

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE – ALGER

●●●●● –

PROJET DE FIN D'ETUDES

EN VUE L'OBTENTION

DE DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE

## THEME

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE QUELQUES  
ASPECTS BIOCHIMIQUES ET  
PATHOPHYSIOLOGIQUES DE  
L'INTOXICATION AU PLOMB.

Présenté par : BENYAHIA ZOHRA

Soutenu le 16-10-2008

### Le jury :

- Président : D<sup>R</sup> M<sup>R</sup> BESSEKHOUD.....maître de conférence à l'ENV.
- Examineur : D<sup>R</sup> ZOUAMBI.....chargé de cours à l'ENV.
- Examinatrice : Mme DJELLOUT.....maître assistante à l'ENV.
- Examinatrice : Melle MOUZALI.....maître assistante à l'ENV.
- Promotrice : D<sup>R</sup> Mme CHORFI – CHIKHI.....maître de conférence à l'ENV.

Année universitaire : 2007-2008

# Remerciement

Au terme de ce modeste travail, mes vifs et sincères remerciements s'adressent à :

Ma promotrice Dr Mme Chorfi- Chikhi, qui m'a constamment encouragé, pour l'aide, le soutien, la patience, le courage, dont elle a fait à mon égard.

Mes remerciements vont également à Mr Dr Bessekhoud qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury, ainsi qu'à Mr Dr Zouambi, Dr Mme Djellout et Dr Mme Mouzali qui ont bien voulu examiner ce modeste travail.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

# Dédicace

Je dédie ce modeste travail en signe de reconnaissances a ceux aux quels je dois ma réussite :

A mes parent : Ma chère maman, mon chère papa

Pour leur amour, leur dévouement et leur soutien tout au long de ces longues années d'études. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude.

A mes sœur : Drifa, Rachida, Zina, Zahia, ferouz, ma belle Nano.

Mes frères : Mohammed, et Malek.

Mon mari : Hakim pour son amour et l'effort qu'il a déployé pour moi.

Pour toute ma belle famille : Yema, Baba, et toutes mes belles sœur, mes beaux frères.

Mes chères amies : Amina surtout, Sihem, Chabha, Lamia.

A mes chères neveux et nièces : Meriem, Asma, Brahim, Raouf, Ali, lina, Lidia, et mon amour Khaled.

A tous ceux que je n'ai pas cité, tous ce qui par leur présence à mes coté été d'une valeur inestimable, ils ce reconnaitront, qu'il trouve et je l'espère, ici l'expression de mon immense et affection.

## Le sommaire :

<b>Introduction</b> .....	01
<b>I. Historique</b> .....	04
<b>II. Hème</b> .....	05
II-1- Définition de l'hème.....	05
II-2- Biosynthèse de l'hème.....	06
II-3- Dégradation de l'hème.....	09
II-4- Régulation de la biosynthèse de l'hème.....	11
<b>III. La •-aminolévulinate déshydratase (ALAD)</b>	
III-1- Définition de l'enzyme.....	12
III-2- Influence des groupes sulfhydriles.....	12
III-3- Influence des ions zincs (Zn +2).....	13
III-4- Effet de la température.....	14
III-5- Effet du pH.....	15
III-6- Les activateurs et les inhibiteurs.....	15
<b>IV. Le plomb</b>	
IV-1- Définition du plomb.....	16
IV-2- Caractéristique du plomb .....	17
IV-3- Utilisation.....	18
IV-4- Bioaccumulation.....	18
IV-5- Métabolisme du plomb.....	19
IV-5-1- Absorption.....	20
IV-5-2- Distribution.....	20
IV-5-3- Excrétion.....	19
IV-6- Source d'exposition .....	20
IV-6-1- Sources naturelles.....	20
IV-6-2- Sources anthropogéniques.....	21
IV-6-2-1- Extraction et métallurgie du plomb.....	21
IV-6-2-2- Utilisation du plomb.....	21

IV-6-3- Exposition professionnelles.....	21
IV-6-4- Autres exposition.....	22
IV-6-4-1- Air.....	22
IV-6-4-2- Eau.....	22
IV-6-4-3- Aliments.....	23
IV-6-4-4- Sol et poussières.....	23
IV-7- Toxicité cellulaire .....	23
IV-7-1 Effet du plomb sur le système hématologique .....	24
IV-7-1-1- Inhibition de la synthèse de l'hème .....	24
IV-7-1-2- Hématies à granulation basophiles.....	25
IV-7-2- Interaction calcium-plomb.....	26
IV-7-3- Inhibition des pompes Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase membranaires.....	27
IV-8- Activité pro-oxydante du plomb.....	27
IV-8-1- Qu'est ce qu'un radical libre ?.....	27
IV-8-2- Toxicité des ROS.....	28
IV-8-3- Lipoperoxydation.....	29
IV-8-4- Système anti-oxydant .....	29
IV-8-4-1- Les antioxydants enzymatiques.....	29
- Les superoxydes dismutases (SOD) .....	29
- Les catalases.....	29
- Les glutathion peroxydases (GSHPX).....	29
IV-8-4-2- Antioxydants non enzymatiques.....	30
- Vitamine E.....	30
- Vitamine C.....	30
- • carotène.....	30
- Le glutathion.....	30
IV-8-5- Plomb et oxydations cellulaires.....	31
IV-8-6-Effet du plomb sur les membranes des cellules.....	31
IV-8-7- Effet du plomb sur le système de défense anti-oxydant des cellules.....	32

## **V. Les agents chélateurs dans le traitement de l'intoxication au plomb**

V-1- Le dimercaprol (BAL : British anti-lewisite).....	34
V-2- L'EDTA calcicodisodique (CaNa <sub>2</sub> EDTA).....	35
V-3- La D-pénicillamine.....	36
V-4- Le succimer ou acide 2,3-mésodimercaptosuccinique.....	37

## **VI. Le saturnisme chez le chien**

VI-1- Etiologie.....	39
VI-2- Toxicité et facteur de variation.....	39
VI-2-1- Espèce.....	39
VI-2-2- L'âge.....	40
VI-2-3- Modalité d'exposition.....	40
VI-2-4- Etat nutritionnel.....	40
VI-3- Etude clinique du saturnisme chez le chien : les symptômes.....	40
VI-3-1- Forme aigue.....	40
VI-3-2- Forme chronique .....	40
VI-4- Diagnostic.....	41
VI-4-1- Diagnostic clinique.....	41
VI-4-2- Diagnostic de laboratoire.....	41

## **VII. Suspicion d'un cas de saturnisme à l'école nationale vétérinaire .....45**

## **Conclusion.....48**

### **Références bibliographiques.**

### **Les annexes.**

## Listes des figures :

- Figure 1 : Structure de l'hème.....	5
- Figure 2 : La formation de l'acide •-aminolévulinique (ALA).....	6
- Figure 3 : Régulation de l'activité de l'ALAS par l'hème.....	6
- Figure 4 : La formation de porphobilinogène (PBG).....	7
- Figure 5 : Etapes de biosynthèse de l'hème.....	8
- Figure 6 : La dégradation de l'hème.....	9
- Figure 7 : Effet du zinc sur les paramètres cinétiques de l'ALAD.....	14
- Figure 8 : Effet de la température sur l'activité de l'ALAD.....	14
- Figure 9 : Effet du pH sur l'activité de l'ALAD.....	15
- Figure 10 : Schéma des interactions cellulaires entre le plomb et le calcium ionisé dans son rôle de second messenger.....	26
- Figure 11 : Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène.....	30
- Figure 12 : Génération d'ion superoxyde par l'ALA.....	31
- Figure 13 : structure des agents chélateurs.....	38
-Figure 14 : Chélation du plomb par le dimercaprol (Bal), l'EDTA calcicodisodique, le succimer, et la D penicillamine.....	39

## Listes des tableaux :

- Tableau n° 1 : Effet de DTT sur l'activité de l'ALAD.....12
- Tableau n° 2 : les caractéristiques de plomb.....16
- Tableau n° 3 : Les principales propriétés physico-chimiques du plomb et de quelques uns de ses dérivés inorganiques.....16

### **Liste des abréviations :**

- AGPI : Acide Gras Polyinsaturé
- ALA : Acide  $\alpha$ -aminolévulinique.
- ALAD : Acide  $\alpha$ -aminolévulinique déshydratase.
- ALAS : ALA synthétase.
- ALAT: Alamine aminotransférase.
- ASAT: Aspartate aminotransférase.
- BAL: British Anti-Lewisite.
- Ca  $^{++}$ : Calcium.
- CaNa<sub>2</sub>EDTA: EDTA calcicodisodique.
- DL : Dose Létale.
- DTT : Dithiothréitol
- EDTA : Ethyle Diamine Tétra Acétique
- G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase.
- GSH : glutathion réduit.
- GSHPX : Le glutathion peroxydase.
- GSSG : glutathion oxydé.
- GR : Glutathion Réductase.
- GPx : Glutathion Peroxydase.
- Hg 2+ : Mercure.
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : Peroxyde d'hydrogène.
- LIPOX : La lipoperoxydation.
- OMS : Organisation mondiale de la santé.
- PBG: Porphobilinogène.
- PPZ : Protoporphyrine-zinc.
- RLDO : Radicaux libres dérivés de l'oxygène.
- ROS : Reactive Oxygen Species.
- SOD : Les superoxydes dismutases.



# INTRODUCTION

La toxicité du plomb connue depuis des siècles, a été redécouverte avec l'avènement de l'ère industrielle avec pour conséquence une contamination très répandue de l'environnement.

En effet, le développement industriel et agricole a été largement responsable de la pollution de l'environnement par les métaux toxiques, bien que des sources naturelles géologiques peuvent être à l'origine de la contamination [Lopez Alonso et *al.*, 2000].

La pollution environnementale par le plomb et les conséquences de l'intoxication sont en augmentation dans les pays en voie de développement [Niagu et *al.*, 1996].

La forte concentration de plomb dans l'air et le sol des surfaces urbaines a été attribuée à l'importance de la circulation des véhicules particulièrement ceux utilisant le carburant contenant du plomb [Central Bureau of Statistics, 1994 ; Heinze et *al.*, 1998].

Le plomb est un métal exploité depuis des millénaires, mais son usage s'est accentué avec la révolution industrielle. L'introduction du plomb dans certaines peintures en tant que pigment, puis dans l'essence après la découverte de ses propriétés antidétonantes, a eu pour conséquence une diffusion encore plus large dans l'environnement. Cette pollution, touchant l'ensemble de la planète, conduit à s'interroger maintenant sur les conséquences en termes de santé publique d'une exposition permanente au cours de la vie à des doses faibles ou moyennes.

Les métaux lourds tel que le plomb présentent deux caractéristiques très importantes vis à vis des organismes vivants. Tout d'abord, ces éléments chimiques sont considérés comme uniquement toxiques, et ce pour tous les organismes (plantes, animaux, Homme). Ils n'ont aucune activité biologique bénéfique, contrairement à d'autres métaux, qui à faible dose, sont indispensables à divers organismes vivants. Deuxième propriété très néfaste de ces métaux lourds : leur capacité à s'accumuler chez les êtres vivants et de ce fait, de se retrouver dans la chaîne alimentaire ; on parlera alors de bioaccumulation.

L'utilisation du plomb dans les industries utilisatrices a révélé les effets délétères de ce métal sur différentes fonctions biologiques. En effet, le plomb exerce ses effets cytotoxiques par plusieurs mécanismes à savoir : l'altération fonctionnelle de nombreuses protéines possédant des groupements thiol, l'effet oxydant cellulaire et l'altération de l'homéostasie calcique.

Une des principales manifestations de l'intoxication au plomb est le trouble dans la synthèse de l'hème. En effet, cette voie de biosynthèse est très sensible aux effets toxiques du plomb [Julian Chisolm, 1964]. Les scientifiques estiment que l'anémie due à l'intoxication au plomb résulte de l'inhibition de la synthèse de l'hème et de l'altération accélérée des globules rouges [Julian Chisolm, 1964].

Depuis quelques années, les sciences biologiques et médicales ont été envahies par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques, situation que les scientifiques impliquent dans beaucoup de maladies. Dans les circonstances quotidiennes normales, cette production physiologique de radicaux libres est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/prooxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant ». Cette rupture d'équilibre, lourde de conséquence, peut avoir de multiples origines. L'organisme peut avoir à faire face à une production beaucoup trop forte pour être maîtrisée, qui sera observée dans plusieurs situations notamment, dans les intoxications aux métaux lourds (Favier, 2003).

Ainsi, de récentes études ont montré que le plomb provoque un stress oxydant par l'augmentation de la production des espèces réactives de l'oxygène et l'altération du système de défense anti-oxydant par la diminution du taux de glutathion réduit, l'inhibition des enzymes sulfhydryl dépendants, l'interférence avec les métaux essentiels nécessaires à l'activité de certains enzymes anti-oxydants et en augmentant la sensibilité des cellules aux attaques oxydatives par l'altération de l'intégrité de leur membranes. Par conséquent, il est plausible que l'altération de la balance oxydant/antioxydant en faveur des espèces réactives de l'oxygène, serait responsable des effets toxiques du plomb [Gurer, et Ercal, 2000].

Ainsi, l'intoxication par le plomb ou saturnisme, bien que connue depuis l'antiquité, reste un problème d'actualité aussi bien chez l'homme exposé aux intoxications professionnelles que chez l'animal davantage exposé à la pollution de l'environnement. Le saturnisme est donc considéré à l'heure actuelle comme un des problèmes majeurs de santé publique.

Des études récentes continuent à être menées sur ce sujet, de ce fait l'étude du saturnisme reste un sujet d'actualité.

Compte tenu de l'importance qu'accorde la littérature scientifique à ce sujet, ce travail se propose de réaliser une synthèse bibliographique concernant quelques aspects biochimiques et physiologiques de l'intoxication au plomb.

## I. HISTORIQUE :

Le plomb est l'un des métaux qui a été le plus largement utilisé par l'homme. Il a été utilisé par les Egyptiens et les Hébreux il ya très longtemps et les phéniciens ont commencé à l'extraire en Espagne environ 2000 ans avant notre ère. Les Grecs et les Romains l'ont employé pour produire des céramiques. C'était le métal le plus 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.

A l'époque romaine, l'intoxication saturnine semble avoir été très fréquente, en particulier dans la classe aristocratique, dans laquelle la consommation de vin additionné d'acétate de plomb était une pratique très répandue.

Pendant les XVIII et XIX 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 de XIX siècle [Tanqueret des planches, 1839].

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, au progrès de l'hygiène industrielle. Cependant si un meilleur contrôle des expositions professionnelles a diminué les cas de saturnisme, en milieu de travail, il n'a pas fait disparaître la maladie.

En effet, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ont évalué à 13,4 et 2,9 pour 100 000, les fractions de la population des adultes américains dont la plombémie (Pbs) était respectivement au moins égale à 250 et 400 • g/L, pendant la période 1998-2001 ; ces prévalences étaient de 15,2 et 3,9 pour 100 000 entre 1994 et 1997 ; au cours de l'une et l'autre période, plus de 90% des cas de Pbs au moins égale à 250 • g/L résultait d'une exposition professionnelle au plomb [Roscoe et *al.*, 2002].

Il a fallu attendre longtemps pour que soient conduites les premières études épidémiologiques permettant d'évaluer la prévalence et la gravité du saturnisme (Rabin, 1989).

Dès la moitié du XX siècle, plusieurs pays développés, avaient limité réglementairement l'utilisation de divers dérivés inorganiques du plomb dans les peintures.

En ce début du XXI<sup>e</sup> 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. En effet, les

experts de la commission d'orientation du plan national santé-environnement ont inscrit la réduction des risques d'exposition au plomb parmi les thématiques prioritaires en matière de santé environnementale (Commission d'orientation du plan national santé-environnement , 2004).

## II. L'HEME :

### II.1 Définition de l'hème :

Chimiquement l'hème (fig n°1) est un tétrapyrrole comme la chlorophylle. En formant des liaisons avec des métaux (fer pour l'hème, magnésium pour la chlorophylle), ces composés tétrapyrrolles jouent un rôle essentiel [Bissel, 1985].

En effet, cette molécule ferro-porphyrique est le groupe prosthétique de l'hémoglobine, de la myoglobine, des cytochromes et de nombreux enzymes comme, les peroxydases, les catalases. Ainsi, l'hème est essentiel au transport de l'oxygène, à la biodégradation oxydative de divers substrats, à la respiration cellulaire [Tschudy et Lamon, 1980].

L'hème est un complexe fer-protoporphyrine IX. Lorsque c'est l'ion  $Fe^{2+}$  qui est au centre de la protoporphyrine, le complexe est appelé protoporphyrine ferreux, ferroprotoporphyrine ou hème. Si le complexe est formé à partir d'un ion ferrique, il est appelé protoporphyrine ferrique, ferriprotoporphyrine ou hémine.

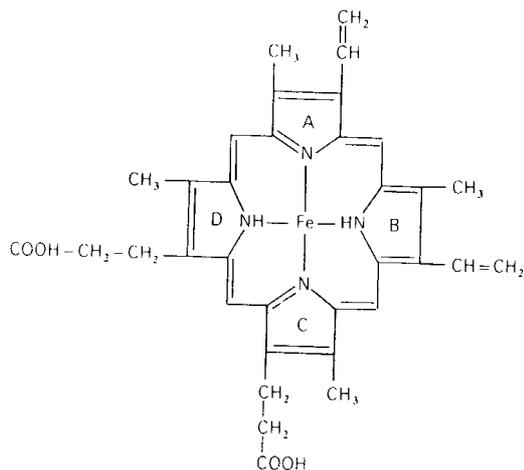


Figure n°2 :

Structure de l'hème [Jeandel, 1988].

## II.2 Biosynthèse de l'hème :

Pendant des décennies, les chimistes et biochimistes ont étudié la biosynthèse de ce tétrapyrrole d'importance vitale. Cette biosynthèse se déroule en partie dans la mitochondrie et en partie dans le cytosol (Leeper, 1985).

L'hème est formé à partir du succinyle CoA et de glycine par des réactions en chaîne de 8 étapes comprenant la condensation, la polymérisation, la décarboxylation et une série d'oxydations. Ces réactions sont catalysées par des enzymes présents dans la mitochondrie et le cytosol.

### Étape 1 :

Cette étape est marquée par une condensation du succinyl-CoA et de la glycine pour former l'acide  $\alpha$ -aminolévulinique (ALA) précurseur aliphatique des porphyrines (fig 2).

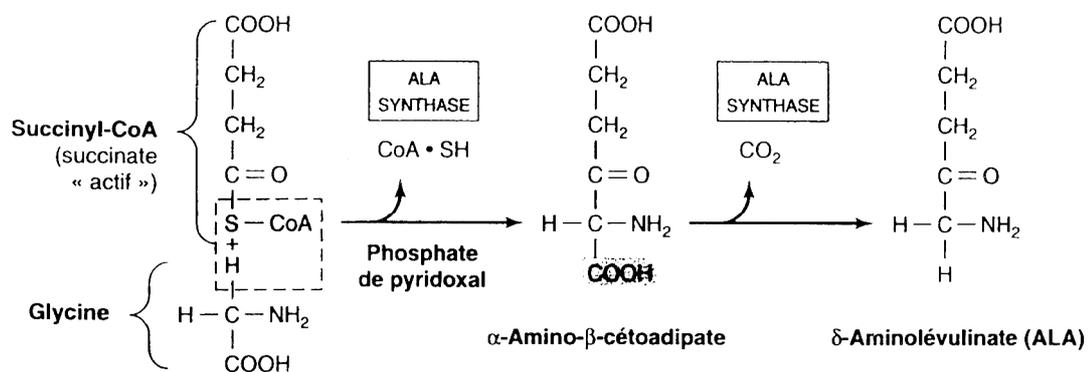


Figure n° 2 :

La formation de l'acide  $\alpha$ -aminolévulinique (ALA), [Murray et *al.*, 2003].

Cette réaction est catalysée par la  $\alpha$ -aminolévulinate synthétase (ALA-synthétase : E.C.2.3.1.37), enzyme actif avec une localisation mitochondriale mais synthétisé dans le cytoplasme. L'ALA-synthétase nécessite du phosphate pyridoxal comme coenzyme. L'hème régule l'activité de l'ALAS par un mécanisme de feed back figure 3.

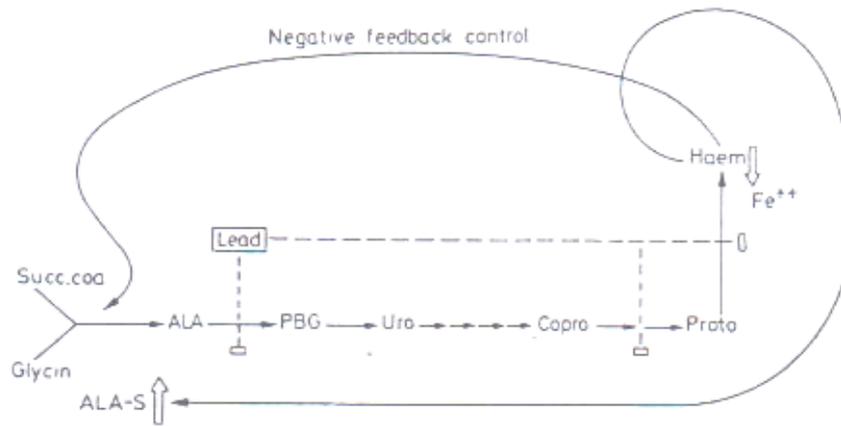
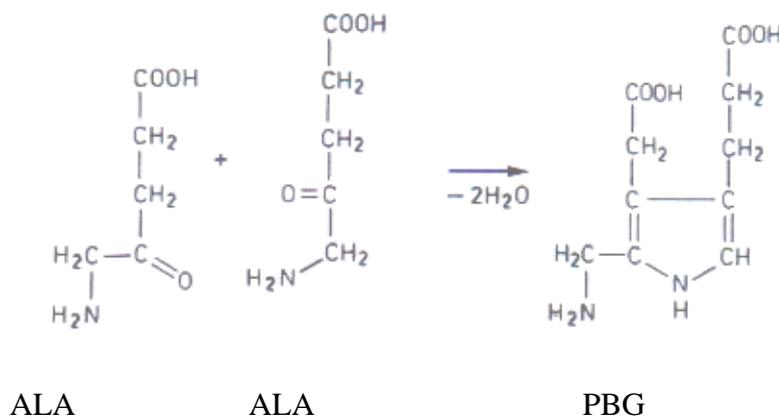


Figure n° 3 :

Régulation de l'activité de l'ALAS par l'hème [Doss et Muler, 1982].

### Etape 2

Au cours de la deuxième étape, l'acide  $\delta$ -aminolévulinique (ALA) est transporté de la mitochondrie vers le cytosol. Il ya alors condensation de deux molécules d'acide  $\delta$ -aminolévulinique pour donner naissance au porphobilinogène (PBG). La réaction est catalysée par l'enzyme cytosolique la  $\delta$ -aminolévulinate déshydratase (ALAD : E.C.4.2.1.24), appelée aussi porphobilinogène synthétase, enzyme à Zinc.



ALA : acide  $\delta$ -aminolévulinique.

PBG : Porphobilinogène

Figure n° 4 :

La formation de porphobilinogène (PBG), [Sommer, et Beyersmann, 1984].

### **Étape 3 :**

Lors de l'étape 3, la porphobilinogène désaminase (uroporphyrinogène I-synthétase : E.C.4.3.1.8) catalyse la condensation de 4 molécules de porphobilinogène (PBG) pour former l'intermédiaire (le tétrapyrrole linéaire) hydroxyméthylbilane, avec élimination de NH<sub>3</sub>. l'hydroxyméthylbilane peut être transformé en deux molécules distinctes la plus importante des deux est l'uroporphyrinogène III, qui est l'intermédiaire suivant dans la biosynthèse de l'hème, est produit par une conversion enzymatique. Cette étape est menée à bien par deux enzymes : l'uroporphyrinogène I synthétase et l'uroporphyrinogène III co-synthétase.

L'enzyme uroporphyrinogène III co-synthétase (uroporphyrinogène III synthétase : E.C.4.2.1.75) agit sur l'hydroxyméthylbilane et ferme l'anneau de la porphyrine avec réarrangement de l'anneau D pour former un tétrapyrrole cyclique, l'uroporphyrinogène III [Hindmarsh, 1986]. En l'absence d'uroporphyrinogène III-cosynthase, l'intermédiaire prend une forme cyclique spontanément, sans réarrangement, pour donner l'uroporphyrinogène I.

### **Étape 4 :**

Dans le cytosol, les quatre chaînes latérales d'acide acétique de l'uroporphyrinogène sont décarboxylées en groupes méthyls, cette nouvelle famille de composés est appelée coproporphyrinogène III, qui est transporté à l'intérieur de la mitochondrie, la conversion en coproporphyrinogène est catalysée par l'enzyme cytosolique uroporphyrinogène décarboxylase (E.C.4.1.1.37) [Maines, 1984].

### **Étape 5 :**

Dans l'étape 5, la conversion de coproporphyrinogène III en protoporphyrinogène IX est catalysée par l'enzyme coproporphyrinogène III oxydase mitochondriale (E.C.1.3.3.3). Dans cette réaction deux chaînes latérales de propionate sont transformées en groupes vinyls par une décarboxylation oxydative sur deux pyrroles [Milgrom, 1997].

### **Étape 6 :**

Durant cette étape l'enzyme mitochondrial protoporphyrinogène-oxydase (E.C.1.3.3.4) qui oxyde les groupes méthylènes qui relient les cycles pyrroles en ponts méthènes, permettant ainsi de convertir le protoporphyrinogène IX en protoporphyrine IX par élimination de 6 atomes d'hydrogène.

## Étape 7 :

Enfin, l'étape 7 est l'étape finale de la biosynthèse de l'hème qui a également lieu dans la mitochondrie, elle implique l'insertion d'un atome de fer au sein du tétrapyrrole (la protoporphyrine IX) pour former l'hème. L'insertion du fer est catalysée par l'enzyme mitochondriale la ferrochélatase (hème synthétase : E.C.4.99.1.1).

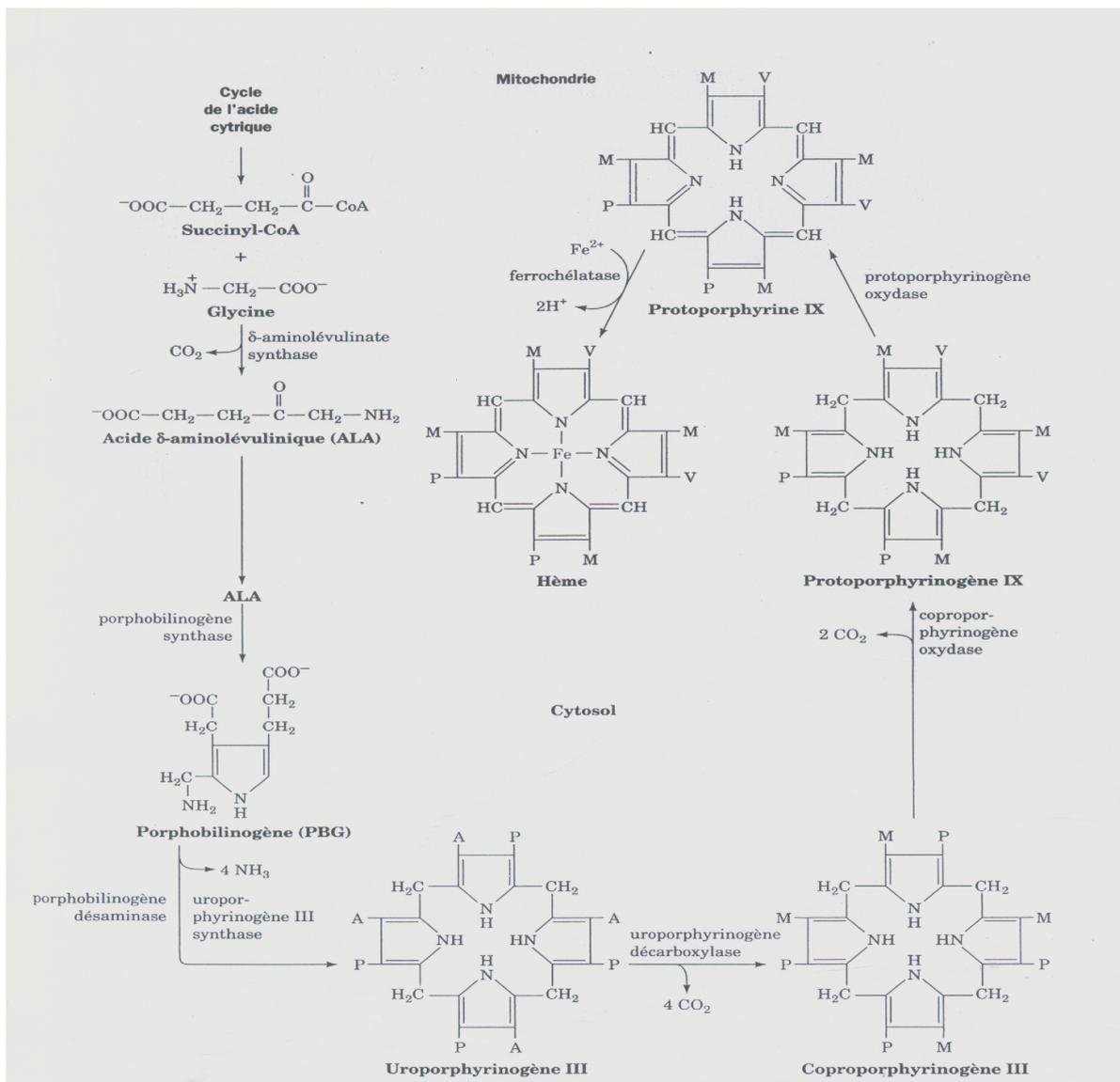
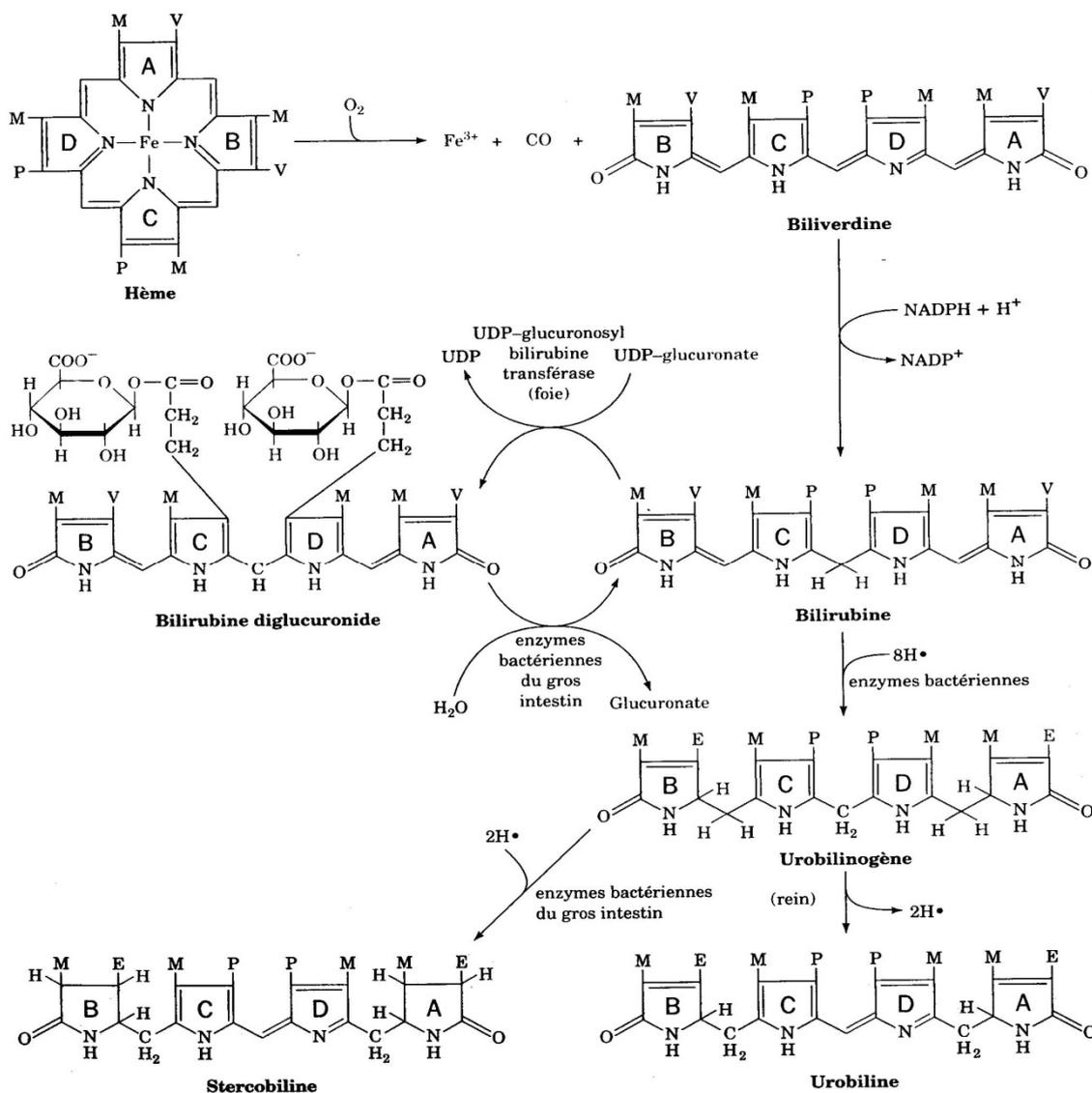


Figure n° 5 :

Étapes de biosynthèse de l'hème [Voet, 2005].

### II.3 DEGRADATION DE L'HEME :

Les globules rouges à la fin de leur vie, sont retirés de la circulation et leurs constituants sont dégradés. Le catabolisme de l'hème débute par un clivage oxydatif catalysé par l'hème oxygénase (Maines, 1984), de la porphyrine entre les cycles A et B pour donner de la biliverdine, qui est un tétrapyrrole linéaire. Le pont méthène central de la biliverdine (entre les cycles C et D) est ensuite réduit pour donner la bilirubine (figure 6)



- Figure n°6 :

La dégradation de l'hème (Garret et Gricham, 2003)

Comme d'autres métabolites liposolubles, la bilirubine est transportée dans le sang, sous forme complexée à la sérumalbumine. Dans le foie sa solubilité aqueuse est augmentée par

l'estérification de ses deux groupes propionates par l'acide glucuronique, formant ainsi le diglucuronide de bilirubine, qui est sécrété dans la bile.

La bilirubine conjuguée est ensuite excrétée dans l'intestin ou elle subit une hydrolyse bactérienne. En effet, des enzymes bactériens hydrolysent les groupes acide glucuronique et après plusieurs étapes transforment la bilirubine en plusieurs produits, dont l'urobilinogène. La majeure partie de ce dernier est transformée par les bactéries en stercobiline de couleur brun-rouge foncé, le principal pigment des fèces. Une partie de l'urobilinogène est réabsorbé et transporté par le sang jusqu'au reins où il est transformé en urobiline jaune et excrété, donnant ainsi sa couleur caractéristique à l'urine [Brown et *al.*, 1990].

Chez l'homme, 80% de la biliverdine excrétée dans la bile est originaire de l'hème de l'hémoglobine et les 20% restants des hémoprotéines, comme les cytochromes, la catalase, la peroxydase. Parmi elles, la biliverdine du cytochrome P<sub>450</sub> forme la majeure partie ; 70% de l'hème formé dans le foie est nécessaire pour la production de ces cytochromes P<sub>450</sub> [Pimston, 1971, Marver, 1972]. Le foie est responsable de la destruction des érythrocytes sénescents assure la dégradation de la plus grande partie de l'hème. Néanmoins, le foie joue également un rôle important dans cette dégradation.

#### **II.4 Régulation de la biosynthèse de l'hème :**

Les principaux sites de synthèse de l'hème sont les cellules érythropoïétiques, qui synthétisent 85% des groupes hèmes et les cellules du foie qui synthétisent pratiquement le reste des groupes hèmes.

L'hème joue un rôle important dans le foie, car il constitue le groupe prosthétique du cytochrome P<sub>450</sub>, enzyme oxydatif impliqué dans les processus de détoxication.

La régulation de la biosynthèse de l'hème dans le foie et les cellules érythropoïétiques, est différente. Dans le foie, la régulation s'appuie sur le contrôle de l'ALA synthétase, enzyme qui catalyse la première réaction d'engagement de la voie. L'hème contrôle l'activité de cet enzyme selon trois mécanismes :

- § Rétroinhibition,
- § Inhibition du transport de l'ALA synthétase depuis son site de biosynthèse cytosolique vers son site d'action : la mitochondrie,
- § Répression de la synthèse de l'ALA-synthétase.

Au contraire, dans les érythrocytes, l'hème a un effet stimulateur de la synthèse protéique (il s'agit principalement de la globine) dans les érythrocytes non matures (réticulocytes) ; de plus il induit ces cellules à synthétiser les enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème.

La réaction limitante de la biosynthèse de l'hème dans les cellules érythropoïétiques n'est pas la réaction de l'ALA synthétase. En effet, plusieurs expériences impliquent la ferrochélatase, enzyme qui catalyse l'insertion du fer et la porphobilinogène désaminase dans le contrôle de la biosynthèse de l'hème.

## **LA •-AMINOLEVULINATE DESHYDRATASE (ALAD) :**

### **III.1 Définition de l'enzyme :**

La •-Aminolévulinate Déshydratase (EC. 4.2.1.24) catalyse la condensation de deux molécules d'acide •-aminolévulinique (ALA) en un monopyrrole le porphobilinogène (PBG, voir figure ) qui est le précurseur biosynthétique des tétrapyrrolles. Le poids moléculaire de l'enzyme est de 280 000 daltons [S.Sassa, 1982], cet enzyme est constitué de huit sous unités de 35 000 daltons chacune [Shemin ,1976]. l'ALAD contient des groupements sulfhydriles et du  $Zn^{2+}$ .

Le mécanisme de réaction de l'ALAD a été étudié [Nandi, et Shemin, 1968]. Ce mécanisme implique la formation d'une base de schiff entre la fonction cétone de l'une des molécules de substrat et un groupe • aminé d'un résidu lysine de l'enzyme. Puis la formation d'une deuxième base de schiff entre le complexe ALA-enzyme et la deuxième molécule d'ALA [Sassa, 1982].

### **III.2 Influence des groupes sulfhydriles :**

L'ALAD purifiée nécessite pour son activité la présence de composés thiol [Anderson, et Desnick, 1979, Barnard et *al.*,1972, Cheh, et Neiland, 1973, Tsukamoto et *al.*,1980]. Parmi ces composés thiols, il ya le •-mercaptoethanol, la cystéine, le glutathion réduit ou le dithiothreitol

(DTT)). En effet, la mesure de l'activité de l'ALAD a montré une augmentation lorsque l'expérience est conduite en présence de DTT voir tableau n° 1 [Sassa, 1982].

Rat liver	Animals n	ALA dehydratase <sup>1</sup> U/g liver	
		-DTT	+DTT
Adult males	12	1.94 ± 0.11	2.22 ± 0.12

Tableau n° 1 : Effet de DTT sur l'activité de l'ALAD [Sassa, 1982].

D'ailleurs l'activité de l'enzyme diminue rapidement, lorsque les groupes sulfhydriles de l'enzyme sont inactivés [Bevan, 1980, Tsukamoto et *al.*, 1980].

Ces observations s'expliquent par la présence au niveau de la molécule ALAD de nombreuses fonctions SH, dont certaines interviendraient au niveau du site actif [Barnard et *al.*, 1977].

### III.3 Influence des ions Zinc ( $Zn^{2+}$ ) :

L'acide  $\alpha$ -aminolévulinique déshydratase (ALAD) peut être considérée comme un métalloenzyme de Zinc, étant donné qu'elle remplit une série de critères communs des métalloenzymes. Ces enzymes montrent une relation entre leur teneur en métal et leur activité [Bevan et *al.*, 1980]. En effet, un métalloenzyme doit être actif avec son métal spécifique et son activité doit corrélérer avec la teneur de son métal. L'activité de l'ALAD est directement corrélée avec sa teneur en Zinc [Bevan et *al.*, 1980].

Divers données ont été trouvées concernant le nombre d'atome de zinc requis pour une activité maximale de l'ALAD. En 1976, Shemin propose un nombre de 4 à 6 atomes de zinc. Tsukamoto et *al* (1980) rapportent que 8 atomes de zinc par enzyme octamérique, sont nécessaires pour une activité maximale. En effet, l'ALAD lie un maximum de 8 zinc, mais peut être active avec la moitié du nombre maximal.

Cette importance du zinc au niveau de l'ALAD, relève de son action protectrice qui empêcherait l'auto-oxydation des groupements thiols du site actif [Goring, 1993].

La nature du rôle joué par le zinc au niveau de l'ALAD pourrait être catalytique ou structurale. En effet, dans le cas où le métal au niveau de l'ALAD aurait une fonction catalytique, il devrait donc interagir directement ou indirectement avec les molécules de substrat. Si au contraire, le métal possède une fonction structurale, il devrait alors stabiliser la conformation de la protéine enzymatique [Sommer, et Beyersmann, 1984].

Cependant, des résultats cinétiques ont montré une constante de Michaelis fortement influencée par la suppression du zinc, son augmentation étant de l'ordre de 60 fois [Sommer, et Beyersmann, 1984], figure 7.

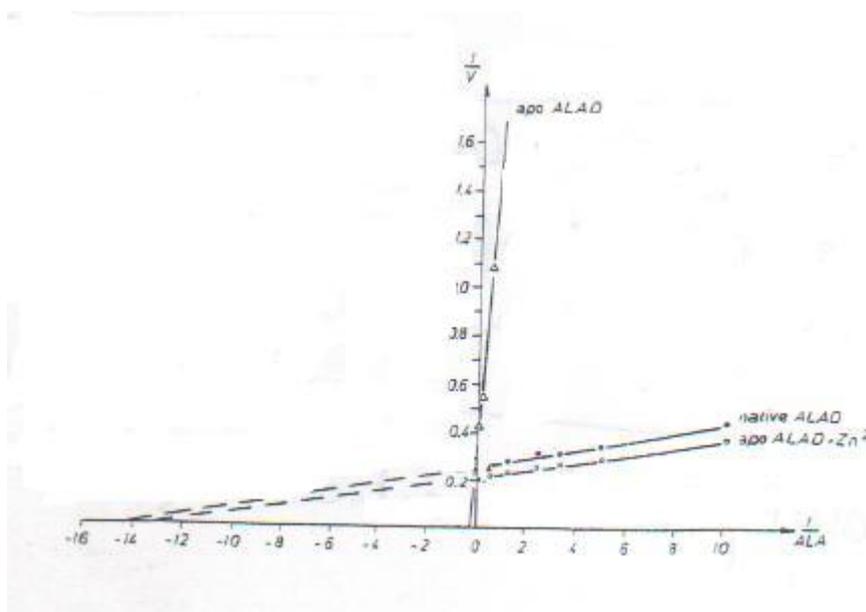


Figure n° 7 :

Effet du zinc sur les paramètres cinétiques de l'ALAD (la représentation de Lineweaver-Burk de l'ALAD native, apo-ALAD et apo-ALAD avec supplémentation de Zn<sup>2+</sup>).

[Sommer, et Beyersmann, 1984]

L'apoenzyme est réactivé par l'addition du ZnCl<sub>2</sub>, cette réactivation est complète permettant à l'enzyme de retrouver son activité initiale. Il est clair que le métal au niveau de l'ALAD affecte les interactions entre l'enzyme et le substrat [Sommer, et Beyersmann, 1984].

Plusieurs travaux plaident pour un rôle structural du Zn<sup>2+</sup> au niveau de l'ALAD [Sommer, et Beyersmann, 1984, Dietrich et al., 1981]. En effet, le métal augmente l'activité de l'ALAD en

stabilisant la structure de la protéine enzymatique par l'augmentation des interactions entre les sous unités [Del , 1978], et la protection des groupes sulfhydriles de l'oxydation [Tsukamoto et *al.*,1979]. Ainsi l'addition du  $Zn^{2+}$  en excès et/ou d'un agent réducteur, comme le dithiothréitol (DTT), restaure complètement l'activité enzymatique [Sassa et *al.*, 1975, Satija, et Vil, 1995, Munoz et *al.*, 1993].

### III.4 Effet de la température :

L'augmentation de la température augmente l'activité de l'ALAD. Cette dernière est remarquablement stable à haute température. En effet, le traitement de l'enzyme à une température de 68°C pendant 10 min, ne produit aucune perte importante de l'activité [Cheh, et Neilands, 1973]. Figure 8 [Sassa, 1982].

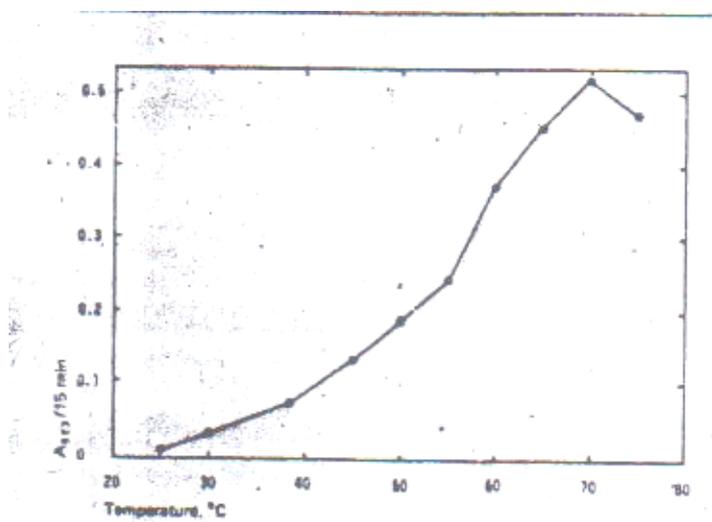


Figure n° 8 :

Effet de la température sur l'activité de l'ALAD [Sassa, 1982].

### III.5 Effet du pH :

L'activité maximale de l'ALAD est observée à un pH compris entre 6,2 et 6,7. Le pH optimum de l'ALAD de foie de rat se situe à 6,2-6,4 (figure n° 9 (Sassa, 1982)). L'ALAD des érythrocytes humains a un pH optimum de 6,3 [Anderson, et Desnick, 1979, Granick et *al.*,1973]. Quant à l'enzyme du foie de bovin son pH optimum est de 6,6 [Gibson , et *al.*,1973].

Par contre, l'ALAD du *Rhodopseudomonas spheroides* a un pH optimum de 8,5 (Shemin, 1970).

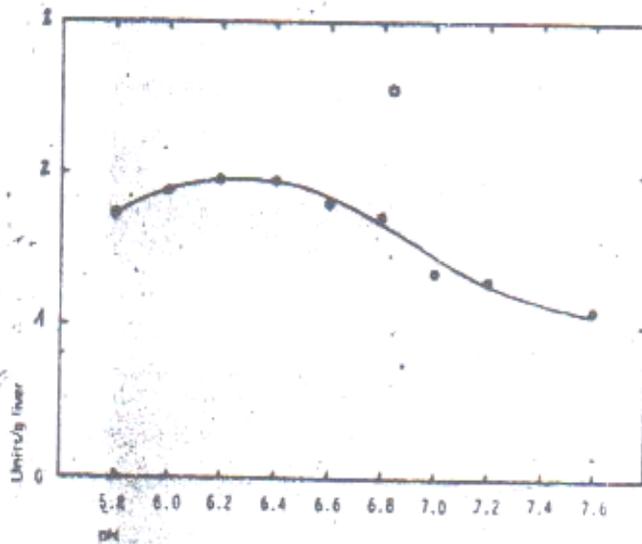


Figure n° 9 :

Effet du pH sur l'activité de l'ALAD [Sassa, 1982].

### III.6 Les activateurs et les inhibiteurs de l'ALAD :

Les traitements qui chélatent le  $Zn^{2+}$  de l'enzyme ou qui inactivent les groupes sulfhydriles inhibent l'activité de l'ALAD [Bevan, 1980, Tsukamoto et *al.*, 1980].

Parmi les réactifs complexants le  $Zn^{2+}$ , il ya l'EDTA, les tampons ayant une activité chélatante ou encore les métaux lourds comme le  $Pb^{2+}$  ou  $Hg^{2+}$ .

Les réactifs inactivant les groupes sulfhydriles, tel que : le chloromercuribenzoate, iodoacetamide, N-ethylmaleimide, iodobenzoate,  $Pb^{2+}$  et le  $Hg^{2+}$ ; ont été désignés comme inhibiteurs de l'activité enzyme [Wilson et *al.*, 1972].

Les activateurs sont des molécules capables de restaurer l'activité de l'enzyme, parmi ces activateurs on trouve : le DTT, le glutathion réduit, le  $\bullet$ -mercaptoéthanol, la cystéine.

Le zinc est connu pour réduire le besoin en composés sulfhydriles pour une activité enzymatique complète (Tsukamoto et *al.*, 1975, Tsukamoto et *al.*, 1980).

## IV. LE PLOMB

### IV.1 Définition du plomb :

Le plomb fait partie des éléments les plus abondants dans la nature et des plus importants du point de vue industriel. Sa concentration dans la croûte terrestre est de l'ordre de 8 à 20 ppm. Le plomb est présent dans divers minerais, les plus abondants et importants d'entre sont la galène (PbS) qui représente la première source de production de plomb; la cérusite (PbCO<sub>3</sub>) et l'anglésite (PbSO<sub>4</sub>).

Le plomb métal présente les caractéristiques suivantes:

Symbole	N°atomique	Poids-atomique	Densité	Point de fusion	Point d'ébullition
Pb	82	207,2	11,34	327,43°C	1740°C

Tableau n° 2 :

Les caractéristiques du plomb [Garnier, 2005].

Le plomb est un métal gris bleuâtre, possédant certaines propriétés caractéristiques qui font que ses applications dans le domaine économique sont très diversifiées. Ces propriétés sont essentiellement l'inertie chimique devant les acides et les agents habituels de corrosion (résistance à la corrosion), malléabilité, imperméabilité, une ductilité élevée...

Les principales propriétés physico-chimiques du plomb et de quelques uns de ses dérivés inorganiques sont résumées dans le tableau 3.

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 (cérussite)	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'ammoniaque
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

[Garnier, 2005].

## IV.2 Caractéristiques du Plomb :

La mobilité du plomb dans le sol est très faible, il a ainsi tendance à s'accumuler dans les surfaces et plus précisément dans les surfaces riches en matière organique. Cela s'explique par la grande affinité de la matière organique vis à vis du plomb [Adriano, 1986].

La formation de sulfure de plomb, forme insoluble, explique également l'accumulation du plomb en surface des sols. L'affinité du plomb pour l'argile est également importante [Adriano, 1986]. Les facteurs affectant la mobilité et la biodisponibilité du plomb dans les sols sont donc le pH, la texture du sol (surtout la teneur en argile) et la teneur en matière organique [Adriano, 1986].

Le plomb par le processus d'entraînement des particules du sol par des vers de terres ou d'autres organismes, ou la translocation dans les racines des plantes pourrait également expliquer la migration du plomb dans les couches profondes du sol [Adriano, 1986].

### **IV.3 Utilisation :**

Généralement, le plomb est utilisé dans l'imprimerie et dans la métallurgie (fonderie), le plomb est également présent dans de nombreux secteurs d'activités, à savoir :

- La fabrication et la réparation des accumulateurs au plomb.
- La fabrication et l'application des émaux et frites au plomb (poterie, faïencerie).
- La fabrication et l'utilisation de pigments au plomb pour certaines peintures.
- Verres au plomb (cristal).
- L'ébarbage et le polissage de tous les objets en plomb ou en alliage de plomb.

Même si dans certains secteurs, l'utilisation du plomb et de ses composés tend à disparaître, de nouvelles applications semblent se développer, tel que les pigments et stabilisants de certaines matières plastiques [Kirk, 1995, Budavari et *al.*, 1996, IARC, 1980].

### **IV.4 Bio-accumulation :**

La manipulation du plomb et de ses composés requiert une attention particulière, ces substances étant des toxiques ayant des effets cumulatifs; en d'autres termes, une exposition au plomb entraîne une "charge de plomb". La charge de plomb est la quantité de plomb provenant de l'environnement (air, eau, sol); elle est absorbée principalement par la nourriture. Les conditions de travail peuvent également augmenter la charge totale de plomb.

Les plantes peuvent assimiler des concentrations importantes de plomb des sols, pouvant influencer négativement la croissance de ces dernières. A travers l'assimilation des plantes, le plomb entre dans les chaînes alimentaires.

Le plomb est absorbé par les racines et est rapidement immobilisé dans les vacuoles des cellules racinaires ou retenu par les parois des cellules de l'endoderme. Son accumulation depuis le sol est assez limitée [Alloway, 1995]. Le phénomène de translocation vers les parties aériennes des plantes est faible [Kabata-Pendias, et Pendias, 1992].

La quantité de matière organique présente dans le sol et le pH du sol ont une certaine influence sur l'absorption du plomb par les plantes. Il a été démontré que l'addition de matière

organique au sol diminue la disponibilité du plomb pour les plantes, la décomposition éventuelle des composés organiques peut entraîner le relargage du plomb dans le sol et donc favoriser l'accumulation du plomb dans les racines.

En plus de l'impact qu'a la matière organique, il a été démontré que la modification du pH du sol diminue la quantité de plomb absorbée par les plantes [Adriano, 1986].

La voie aérienne est également une voie d'accumulation du plomb par les plantes. Mais les avis concernant l'absorption par pénétration foliaire divergent dans la littérature. Cependant, des études auraient montré qu'une grande partie du plomb déposé par voie atmosphérique sur les plantes peut être éliminé par lavage puisqu'il a peu pénétré dans la plante, (à cause d'une forte rétention due à la présence de la cuticule qui fonctionne comme une barrière efficace) [Juste et *al.*, 1995 , Kabata-Pendias et Pendias, 1992].

## **IV.5 Métabolisme du plomb :**

### ***IV.5.1 Absorption :***

Le plomb inorganique est essentiellement absorbé par le tube digestif, l'absorption par la voie respiratoire est beaucoup moins importante.

L'absorption de plomb est en fait variable avec l'alimentation [Winship, 1989]. Elle augmente au cours du jeûne, des régimes pauvres en protéines ou riches en graisse [Taylor, 1986]. Une alimentation pauvre en calcium ou en phosphate [Mahaffey et *al.*, 1973, Queterman, et Morrison, 1975] élève l'absorption du toxique. A l'inverse les régimes enrichis en ces minéraux diminuent son absorption [Queterman, et Morrison, 1975]. La formation de phosphate de plomb insoluble pourrait expliquer ce phénomène.

L'administration de la vitamine D stimule l'absorption du plomb, suggérant un mécanisme compétitif entre calcium et plomb [Smith et *al.*, 1989], éventuellement par l'intervention de la calcium binding protéine dans le transport intestinal du toxique [Mykhanem et *al.*, 1984].

Le fer intervient également dans l'absorption du plomb. Ainsi, la carence martiale favorise l'absorption du toxique chez le rat [Ragan, 1977], probablement par un mécanisme compétitif sur la liaison de ces deux métaux à une protéine de transport spécifique (Barton *et al.*, 1978).

Des études expérimentales ont confirmé l'influence de l'âge sur l'absorption du plomb par le tractus gastro-intestinal. Cette influence serait due à la perte au cours du temps de la capacité de l'intestin à ingérer des particules par pinocytose [US EPA, 1986]. En effet, le taux d'absorption est d'environ 83% pour un rat de 19 jours et de 16% pour un rat de 89 jours. De même il passe de 38% chez les jeune singes à 26% chez les singes adultes [Forbes, et Reina, 1972 ; Pounds *et al.*, 1978].

#### ***IV.5.2 Distribution :***

La distribution se fait selon trois compartiments :

Le premier compartiment représenté par le pool sanguin, dans ce cas la demi-vie est de 35 jours. Le plomb sanguin se retrouve soit sous forme liée, soit sous forme ionisée libre. Le plomb lié, se fixe aux globules rouges (90%) et aux protéines plasmatiques (7%). Quant au plomb à l'état libre, cette fraction représente (3%) du plomb sanguin total et qui est à l'origine des échanges entre différents compartiments de l'organisme.

Le deuxième compartiment comprend les tissus mous et la demi-vie est de 40 jours.

Le troisième compartiment est représenté par le tissu osseux. Le plomb lié à l'os a une demi-vie très longue pouvant aller jusqu'à 20 ans. Le stockage de la plus grande partie du plomb se fait au niveau de l'os, rendant compte du caractère cumulatif de ce toxique.

En effet, en 1997 Mc Neill *et al.*, réalisent une études chez des singes d'environ 30 ans et qui n'avaient plus été exposés au plomb depuis une dizaine d'année, confirmant le relargage du plomb avec une demi-vie osseuse de l'ordre de 3 ans.

De plus, selon Franklin et *al* (1997), 7 à 39% du plomb transmis au fœtus provient du squelette de la mère. Des travaux expérimentaux chez le singe, ont permis de confirmer ce type de transmission.

#### ***IV.5.3 Excrétion :***

La voie d'excrétion principale est le rein [Kehoe, 1961, Rabinowitz et *al.*, 1978]. La quantité de plomb filtrée reste faible, car la majorité du plomb sanguin (95%) se fixe aux globules rouges. La quantité de plomb contenue dans les fèces reflète le plomb non absorbé [Rabinowitz et *al.*, 1978]. Les pertes par les phanères ou les sécrétions sont négligeables (moins de 10%)

### **IV.6 Sources d'exposition :**

#### **IV.6.1 Sources naturelles :**

Le plomb est assez abondant dans la croûte terrestre. Les principaux minerais sont la galène (sulfure), la cérusite (carbonate) et l'anglésite (sulfate). Dans le minerai le plomb est souvent associé à l'argent ou au zinc. L'antimoine, l'arsenic, le bismuth et le cuivre sont d'autres éléments fréquemment présents dans les minerais de plomb. Les principales sources de ces minerais sont les émissions volcaniques.

#### **IV.6.2 Sources anthropogéniques :**

La consommation mondiale de plomb n'a pas cessé d'augmenter depuis le moyen Age. Depuis deux décennies, elle tend à se stabiliser dans les pays développés, mais elle augmente rapidement dans les pays en voie de développement [ATSDR, 1999, IPCS, 1995].

##### ***IV.6.2.1 Extraction et métallurgie du plomb :***

La production minière mondiale annuelle de plomb est comprise entre 3 et 3,5 millions de tonnes. Les principaux pays producteurs sont les Etats-Unis le Canada, l'Australie, le Pérou, la Russie et le Mexique [IPCS, 1995].

Les activités d'extraction et d'affinage du plomb sont souvent source de contamination des travailleurs impliqués et de l'environnement. Les pollutions induites sont durables et donc responsables d'intoxications d'animaux et d'êtres humains et cela longtemps après que l'activité industrielle a disparu.

#### ***IV.6.2.2 Utilisation du plomb :***

La principale application industrielle du plomb est la fabrication de batteries d'accumulateurs [Goyer, 2001]. Le plomb est utilisé actuellement pour la fabrication des tuyaux d'évacuation (et autrefois d'adduction) d'eau, d'élément de couverture des toits, de terrasses, de balcons, pour l'isolation contre le bruit et les vibrations, la protection de câbles, de lignes téléphoniques. 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 sont employés pour la production de peinture, d'encre, de matières plastiques,...le plomb est également utilisé en verrerie, notamment pour la production de cristal. 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 [ATSDR,1999, Goyer, 2001, IPCS,1995].

#### **IV.6.3 Expositions professionnelles :**

Les principales activités entraînant des expositions professionnelles au plomb, sont la métallurgie du plomb, la fabrication de batterie d'accumulateurs, le décapage thermique ou mécanique de vieille peinture, la production de cristal, l'étamage de radiateurs automobiles [Garnier, 2000, Testued, 1998].

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 digestive.

#### **IV.6.4 Autres sources d'expositions :**

##### ***IV.6.4.1 Air :***

Les concentrations maximales de plomb dans l'air se trouvent dans les centres démographiques denses. Plus la ville est grande, plus la concentration de plomb dans l'air est élevée. Quand on s'éloigne du centre d'une agglomération, la concentration diminue progressivement [OMS, 1978]. La concentration atmosphérique de plomb la plus faible connue est de 0,076 ng/m<sup>3</sup>, elle a été mesurée au pôle sud [IPCS ,1995].

Des intoxications se sont produites autour des usines de récupération de métaux, d'affinage de plomb, de fabrication d'accumulateurs, les rejets ayant contaminé les sols, la végétation et les animaux [Haguenoer, et Furon, 1982]. Le taux de plomb dans l'air est assez élevé à proximité des usines d'incinération des ordures ménagères [Stern et *al.*, 1989].

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 Etats-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 1<sup>er</sup> janvier 2000 [Garnier, 2005].

Les autres sources d'émission atmosphérique de plomb sont les industries utilisatrices (en particulier les fonderies), les incinérateurs d'ordures et les volcans. Dans certains pays (Australie, Etats-Unis) la large utilisation de pigments dérivés du plomb pour la peinture extérieure des bâtiments, il n'ya pas très longtemps, peut être à l'origine de pollutions notables [ATSDR, 1999, IPCS ,1995].

##### ***IV.6.4.2 Eau :***

La concentration de plomb dans les eaux naturelles souterraines et de surface est généralement faible. 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,...), ce qui a été à l'origine de nombreux cas d'intoxication (Thiart-Delon H et coll, 1998). Des intoxications d'origine hydrique ont été observées dans les régions granitiques où l'eau peu minéralisée et légèrement acide, est capable de dissoudre des quantités importantes de plomb [Haguenoer, et Furon, 1982].

Dans l'union Européenne, la valeur limite pour la concentration du plomb dans l'eau destinée à la consommation est de 25 • g/L. elle sera réduite à 10 • g/L en 2013 [Garnier, 2005].

#### ***IV.6.4.3 Les 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 [Garnier,2000, Jouglard et *al.*, 1996].

#### ***IV.6.4.4 Sol et poussières :***

La poussière est une importante source d'exposition au plomb. Sa teneur en plomb dépend de l'activité industrielle actuelle ou passée du voisinage [Expertise collective INSERM ,1999]. Elle est modérément influencée par la circulation automobile de proximité, en effet, elle décroît rapidement à distance des routes.

Elle est dépendante de la nature de l'habitat : toutes les habitations anciennes contiennent des peintures riches en dérivés inorganiques solubles du métal qui ont dans le temps été très largement utilisés. Ainsi lorsque le logement est mal entretenu la peinture s'écaille et le plomb devient accessible. De ce fait, les réhabilitations mal conduites (grattage, ponçage, décapage thermique des peintures...) sont très dangereuses.

### **IV.7 Toxicité cellulaire du plomb :**

Le plomb exerce sa toxicité selon deux grands mécanismes :

Une toxicité due à sa grande affinité pour les groupements thiols et une compétition avec le calcium ionisé. D'autres mécanismes peuvent être également évoqués.

#### **IV.7.1 Effet du plomb sur le système hématologique :**

##### **III. 7.1.1 Inhibition de la synthèse de l'hème :**

Une des cibles de la toxicité du plomb est le système hématologique. Les effets sur ce système sont essentiellement : l'inhibition de la synthèse de l'hème et le changement de la morphologie et de la durée de vie des globules rouges. L'enzyme le plus sensible aux effets toxiques du plomb est probablement l'acide  $\delta$ -aminolévulinique déshydratase (ALAD). A de faibles concentrations, le plomb inhibe cet enzyme cytosolique [Bottomley, et Muller-Eberhard, 1988], en effet, en prenant la place du  $Zn^{2+}$ , le plomb permettrait l'oxydation des groupements thiols au niveau du site actif, empêchant ainsi, la condensation des deux molécules ALA [Goering, 1993]. Le plomb diminue également l'activité de la ferrochélatase qui intervient à la dernière étape de la voie de biosynthèse de l'hème. Cette inhibition de la synthèse de l'hème stimule ALA synthétase premier enzyme de la voie de biosynthèse de l'hème, vu que ce dernier n'exerce plus son effet régulateur au niveau de l'ALA synthétase, d'où une production accrue de l'acide  $\delta$ -aminolévulinique [Alleman et *al.*, 1986].

En possédant des propriétés thioloprives vis-à-vis d'enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème, due probablement à son affinité pour ces groupes sulfhydriles [Bottomley, et Muller-Eberhard, 1988], le plomb devient un important inhibiteur de cette voie.

Ainsi, la  $\delta$ -aminolévulinate déshydratase est l'enzyme le plus sensible au plomb [Gillion et *al.*, 1975], vient ensuite l'hème synthétase ou ferrochélatase [Balloh et *al.*, 1982] qui contrôle la dernière étape de la synthèse de l'hème au cours de laquelle quatre molécules de protoporphyrine sont associées à un atome de fer. D'autres enzymes peuvent être inhibés mais à un degré moindre tel que la coproporphyrinogène oxydase, la PBG désaminase [Bottomley, et Muller-Eberhard, 1988], l'uroporphyrinogène décarboxylase [Botta et *al.*, 1976], la coproporphyrinogène-décarboxylase [ATSDR, 1999, IPCS,1995].

En résumé le plomb agit essentiellement en inhibant :

L'acide  $\delta$ -aminolévulinique déshydratase ( $\delta$ -ALAD), conduisant à une élévation de l'acide  $\delta$ -aminolévulinique dans le plasma et l'urine.

L'hème synthétase (ou ferrochélatase), avec augmentation de la concentration de protoporphyrine dans les hématies et apparition, également au niveau érythrocytaire, de protoporphyrine-zinc (ppz) ; en effet, de fait de l'inhibition de l'hème synthétase, le fer ne peut plus

s'incorporer dans la protoporphyrine et il cède sa place au zinc dont le globule rouge est riche ; la recherche de cette anomalie est un élément de diagnostic du saturnisme.

Balloh et al., 1982, considèrent que le mécanisme de cette diminution d'activité de l'enzyme consiste dans le blocage des groupements sulfhydriles présents dans la molécule. On observe alors une diminution de l'incorporation du fer dans l'hème, ce qui conduit à une augmentation en protoporphyrine IX des érythrocytes [Kisser, 1977]. De plus, la compétition dans l'absorption intestinale du plomb et du fer entraîne une diminution de la disponibilité de ce dernier, d'où aggravation de l'inhibition de la synthèse de l'hème. Les protoporphyrines-zinc s'accumulent plus que les protoporphyrines libres, indiquant que l'inhibition de l'hème synthétase est liée à un défaut de disponibilité du fer plus qu'à un effet toxique direct du plomb [Bottomley, et Muller-Eberhard, 1988]

Hormos et al.(1979), Michaux et al. (1971) et Wiibowo et al (1977) ; émettent une hypothèse pour expliquer les effets du plomb sur cette étape de la biosynthèse de l'hème. Effectuant une comparaison entre intoxication au plomb et anémie par carence en fer, ils constatent que dans les deux cas, la protoporphyrine qui s'accumule dans les globules rouges est essentiellement la protoporphyrine-zinc. Ils en concluent que le mécanisme peut être le même lors de l'intoxication au plomb, non une inhibition de l'activité de l'hème synthétase, mais une interférence dans le transport intracellulaire du fer.

Helsey et Wimbish, (1981) estiment que les deux mécanismes que sont l'inhibition de l'hème synthétase et l'atteinte du transport de fer dans la cellule peuvent se produire simultanément, donnant ainsi des effets qui s'additionnent.

#### ***V. 7.1.2 Hématies à granulation basophiles :***

Les hématies à granulation basophile ou hématie ponctuée sont des hématies immatures, qui contiennent des résidus d'acide ribonucléique (ARNr). Ceux-ci prennent les colorants basiques, ce qui confère un aspect ponctué aux hématies sur les frottis.

La persistance d'ARN ribosomal résulte de l'inhibition de la pyrimidine-5'-nucléosidase, enzyme qui catalyse la dégradation de cet acide nucléique. Les hématies à granulations basophiles constituent un indicateur biologique de l'exposition au plomb [Aub et al., 1926].

#### IV.7.2 Interaction calcium-plomb :

La fixation d'une hormone à son récepteur membranaire, ou, l'arrivée de l'influx dans la terminaison nerveuse, met en jeu une cascade d'évènements faisant intervenir des seconds messagers, dont l'impact est un ensemble de protéines régulatrices  $\text{Ca}^{++}$ -dépendantes, telle : la calmoduline et la protéine kinase C.

La transduction du signal entraîne, à partir du phosphoinositoldiphosphate, la formation d'inositol-triphosphate et de diacylglycérol (figure n°10). L'inositol-triphosphate augmente la concentration de  $\text{Ca}^{++}$  par libération de celui-ci du réticulum endoplasmique. L'augmentation du calcium intracellulaire active la calmoduline. Le diacylglycérol, en présence de calcium, active la protéine kinase C.

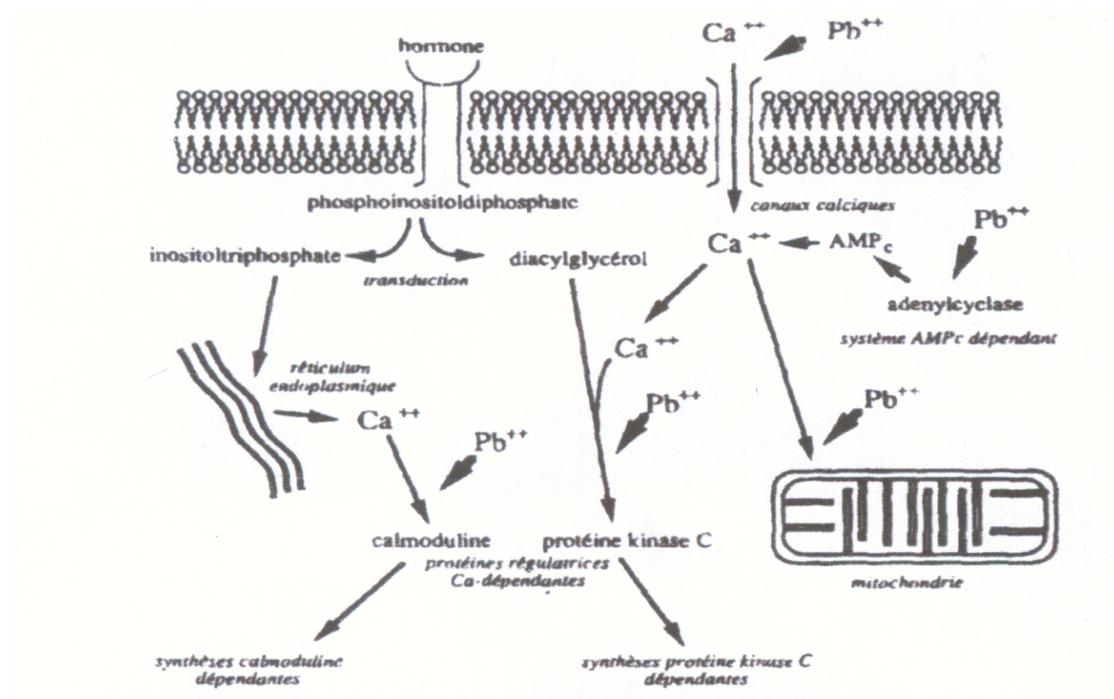


Figure n° 10 :

Interactions cellulaires entre le plomb et le calcium ionisé dans son rôle de second messenger (Kaminsky et al, 1993).

La calmoduline et protéine kinase C activent les protéines phosphorylatrices et les systèmes enzymatiques. Les systèmes calmoduline-dépendant, se sont particulièrement le relargage des neurotransmetteurs dans les terminaisons nerveuses, les phénomènes d'endocytoses ou d'exocytose, la contraction musculaire etc,....les réponses médiées par la protéine kinase C sont, l'ouverture des canaux calciques dans la terminaison nerveuse, l'initiation de la division, de la prolifération et de la différenciation cellulaire, etc.....

Dans ce système de régulation, le plomb peut donc se substituer au  $\text{Ca}^{++}$  en entrant en compétition. Ainsi, dans la terminaison nerveuse, l'entrée du  $\text{Ca}^{++}$  dans la cellule est inhibée par le plomb par un mécanisme de compétition [Kober, et Cooper, 1974], bloquant ainsi, tous les mécanismes  $\text{Ca}^{++}$ -dépendants.

L'interaction  $\text{Pb}^{++}/\text{Ca}^{++}$  est donc marquée par la substitution du  $\text{Ca}^{++}$  par le plomb sur les protéines régulatrices  $\text{Ca}^{++}$ -dépendant. Sachant que la calmoduline et la protéine kinase C ont une grande affinité pour le plomb [Simon, 1986, Stoclet et *al.*, 1987, Markovac, et Goldstein, 1988].

#### **IV.7.3 Inhibition des pompes $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase membranaires :**

La  $(\text{Na}^+ - \text{K}^+)$  ATPase est une protéine transmembranaire, constituée de deux types de sous-unités, une sous-unité alpha non glycosylée de 110 kDa et une sous unité de type • glycoprotéique de 55kDa.

Cette protéine permet aux cellules d'expulser les ions sodium et d'accumuler les ions potassium, maintenant ainsi des concentrations cytosoliques des ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  à 10mM et 100mM respectivement.

La  $(\text{Na}^+ - \text{K}^+)$  ATPase est donc un antiport électrogénique, en effet, trois charges positives ( $\text{Na}^+$ ) sortent de la cellule pour deux charges positives qui entrent ( $\text{K}^+$ ). Cette sortie des ions  $\text{Na}^+$  permet aux cellules de contrôler osmotiquement leur contenu en eau ; sans ces pompes  $(\text{Na}^+ - \text{K}^+)$  les cellules gonfleraient et éclateraient. Le plomb inhibe les pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase [Winder, 1982], ce qui expliquerait l'hémolyse constatée lors de l'anémie saturnine. Cette hémolyse serait donc due à une inhibition de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase d'une part et une peroxydation des lipides de la membrane d'autre part.

#### **IV.8 Activité pro-oxydante du plomb :**

##### ***IV.8.1 Qu'est ce qu'un radical libre ?***

Un radical libre est une espèce chimique qui possède un ou plusieurs électrons non appariés, ce qui lui confère une grande réactivité. En effet, ce radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable : il va donc se réduire en oxydant un autre composé [Halliwell, 1996].

La réactivité chimique des radicaux libres de l'oxygène est variable selon la molécule considérée, mais se sont pour la plupart de puissants oxydants. Les principaux radicaux libres entrant dans les processus physiopathologiques sont les radicaux superoxydes et hydroxyles ( $O_2^{\cdot-}$  ;  $OH^{\cdot}$ ), mais d'autres dérivés de l'oxygène jouent également un rôle important dans le stress oxydant, en particulier le peroxyde d'hydrogène et le peroxynitrite ( $H_2O_2$  ;  $ONOO^-$ ).

Ainsi, les radicaux libres réagissent avec les tissus voisins causant des dommages oxydatifs, lésant les acides nucléiques, les lipides, les protéines.

Les radicaux libres peuvent être d'origine exogène : produits des radiations, polluants de l'air, solvant organiques, pesticides, etc... [Haliwel, et Gutteridge, 1989]. Lorsqu'ils sont d'origine endogène, ils sont produits en majorité, au niveau des chaînes respiratoires mitochondriales. En effet, la majorité de l'oxygène moléculaire parvenant à l'intérieur de la mitochondrie est réduit au cours du transport des électrons dont le bilan énergétique permet la phosphorylation de l'ADP en ATP.

Ainsi, environ 98% de l'oxygène parcourt cette voie du début jusqu'à la fin, mais 2 à 5% s'en échappe et apparaît sous forme d'espèces chimiques réactives. La chaîne mitochondriale de transport des électrons devient donc une source continue de RLDO [Machlin, et Hendich, 1987].

#### ***IV.8.2 Toxicité des ROS :***

Les ROS entraînent des modifications définitives d'un grand nombre de molécules. Une fois modifiées, ces molécules perdent leur activité initiale, ce qui retentit sur la physiologie cellulaire.

La peroxydation des phospholipides membranaires par exemple, modifie profondément les caractères physicochimiques des membranes, ce qui retentit sur le bon fonctionnement de toutes les activités membranaires.

Une modification de l'ADN est de nature à induire des mutations. Enfin, une atteinte des protéines peut altérer leur activité.

### ***IV.8.3 Lipoperoxydation :***

La lipoperoxydation (LIPOX) est l'ensemble des réactions entre un radical libre et un acide gras polyinsaturé (AGPI). C'est un phénomène qui siège dans une grande variété de tissus [Pré, 1991].

La LIPOX a pour conséquence une diminution de la fluidité membranaire, une augmentation de la perméabilité aux substances qui ne doivent normalement pas la traverser et une inactivation des enzymes membranaires structurales [Halliwell, et Gutteridge, 1989].

### ***IV.8.4 Système anti-oxydant :***

L'organisme des êtres vivants est équipé de tout un système complexe de défenses antioxydants enzymatiques et non enzymatiques. Un antioxydant est une substance qui va inhiber ou retarder significativement l'oxydation d'un substrat, alors qu'elle présente une concentration très faible dans le milieu ou elle intervient [Halliwell, et Gutteridge, 1990].

#### ***IV.8.4.1 Les antioxydants enzymatiques :***

Les principaux représentant de l'équipement enzymatique antioxydant sont la catalase, la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase.

***Les superoxydes dismutases (SOD) :*** les superoxydes dismutases (SOD) permettent d'éliminer les radicaux superoxydes mais provoquent l'apparition du peroxyde d'hydrogène très dangereux pour l'organisme [Nelson et *al.*, 1994]. La synthèse des SOD subit un rétrocontrôle négatif par les fortes concentrations de peroxyde d'hydrogène.

***Les catalases :*** Elles réduisent le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  en libérant de l'oxygène et de l'eau. Leur rôle est très important surtout en présence d'ions ferreux, car en éliminant l'excès de peroxyde d'hydrogène elle empêche que la réaction de Fenton ne puisse s'amplifier [Lindau et *al.*, 1993].

***Les glutathion peroxydases (GSHPX) :*** Les GSHPX réduisent le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et les hydroperoxydes lipidiques. Pour leur fonctionnement, elles utilisent le glutathion réduit (GSH) qui est transformé en glutathion oxydé (GSSG) tel que le montre la figure n° 11.

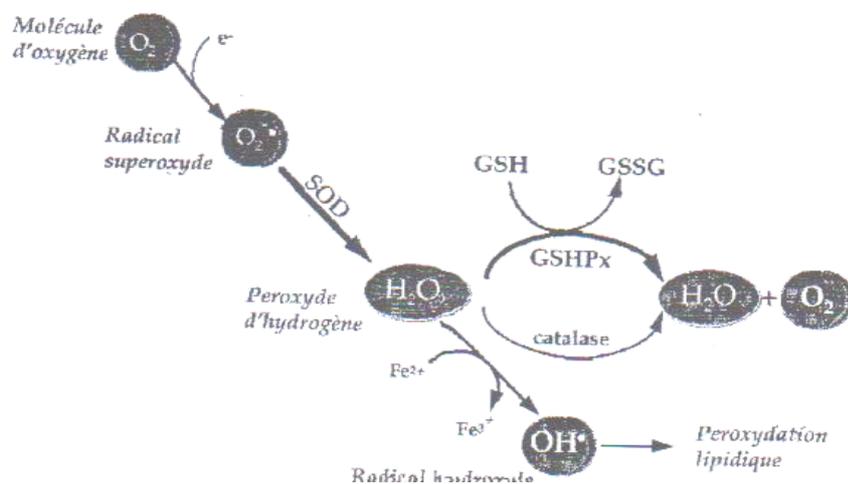


Figure n° 11 :

Principales étapes de production des espèces réactives de l'oxygène [Joelle, et Alain, 1997].

#### IV.8.4.2 Antioxydants non enzymatiques :

**La vitamine E :** La vitamine E, est une vitamine liposoluble antioxydante, très active contre les LIPOX [Machlin, et Bendich, 1987]. Elle est présente dans toutes les membranes dont elle préserve l'intégrité en protégeant les AGPI contre les attaques des ROS.

**La vitamine C :** La vitamine C, hydrosoluble, est le cofacteur de plusieurs enzymes et joue le rôle d'agent réducteur. Cette vitamine est capable de réagir directement avec les radicaux superoxydes, hydroxyles et l'oxygène singulet [Machlin, et Bendich, 1987]. Les vitamine E et C agissent en synergie : la première, comme antioxydant majeur, la seconde comme régénératrice de vitamine E [Tappel, 1968, Parcker et *al.*, 1979].

**Le  $\beta$ -carotène :** Le  $\beta$ -carotène, est un antioxydant [Foote, et Denny, 1968], il a le pouvoir de terminer les réactions en chaîne de lipoperoxydation complétant efficacement le rôle de la vitamine E. [Goudable, et Favier, 1997, Tessier, et Marconnet, 1995].

**Le glutathion :** Le glutathion joue un rôle majeur dans la protection des biomolécules contre l'oxydation [Stamler, et Slivka, 1996]. En situation de stress oxydant son rôle protecteur résulte principalement de sa fonction de coenzyme des GSHPX. Il fait également l'objet d'interactions synergiques avec d'autres composants du système de protection antioxydant tels que la vitamine C ou la vitamine E [Gerard-Monnier, et Chaudière, 1996]

#### IV.8.5 Plomb et oxydations cellulaires :

Plusieurs études in vitro et in vivo ont montré une augmentation dans la production des ROS lors d'une exposition au plomb [Ribarov, et Bochev, 1982, Monterio et *al.*, 1991, Monterio et *al.*, 1995].

L'activité pro-oxydante du plomb a été démontrée par de nombreuses études, en effet, le plomb entraîne des réactions de peroxydation des lipides [Christie, et Costa, 1984 ; Yiin , et Lin, 1995]. C'est ainsi que Yiin et Lin indique une augmentation du malondialdéhyde (MDA) au cours de l'incubation des acides linoléique et arachidonique en présence de plomb. Ces résultats corroborent avec de nombreuses études qui montrent une augmentation de la peroxydation des lipides ou une diminution du système défense antioxydant dans les tissus des animaux exposés au plomb [Gerber et *al.*, 1978, Somashekaraiah, 1992]. Il en est de même pour Gerber et al [Gerber et *al.*, 1978] et Shafiq-ur-Rehman et al [Shafiq-ur-Rehman, 1984, Shafiq-ur-Rehman et *al.*,1995] qui observèrent une augmentation du taux de peroxydation dans le cerveau des rats exposés au plomb. Quoique le mécanisme par lequel le plomb induit le stress oxydatif n'est pas bien élucidé ; il est évident que des composés ou des situations pouvant engendrer le stress oxydatif devraient soit accélérer la formation de pro-oxydant ou réduire l'activité anti-oxydante des systèmes de défense cellulaire ou par l'induction des deux phénomènes.

L'action pro-oxydante du plomb s'exerce également par l'intermédiaire de l'accumulation de l'ALA. Ce dernier peut, en effet, générer l'ion superoxyde selon les réactions indiquées dans la figure ci dessous [Hermes-Lima, 1995]

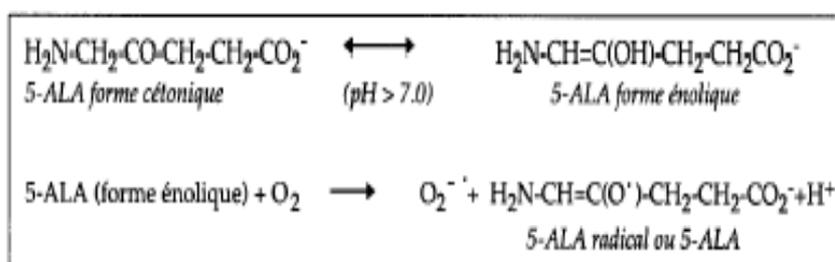


Figure n° 12 :

Génération d'ion superoxyde par l'ALA [Hermes-Lima, 1995].

#### V.8.6 Effet du plomb sur les membranes des cellules :

Le plomb est connu pour avoir des effets toxiques sur la structure et les fonctions des membranes [Donaldson, et Knowles, 1993, De Silva, 1981]. Les effets sur les membranes des globules rouges sont particulièrement importants et de ce faite très étudié, vu que les globules

rouges ont une très grande affinité pour le plomb et contiennent la majorité de ce métal, d'où leur vulnérabilité aux dommages oxydatifs plus importante que les autres cellules [De Silva, 1981, Rice-Evans, 1990]. Cette susceptibilité osmotique et mécanique des globules rouges est très marquée lors de l'intoxication au plomb (Waldron, 1966) accompagnée de la diminution de la durée de vie de ces cellules [Levander et *al.*, 1977, Hernberg, 1967]. L'activité des enzymes membranaires [Bonting, et Caravaggio, 1963, Raghavan, 1981] et la composition des protéines membranaires [Fukumoto, 1983] dans les globules rouges sont également altérées par l'exposition au plomb.

En plus, la production de ROS pouvant attaquer les membranes augmente de ce fait la fragilité de ces dernières, sachant que les constituants majeurs des membranes sont des lipides et des protéines. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont caractérisés par des structures chimiques :  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  ; la position d'un ou plusieurs groupement méthylène entre deux doubles liaisons les rend particulièrement sensibles à l'oxydation par les métaux et les radicaux libres oxygénés. Cette oxydation est appelée : peroxydation lipidique. Par conséquent les acides gras avec zéro, une ou deux doubles liaisons sont plus résistants à l'attaque oxydative que les acides gras polyinsaturés [Halliwell, et Gutteridge, 1989]. Ainsi la longueur de la chaîne des acides gras et leur insaturation sont un facteur déterminant quant à la sensibilité de la membrane vis-à-vis de la peroxydation. En effet, tous les acides gras n'ont pas la même sensibilité vis-à-vis de la peroxydation lipidique. Il est bien démontré que cette sensibilité augmente de manière exponentielle avec le nombre de doubles liaisons. Chez les mammifères, il existe une corrélation inverse entre longévité et degré d'insaturation des acides gras membranaires [Pamplona et *al.*, 2002]. Ce faible taux d'insaturation ne semble pas lié à l'alimentation des animaux mais plus au fait que les espèces qui vieillissent lentement sont caractérisées par une faible activité des désaturases [Fontaine, 2007].

#### **V.6.7 Effet du plomb sur le système de défense anti-oxydant des cellules :**

Plusieurs études ont rapporté l'altération de l'activités des enzymes anti-oxydants comme la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (GPx) ainsi que le changement de concentration de certaines molécules anti-oxydantes telque le glutathion (GSH), chez les animaux exposés au plomb [McGowan, et Donaldson, 1986, Hsu, 1981]. Quoique ces résultats suggèrent la possibilité de l'implication du stress oxydatif dans la pathophysiologie de la toxicité du plomb, cependant, il reste à savoir si ces altérations sont la cause du dommage oxydatif ou la conséquence de ce dernier.

La glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD), premier enzyme de la voie des pentoses phosphate, fournit aux cellules la plupart du NADPH extramitochondrial à travers l'oxydation du glucose 6. Le NADPH maintient un taux constant en glutathion réduit (le GSH étant régénéré par réduction du GSSG par le NADPH catalysée par la glutathion réductase).

La G6PD contient plusieurs groupes SH, lesquels jouent un rôle crucial dans le maintien de la structure tertiaire de l'enzyme [Yoshida, et Huang, 1986].

Des études *in vitro*, rapportent l'inhibition de la G6PD par le plomb [Valle, et Ulmer, 1972, Lachant et *al.*, 1984], suite à la formation du complexe plomb-sulfhydryle [Valle, et Ulmer, 1972, Lachant et *al.*, 1984]. Lachant et *al.*, ont fourni la preuve d'une interaction plomb-SH entre le plomb et la G6PD, par la prévention d'une perte d'activité de l'enzyme suite à une incubation des cellules avec des réactifs thiols (GSH, 2 mercaptoethanol) et ce avant l'incubation par le plomb.

Le même groupe d'auteurs suggèrent un autre mécanisme de l'inhibition de l'enzyme G6PD par le plomb, à travers des études cinétiques où le plomb est considéré comme étant un inhibiteur non compétitif du glucose 6 P et du NADPH pour la G6PD.

Ces auteurs concluent que l'inhibition de la voie des pentoses phosphate pourrait rendre les globules rouges traités par le plomb très sensibles aux dommages oxydatifs [Lachant et *al.*, 1984].

Le glutathion réduit (GSH) est un tripeptide, qui joue un rôle vital dans la protection des cellules contre le stress oxydatif. Il peut agir comme un antioxydant non enzymatique par une interaction directe des groupes SH avec les ROS ; ou il peut jouer le rôle de coenzyme dans des réactions de détoxification des ROS [Ishikawa, et Sies, 1989, Meister, et Anderson, 1983]. Le plomb se lie exclusivement aux groupes SH [Christie, et Costa, 1984, Fuhr, et Rabenstein, 1973], diminuant ainsi le taux de GSH [Korsrud, et Meldrum, 1988], interférant ainsi avec l'activité antioxydante du glutathion réduit.

Un autre composant du système de défense antioxydant, l'enzyme glutathion réductase (GR) qui réduit le glutathion oxydé (G-SS-G) en glutathion réduit (GSH), de ce fait cet enzyme soutient indirectement le système de défense antioxydant. L'enzyme GR possède des groupements SH au niveau du site actif [Fahey, et Sundquist, 1991], lequel constitue une cible du plomb, entraînant l'inhibition de l'enzyme [Sandhir, et Gill, 1995, Sandhir, 1994]. Cette inhibition de

l'enzyme diminue le rapport GSH/GSSH rendant ainsi la cellule très sensible aux dommages oxydatifs.

D'autres enzymes tel que : la glutathion peroxydase (GPx), la catalase et la superoxyde dismutase (SOD) sont des métalloprotéines qui accomplissent leur rôle antioxydant en évitant l'accumulation non contrôlée de peroxydes qui sont responsables d'une lyse prématurée de la cellule. Ces enzymes dépendent de divers traces d'éléments essentiels pour le maintien de leur structure moléculaire et leur activité enzymatique ; ces enzymes sont de ce fait des cibles potentielles à l'intoxication au plomb [Gelman et *al.*, 1978].

La catalase est un enzyme antioxydant ayant l'hème comme groupement prosthétique. Cependant, le plomb réduit l'absorption du fer par le tractus gastrointestinal et inhibe la biosynthèse de l'hème [Dresel, et Falk, 1954]. Ainsi, la diminution de l'activité de la catalase observée chez les animaux exposés au plomb, a été attribuée à l'interférence du plomb par ces deux processus [Sandhir, et Gill, 1995, Sandhir et *al.*, 1994].

L'enzyme superoxyde dismutase (SOD) joue également un rôle important dans la protection des cellules contre les effets toxiques de l'O<sub>2</sub><sup>•</sup> en catalysant ses réactions de dismutation. Cet enzyme requière le cuivre et le zinc pour son activité.

Des travaux de recherches ont pu suggérer un effet inhibiteur de l'enzyme (SOD) in vivo dû à l'intoxication au plomb [Gurer et Ercal, 2000]

## **V. LES AGENTS CHELATEURS DANS LE TRAITEMENT DE L'INTOXICATION AU PLOMB :**

L'approche thérapeutique actuelle de l'empoisonnement au plomb est l'augmentation de l'excrétion du plomb par la chélation. Plusieurs chélateurs sont disponibles et prescrits selon la concentration du plomb dans le sang, parmi ces agents chélateurs on peut citer :

### ***V.1 Le dimercaprol (BAL : British anti-lewisite) :***

Connu pour avoir joué un rôle important dans la deuxième guerre mondiale, comme antidote de la lewisite qui est un dérivé organique de l'arsenic, utilisé au cours de la guerre comme gaz toxique.

C'est ainsi, que le dimercaprol a été découvert suite à la recherche d'antagonistes des gaz toxiques à base d'arsenic d'où le nom d'anti-lewisite. Le dimercaprol est également préconisé dans les cas de saturnisme les plus sévères, il est administré par voie intramusculaire. Il se combine avec le plomb pour former un complexe excrété par voie urinaire et biliaire [American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. *Pediatrics* 1995].

Après 8h de traitement 20% du BAL sont retrouvés excrétés dans l'urine [Porru, et Alessio, 1996]. Le BAL forme un complexe toxique avec le fer, ainsi toute supplémentation en fer durant le traitement doit être évitée [Piomelli et *al.*, 1984]. La combinaison du BAL avec le  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  diminue le risque d'encephalopathie [Porru, et Alessio, 1996]. Vu les nombreux effets secondaires, sa prescription est de plus en plus limitée.

## ***V.2 L'EDTA calcicodisodique ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ ) :***

Le  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  a été introduit en 1950 comme traitement de l'intoxication au plomb. Lorsque l'EDTA était utilisé seul, il provoquait une instabilité cardiovasculaire et une sévère hypocalcémie [Gurer, et Ercal, 2000]. Au contraire, lorsqu'il est combiné avec le calcium, sodium, il forme très peu de composés toxiques. C'est ainsi que la forme  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  est utilisée en tant que chélateur permettant de chélater le plomb et de former un composé stable [Aposhian, et Maiorino, 1995, Piomelli, 1993].

L'absorption du  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  par le tractus gastro-intestinal est de l'ordre de 5%, ainsi l'administration orale est non recommandée [Porru, et Alessio, 1996, Mortensen, et Walson, 1993]. Il peut être administré par voie intramusculaire, mais le plus souvent on utilise une perfusion intraveineuse [Klaassen, 1990].

Le  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  est alors distribué dans les compartiments extracellulaires de l'organisme et n'entre pas dans les cellules vu sa forme ionique [Porru, et Alessio, 1996]. Par conséquent le plomb ne peut être soustrait que des compartiments extracellulaire seulement [Porru, et Alessio, 1996, Centers for Disease Control, 1991]. L'administration du  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  permet de réduire le niveau de plomb dans le sang, de renverser les effets hématologiques d'une intoxication au plomb et d'augmenter le taux de plomb dans l'urine (American Academy of Pediatrics Committee on Drugs, 1995).

Quoique cet agent chélateur possède plusieurs inconvénients. La redistribution du plomb vers le cerveau par le relargage du plomb osseux augmentant ainsi, le risque d'une encéphalopathie [American Academy of Pediatrics Committee on Drugs, 1995, Aposhian et *al.*, 1995, Cory-Slechta et *al.*, 1987]. En effet, le  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  étant incapable de traverser la barrière hémato-encéphalique ce qui ne lui permet pas d'être efficace dans la réduction du taux de plomb dans le cerveau [Schonfeld, 1993].

Vu la faible spécificité du  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ , d'autres métaux essentiels telque : le zinc, le cuivre, le fer, le cobalt et le manganèse pourraient être également excrétés, entraînant un épuisement de ces ions suite à la thérapie par le  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  [Aposhian et *al.*, 1995, Chisolm, 1990]. Cependant la diurèse du zinc est l'effet le plus commun et le plus grave. Ainsi, il serait plus sure d'administrer du zinc lors de l'utilisation du chélateur ( $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ ) afin de prévoir les effets d'une thérapie de chélation à long terme, ce qui pourrait diminuer l'efficacité du traitement [Boscolo et *al.*, 1983].

### ***V.3 La D-pénicillamine :***

Désignée également comme  $\alpha,\alpha$ -diméthylcystéine, a été découverte en 1953 d'une façon tout à fait hasardeuse, comme métabolite de la pénicilline B, dans les urines de patients atteints d'une maladie du foie. Cette molécule a été utilisée dans le traitement de la maladie de Wilson pour réduire le taux de cuivre dans le sérum [Walshe, 1956]. La D-pénicillamine permet de réduire le niveau de plomb dans le sang et renverse les effets toxiques hématologiques [Mortensen, et Walson, 1993].

La D-pénicillamine est un composé contenant un groupe sulfhydryle (figure 10). Le mécanisme de sa capacité chélatrice, réside dans la formation d'une liaison entre le groupement sulfhydryle et le plomb : L'incorporation du plomb à l'intérieur d'une structure en anneau entre le soufre et l'atome d'azote adjacent (figure 14). L'atome de plomb pourrait également se fixer entre deux molécules de pénicillamine [Chisolm, 1968].

Le traitement de chélation par la D-pénicillamine a de nombreux effets secondaires [Liebelt, E. L.; Shannon, M. W, 1994], comme : nausée, vomissement [Sachs et *al.*, 1970], éosinophilie [Vitale, L. F et coll, 1973], thrombocytopenie [Shannon et *al.*, 1988].

Le D-penicillamine est un médicament qui n'est pas approuvé par la FDA (Food and drug administration) pour le traitement de l'intoxication au plomb [Gurer, et Ercal, 2000]. Quoique qu'il soit utilisé pour le traitement des faibles taux de plomb dans le sang [Liebelt, et Shannon, 1994]. Son administration se fait oralement pendant une période de 4 à 12 semaines.

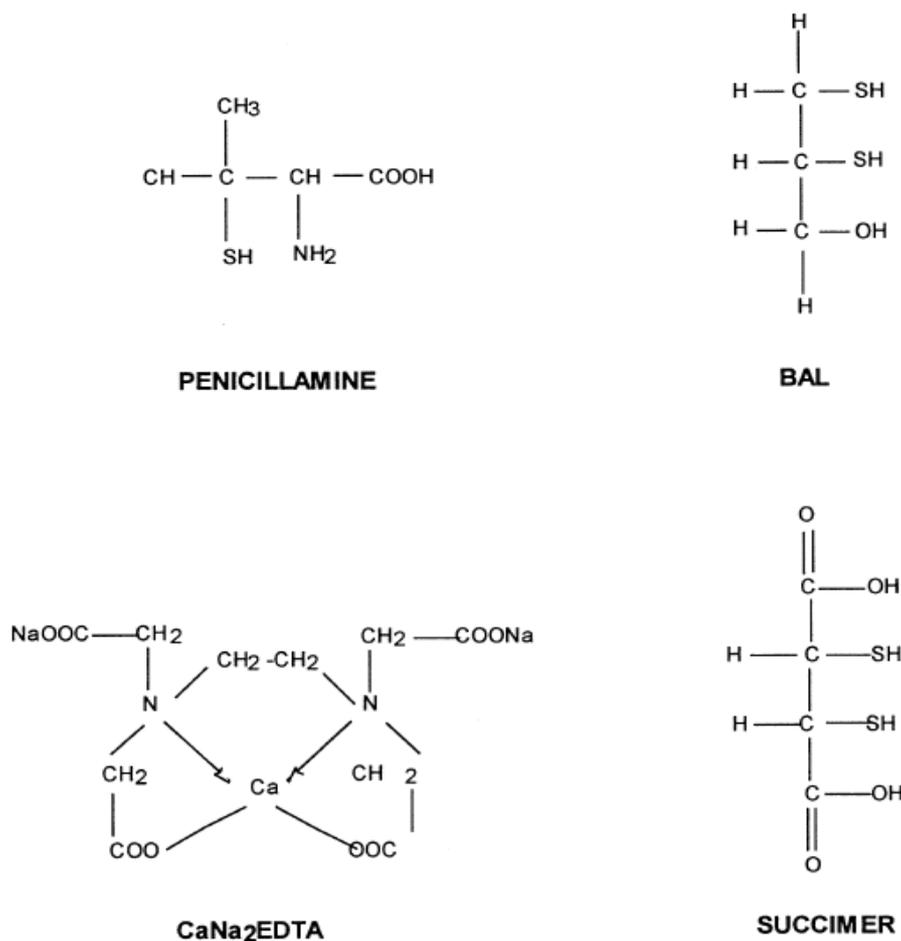


Figure n°13 :

Structure des agents chélateurs (Gurer et Ercal, 2000).

Le D-penicillamine peut également éliminer des substances essentielles comme la pyridoxine, le zinc et le fer. La D-penicillamine est un chélateur moins efficace que le CaNa<sub>2</sub>EDTA, son profil global de toxicité lui permet d'être considéré comme un chélateur de troisième choix pour le traitement de l'intoxication au plomb après le CaNa<sub>2</sub>EDTA et le succimer [Liebelt, et Shannon, 1994].

#### **V.4 Le succimer ou acide 2,3-mésodimercaptosuccinique :**

Il s'agit d'un dérivé hydrosoluble, analogue au dimercaprol, son administration peut être orale. Peu de données existent sur cet agent chélateur, car son utilisation a été limitée. Il possède deux groupements sulfhydriles (figure 13), cependant le plomb se fixe avec un atome de soufre et d'oxygène (figure 14).

95% du succimer administré est fixée aux protéines du plasma et sa distribution se fait essentiellement dans les compartiments extracellulaires [Maiorino et *al.*, 1990], avec une demie vie d'élimination de 48h environ, une concentration sanguine maximale atteinte dans les 2h [Jorgensen, 1993].

Le succimer est rapidement métabolisé et excrété par l'urine [Liebelt, et Shannon, 1994]. De nombreux avantages du succimer, font de lui un bon candidat pour le traitement de l'empoisonnement au plomb :

- Contrairement à l'agent chélateur  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ , le succimer a une affinité spécifique aux métaux lourds tel que le plomb, le mercure et l'arsenic. De plus il entraîne de très faible augmentations dans l'excrétion du zinc, du fer et du calcium [Mortensen, et Walson, 1993, . Aposhian et *al.*, 1995, Liebelt, et Shannon, 1994].
- Le succimer mobilise le plomb contenu des tissus mous (dans le cerveau, le foie, le rein et le sang) plus efficacement que le traitement par le  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  ; quoique qu'il ne réduit pas considérablement le niveau de plomb dans les os [Chisolm, 1990, Cory-Slechta, 1988].
- Ainsi, la toxicité du succimer rapportée est minimale, avec quelques effets secondaires occasionnels de nausées, vomissement, diarrhée et perte de l'appétit.
- Sa prise orale, diminue le coût du traitement.

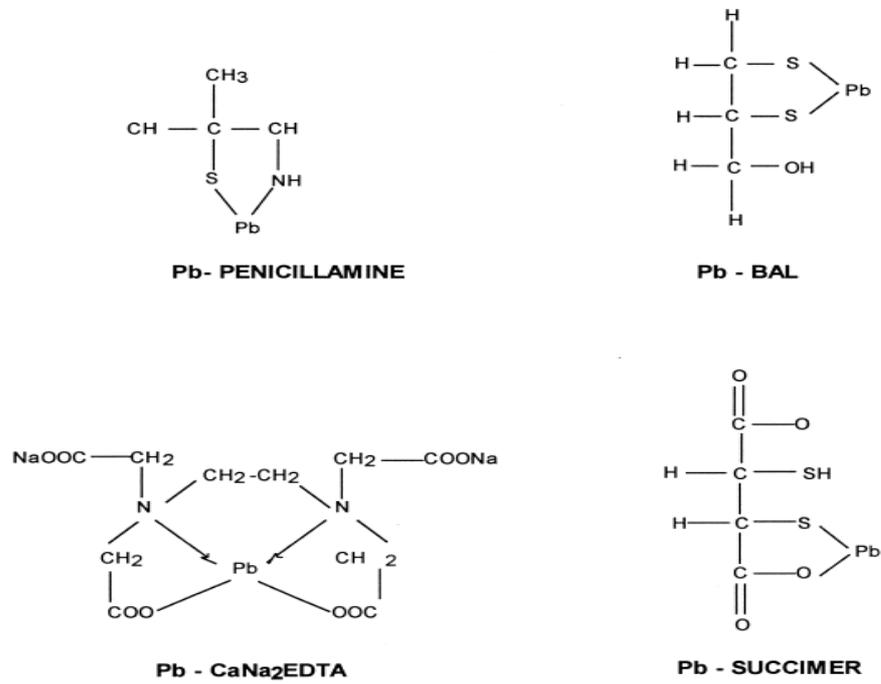


Figure n°14 :

Chélation du plomb par le dimercaprol (Bal), l'EDTA calcicodisodique, le succimer, et la D penicillamine (Gurer, et Ercal, 2000).

## V. Le SATURNISME CHEZ LE CHIEN :

En médecine vétérinaire l'intoxication par le plomb est de loin la plus fréquente des intoxications par les métaux lourds. Sur le plan historique il s'agit d'une des intoxications professionnelles les plus anciennement connues chez l'homme et chez les animaux.

Quant au chien, la première intoxication spontanée ou accidentelle par le plomb a été rapportée en 1940 par Mitchel et le premier cas véritablement étudié d'une intoxication par le

plomb chez le chien n'apparaît qu'en 1970. Depuis quelques autres cas ont été commentés par [Zook, 1973, Henrotaux, 1977, Prescott, 1983, Nicolls, 1983, Hamir, 1981, Hamir et *al.*,1985].

## **VI.1 Etiologie :**

Les intoxications les plus fréquemment rencontrées en médecine vétérinaire chez le chien, sont les intoxications accidentelles dues à l'ingestion de plomb métallique ou de plomb présent dans certaines peintures (minium ou céruse).

Certaines circonstances d'exposition contribuent simplement à augmenter les concentrations en plomb dans l'organisme sans manifestations cliniques apparentes, tandis que d'autres, par un apport de plomb plus important entraînent des troubles cliniques. Un certain nombre de facteurs de variation interviennent néanmoins pour déterminer la toxicité des dérivés en cause.

## **VI.2 Toxicité, facteurs et variation :**

### *L'espèce :*

On peut resituer la sensibilité du chien par rapport à celle des autres espèces d'après les données de Buck et al (1980).

<b>Espèce :</b>	<b>DL : dose létale.</b>
Bovin adulte :	= 600 – 800 mg / kg
Bovin jeune :	= 400 – 600 mg / kg
Anatidés	= 1 g / animal
Cheval adulte :	= 400 – 600 mg / kg
Chiens :	= 300 mg / kg

Le porc, la chèvre et la poule sont moins sensibles que les autres espèces citées précédemment.

### ***L'âge :***

Les jeunes sont nettement plus exposés que les adultes : un jeune animal lèchera plus facilement un pot de peinture qu'un animal plus âgé et plus calme.

### ***Modalités d'expositions :***

Lors d'ingestion unique : Nilhaud et al., (1980) ont constaté qu'une ingestion unique de 100 mg / kg de plomb de chasse est sans danger pour le chien. L'ingestion d'acétate de plomb est létale à partir de 300 mg / kg d'après Bartik et Pisac (1981).

Lors d'ingestion continue : La toxicité est alors accrue. Selon Zook, (1973); une ingestion de 0.32 mg / kg /jour de plomb soluble administré pendant 5 mois est la plus faible dose qui soit capable de provoquer le saturnisme.

### ***Etat nutritionnel :***

Certaines carences augmentent la sensibilité : ce sont principalement des carences en calcium, en fer et en zinc.

## **VI.3 Etude clinique du saturnisme chez le chien : les symptômes :**

### **• *Forme aiguë :***

Symptômes digestifs : ils sont précoces et assez constants :

- Anorexie, vomissements, constipation souvent opiniâtre moins évidente que chez l'homme alternant avec de la diarrhée.
- Diarrhée noirâtre.
- Liseré de Burton : du à un dépôt de sulfure de plomb noir qui apparaît sous la forme d'une ligne bleue au niveau des gencives et parfois à la face interne des joues [Derivaux et Liegeois, 1962]. Cependant ce signe est inconstant.
- Hypersécrétion : hypersalivation, larmoiement.

Symptômes nerveux : tremblements musculaires, convulsions, crises épileptiformes, hystérie ou dépression centrale ou cécité.

Anémie : n'est pas généralement présente dans la forme aiguë [Schalm, 1986].

• **Forme chronique** : Elle est particulièrement difficile à diagnostiquer. Elle se traduit par :

- Des changements de comportement : ainsi des attitudes anormales ont été observées en Australie chez des chiens de bergers intoxiqués par le plomb contenu dans la peinture au minium recouvrant leur niche. Après un effort, les chiens devenaient agité et allaient chercher refuge sous un véhicule au bout de 20 minutes [Nicolls, 1983].
- Des crises épileptiformes : sont observées dans 63 à 76% des cas naturels d'intoxication chronique.

#### **VI.4 Diagnostic :**

##### ***Diagnostic clinique :***

Les troubles nerveux retiennent particulièrement l'attention.

- La forme aiguë est à distinguer essentiellement de la de la maladie de carré. Celle-ci est accompagnée d'une hyperthermie, de symptômes respiratoires, digestifs et enfin d'évolution de symptômes nerveux.
- La forme chronique fait intervenir le diagnostic des crises épileptiformes dont l'étiologie est variée.

##### ***Diagnostic de laboratoire :***

Le diagnostic de saturnisme ne peut être confirmé que par les méthodes de laboratoire.

- Recherche et dosage du plomb :

**Plombémie** : D'après Zook, (1973) les plombémies peuvent être considérées comme normales chez le chien jusqu'à 35 ug / 100 ml. Au dessus de ce chiffre on peut penser à une intoxication par le plomb.

**Plomburie** : Le taux normal de plomb dans les urines est en moyenne de 24 ug / L. Dans les cas de saturnisme, les taux dépassent 85 ug / l et le plus souvent 100 ug / l. En moyenne on retient que des plomburies supérieures à 75 ug / l sont intéressantes. La valeur de la plomburie, en l'absence de tout traitement chélateur, est très variable, et n'a donc qu'une très faible valeur diagnostic.

**Selle** : De quelque ug chez le chien normal, le plomb fécal passe à 80 ug / l et davantage chez les intoxiqués au plomb. Une remarque s'impose quant au chiffre du plomb fécal : il est l'expression non seulement du plomb absorbé, seul responsable des troubles et qui s'élimine par les voies biliaire, mais aussi du ingéré qui ne fait que transiter.

- Indicateur métaboliques : Acide •-aminolévulinique, coproporphyrine, protoporphyrine.

Chez l'homme : on dose l'acide de •-aminolévulinique urinaires et les coproporphyrines de type III urinaires et les protoporphyrines intra-érythrocytaires. Leur augmentation existe bien avant l'apparition de désordre organique et hématologique.

Chez le chien : D'après Derivaux et Ligeois, (1962), la coproporphyrinurie ne constitue pas un signe ni un degré ni même l'existence du saturnisme et les symptômes nerveux peuvent apparaître sans coproporphyrinurie.

Quant à l'acide •-aminolévulinique : son augmentation n'est pas spécifique d'une intoxication par le plomb : son taux augmente aussi dans les affections chroniques du foie (hépatite, toxoplasmose).

- **Hématologie** :

*L'anémie* :

- N'est généralement pas présente dans le cas d'intoxication aigue.
- Dans le cas d'intoxication chronique, elle est systématique chez l'homme, elle a été observée chez le chien [Kohalcyck, 1976] mais de façon inconstante.
- Les altérations cytologiques :

- Certaines altérations cytologiques sont peu significatives : c'est le cas pour la leucocytose assez constante.
- La présence d'hématies ponctuées par des granulations basophiles est chez l'homme un signe important d'intoxication. Chez le chien la valeur diagnostic est sujette à caution car leur présence est inconstante.

## **VI. SUSPICION D'UN CAS DE SATURNISME A L'ECOLE VETERINAIRE :**

Un propriétaire nous a ramené son chien pour une diminution d'appétit, et une douleur au niveau des reins.

### ***La première consultation : 05-01-2008***

- Le chien est de sexe mâle, de race Berger Allemand, vacciné, vermifugé.
- L'état général des téguments, muqueuses, appareil digestif, appareil génital, appareil locomoteur, œil et la vision, ont été normaux, même les ganglions explorables étaient non réactionnels.
- La température corporelle était de 38°.
- L'appareil cardiovasculaire présentait 105 bat/min (80-120)
- Rein et appareil urinaire : reins hypertrophié. (Annexe 1).

L'examen complémentaire du 06-01-2008 : a révélé une modification des paramètres reflétant une pathologie rénale (urée=0.49g/l, créatinine=16.11g/l) et hépatique (ALAT= 50.33UI/L ASAT= 99 UI/L) (Annexe 2).

### ***La deuxième consultation en date du 26-01-2008 :***

Le chien a présenté encore une diminution de l'appétit (anorexie), quant à l'examen général aucune modification clinique n'a été révélée (**Annexes 3**)

### **L'examen complémentaire en date du 26-01-2008 :**

A montré une augmentation de l'urée et créatinine (0.61g/l, 26.11g/l) qui signifie une atteinte rénale, ALAT et ASAT (62 UI/L, 120 UI/L) qui signifie une atteinte hépatique, révélant ainsi une pathologie rénale et hépatique, (voir Annexe 4), de telles pathologies ont été relatées dans des cas de saturnisme chez le chien par Moraillon, 1985.

Les pathologies pouvant donner directement ou indirectement de tels résultats sont : la babésiose et la leishmaniose, mais l'examen parasitologique en date du 30-01-2008 s'est révélé négatif. (Annexe 5).

***La 3eme consultation 28-01-2008:***

L'anamnèse a permis de d'avoir les informations suivantes : le chien était inappétent, prostré, vivant dans un garage de voiture (Annexe 6).

***Hypothèse:***

L'examen complémentaire révélant un dysfonctionnement rénal et hépatique, pour lesquels la babésiose et la leishmaniose ont été soupçonnés, a été écarté par des examens parasitologiques négatifs. Ces résultats ont été complétés par des informations fournies par le propriétaire, sur la localisation de la niche du chien située dans un garage de voiture, qui constitue une zone à forte concentration en plomb. Cette information très importante pourrait faire suspecter un état d'intoxication au plomb, qui pourrait expliquer ce dysfonctionnement rénal et hépatique par une néphrotoxicité et hépatotoxicité du plomb, mais, ce diagnostic ne peut être confirmé que par une plombémie. De plus, l'intoxication au plomb, entraîne des troubles cliniques apparents tel que : inappétence, prostration, .....etc.

Compte tenu de la suspicion d'un cas de saturnisme, le chien a été soumis à un traitement antidotique par la prescription de l'EDTA calcique.

***4eme consultation après le traitement :***

Suite au traitement de suspicion du chien par l'EDTA calcique, l'analyse des paramètres (urée, créatinine, ALAT, ASAT) a montré une diminution significative voir un retour à la normale. (Annexe 7)

***Conclusion :***

Il est évident que seule la plombémie pourrait confirmer le diagnostic. En effet, il s'agit d'un test indispensable au dépistage du saturnisme.

A ce titre des moyens doivent être mis à la disposition des laboratoires de l'école afin de diagnostiquer de telles maladies.

# CONCLUSION

Le plomb est un métal qui entre dans la composition de divers produits, comme les carburants des véhicules, il est ainsi rejeté dans l'atmosphère. De part son caractère indestructible, le plomb devient ainsi un polluant environnemental cumulatif surtout dans les sols, l'atmosphère, au voisinage de sites industriels et dans les zones de fort trafic automobile. Il n'en est pas moins que les peintures des vieilles habitations, l'eau de boisson et l'alimentation sont des sources insidieuses d'exposition au plomb.

Le plomb peut pénétrer dans l'organisme des êtres vivants au moins par deux voies principales, par voie respiratoire et digestive. Le plomb se diffuse ensuite rapidement via la circulation sanguine dans différents organes comme le cerveau ou les os. Cependant, si la demi-vie du plomb dans les tissus mous est d'environ 40 jours, dans l'os la demi-vie est très longue de l'ordre de plusieurs années. Ainsi, 90% de ce toxique est stocké dans l'os et devient alors une source rémanente de contamination endogène, dont les effets toxiques touchent différents organes.

Ce travail tente de faire le point sur quelques mécanismes de la toxicité cellulaire du plomb, à savoir l'inhibition de la synthèse de l'hème responsable de l'anémie saturnine, mais également de l'accumulation de l'acide  $\alpha$ -aminolévulinique (ALA). L'auto-oxydation de l'ALA serait à l'origine de formation de radicaux libres. Le plomb se substitue également au calcium ionisé perturbant ainsi, de nombreux processus médiés par le calcium. L'effet oxydant du plomb a été étudié et démontré dans de nombreuses études. En effet, l'exposition prolongée au plomb s'accompagne d'une augmentation de production de ROS. De plus, l'activité de la plupart des enzymes anti-oxydants est inhibée lors de l'exposition au plomb.

Face au danger que peut représenter l'exposition au plomb, il devient primordial de structurer sa réflexion autour de certains points à savoir :

- A-t-on identifié en Algérie les différentes sources d'exposition environnementales, industrielles et domestiques ?
- Comment se situe l'Algérie par rapport aux autres pays ?
- Existe-t-il des études épidémiologiques concernant l'intoxication des individus par le plomb ?
- Qu'en est-il de la contamination des sols agricoles ?

- Qu'en est-il des éleveurs particuliers, utilisant des pâturages situés dans des zones de forte concentration en plomb ? Existe-t-il un travail d'information auprès du public ?

Enfin, compte tenu de l'importance de cette thématique, quelques recommandations peuvent être citées :

- Informer, former et prévenir : les professionnels de santé doivent être sensibilisés à l'importance de l'interrogatoire dans la recherche d'une source d'exposition. Les familles doivent être sensibilisées sur l'importance de l'hygiène corporelle et vestimentaire et sur la nécessité de laver ses légumes et fruits cultivés en zone contaminée. Les professionnels du bâtiment ainsi que le public doivent être informés.
- Prendre des mesures appropriées à la source de plomb afin de réduire l'ensemble des contaminations (Comité des ministres, 1996).
- Diminuer les quantités de plomb ajoutées à l'essence et une généralisation de l'emploi de l'essence sans plomb pour les véhicules à moteur afin de réduire la pollution de l'air (Comité des ministres, 1996).
- Réduire l'émission de plomb dans l'environnement par l'industrie, telles que les mines de plomb et les incinérateurs de déchets industriels, comme par des sources secondaires telles que les peintures à base de plomb dans le but de réduire la pollution de l'environnement par les rejets près des sites industriels (Comité des ministres, 1996).
- Supprimer progressivement de l'utilisation des boîtes de conserve soudées avec du plomb et une suppression progressive de l'utilisation des capsules de plomb utilisées pour les bouteilles de vin pour limiter la contamination des denrées alimentaires qui peuvent être la source d'inquiétude pour la santé publique (Comité des ministres, 1996).
- Remplacer ou réduire le plomb dans la tuyauterie, en particulier pour l'eau potable et le contrôle de la libération de plomb par des récipients de céramique et de cristal contenant du plomb destinés aux produits alimentaires et aux boissons (Comité des ministres, 1996).

- Utiliser les données alimentaires pour exclure la mise sur le marché de denrées alimentaire présentant une forte contamination par le plomb (Comité des ministres, 1996).

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

## A:

---

- Adriano D.C- Trace elements in the terrestrial environment. 219-262; 1986.
- Allman M.H., Cosendey B., Lob M. and Saegesser F – Saturnisme par resorption cutanée medicamenteuse. Schweiz Med Wochenschr, 116, 888-891; 1986
- Alloway B - heavy metals in soils, Blackie Academic and Professional.2<sup>nd</sup> Ed.1995
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Treatment guidelines for lead exposure in children. Pediatrics 96:155–165; 1995.
- Andersan, P.M.; Desnick, R.J.: purification and properties of  $\delta$ -aminolevulinate deshydratase from human erythrocytes. J. biol. Chem. 254: 6924-6930. 1979.
- Aposhian, H. V.; Maiorino, R. M.; Gonzales-Ramirez, D.;Zuniga-Charles, M.; Xu, Z.; Hurlbut, K. M.; Junco-Munoz, P.;Dart, R. C.; Aposhian, M. M. Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents. Toxicology 97:23–38; 1995
- ATSDR. Toxicological profile for lead. Atlanta: US Department of health and human services. 640p 1999.
- Aub J. Fairhall L, Minot A. Lead poisoning. Baltimore: Williams and Wilkins; 1926.

## B:

---

- Baloh RW, Spivey G.H, Brown CP, Morgan D. campion D.S, Browdy BL: Sub clinical effets of chronic increased lead absorption, A prospective study II, results of baseline neurologic study.J.Occup. Med. 21(7), 469-476. 1972.
- Batron JC, Conrad ME, Nuby S, harisson L. Effects of iron on the absorption and retention of lead. J Lab Clin Med; 92 : 536-47. 1978.
- Bartik (M), pica (A). poisoning by lead and its compounds, in veterinary toxicology, Its-Ed-amsterdam- ELSEVIER? 108-118. 1981.
- Bernard, G.F.; Itoh, R.; Hohberger, L.H.; Shemin, D.: Mecanism of porphobilinogen synthase. Possible role of essential thiol groups. J. biol. Chem. 252: 8965-8974;1977.
- Bernard, A.; Lauweys, R. Metal-induced alterations of d-amin-olevulinic acid dehydratase. Ann. N.Y. Acad. Sci. 514: 41–47;1987.
- Bevan, D.R.; Bodlaender, P.. Shemin, D.: Mechanism of porphobilinogen synthase.

- Requirement of Zn for enzyme activity. *J. Biol. Chem.* 255: 2030-2035;1980.
- Bissel D.M, 1985. Porphyrin. In: Cecil Text Book of medicine. Ed Wyngaarden J.B. et Smith LH.1:1153-1158;1985.
  - Bodek I., Lyman W., Reehl W. and Rosenblatt D. Environmental Inorganic Series. New York, Pergamon Press. B. Walton and R. Conway; 1985.
  - Bonting, S. L.; Caravaggio, L. L. Studies on sodium-potassium activated ATPase. V. Correlation of enzyme activity with cation flux in six tissues. *Arch. Biochem. Biophys.* 101:37; 1963.
  - Boota A; Poyen D; Signouret M. and Mathias A. Les différents tests biologiques de dépistage d'une imprégnation saturnine applicables en médecine du travail. *Arch Mal Prof*, 37,4-5, 437-443 ; 1976.
  - Bottomley SS, Muller-Eberhard UM. Pathophysiology of heme synthesis *Semin Hematol* ; 25 : 282-303; 1988.
  - Brown. SB, Houghton JD, Milks A, Heme degradation and biosynthesis of bilins. In: Biosynthesis of heme and chlorophylls Dailey HA, ed. Mc Graw-hill, New York. 543-575;1990.
  - Brumm, P.J.; Friendmann, H.C.: Succinylacetone pyrrole, a powerful inhibitor of vitamin B12 biosynthesis: effect on  $\delta$ -aminolevulinic acid deshydratase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 102: 854-859; 1981.
  - Buck (H.b), Osheiler (G.D), Thomas (L). Metals and metalloids-lead, in clinical and diagnostic veterinary toxicology, 3<sup>rd</sup>. Ed- Dubuque(Iowa)-Kendall/Hunt pub.Co.,107-120; 1976.

## C

---

- Centers for Disease Control. Preventing lead poisoning in young children. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 1991.
- Cheh, A.; Neilands, J.B.: zinc, an essential metal ion for beef liver  $\delta$ -aminolevulinic acid deshydratase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 55: 1060-1063;1973.
- Chisolm, J. J. The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood. *J. Pediatr.* 73:1-38; 1968.
- Chisolm, J. J. Evaluation of the potential role of chelation therapy in treatment of low to moderate lead exposure. *Environ. Health Perspect.* 89:67-74; 1990.
- Christie, N.T.; Costa, M. In vitro assessment of the toxicity of metal compounds. IV.

Disposition of metal in cells: interaction with membranes, glutathione, metallothionin, and DNA. *Bil trace elem. Res.*6:139-158;1984.

- Chiba, M.; Shinohara, A.; Matsushita, K.; Watanabe, H.; Inaba, Y. Indices of lead-exposure in blood and urine of lead-exposed workers and concentrations of major and trace elements and activities of SOD, GSH-Px and catalase in their blood. *Tohoku J. Exp. Med.* 178:49–62; 1996.
- Coleman, D.L.: Purification and properties of  $\delta$ -aminolevulinatase from tissues of two strains of mice. *J. Biol. Chem.* 241: 5511-5517 (1966).
- Comité des Ministres ( la 574<sup>e</sup> réunion des délégués des ministres), Les taux maximaux et indicatifs et les mesures à prendre à la source afin de réduire la contamination des denrées alimentaires par le plomb, le cadmium et le mercure. Résolution AP (96) 4 ; 1996.
- Commission d'orientation du plan national santé-environnement. Rapport. Maisons-Alfort : AFSSE. 248p; 2004.
- Conrad ME, Barton JC. Factors influencing the absorption and excretion of lead in the rat. *Gastroenterology.* 74: 731-47; 1978.
- Cory-Slechta, D. A.; Weiss, B.; Cox, C. Mobilization and redistribution of lead over the course of calcium disodium ethylenedi-amine tetraacetate chelation therapy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 243:804–813; 1987.
- Cory-Slechta, D. A. Mobilization of lead over the course of DMSA chelation therapy and long term efficacy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 246:84–91; 1988.

## D:

---

- De Silva, P. E. Determination of lead in plasma and studies on its relationship to lead in erythrocytes. *Br. J. Ind. Med.* 38:209–217; 1981.
- Donaldson, W. E.; Knowles, S. O. Is lead toxicosis a reflection of altered fatty acid composition of membranes? *Comp. Biochem. Physiol. C* 104:377–379; 1993.
- Derivaux (J), liegeois (F). poison inorganique: le plomb, in toxicology vétérinaire, Ière Ed-Bruxelles- VIGOT, 137-153 ; 1962.
- Doss. M and H.A Muller. Blood lead poisoning in inherited porphobilinogen synthetase ( $\delta$ -aminolevulinic acid deshydratase) deficiency. *Am. J. Physiol.* 243:R131-145; 1982.
- Dresel, E. I.; Falk, J. E. Studies on the biosynthesis of blood pigment. Haem synthesis in hemolysed erythrocytes of chicken blood. *Biochem. J.* 56:156–163; 1954.

**E :**

---

- Expertise collective INSERM. Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? Paris INSERM. 461p; 1999.

**F:**

---

- Fahey, R. C.; Sundquist, A. R. Evolution of glutathione metabolism. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 64:1–53; 1991.
- Favier Alain, le stress oxydant. *L'actualité chimique* 108-115; 2003
- Franklin C.A., Inskip M.J., Bacchanale C.L., Edwards C.M. and Manton W.I. Use of sequentially administered stable lead isotopes to investigate changes in blood lead during pregnancy in a nonhuman primate. *Fundam Appl toxicol* 39, 109-119;1997.
- Fukumoto, K.; Karai, I.; Horiguchi, S. Effect of lead on erythrocyte membranes. *Br. J. Ind. Med.* 40:220–223; 1983.

**G:**

---

- Garnier R. Plomb. In : Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville J, Garnier R, et al., editors. *Toxicologie clinique*. Paris: Flammarion Médecine-science. p. 638-55 ; 2000.
- Garnier R. Quel Verre en cristal et risque d'intoxication. *Concours Med.*122 :1805; 2005.
- Goering G R L. Lead-Protein interactions as a basis for lead toxicity. *Neurotoxicology*. 14: 45:60; 1993.
- Gerber, G. B.; Maes, J.; Gilliavod, N.; Casale, G. Brain biochemistry of infants and rats exposed to lead. *Toxicol. Lett.* 2:51–63; 1978.
- Gibson, K.D.; Neuberger, A.; Scott, J.J: The purification and properties of  $\delta$ -aminolevulinic acid deshydratase. *Biochem. J.* 61: 618-629; 1955.
- Gillion. Thompson M, Thompson GG, Goldberg A. Tissue uptake of  $\delta$ -aminolevulinic acide. *Biochem pharmacol.* 24: 299-301;1975.
- Goyer R. Lead. In: Bingham E, Cohns B, Powell C, editors. *Patty's toxicology* NEW.YORK. John Wiley and Sons. p. 611-75; 2001.
- Goudable J, Favier A. radicaux libres oxygènes et antioxydants. *Nutr clin metabol.* 11 :

115-120 ;1997.

- Granick , J.L.; Sassa, S.; Granick, S.; Levere, R.D.; Kappas. A: Studies in lead poisoning II.

Correlation between the ratio of activated to inactivated •-aminolevulinic acid deshydratase of whole blood and the blood lead level. *Biochem. Med.* 8:149-159;1973.

-Gurer.H, and Ercal, *Free radical biologie, med.* vol, 93 n 10 pp 927-945, 2000.

## H:

---

- Haeger-Aronsen, B.; Abdulla, M.; Fristedt, B. I. Effect of lead on d-aminolevulinic acid dehydrase activity in red blood cells. *Arch. Environ. Health.* 23:440–445; 1971.

- Haguenoer J.M., Furon D.; *Toxicologie et hygiène industrielles. Les dérivés minéraux*, 2 partie. Tome II. Technique et documentation. PARIS, 1982.

- Halliwell B, Gutteridge JMC. In: Halliwell B, Gutteridge JMC, eds. *Free radicals in biology and medicine*. Clarendon Press, Oxford. 543p; 1989.

- Halliwell B. Mécanisms involved in the generation of free radicals. *Pathologie. Biologie.* 44: 6-13;1996.

- Halliwell B. Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys.* 280 :1-8; 1990.

- Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C., eds. *Free radicals in biology and medicine* (2nd ed.). Oxford, UK: Clarendon Press; 1989.

- Hamir (A.N). Lead poisoning of dog in Australia, *vet Rec.*, 108(20), 438-439; 1981.

- Hamir (A.N.), Sullivan (N.D.), Handson (P.D.), Barr (S.). An outbreak of lead poisoning in dogs, *Aust.Vet. J.*, 62(1), 21-23; 1985.

- Henrotaux (M.). Le saturnisme chez le chien, *Ann. Med.vet.*, 121, 169-174 ; 1977.

- Hande Gurger and Nuran Ercal. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free radical biology et medicine*, vol 29, N10, pp 927-945, 2000.

- Handmarsh J.T. the porphyries recent advances, 12:241-314; 1986.

- Helsey K.L., Wimbish G.H., Blood lead and zinc protoporphyrin in lead industry workers. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 42, 42-46; 1981.

- Hernberg S, Nikkanen J. Enzyme inhibition by lead under normal urban conditions.*Lancet.*

63-4; 1970.

- Hernberg, S.; Nurminen, M.; Hasan, J. Nonrandom shortening of red cell survival times in men exposed to lead. *Environ. Res.*1:247–261; 1967.
- Hornos-Villa J.I., Garcia Arino C. ; La protoporphyrine IX érythrocytaire dans le saturnisme. Son évolution au cours du traitement chélateur par EDTA-CA2. *Arch. Mal. Prof.* 40 (1,2), 341-345; 1979.
- Hsu Nutr. J. M. Lead toxicity related to glutathione metabolism. *111*:26–33; 1981.
- HSDB. Plomb: Hasadrous Substances Data bank, national library of medicine; 2000.

## **I:**

---

- IPCS.Environmental health criteria 165. Inorganic lead. Geneva WHO. 300p; 1995.

## **J:**

---

- Jeandel Aunay, *Biochimie*, pp 524, 1988.
- J.Julian Chilsom, Jr., M.D. Disturbances in the biosynthesis of heme in lead intoxication. *Volume 64 Number 2*, 1964.
- Joelle Goudable, Alain Favier. Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutr Clin Metabol* 11 : 115-20; 1997.
- Jorgensen, F. M. Succimer: the first approved oral lead chelator. *Am. Fam. Physician* 1496–1502; 1993.
- Jouglard J, de Haro L. Arditti J, Cottin C. Un pichet à vin à l'origine d'un cas de saturnisme. *Presse Med.* 25: 243; 1996.
- Juste C., Chassin P., Gomez A., Linères M. and Mocquot B. Les micropolluants métalliques dans les boues résiduelles de stations d'épuration urbaines. *Collection Valorisation agricole des boues d'épuration, INRA – ADEME, I. Kimber.* pp.185-191 ; 1995.

## **K:**

---

- Kabata-Pendias A. and Pendias H. Trace elements in soils and plants, C.R.C. Press 2<sup>nd</sup> Ed.1992.
- Kaminsky P., Klein M., Duc M. Physiopathologie de l'intoxication par le plomb inorganique. *Rev. Med. Interne*; 14:163-170; 1993.

- Kehoe RA. The métabolisme of lead in man in healt and disease. Arch Environ Health. 2; 418-22; 1961
- Keller C.A. and Dohery R.A. Distribution and excretion of lead in young and adult female mice. Environ Res, 21, 217-228; 1980.
- Klaassen, C. D. Heavy metals and heavy metal antagonists. In: Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P., eds. Good-man & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press; 1990.
- Kober TE, Cooper GP. Lead competitively inhibits calcium- dependant synaptic transmission in the bullfrog sympathetic ganglion. Nature. 262: 704-5; 1974.
- Kohalczyk (D.F.). lead poisoning dogs at the university of Pennsylvania veterinary hospital, J. Amer. Vet. Med. Ass., 168, 428-432; 1976.

**L:**

---

- Lachant, N. A.; Tomoda, A.; Tanaka, K. R. Inhibition of the pentose phosphate shunt by lead: a potential mechanism for hemolysis in lead poisoning. Blood. 63:518–524; 1984.
- Levander, O. A.; Morris, V. C.; Ferretti, R. J. Filterability of erythrocytes from vitamin E-deficient lead-poisoned rats. J. Nutr.107:363–372; 1977.
- Leeper F.J.The biosynthesis of porphyrins chlorophylls and vitamine B12. natural product reports 19-47; 1985.
- Liebelt, E. L.; Shannon, M. W. Oral chelators for childhood lead poisoning. Pediatr. Ann. 23:616–626; 1994.
- Lindau, Sehpard B, Shaffer J. Expression of human catalase in a catalasenic murine SVB2 cells confers protection from oxidative damage. Free Rad biol Med. 15 : 581\_585; 1993.

**M:**

---

- Machelin LJ, bendich A, Free radical. Tissue damage protective role of antioxidant nutrients. FASEB J. 1: 441-5; 1987.
- Mahaffey KR. Goyer R, Haseman JK.Dose response to lead ingestion in rats fed low dietary calcium. J lab Clin Med. 82; 92-100; 1973.
- Maiorino, R. M.; Akins, J. M.; Blaha, K.; Carter, D. E.; Aposhian, H. V. Determination and

- metabolism of dithiol chelating agents. X. In humans, meso-2,3- dimercaptosuccinic acid is bound to plasma proteins via mixed disulfide formation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 254:570–577; 1990.
- Markovac J, Goldstein GW. Lead activates protein kinase C in immature rat brain microvessels. *Toxicol Appl Pharmacol.* 96: 14-23; 1988.
  - Mc Gillion FB, Thompson GG, Goldberg A. tissue uptake of S-Aminolevulinic acid. *Biochem Pharmacol.* 24: 299-301; 1975.
  - Mc Neill F.E., Laughlin N.K., Todd A.C., Sonawane B.R., Van De Wal K. and fowler B.A. Geriatric bone lead metabolism in femazle nonhuman primate population. *Environ Res* 72, 2, 131-139; 1997.
  - McGowan, C.; Donaldson, W. E. Changes in organ nonprotein sulfhydryl and glutathione concentrations during acute and chronic administration of inorganic lead to chicks. *Biol. Trace Elem. Res.* 10:37–46; 1986.
  - Michaux P., Boiteau H.L., Tolot F.; Valeur limites du depistage clinique et biologique en pathologie industrielle. *Arch. Mal. Prof.* 32 (1-2), 56-66; 1971.
  - Milhaud (G.), Crombet (M.), Enrique (B). Plombs de chaise et aliments pour carnivores, *Rec. Med. Vet.* 156(7-8), 565-568; 1980.
  - Milgrom, L.R. The colours of life: An introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds; Oxford University Press: Oxford. pp 32-39; 1980.
  - M. Lopez Alonso, J.L Benedito, M. Miranda, C. Castillo, J.Hernandez. Arsenic, Cadmium, Lead, Copper and Zinc in cattle from Galicia, NW Spain. *The science of the total environment* 246: 237-248 ; 2000.
  - Monterio H.P., Bechara, E., J.,H. Abdalla, D.S.P. Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning. *Mol. Cell. Biochem.* 103, 73; 1991.
  - Monterio H.P., Abdalla, D.S.P., Arcuri, A.S., Bechara, E., J.,H. Oxygen toxicity related to exposure to lead. *Clin. Chem.* 31, 1673; 1995.
  - Mortensen, M. E.; Walson, P. D. Chelation therapy for childhood lead poisoning. *Clin. Pediatr. (Phila).* 32:284–291; 1993.
  - Munoz JJ, Roca C, Santos JL, Arroyo M, Desalamanca RE. Effect of zinc or S adenosyl-I-methionine on long term administration of low doses of lead to rats. *Pharmacol toxicol.* 73: 189-191; 1993.
  - Murray, Granner, Mayes, Rodwell. *Biochimie de Harper*, pp362, 2003.
  - Mykkanen HM, Fullmer CS, Wasserman RM. Effect of phosphate on the intestinal absorption of lead (<sup>203</sup>Pb) in chicks. *Nutr.* 114: 68-74; 1984.

## **N:**

---

- Nandi, D.L.; Shemin, D.: •-Aminolevulinic acid deshydratase of Rhodopseudomonas spheroids. II. Mechanism of porphobilinogen synthesis. J. biol. Chem. 234: 1236-1242; 1968.
- Nandi and D. Shemin, J: •-aminolevulinate deshydratase. Biol. Chem. 243. 1236; 1968.
- Nelson SK. Bose SK, Mc Cord JH. The toxicity of high dose superoxide dismutase suggests that super oxide can both initiate. And terminate lipid péroxidation in the reperfused heart. Free Rad Biol Med.16: 195-200; 1994.
- Nicholls (T.J). Behavioural change associated with chronic lead poisoning in working dogs , vet.Rec., 112(26), 607; 1983.
- Nozaki K. Method for studies on inhaled particles in human respiratory system and retention of lead fume. Ind Health. 4 : 118-23; 1966.

## **O:**

---

- O.M.S. ; Critère d'hygiène de l'environnement, 3- plomb. O.M.S. ed., Genève, 1978.

## **P:**

---

- Palminger Hallen I., Jonsson S., Karlsson M.O. and Oskarsson A. (1996) – Kinetic observations in neonatal mice exposed to lead via milk. Toxicol Appl Pharmacol, 140, 1, 13-18; 1996.
- Pamplona R., Barja G., Portero-Otin M. – Membrane fatty acid unsaturation, protection against oxidative stress, and maximum life span: a homeoviscous-longevity adaptation? Ann. NY Acad. Sci. 959, 475-490; 2002.
- Piernelli S, Seeman C, Zullo Dea. Threshold for lead damage to heme synthesis in urban children. Proc Natl Acad Sci USA. 70: 3335-9; 1982.
- Piomelli, S.; Rosen, J. F.; Chisolm, J. J. Jr.; Graef, J. W. Management of childhood lead poisoning. J. Pediatr. 105:523–532; 1984.
- Piomelli, S.; Rosen, J. F.; Chisolm, J. J. Jr.; Graef, J. W. Management of childhood lead

- poisoning. *J. Pediatr.* 105:523–532; 1984.
- Porru, S.; Alessio, L. The use of chelating agents in occupational lead poisoning. *Occup. Med.* 46:41–48; 1996.
  - Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Health Perspect.* 91: 17-32; 1991.
  - Pré J. La lipoperoxydation . *Path Biol.* 39: 716-366; 1991.
  - Prescott (C.H) 1983 : clinical findings in dogs and cats with lead , *Aust. Vet.* 60(9), 270-271; 1983.

**Q:**

---

- Quaterman J, Morrison JN. The effects of dietary calcium and phosphorus on the retention and excretion of lead in rats. *Brit J Nutr.* 34: 351-52; 1975.
- Quartman J, Morrison JN. The influence of high dietary calcium and phosphate on lead uptake and release. *Environ Res.* 17 ; 60-70; 1978.

**R:**

---

- Rabin R. Warnings unheeded: a history of child lead poisoning. *AM J Public Health.* 79: 1668-74; 1948.
- Rabinowitz M, Wetherhill G, Koople J. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest.* 58: 260-70; 1978.
- Ragan HE. Effects of iron deficiency on the absorption and distribution of lead and cadmium in rats. *J lab Clin Med.* 90: 700-6; 1977.
- Raghavan, S. R. Erythrocyte lead-binding protein after occupational exposure. II. Influence on lead inhibition of membrane Na/K-ATPase. *J. Toxicol. Environ. Health.* 7:561–568; 1981.
- Rainer Smmer and Detmar Beyersmann. Zinc and cadmium in 5-aminolevulinic acid déshydratase. Equilibrium, Kinetic, and Cd-nmr-Studies. *Journal of inorganic biochemistry.* 20.131-145; 1984.
- Rendall REC, Baily P, Soskolne CL. The effect of particle size on absorption of inhaled lead. *Am Ind Hyg Ass J.* 36 ; 207-13; 1975.
- Ribarov S.R., and Bochev, P.G. Lead hemoglobin interaction as a possible source of

reactive oxygen species- A chemiluminescent study. Arch. Biochem. Biophys. 213, 288; 1982.

Rice-Evans, C. Iron-mediated oxidative stress and erythrocytes. In: Harris, J. R., ed. Blood cell biochemistry. Vol 1. New York: Plenum Press. 429–453; 1990.

- Robert Garnier. Toxicité du plomb et de ses dérivés. EMC- Toxicologie pathologie 2. 67-88 ; 2005.

- Roscoe RJ, Ball W, Curran JJ, Delaurier C, Falken MC, Fitchett R, et al. Adult blood lead epidemiology and surveillance-United states. 51: 1-10; 2002.

## S:

---

-Sachs, H. K.; Blanksma, L. A.; Murray, E. F.; O'Connell, M. J. Ambulatory treatment of lead poisoning: report of 1155 cases. Pediatrics. 46:389–396; 1970.

- Sandhir, R.; Julka, D.; Gill, K. D. Lipoperoxidative damage on lead exposure in rat brain and its implications on membrane bound enzymes. Pharmacol. Toxicol. 74:66–71; 1994.

- Sassa S. Granick S.Kappas A. Effet of lead and genetic factors on heme biosynthesis in the human red cell. Ann N Y Acad Sci. 244: 419-440; 1975.

- Sassa, S.; Yoshinaga, T.; Stoner, E.; Levine, L.S.; New, M.I.; Kappas, A.: Succinylacetone: a potent inhibitor of heme synthesis produced in tyrosinemia. Clin. Res. 29: 569A; 1981.

- Sajita NK, Vij AG. Preventive action of zinc against lead toxicity. Indian J Physiol Pharmacol. 39: 377-382; 1995.

- Schonfeld, D. J. New developments in pediatric lead poisoning. Curr. Opin. Pediatr. 5:537–544; 1993.

- Shafiq-ur-Rehman, S. Lead-induced regional lipid peroxidation in brain. Toxicol. Lett. 21:333–337; 1984.

- Shafiq-ur-Rehman, S.; Rehman, S.; Chandra, O.; Abdulla, M. Evaluation of malondialdehyde as an index of lead damage in rat brain homogenates. Biometals 8:275–279; 1995.

- Shannon, M.; Graef, J.; Lovejoy, F. H. Jr. Efficacy and toxicity of D-penicillamine in low-level lead poisoning. J. Pediatr. 112: 799–804; 1988.

- Shemin. D.: •-aminolevulinic acid deshydratase (Rhodopseudomonas spheroids): in Tabor. Methods of enzymology. vol.17A, PP. 205-211 (Academic press, New York). vol.17A, PP. 205-211; 1976.

- Simons TJB. Cellular interactions between lead and calcium. Br Med Bull. 42: 431-432; 1986.

- Smith CM, Deluca HF, Tanaka Y, Mahaffey KR. Effects of lead ingestion on functions of vitamin D and its metabolites. *J Nutr.* 118 ; 824-826; 1989.
- Somashekaraiyah, B.; Padmaja, K.; Prasad, A. R. K. Lead-induced lipid peroxidation and antioxidant defense components of developing chick embryos. *Free Radic. Biol. Med.* 13:107-114; 1992.
- Sommer. R and Beyersman, D, zinc and cadmium in 5-aminolevulinic acid dehydratase. Equilibrium, Kinetic, and Cd-nmr-studies. *Journal of inorganic biochemistry* 20. 131-145; 1984.
- S.Sassa. Delta aminolevulinic acid dehydratase assay. *Enzyme* 28 : 133-145; 1982.
- Stamler JS, Slivka A. Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutr Rev.* 54 : 1-30; 1996.
- Stern A.H., Munshi A.A., Goodman A.K.; Potential exposure levels and health effects of neighbourhood exposure to a municipal incinerator bottom ash land fill. *Arch. Environ. Health.* 44(1), 40-48; 1989.
- Stoclet JC Gerard D, Kilhofer MC. Lungnier C, Miller R, Schaefer P. Calmodulin and its role in intracellular calcium regulation. *Prog Neurobiol.* 23: 321:64 ; 1987.

**T :**

- 
- Tanquerel des Planches. *Traité des maladies du plomb ou saturisme.* Paris : Ferra ; 551p ; 1839.
  - Taylor A. Metabolism and toxicology of lead. *Rev Environ health.* 6 ; 1-83; 1986.
  - Tessier F, Marconnet P, radicaux libres, système anti oxidant et exercice science sport. 10, 1-13 ; 1955.
  - Testud F. Métaux. 4 partie : plomb, thalium, vanadium, zinc, In: Testud F. editors. *Pathologie toxique en milieu du travail.* Paris : Eska. p. 159 78 ; 1998.
  - Thirat- Delon H. Steffan J, Nicolas D. Enquête de dépistage du saturnisme infantile d'origine hydrique. *Dans les vosges. Sante Publique (Bucur).* 3 : 263-73; 1994.
  - Tschudy P.P. and Lamon J.M. Porphyrin metabolism and the porphyrias. In: *metabolic control and disease,* eds Bondy P.K. and Rosemberg L.E. Saunders comp. Philadelphia. 939-1007; 1980.
  - Tsukamoto, I., Yoshinaga, T., Sano, S.: Evidence for histidine as another functional group of •-aminolevulinic acid dehydratase from beef liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 67: 294-300; 1975.
  - Tsukamoto I, T. Yoshinaga, and S. Sano, *biochem. Biophys. Acta.* 570, 167; 1979.

- Tsukamoto, I.; Yoshinaga, T.; Sano, S.: Zinc and cysteine residues in the active site of bovine liver  $\delta$ -aminolevulinic acid deshydratase. *Int. J. Biochem.* 12: 751-756; 1980.

**V:**

---

- Vitale, L. F.; Rosalinas-Bailon, A.; Folland, D.; Brennan, J. F.; McCormick, B. Oral penicillamine therapy for chronic lead poisoning in children. *J. Pediatr.* 83:1041–1045; 1973.
- Voet D. Voet. D.J. *Biochimie*.p 1022, 2005.
- Valle, B. L.; Ulmer, D. D. Biochemical effects of mercury, cadmium and lead. *Annu. Rev. Biochem.* 41:91–128; 1972.

**W:**

---

- Waldron, H. A. The anemia of lead poisoning: a review. *Br. J. Ind. Med.* 23:83–100; 1966.
- Walshe, J. M. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am. J. Med.* 21:487–495; 1956.
- Wibowo A.A.E., Del Castilho P., Herber R.F.M. Zielhuis R.L.; Blood lead and serum iron levels in non-occupationally exposed males and females. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 39, 113-120; 1977.
- Wilson, E.L.; Burger, P.E.; Dowdle, E.B.: Beef-liver  $\delta$ -aminolevulinic acid deshydratase. Purification and properties. *Eur. J. Biochem.* 29: 563-571; 1972.
- Winder C. The interaction between lead and catecholaminergic function. *Biochem Pharmacol.* 78: 77-83; 1982.
- Winship KA. Toxicity of lead: a review. *Adv Drug React.* Winship KA. 8: 117-52; 1989.

**Y:**

---

- Yinn, S.J.Lin; T.H. lead-catalysed peoxidation of essential insaturated fatty acid. *Biol, trace elem. Res.* 5: 167-172, 1995.

- Yoshida, A.; Huang, I. Y. Structure of human glucose-6-phosphate dehydrogenase. In: Yoshida, A.; Beutler, E., eds. Glucose- 6-phosphate dehydrogenase. New York: Academic Press. 473–482; 1986.

**Z:**

---

- Zook (B.C.). lead poisoning in urban dogs, *Clinical toxicology*, 6(3), 377-388; 1973.

# ANNEXE 1

Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire  
EL-HARRACH-ALGER  
Service : Clinique

Date : 05/01/2008  
Animal à revoir le 12/01/2008  
Etudiants : Melbouche Bouzoug  
MESSAOUD Assia  
SAOUD ASSIA

### Fiche d'examen Clinique

Animal :

Propriétaire :

espèce de sexe : ♂ Canine  
race : B.A. Âge : 4 ans  
Nom : Robby

Nom :  
Adresse :

Motifs de consultation : pathologie rénale et hépatique /  
↓ d'appétit

Anamnèse et Commémoratifs : Altopurine (peu), l'eau, vie seul (à la  
vacciné, vermifuge,  
meu

#### Examen Clinique

* Etat général : <u>normal (w poids)</u>	* Température : <u>38°C</u>
* Téguments : <u>normal</u>	* Mucqueuses : <u>normale</u>
* Appareil cardio vasculaire : <u>105 BAt/min</u>	
* Appareil respiratoire : <u>normal</u>	
* Appareil digestif : <u>normal</u>	
* Oeil et vision : <u>normal</u>	* Oreille et audition : <u>✓</u>
* Appareil génital : <u>normal</u>	* Reins et appareil urinaire : <u>Reine hypertrophie</u>
* Système nerveux : <u>✓</u>	* Ganglions explorables : <u>non</u> <u>recherché</u>
* Appareil locomoteur : <u>normal</u>	

#### Examens Complémentaire

* Sang : <u>Relevé de sang</u>	* Radiographie :
* Urine :	* Autres examens :
* Fèces :	

Diagnostic :  
Pronostic :  
Traitement :

# ANNEXE 2

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

RESULTATS DES ANALYSES  
RACE CANINE

Date : 06.01.08

Nature du prélèvement : Sanguin

N° d'enregistrement : 18

Animal : "Rocky", BIA, 10-12, 4 ans

Propriétaire :

Biochimie :

PARAMETRES	RESULTATS	VALEURS NORMALES	UNITES
Glucose	0,58	0.57-1.27	g/l
Urée	0,49	0.2-0.4	g/l
Créatinine	16,11	5-15	mg/l
Bilirubine Totale	1	0-6	mg/l
ALAT(TGP)	50,33	6-49	UI/l
ASAT(TGO)	99	40-100	UI/l
PAL	*	4-57	UI/l
Protéines Totales	62	51-72	g/l
Lipides Totaux		4-8	g/l
Cholestérol		0.47-3.1	g/l
Triglycerides	1,20	1.1-1.4	g/l
Sodium (Na <sup>+</sup> )		141-152	meq/l
Potassium (K <sup>+</sup> )		3.9-5.2	meq/l
Chlor (Cl <sup>-</sup> )		117-123	meq/l
Calcium		95-125	mg/l

Hématologie :

PARAMETRES	RESULTATS	VALEURS NORMALES	U
Globules Blancs		6500-13500	U
Globules Rouges		5000-8000	U
Hémoglobine		120-180	U
Hématocrite		37-55	U
Vitesse de sédimentation		*1ere heure : ( ) *2ieme heure : ( )	U

\* 1 pas de réaction

# ANNEXE 3

Ecole Nationale Vétérinaire  
EL HACHOUCH-ALGER  
Service : Comin

Date : 28/01/2008  
Animal à revoir le : / /  
Etudiants : ZITOUH M

### Fiche d'examen Clinique

TOUVAZI  
SCUALMI Med  
YAHIA YASSINE

Animal :  
Espèce de sexe : ♂  
Age : berger allemand / Âge : 4 ans  
Nom : ROKEY

Propriétaire :  
Nom : TOUVAZI  
Adresse : 10 rue de la Liberté

Motifs de consultation : pathologie rénale et hépatique  
↓ d'appétit  
Anamnèse et Commémoratifs :

#### Examen Clinique

Etat général : <u>bon</u>	* Température : <u>39°C</u>
Réguments : <u>RAS</u>	* Muqueuses :
Appareil cardio vasculaire : <u>100 bat/min</u>	
Appareil respiratoire : <u>30 MPT/min</u>	
Appareil digestif : <u>RAS</u>	
* Oeil et vision : <u>RAS</u>	* Oreille et audition : <u>RAS</u>
* Appareil génital : <u>RAS</u>	* Reins et appareil urinaire : <u>RAS</u>
* Système nerveux : <u>normal</u>	
* Appareil locomoteur : <u>normal</u>	* Ganglions explorables :

#### Examens Complémentaire

* Sang : <u>prélevement sanguin</u>	* Radiographie :
* Urine :	* Autres examens :
* Fèces :	

Diagnostic :  
Pronostic :  
Traitement :

# ANNEXE 4

Prêt ref.  
26.01.2008  
C.C.

5

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALGER

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE  
RESULTATS DES ANALYSES  
RACE CANINE

Date : 27.01.2008  
Nature du prélèvement : Sanguin  
N° d'enregistrement : 26  
Animal : "Rocky", BNA, o-v, 4 ans.  
Propriétaire :

Biochimie :

PARAMETRES	RESULTATS	VALEURS NORMALES	UNITES
Glucose	1,28	0.57-1.27	g/l
Urée	0,61	0.2-0.4	g/l
Créatinine	26,11	5-15	mg/l
Bilirubine Totale	1	0-6	mg/l
ALAT(TGP)	62	6-49	UI/l
ASAT(TGO)	120	40-100	UI/l
PAL	1	4-57	UI/l
Protéines Totales	59	51-72	g/l
Lipides Totaux		4-8	g/l
Cholestérol		0.47-3.1	g/l
Triglycerides		1.1-1.4	g/l
Sodium (Na <sup>+</sup> )		141-152	meq/l
Potassium (K <sup>+</sup> )		3.9-5.2	meq/l
Chlor (Cl <sup>-</sup> )		117-123	meq/l
Calcium		95-125	mg/l

Hématologie :

PARAMETRES	RESULTATS	VALEURS NORMALES	UNITES
Globules Blancs		6500-13500	GB/mm <sup>3</sup>
Globules Rouges		5000-8000	GR/mm <sup>3</sup>
Hémoglobine		120-180	g/l
Hématocrite		37-55	%
Vitesse de sédimentation		*1ere heure : 02 *2ieme heure : 04	mm/heure

AIRE  
COLE

# ANNEXE 5

Ecole Nationale Vétérinaire  
Service de parasitologie  
N°: 92 / ENV / SP

FICHE DE RESULTATS

Animal

Nom : Rokey ..... Sexe : ♂ ..... Age : 4 ans ..  
Espèce : canide ..... Race : Berger Alle ..... Robe : .....

Propriétaire / Service demandeur

Nom : .....  
Adresse : .....

Résultats :

Négatif

Babésiose

Leishmaniose

(IC)

L'Enseignant (e) :

fait à EL-HAJAIA LE 10/05/2008

# ANNEXE 6

Université Algérienne  
 Faculté de Médecine  
 Algérie

Date : 28/01/2008  
 Animal à revoir le : / /  
 Etudiants : YATTIAOUI Fatima

### Fiche d'examen Clinique

Espèce : CN ♂  
 Race :  
 Âge : 4 ans  
 Sexe :

Propriétaire :  
 Nom :  
 Adresse : SPOULEA

Motif de consultation :

Anamnèse et Commémoratifs :  
 - Habitat : zone de garagite (huile de voirie)  
 - Habitude : mange beaucoup  
 - Symptômes : colorée launâtre

#### Examen Clinique

Température : 39,3°C	Température : 39,3°C
Muqueuses : normales	Muqueuses : normales
Appareil cardio vasculaire : /	
Appareil respiratoire : /	
Appareil digestif : /	
Oeil et vision : /	Oreille et audition : /
Appareil génital : /	Reins et appareil urinaire : /
Système nerveux : /	Ganglions explorables : /
Appareil locomoteur : /	

#### Examens Complémentaire

Sang : /	Radiographie : /
Urine : /	Autres examens : /
ECG : /	

#### Resultat analyses

Diagnostic : - insuffisance rénale et hépatique → suspicion  
 pronostic : -  
 traitement : + D<sup>5</sup> épidémiologique : zone de garagite  
 → Traitement : methio B<sub>12</sub>, amoxicilline, celestène } prévention d'infection  
 Traitement antidotique : prescription d'EDM à revoir 9/1/11

# ANNEXE 7

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

RESULTATS DES ANALYSES  
RACE CANINE

Date : 01.03.2008

Nature du prélèvement : Sanguin

N° de prélèvement : 38

Nom de l'animal : "Rocky", M, 4 ans

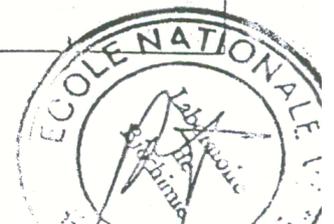
Prédateur : SAHAR

Élevage :

PARAMETRES	RESULTATS	VALEURS NORMALES	UNITES
Glucose	2,04 =	0.57-1.27	g/l
Urée	0,52	0.2-0.4	g/l
Créatinine	20	5-15	mg/l
Bilirubine Totale	1	0-6	mg/l
ALP (ALP)	59	6-49	UI/l
ASAT (ASAT)	105	40-100	UI/l
PAL		4-57	UI/l
Protéines Totales		51-72	g/l
Lipides Totaux		4-8	g/l
Cholestérol		0.47-3.1	g/l
Triglycerides		1.1-1.4	g/l
Sodium (Na <sup>+</sup> )		141-152	meq/l
Potassium (K <sup>+</sup> )		3.9-5.2	meq/l
Chlor (Cl <sup>-</sup> )		117-123	meq/l
Calcium		95-125	mg/l

Hématologie :

PARAMETRES	RESULTATS	VALEURS NORMALES	UNITES
Globules Blancs		6500-13500	GB/mm <sup>3</sup>
Globules Rouges		5000-8000	GR/mm <sup>3</sup>
Hémoglobine		120-180	g/l
Hématocrite		37-55	%
Vitesse de sédimentation		*1ere heure : 02 *2ieme heure : 04	mm/heure



# ANNEXE 8

21/03/2008  
C. ...

UNIVERSITÉ ALGERIENNE 1  
 MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR, DE LA RECHERCHE  
 SCIENTIFIQUE  
 ÉCOLE NATIONALE VÉTÉINAIRE D'ALGER

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

RESULTATS DES ANALYSES  
RACE CANINE

Date : 21/03-2008

Nature du prélèvement : sanguin

N° d'enregistrement : 47

Animal : "Kahy", BA., ♂, 4 ans

Propriétaire : M. S. CANAR. (Shouba)

Biochimie :

PARAMETRES	RESULTATS	VALEURS NORMALES	UNITES
Glucose	0,78	0.57-1.27	g/l
Urée	0,30	0.2-0.4	g/l
Créatinine	12,36	5-15	mg/l
Bilirubine Totale	1	0-6	mg/l
ALAT(TGP)	45	6-49	UI/l
ASAT(TGO)	91,07	40-100	UI/l
PAL		4-57	UI/l
Protéines Totales		51-72	g/l
Lipides Totaux		4-8	g/l
Cholestérol		0.47-3.1	g/l
Triglycerides		1.1-1.4	g/l
Sodium (Na <sup>+</sup> )		141-152	meq/l
Potassium (K <sup>+</sup> )		3.9-5.2	meq/l
Chlor (Cl <sup>-</sup> )		117-123	meq/l
Calcium		95-125	mg/l

Hématologie :

PARAMETRES	RESULTATS	VALEURS NORMALES	UNITES
Globules Blancs		6500-13500	GB/mm <sup>3</sup>
Globules Rouges		5000-8000	GR/mm <sup>3</sup>
Hémoglobine		120-180	g/l
Hématocrite		37-55	%
Vitesse de sédimentation		*1ere heure : 02 *2ieme heure : 04	mm/heure



## **Résumé :**

Le plomb est un toxique cumulatif aussi au niveau de l'environnement qu'au niveau des organismes vivant.

La présence de plomb dans l'organisme a révélé les effets délétères de ce toxique, car le plomb exerce ses effets cytotoxiques par l'altération de nombreuses protéines possédant des groupements thiols, par l'effet oxydant cellulaire et par l'altération de l'homéostasie calcique.

Ainsi, dans ce travail tente de faire le point sur quelques aspects biochimiques et physiologique de l'intoxication au plomb.

Mots clés : plomb, hémoglobine, radicaux libres, saturnisme, ALAD (acide delta aminolévulinate déshydratase), stress oxydatif, traitement chélateur, tetrapyrolle, hème.

## **Abstract:**

Lead is a cumulated toxin as at the level of environment as at the level of living organisms.

The lead presence in organism revealed the noxious effects of this toxin, because lead exercises its effects cytotoxic by the impairment of numerous proteins composed of the thiols groupings, by cell oxidizing effect and by impairment of the calcium homéostasis.

So, in this job try to take stock of the situation on some biochemical aspects and physiological of intoxication in lead.

Key Words : lead, hemoglobin, lipid peroxidation, free radicals, antioxidants, saturnism, ALAD (acid delta aminolevulinate deshydratase), oxidative stress, chelator treatment, tetrapyroll.

: • • •

SH

: • • • • •