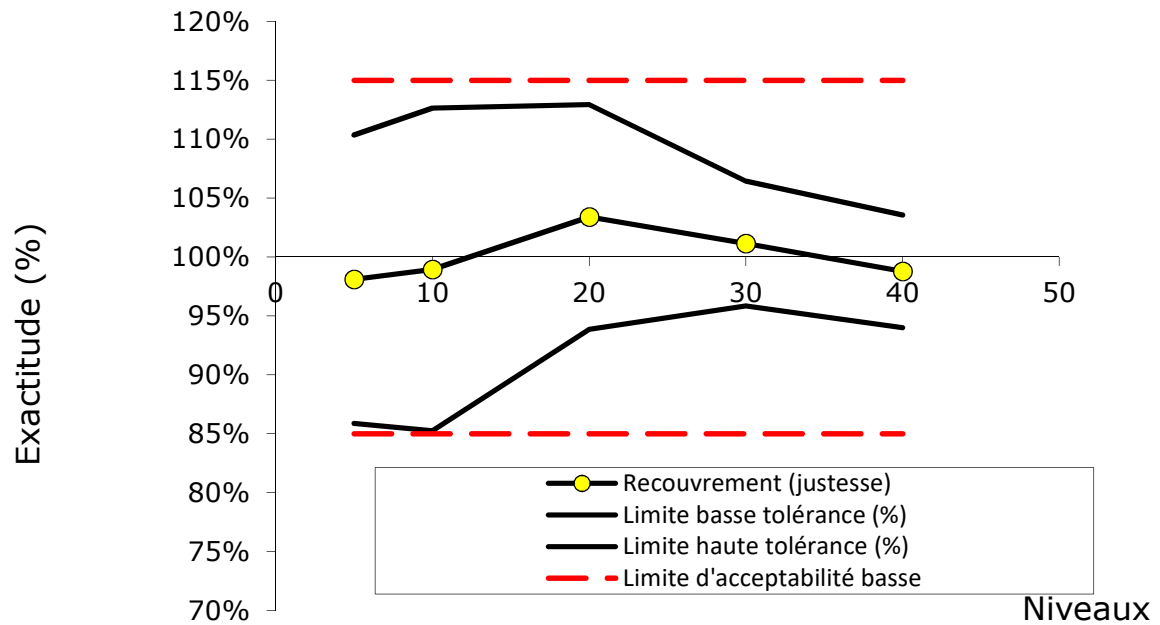


Figure 56 : Profil d'exactitude du dosage de l'ALA urinaire

Le tableau 90 résume les performances analytiques de la méthode de dosage de l'acide delta aminolevulinique urinaire.

ANNEXES

Tableau 90 : Performances analytiques de la technique de dosage de l'ALA-urinaire

Critères de validation	Performances
<u>Linéarité</u>	
Equation de la droite	$y = 0,0528x + 0,0023$
Coefficient de corrélation	$r = 0.998$
<u>Justesse</u>	
Moyenne des recouvrements (%)	99,83
Intervalle de confiance	[93,0251 – 106,6336]
Biais relatif moyen (%)	0.85 (<5)
<u>Fidélité</u>	
CV répétabilité moyen des trois jours	< 2%
CV fidélité intermédiaire	De 4,67% à 11,49% (<15%)
Limite de détection (LD)	0,13 mg/L
Limite de quantification (LQ)	0,40mg/L
Profil d'exactitude	Exacte

ANNEXE 8 : Questionnaires

QUESTIONNAIRE GENERALE

Date de l'enquête : |__| |__| |____|

Numéro d'enregistrement : _____

A- Informations générales

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse actuelle : _____

Sexe : Masculin Féminin

Date de naissance : _____

Niveau d'instruction : primaire moyen secondaire universitaire

Taille (cm) : _____

Poids (kg) : _____

B- Habitudes particulières

1- Est-ce-que vous fumez ?

Oui (fumeur) / Non (non fumeur) / Ex fumeur

Si oui, combien fumez-vous de cigarette par jour ? _____

Et depuis quand (mois ou années) ? _____

2- Est-ce-que vous consommez l'alcool ?

Oui / Non / Ex consommateur

Si oui, combien de verres vous consommez ? _____

Depuis combien de temps vous consommez de l'alcool ?

Quelle est votre fréquence de consommation

régulier / occasionnel

C- Informations médicales

1- Etes-vous allergique à n'importe quel médicament, aliment ou substance chimique ?

Oui / Non

Si oui, citez-les ? _____

2- Souffrez-vous d'une pathologie quelconque (anémie, cirrhose, insuffisance hépatique ou rénale, eczéma ou autre problème cutané, HTA, diabète, cancer) ?

Oui / Non

Si oui la quelle : _____

3- Antécédents familiaux de pathologie : Oui / Non

Si oui la quelle : _____

Etes-vous sous un traitement régulier ? (Prenez-vous des médicaments sur une base régulière ?)

Oui / Non

ANNEXES

Si oui, le (les) quel(s) ?

4- Prenez-vous des antiacides (exp : Maalox®) ou des laxatifs (exp : Citromag®) occasionnellement ou de façon régulière ? Oui / Non

Si oui, le (les) quel(s) ?

5- Au cours des trois derniers mois, avez-vous consommé des vitamines ou des suppléments de minéraux ? Oui / Non

Si oui, le (les) quel(s) ?

6- Avez-vous des prothèses ayant des parties métalliques ? (ex. genoux, hanche, implants dentaires) ?
 Non Oui

Si oui, précisez :

D- Historique professionnel

1- Emploi actuel : _____

2- Entreprise : _____

unité de fabrication / unité de recyclage

3- Ancienneté dans le poste actuel (mois, années) :

4- Ancienneté dans l'usine (mois, années) : _____

5- Combien d'heures travaillez-vous par jour :.....

E- Questionnaire de la symptomatologie

VEUILLEZ REpondre PAR OUI OU PAR NON SI VOUS PRESENTEZ (OU AVEZ PRESENTE) LES SIGNES CLINIQUES SUIVANTS :

1- Maux de tête fréquents qui ne sont pas soulagés par la prise de l'aspirine ou paracétamol ?

Oui / Non

2- Nervosité : Oui / Non

3- Irritabilité : Oui / Non

4- Troubles de la concentration ? Oui / Non

5- Troubles de la mémoire : Oui / Non

6- Somnolence : Oui / Non

7- Vertiges : Oui / Non

8- Insomnie : Oui / Non

9- Engourdissement ou picotements /fourmillement des mains : Oui / Non

10- Engourdissement ou picotements des pieds : Oui / Non

11- Faiblesse des membres inférieurs : Oui / Non

12- Faiblesse des membres supérieurs : Oui / Non

13- Faiblesse chronique ou une fatigue : Oui / Non

14- Gonflement de vos pieds ou de vos chevilles : Oui / Non

ANNEXES

- 15- Douleurs abdominales (maux de ventre) ? Oui / Non
- 16- Diarrhées Oui / Non
- 17- Constipation Oui / Non
- 18- Manque d'appétit : Oui / Non
- 19- Goût métallique dans la bouche : Oui / Non
- 20- Coloration grise des dents : Oui / Non
- 21- Troubles urinaires (infection / incontinence) : Oui / Non
- 22- Démangeaisons, sécheresse des mains : Oui / Non
- 23- Toux, Douleurs thoraciques, dyspnée : Oui / Non
- 24- Sensation de brûlure des mains ou une rougeur de la peau ? Oui / Non
- 25- Etes-vous sous une surveillance médicale ? Oui / Non
Si oui, pour quelle raison ? _____
- 26- Avez-vous d'autres conditions de santé qui ne sont pas couvertes par ces questions ?
 Oui / Non
Si oui, expliquez _____

F. Hygiène et sécurité au travail

1- pendant vos heures de travail (en exécutant vos tâches journalières) est-ce que vous portez

- Des gants : Oui / Non
- Des lunettes de protection : Oui / Non
- Combinaison de travail : Oui / Non
- Casque : Oui / Non
- Masque sur le nez : Oui / Non

3-est ce que vous travaillez dans un local :

- Bien aéré : Oui / Non
- Ventilé (équipé de ventilateurs) : Oui / Non
- Equipé d'extracteur de poussière : Oui / Non

Si « oui » est ce que les filtres des extracteurs sont changés de façon régulières

Oui / Non

Si « oui » au bout de combien de temps les filtres sont changés ? _____

2- sur votre lieu de travail est ce que vous

Fumez : Oui / Non

Manger : Oui / Non

Buvez : Oui / Non

3-est ce que vous avez été informé par votre employeur des règles d'hygiène et de sécurité à respecter sur les lieux de travail ?

Oui / Non

4-est ce que vous avez suivi une formation sur les règles d'hygiène et de sécurité en milieu de travail ?

Oui / Non

5-est ce que vous avez été informé sur les dangers de l'exposition aux produits chimiques et surtout au plomb ?

Oui / Non

QUESTIONNAIRE NEUROLOGIQUE

- 1-** Je remarque que je prends beaucoup de temps pour les activités quotidiennes, comme me laver et m'habiller. (PS)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 2-** Il arrive que même mes passe-temps ne m'intéressent pas. (IE)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 3-** J'ai des difficultés à me concentrer s'il se passe beaucoup de choses autour de moi. (SA)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 4-** Je ne comprends pas tout lors de conversations avec mon entourage lorsqu'ils parlent trop vite. (PS)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 5-** Je ne fais même pas les choses que j'aime habituellement. (IE)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 6-** Les activités quotidiennes comme la cuisine, la lessive, la douche, etc. me fatiguent (ou me stress) beaucoup (I/E)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 7-** Je n'ai même pas l'énergie nécessaire pour faire le travail qui doit être fait. (I/E)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 8-** Il me faut deux fois plus de temps que les autres pour terminer un travail. (PS)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 9-** J'ai des difficultés à garder mes pensées ensemble (ne pas me disperser dans mes réflexions). (SA)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 10-** Même les choses que j'aime faire pendant mon temps libre me fatiguent. (I/E)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 11-** Quand je lis le journal ou un livre, il arrive que je ne saisis (comprends) pas ce que je lis. (SA)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 12-** J'ai des difficultés à terminer un travail (PS)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 13-** Il arrive qu'en faisant de la lecture, un seul bruit me fasse perdre le fil des idées (SA)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 14-** Même pour des travaux faciles, j'ai besoin de faire une pause pour me reposer (I/E)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 15-** En voiture, j'ai l'impression que je ne peux pas gérer la circulation routière parce que tout se passe tellement vite (DA)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 16-** Il me faut beaucoup de temps pour lire et comprendre un article de journal (PS)
- toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais
- 17-** Je ne peux pas me résoudre à faire quoi que ce soit, même si beaucoup de choses doivent être faites (I/E)

ANNEXES

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

18- Lorsque je remplis des formulaires –renseigner un chèque par exemple- je dois y réfléchir longtemps (PS)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

19- Mon entourage se plaint que je sois très désorganisé (SA)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

20- J'ai l'impression que les activités quotidiennes me fatiguent beaucoup (IE)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

21- Je ne suis pas d'humeur à faire quoi que ce soit (I/E)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

22- Je ne suis pas capable de suivre une conversation si trop de choses se passent autour de moi (SA)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

23- Je ne sais pas quoi faire pendant mon temps libre (IE)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

24- Lorsque je discute avec quelqu'un pendant que je mange, je laisse facilement tomber des choses de mon assiette ou de la table (DA)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

25- J'ai des difficultés à rester concentrer longtemps sur une activité qui pourtant m'intéresse (ex. regarder un film) (SA)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

26- Même en faisant une tâche que j'ai l'habitude de faire (ex. conduire une voiture), j'ai des difficultés à me concentrer sur autres choses (DA)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

27- Je réagis tard quand les feux deviennent verts (PS)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

28- Je deviens rapidement nerveux quand j'écoute quelqu'un pendant longtemps (SA)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

29- Je ne peux pas lire pendant une longue période de temps(SA)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

30- Je remarque à peine (difficilement) les signaux d'alarme des véhicules prioritaires (exp voiture des pompiers) bien que je n'ai pas de problèmes d'audition (PS)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

31- Même un léger bruit de fond peut me distraire (SA)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

32- Je ne peux parler au téléphone, et en même temps regarder quelque chose attentivement (DA)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

33- Je deviens agité quand je parle pendant une longue période (SA)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

34- Vous oubliez ou vous avez mis quelque chose, vous perdez des objets chez vous (NVM)

ANNEXES

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

35- Vous ne reconnaissez pas des lieux qui selon votre entourage vous avez souvent visité (NVM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

36- Vous devez vérifier si vous avez terminé quelque chose que vous aviez l'intention de faire (PM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

37- Vous oubliez d'emporter quelque chose avec vous ou vous laissez quelque chose et vous devez retourner le chercher (PM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

38- Vous confondez des détails de ce que quelqu'un vous a dit (VM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

39- Vous oubliez quelque chose qu'on vous a dit la veille ou quelques jours auparavant et on doit vous le rappeler (VM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

40- Vous commencez à lire quelque chose sans vous rappelez que vous l'avez déjà lu (VM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

41- Vous ne reconnaissez pas à première vue, vos proches ou vos amis que vous voyez pourtant souvent

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

42- Vous oubliez complètement de faire quelque chose que vous promis ou prévu de faire (PM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

43- Vous oubliez de transmettre un message important ou de rappeler quelque chose à quelqu'un (PM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

44- Vous oubliez des détails personnels importants, par ex. votre date de naissance ou votre adresse

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

45- Vous oubliez des détails sur des choses que vous faites régulièrement, par ex. certains procédés ou leurs étapes

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

46- Vous réalisez que les visages des personnes célèbres à la télé ou sur des photos ne vous semblent pas familiers

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

47- Vous oubliez où les objets sont habituellement gardés et vous cherchez dans de mauvais endroits (NVM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

48- Vous répétez ce que vous venez de dire à quelqu'un ou vous lui posez la même question deux fois (VM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

49- Vous racontez une histoire ou une blague à quelqu'un alors que vous la lui avez déjà racontée (VM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

50- Vous vous perdez ou vous suivez une mauvaise direction quand vous vous promenez en voiture ou à pieds dans une zone que vous avez déjà visité (NVM)

ANNEXES

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

51- Vous oubliez des rendez-vous réguliers avec des dates fixes, par ex. un cours hebdomadaire (PM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

52- Vous oubliez des conversations importantes que vous venez d'avoir (VM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

53- Vous oubliez de prendre vos médicaments (PM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

54- Vous n'êtes pas doué pour mémoriser les nouveaux noms (VM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

55- Vous oubliez les rendez-vous irréguliers, par ex. un rendez-vous spontané avec une amie (PM)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

56- Vous avez des difficultés à apprécier les distances d'approches des voitures lorsque vous traversez une rue (SF)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

57- Vous avez des difficultés à lire les cartes (SF)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

58- Vous décaler les lignes pendant la lecture (SF)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

59- Vous ratez votre cible, par ex. lorsque vous avez l'intention de prendre un verre (SF)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

60- Vous avez des difficultés à monter les escaliers car vous n'arrivez pas à bien juger la distance entre les marches (SF)

toujours fréquemment occasionnellement rarement jamais

Nom et Prénom : BOUCHALA Faiza

Titre : Profil métallique sanguin et urinaire. Application à l'exposition professionnelle au plomb et autres éléments toxiques dans une entreprise de batteries à Sétif
Thèse pour obtenir le diplôme de Doctorat en Sciences Médicales

Résumé

L'exposition au plomb peut avoir des effets néfastes sur la santé et constitue une préoccupation professionnelle majeure. Les travailleurs de l'industrie des batteries acides au plomb sont exposés à d'autres éléments toxiques en plus du plomb. Pour cette étude, nous avons mené une enquête au sein d'une usine algérienne spécialisée dans la fabrication et le recyclage de batteries acides au plomb. L'objectif était d'évaluer l'exposition professionnelle des travailleurs au plomb et aux autres métaux et métalloïdes, et d'analyser les conséquences de l'exposition saturnine sur leur santé. Cette étude a été menée auprès de 170 travailleurs d'une usine située dans l'est Algérien. Nous avons inclus 50 individus non professionnellement exposés au plomb. Des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés pour réaliser un profil métallique sanguin par ICP-MS, ainsi que des bilans biologiques (FNS, bilan rénal, lipidique, glucidique, et fer sérique) et toxicologiques (ALA urinaire et PPZ). De plus, un questionnaire clinique a été utilisé pour recueillir des informations sur la santé générale et neurologique des participants. L'analyse du profil métallique des travailleurs et des témoins, a montré que les effluents de l'usine avaient un impact sur les travailleurs, ce qui a conduit à des niveaux sanguins élevés de certains métaux. Sur les 11 métaux étudiés, 6 éléments montraient des taux, significativement, plus élevés chez les travailleurs, par rapport au groupe témoin, il s'agissait du **Pb, Cr, Mn Ni, Se, Cd**. Le plomb était l'élément le plus présent dans le sang des travailleurs (**521,24 µg/L**) en comparaison aux témoins (**23,08 µg/L**). Les travailleurs du recyclage des batteries étaient plus exposés que ceux de la fabrication. Les concentrations de l'ALA urinaire et des PPZ étaient, significativement, plus élevées, chez les travailleurs que chez les témoins. Toutefois, l'indicateur PPZ est plus sensible que l'ALA urinaire, pour objectiver une imprégnation au plomb. Les niveaux de créatinine et d'urée sérique étaient plus élevés, chez les travailleurs exposés par rapport aux témoins, et il n'y avait pas de différence significative, pour l'acide urique. Il n'y avait pas, non plus, de différence significative, concernant les taux des indicateurs du statut lipidique entre la population exposée et non exposée. Le même constat est fait pour la glycémie à jeun. Les travailleurs exposés ont présenté des pourcentages plus élevés que les témoins pour tous les signes cliniques recensés. La population des travailleurs exposés a présenté des scores, significativement, plus faibles pour certaines fonctions neurocognitive. Les résultats de cette étude mettent en évidence les conditions de travail alarmantes auxquelles sont confrontés les employés de cette usine. Ces conditions entraînent une exposition significative au plomb et à d'autres éléments. Il est nécessaire de renforcer les mesures de sécurité mises en place afin de réduire l'exposition et de traiter les problèmes de santé liés à l'empoisonnement au plomb.

Mots clé : profil métallique, exposition professionnelle, plomb, métaux, toxicité, biosurveillance

Directeur de thèse : Pr AZZOUZ Mohamed – Université d'Alger 1

Full Name : BOUCHALA Faiza

Title : Blood and urine metal profile. Application to occupational exposure to lead and other toxic elements in a battery company in Sétif.

Thesis to obtain a PHD in Medical Sciences

Summary

Exposure to lead can have adverse health effects and is a major occupational concern. Workers in the lead-acid battery industry are exposed to other toxic elements in addition to lead. For this study, we conducted a survey at an Algerian factory specialising in the manufacture and recycling of lead-acid batteries. The aim was to assess the occupational exposure of workers to lead and other metals and metalloids, and to analyse the consequences of lead exposure on their health. The study involved 170 workers at a factory in eastern Algeria. We included 50 individuals not occupationally exposed to lead. Blood and urine samples were collected for blood metal profiling by ICP-MS, as well as biological (FNS, renal, lipid, carbohydrate, and serum iron) and toxicological (urinary ALA and PPZ) assessments. In addition, a clinical questionnaire was used to gather information on the participants' general and neurological health. Analysis of the metal profile of the workers and controls showed that the plant effluents had an impact on the workers, leading to elevated blood levels of certain metals. Of the 11 metals studied, 6 elements showed significantly higher levels in the workers than in the control group: Pb, Cr, Mn, Ni, Se and Cd. Lead was the element most present in the blood of workers (521.24 µg/L) compared with controls (23.08 µg/L). Battery recycling workers were more exposed than manufacturing workers. Concentrations of urinary ALA and PPZ were significantly higher in workers than in controls. However, the PPZ indicator is more sensitive than urinary ALA for identifying lead impregnation. Serum creatinine and urea levels were higher in exposed workers than in controls, and there was no significant difference for uric acid. There was also no significant difference in the levels of lipid status indicators between the exposed and unexposed populations. The same was true of fasting blood glucose levels. Exposed workers showed higher percentages than controls for all the clinical signs identified. The population of exposed workers showed significantly lower scores for certain neurocognitive functions. The results of this study highlight the alarming working conditions faced by employees at this plant. These conditions lead to significant exposure to lead and other elements. The safety measures in place need to be strengthened to reduce exposure and address the problems of lead poisoning.

Key words : metal profile, occupational exposure, lead, metals, toxicity, biomonitoring

Thesis supervisor : Pr AZZOUZ Mohamed - University of Algiers 1

الاسم الكامل: بوشالة فايزة

العنوان: ملف معدني للدم والبول. تطبيق التعرض المهني للرصاص وغيره من العناصر السامة في شركة بطاريات في أطروحة للحصول على درجة الدكتوراه في العلوم الطبية. سطيف

ملخص

يمكن أن يكون للتعرض للرصاص آثار صحية ضارة وهو مصدر قلق مهني كبير. يتعرض العاملون في صناعة بطاريات الرصاص لعناصر سامة أخرى بالإضافة إلى الرصاص. لهذه الدراسة، أجرينا مسحاً في مصنع جزائري متخصص في تصنيع وإعادة تدوير بطاريات الرصاص. وكان الهدف هو تقييم التعرض المهني للعمال للرصاص وغيره من المعادن والفلزات، وتحليل آثار التعرض للرصاص على صحتهم. شملت الدراسة 170 عاملاً في مصنع بشرق الجزائر. ضمنا 50 فرداً لم يتعرضوا مهنيًا للرصاص. تم جمع عينات الدم والبول من أجل تصنيف معادن الدم بواسطة ICP-MS ، بالإضافة إلى التقييمات البيولوجية (FNS والكلبي والدهون والكربوهيدرات والحديد) والسمية (ALA و PPZ البولية . بالإضافة إلى ذلك، تم استخدام استبيان سريري لجمع المعلومات حول الصحة العامة والعصبية للمشاركين. أظهر تحليل الصورة المعدنية للعمال والضوابط أن النفايات السائلة للمصنع كان لها تأثير على العمال، مما أدى إلى ارتفاع مستويات الدم لبعض المعادن . من بين 11 فلزاً تمت دراستها، أظهرت 6 عناصر مستويات أعلى بكثير في العمال مقارنة بالمجموعة الضابطة : Cr و Mn و Ni و Se و Cd. كان الرصاص هو العنصر الأكثر وجوداً في دم العمال (521.24 µg/L) مقارنة بالضوابط (23.08 µg/L) . كان عمال إعادة تدوير البطاريات أكثر تعرضاً من عمال التصنيع .كانت تركيزات ALA البولية و PPZ أعلى بكثير في العمال منها في الضوابط. ومع ذلك، فإن مؤشر PPZ أكثر حساسية من ALA البولية لتحديد حمل الرصاص. كانت مستويات الكرياتينين واليوريا في المصل أعلى في العمال المعرضين منها في الضوابط، ولم يكن هناك فرق كبير في حمض اليوريك. كما لم يكن هناك فرق كبير في مستويات مؤشرات حالة الدهون بين العمال المعرضين وغير المعرضين. وينطبق الشيء نفسه على مستويات السكر في الدم الصائم. أظهر العمال المعرضين نسباً أعلى من الضوابط لجميع العلامات السريرية المحددة. أظهر عدد العمال المعرضين درجات أقل بكثير لبعض الوظائف المعرفية العصبية. تسلط نتائج هذه الدراسة الضوء على ظروف العمل المقلقة التي يواجهها الموظفون في هذا المصنع. تؤدي هذه الظروف إلى التعرض بشكل كبير للرصاص وعناصر أخرى. يجب تعزيز تدابير السلامة المعمول بها للحد من التعرض ومعالجة مشاكل التسمم بالرصاص.

الكلمات الرئيسية: الملف المعدني، التعرض المهني، الرصاص، المعادن

المشرف على الأطروحة: السيد عزوز محمد - جامعة الجزائر 1