

Chapitre 8 Intoxication par les oligo-éléments et métaux lourds : plomb et le mercure

On sait que dix éléments : C, H, O, N, P, S, Ca, Na, Cl constituent plus de 99.9 % de l'organisme humain. Les autres éléments chimiques peuvent être tous ou presque tous considérés comme oligo-éléments.

Définition : oligo-éléments « éléments trace » éléments chimique dont un organisme a besoin imprécieux pour sa santé mais en quantité faible infinitésimale. Les oligo-éléments indispensables sont : Fe, I, Cu, Zn, Mg, Cb, Se et Molybdène, et autres ont retenu l'attention des hygiénistes (étain, Pb, Mercure, chrome, Arsenic).

Le plomb et le Mercure sont particulièrement dangereux, le premier en raison de sa tendance à s'accumuler dans l'organisme et sa très large diffusion (canalisation d'eau, Verrerie, Faïence émaillé, Plomb de chasse, Plomb tétraétyle). Le second parce qu'on en rencontre des quantités dangereusement élevées notamment sous forme d'organomercurels* comme le méthyle mercure dans certains gros poissons situés au tour de la chaîne alimentaire (maladie de MINAMATA au Japon, intoxication en IRAK). Toute contamination accidentelle par certains éléments ou composés chimiques peut évidemment être dangereuse si l'on fait une place à part au oligo-éléments, c'est parce qu'ils interviennent à des doses très faible souvent difficile à déceler : métaux lourds.

Les mécanismes possibles de l'action toxique des oligo-éléments sont :

- Le mécanisme possible de l'action toxique des oligo-éléments le plus souvent semble être le blocage des sites actifs d'enzymes, notamment des fonctions NH_2 et SH étant donné le grand nombre d'enzyme qui participent à la vie de chaque cellule, on voit combien les interférences peuvent être variées et compliquées.
- Certains éléments peuvent agir comme anti-métabolites c'est à dire en occupant, dans une enzyme ou coenzyme la place d'un élément indispensable.
- L'action toxique peut découler également de l'élimination d'un métabolite indispensable, soit par décomposition catalysée par l'oligo-élément en cause, soit par formation d'un composé insoluble ou stable.
- La fixation de l'oligo-élément par des membranes cellulaire : la perméabilité est de ce fait modifiée.
- Les oligo- éléments peuvent intervenir soit sous la forme d'ions de valences et structures variées, soit sous la forme de composés organiques, dont le degré de toxicité peut être fort différent de celui de l'élément lui même.
- Les modifications de toxicité qu'un élément peut manifester à la suite des transformations métaboliques dans les organismes végétaux et animaux dont l'homme se nourrit et celles qui dépendent de l'ensemble du régime alimentaire ou du niveau duquel sont présents d'autres éléments.

I. TOXICOLOGIE DU PLOMB

Le plomb (Pb) et ses dérivés peuvent être responsables d'intoxications aiguës accidentelles ; mais le plus souvent, il s'agit d'intoxication à long terme. Le Pb est un toxique cumulatif. L'intoxication est une maladie professionnelle.

I.1. Propriétés physicochimiques du Pb : les propriétés physico-chimiques du Pb mérite un bref rappel.

- C'est un métal lourd gris- bleu, qui lorsqu'il se présente sous sa forme massive, il résiste bien à l'action corrosive des acides mais quand il est finement divisé il est attaqué par les acides aussi faibles que les jus de fruit, des acides gras de l'huile, l'acide acétique du vinaigre.
- Le Pb fond à 327°C , il émet des vapeurs vers 500°C , qui s'oxyde facilement au contact de l'air ; il émet de même des poussières.

I.2. Etiologie Actuellement, les intoxications saturniques les plus sévères ne s'observent pas en milieu professionnel en raison d'une prévention habituellement efficace.

I.3. Intoxication chronique au Pb

I.3.1. Sources industrielles

- De nombreux sels de Pb donnent lieu à une intoxication, les oxydes, les chromates, les sulfates, les acétates sont les plus utilisés des industries.

Deux principaux dangers sont représentés par les vapeurs et les poussières.

a) Vapeur : Dans les travaux de purification des minerais, de fonderies, le rivetage à chaud (opération contenant à rassembler divers éléments au moyen de rivets), le découpage au chalumeau de vieilles tôles, pigments pour les peintures (au minium), pigment pour les encres (oxyde de Pb (Pb_3O_4) d'un rouge peinture au minium qui préserve

le fer de la rouille). La meilleure prévention dans de tels travaux est d'essayer de ne pas dépasser la T° de 500 °C, afin de réduire le taux de vapeur.

b) Poussières : Elles sont d'autant plus dangereuses qu'elles sont plus fines :

- Travaux de récupération de vieux plomb
- Tréfileries en plomb (convertir un métal en fils de diverses grosseurs par étirage à froid).
- Fabrication d'accumulateur par limage et la soudure d'éléments (limage des soudures de carrosseries automobiles).
- Polissage d'objets en plomb par brosse métallique rotative.
- Ponçage à sec.
- Les travaux d'imprimerie (sauf pour certains postes de travail tels les compositeurs à main).

I.3.2. Sources alimentaires et autres :

- Eaux de certaines canalisations. Les eaux naturelles agissent sur le métal selon leur teneur en O₂ et des sels minéraux « pures » et très aérées, elles tendent à la formation d'un oxyde soluble facilement entraînable.
- Les ustensiles des cuisines qui, au contact d'acides faibles, solubilisant le plomb d'un alliage ou d'une peinture (les récipients type saladier en étain, les récipients de faïence recouverts d'émaux mal cuits ou mal vitrifiés).
- Les aliments végétaux traités par les insecticides à base d'arséniate de plomb.
- Ingestion de gibiers contenant de nombreux Pb de chasse qui, dans l'estomac, se solubilisent progressivement.
- Pb provient du gaz d'échappement des automobiles à essence à la quelle on ajoute un antidétonant (Pb tetraméthyle ou tetraéthyle) chaque automobile émet 1 Kg de Pb /an dans l'atmosphère. Dans l'air de ville 1 à 5 micro g de Pb/m³ d'air.
- Jouets dont la peinture contient de la céruse (carbonate basique de Pb = blanc de céruse d'argent).
- Les pommades contre les crevasses contenant du Pb.

I. 3.4. Intoxications aiguës Elles sont rares : ingestion de certains pesticides, d'aliments conservés dans des récipients en Pb ou des sels de plomb brut abortif.

I.4. TOXICOCINÉTIQUE

A) Voie de pénétration deux voies principales de pénétration :

- la voie orale et pulmonaire de pénétration par voie transcutanée est négligeable et concerne l'exposition directe à des composés organiques.
- L'absorption digestive est influencée par plusieurs paramètres tel que : l'âge, les conditions physiologiques et la composition des aliments.

2) Transport et distribution 90 % du Pb est lié aux érythrocytes. Le Pb suit le mouvement du Ca⁺⁺ (avide de Ca⁺⁺). Des études cinétiques chez l'homme suggèrent un modèle à 3 compartiments permettant d'expliquer la distribution du Pb dans l'organisme.

- 1^{er} compartiment : comprend le sang. Sa demi-vie est en moyenne de 35 jours ;
- 2^{ème} compartiment : comprend les tissus mous (reins, foie, cerveau.....) sa demi- vie y est de 40 jours.
- 3^{ème} compartiment : comprend le squelette qui renferme la majorité du Pb stocké dans l'organisme, sa demi-vie biologique varie entre 7 ans et 70 ans selon les auteurs.
- Une partie du dépôt osseux de Pb existe sous forme instable, donc facilement libérable (acidose de calcification) est en équilibre avec le sang.

Il est à noter que le plomb peut être transmis de la mère au fœtus par transfert placentaire.

3) Excrétion

Il existe plusieurs voies d'excrétions. La voie urinaire et fécale représentent les voies essentielles d'excrétion de Pb, viennent ensuite les autres voies telles que le lait, la sueur et les phanères.

I-2 Toxicodynamique du Pb : Le plomb et ses dérivés exercent leur action toxique à plusieurs niveaux.

a) Erythrocytes

Le plomb possède deux sites d'actions au niveau des globules rouges : la synthèse de l'hémoglobine au cours de l'érythropoèse** dans la moelle osseuse et sur les globules rouges circulants.

- L'effet du Pb sur la synthèse de l'hémoglobine, il agit en bloquant plusieurs enzymes de synthèse de l'hème principalement l'acide delta- Amino -Levulinique Déshydratase (ALAD), la coproporphyrinogène III décarboxylase et l'Hème synthétase ou ferrochélatase.
- Le Pb inhibe la synthèse de la globine en bloquant la pyrimidine 5' nucléotidase
- Au nucléogramme, les précurseurs des globules rouges de la moelle osseuse présentent des altérations morphologiques, on observe des mégalo blasts de quelques érythro blasts.
- Le plomb agit sur le globule rouge circulant, il se fixe sur la membrane des erythrocytes modifiant sa perméabilité membranaire par transfert actif de différents cations comme le Fer et par conséquent il agit en inhibant la pompe Na⁺ / K⁺ ATPase du globule rouge.

Aussi, la durée de vie des globules rouges diminue légèrement, l'ensemble de ses phénomènes permet de classer l'anémie saturnisme parmi les anémies hémolytiques.

b) système osseux

Le plomb exerce une action neurotoxique périphérique et centrale qui résulte de l'accumulation d'acide-Amino- lévulinique

- Le plomb interfère avec la libération de l'acétylcholine
- Le plomb inhibe l'adénylate cyclase du SNC
- Le plomb perturbe le métabolisme des catécholamines

3.- Intoxication aigue

L'intoxication chronique par le plomb peut résulter de l'ingestion accidentelle ou volontaire d'un sel de plomb.

Les symptômes sont :

- Troubles digestives
- Atteintes rénales et atteintes hépatiques
- Encéphalopathie convulsive et coma conduisant à la mort en 2 à 3 jours

b- Intoxication chroniques

L'intoxication chronique par le plomb (saturnisme) se distingue par 3 phases :

- Présaturnisme : phase d'imprégnation (plombémie inférieure à 60-70 µg/100ml), caractérisée par une fixation osseuse et absence de signes cliniques
- Intoxication franche : Plombémie supérieure à 70µg/100ml, caractérisée par l'augmentation de la fixation osseuse, apparition des symptômes mineurs puis des manifestations cliniques importantes
- Intoxication réelles ou saturnisme

Autres effets de l'intoxication au Pb

a) Effets cancérogènes

Chez le rongeur, le Pb est un agent cancérogène au niveau du rein mais il existe peu de données chez l'homme. Des cancers de poumons et du tractus intestinal, du rein et du cerveau ont été observé chez les travailleurs du plomb.

Des enquêtes épidémiologiques ont montré l'interférence de facteurs tels que : la consommation de tabac et l'exposition simultanée à l'arsenic et la fréquence de cancer. En conclusion ces données sont contre versées par d'autres auteurs et donc il est difficile de considérer la Pb comme agent cancérogène humain.

b) Effets mutagènes et tératogènes

- Des anomalies chromosomiques dans les lymphocytes circulants de sujets exposés au plomb ont été observées. Récemment, des travaux ont montré que le plomb est un toxique pour le fœtus et induit des effets tératogènes chez

c -Manifestations du saturnisme :

- Manifestations digestives :

- Colique saturnines se manifeste pour une plombémie supérieure à 100-150 µg/100ml, plusieurs jours de constipation suivie de coliques.
- Douleurs périombilicales très vive
- Vomissement et Anorexie
- **Atteintes neurologiques**

- Atteintes neurologiques centrales : Encéphalopathie, coma, délire, convulsion, psychose..., due à l'action directe du plomb sur les cellules nerveuses.

- Atteintes neurologiques périphériques : caractérisée par une polynévrite motrice résultant d'une dégénérescence axonale, elle atteint les muscles les plus actifs conduisant à la paralysie.

- **Manifestation rénales**

Le plomb est néphrotoxique, caractérisé par une atteinte rénale : atteinte tubulaire et réduction du taux de filtration glomérulaire (fibrose interstitielle).

- **Troubles hématologiques :**

L'anémie résulte essentiellement de l'inhibition de la synthèse de l'hème, et l'accélération de la destruction des globules rouges.

- **Métabolismes osseux**

Le plomb exerce une action toxique directe sur le tissu osseux, dans lequel il s'accumule, en inhibant la production d'ostéocalcine par les ostéoblastes par déplacement du calcium de ses sites de fixation sur l'ostéocalcine, et parfois développement d'ostéoporose.

- **Action cancérogène**

L'action cancérogène du plomb n'est pas encore confirmée, cependant un excès du cancer du rein a été noté chez des travailleurs d'une fonderie de plomb. Un cancer pulmonaire a été également noté.

- **Action mutagène**

L'action mutagène du plomb ne résulterait pas d'une interaction directe avec l'ADN mais plutôt d'une interférence avec les mécanismes enzymatiques responsable de la synthèse et/ou de la réparation de l'ADN.

- **Action génotoxique**

Des altérations chromosomiques sont mises en évidence chez des travailleurs exposés au plomb.

- **Autres manifestation**

- Hypertension artérielle

- Atteintes thyroïdiennes : par dépression de la captation d'Iode

- Effet sur la reproduction : L'intoxication sévère au plomb est associée à un risque accru de stérilité, d'avortement, de morbidité et mortalités périnatale.

Le seul moyen de lutter efficacement contre l'intoxication au Pb reste la prévention primaire, c'est-à dire la suppression de l'exposition au risque. Il semble donc intéressant, à la lumière de cette enquête, d'informer les familles du risque encouru par l'utilisation des plats à «tajine». Il est à noter que cela concerne essentiellement les plats fabriqués au Maroc (vendus en France ou au Maroc). Une information sur le risque lié au «khôl» a déjà été faite mais elle est peu connue du public.

II- Toxicité du Mercure

Le Mercure est un métal liquide à température ordinaire, c'est l'unique métal qui soit liquide à 0°C.

Le sulfure de mercure est le minéral le plus répandu. Après concassage et séchage, le minéral est grillé, le soufre s'oxyde en SO₂ et les vapeurs de mercure se condensent sous forme de métal.

1- Source d'exposition : Les sources d'exposition au mercure sont multiples parmi elle :

- Exposition professionnelle : métallurgie de mercure et usines de transformation, appareils scientifiques (thermomètre, manomètre....), industrie électrique....
- Amalgame dentaire (plombage)
- Aliments contaminés : concentration du plomb dans les champignons, les végétaux et la chair des animaux et surtout certains poissons (thon, sardine, maquereau, dorade, raie, hareng...) (intoxication au méthylmercure de minamata).

2- Toxicocinétique du mercure

2-1- Absorption

La principale voie d'entrée du mercure métallique est la voie pulmonaire, suite à l'inhalation de vapeur. 80% des vapeurs de mercure inhalées sont absorbées au niveau alvéolaire, contrairement à ses dérivés, l'absorption digestive du mercure métallique est négligeable. La voie sous-cutanée est une voie de pénétration accidentelle, l'absorption cutanée du mercure métallique et de ses dérivés est possible.

Environ 2 à 10% de la dose des dérivés inorganiques du mercure (HgCl₂) est absorbée par voie digestive, le HgCl est moins bien absorbé. Les dérivés organiques du mercure sont absorbés par voie orale par des aliments contaminés avec le méthyl et l'éthylmercure.

2-2 Distribution

Après sa pénétration dans l'organisme, le mercure métal est transporté dans les différents organes où il est rapidement oxydé en ion mercurique Hg²⁺ qui peut se lier aux protéines sanguines et tissulaires. Le mercure a le même effet cumulatif que le plomb et donc, il va y avoir une distribution entre les protéines plasmatiques et les globules rouges, et principalement sur les groupements SH (fonction thioloprive du mercure). Le mercure inorganique peut subir une alkylation par la vit B12, ou par la flore intestinale.

Le mercure s'accumule essentiellement dans les reins (dans le tube contourné proximal). Dans les cellules le mercure s'accumule dans les lysosomes, les mitochondries et les membranes épithéliales.

Le mercure se fixe également sur une protéine de faible poids moléculaire (métallotionéine qui joue un rôle protecteur car ce n'est que lorsque sa capacité de fixation du Hg est dépassée que l'action toxique directe s'exercerait sur les reins.

Le Hg²⁺ traverse difficilement la barrière hématoencéphalique. Lorsque l'exposition a lieu aux vapeurs de mercure métallique, le cerveau accumule dix fois plus que suite à l'administration intraveineuse d'une quantité similaire d'un sel de mercure.

Une quantité importante de mercure organique s'accumule dans le système nerveux. Le méthylmercure se fixe dans le foie et les reins.

2-1 Excrétion

Le mercure inorganique est excrété sous forme ionisée libre ou fixée aux protéines par le colon et les reins et un faible pourcentage par l'air expiré, par la peau et la salive, et plus rarement par la transpiration, ou dans les phanères. Le mercure peut passer dans le lait maternel. Lors de l'arrêt de l'exposition au mercure, la demi-vie biologique du mercure est de 60 à 90 jours. Une concentration supérieure à la normale dans le sang et les urines peut être décelée pendant quelques années après la fin de l'exposition.

Le méthylmercure est partiellement excrété par voie biliaire (après conjugaison au glutathion ou cystéineglycine), mais en majeure partie réabsorbée dans l'intestin. Le méthylmercure s'élimine également dans les phanères et très faiblement dans les urines.

Les composés alkylés du mercure traversent plus facilement la barrière placentaire que le mercure inorganique, et peuvent être excrétés dans le lait.

3- Intoxication par le mercure

a- Mécanisme d'action : L'ion mercurique se combine préférentiellement aux groupes SH (fonction thioloprive), et peut interférer avec l'activité de nombreuses enzymes et coenzymes contenant ces groupements. Comme le plomb il interfère avec la voie de la synthèse de l'hème lorsque la concentration du mercure circulant est assez élevée.

b- Intoxication aiguë : L'intoxication aiguë par le mercure est très rare : accidents, suicides.....L'ingestion aiguë d'un sel de mercure inorganique provoque :

- Gastro-entérite : colite ulcéro-hémorragique, vomissement, salivation
- Anurie (cessation de la sécrétion rénale) avec urémie (intoxication du sang par les urines) suite à la nécrose des tubules rénaux

c- Intoxication chronique : Elle survient lors de l'exposition à long terme au Hg, les symptômes sont :

- **Gingivite et stomatite :** Salivation excessive, une douleur gingivale, saignement de la gencive, goût métallique au niveau de la bouche et perte de dents.
- **Atteinte du système nerveux central :** Le symptôme le plus caractéristique est le tremblement, qui commence par les doigts, les paupières, la langue et les lèvres (désactivation de l'aminocyl-t ARN synthétase des neurones). Troubles du caractère, de la personnalité et des performances psychomotrices (atteintes des lobes temporaux), anxiété, hallucination, dépression, saut d'humeur, irritabilité, perte de mémoiree....
- **Atteinte du système nerveux périphérique :** Polynévrites sensitivo-motrice
- **Atteinte rénale :** Lésion du glomérule, protéinurie et parfois enzymurie
- **Atteinte digestive :** perte d'appétit, diarrhées fréquentes....
- **Atteintes visuelles :** atteinte du cristallin : reflet brunâtre
- **Atteintes génétiques :** élévation du nombre de défaut chromosomique
- **Interférence avec le système immunitaire :** le mercure interfère avec la fonction bactéricide des neutrophiles, et stimule la production d'immunoglobuline.
- **Action tératogène :** mal formation des fœtus, augmentation de la fréquentation des avortements
- **Atteinte de la croissance chez l'enfant**