

LE PLOMB ET LE SATURNISME

De la recherche aux actions de réduction
des expositions

29 Janvier 2015, Paris



Effets du plomb sur la santé Des faibles aux fortes doses

Robert Garnier
Centre antipoison de Paris



Plombémie : Indicateur biologique de référence

Indicateurs biologiques possibles

- Indicateurs de l'exposition, de la dose interne ou du pool biologiquement actif
 - Plombémie
 - Plomburie spontanée
 - Plomburie provoquée
 - Plomb osseux
- Indicateurs d'effets précoces
 - ALA déshydratase
 - ALA urinaire
 - Protoporphyrine libre et protoporphyrine-zinc

3

Plombémie

Plombémie

- Le meilleur indicateur de l'exposition
- A l'état d'équilibre, bon indicateur de la dose interne
 - Sous-estimation à distance de toute exposition et dans les semaines suivant chélation
 - Surestimation dans les jours suivant une contamination aiguë
- Indicateur de référence pour :
 - dépister une contamination,
 - déterminer l'urgence d'une intervention,
 - apprécier efficacité de la prise en charge
- Bon indicateur de la dose biologiquement active
 - **Bonne corrélation avec effets**

4

Plombémie

Valeurs de référence

- En population générale
 - Adultes :
 - médiane 25 µg/L ; P95 73 µg/L
 - Enfants de 1-6 ans :
 - médiane 14,8 µg/L ; P95 34,5 µg/L
- Travailleurs exposés
 - Surveillance particulière
 - A partir de 100 µg/L (F) ou 200 µg/L (M)
 - Valeur limite
 - 300 µg/L (F), 400 µg/L (M)
- Enfants
 - Valeur limite pour la déclaration obligatoire : 100 µg/L

5

Effets du plomb sur la santé

Intoxication aiguë

- Rare
 - Ingestion massive (ou administration parentérale)
- Phase initiale
 - Troubles digestifs modérés et de brève durée
 - Hépatite cytolitique dose-dépendante
 - Hémolyse modérée dose-dépendante
 - Atteinte tubulaire rénale (rare)
 - Encéphalopathie (inconstante, bénigne)
 - Arthralgies
 - Plombémie toujours très élevée
 - Plombémie > 1000 µg/L à J2 ⇒ Intoxication sévère
- Deuxième phase
 - Signes d'intoxication chronique
- Pas d'effet aigu attendu aux faibles doses (plombémie < 100 µg/L)

6

Effets du plomb sur la santé

Intoxication chronique

- Effets neurologiques
 - Encéphalopathie
 - Neuropathie périphérique
 - Autres effets neurologiques
- Effets rénaux
- Syndrome abdominal
- Effets cardiovasculaires
- Effets hépatiques
- Effets métaboliques et endocriniens
- Effets hématologiques
- Signes d'imprégnation
- Cancérogénicité
- Effets sur la reproduction

7

Plomb : Toxicité neurologique centrale

Encéphalopathie

- Forme typique
 - **Plombémie > 700 µg/L (enfant)**
 - **Plombémie > 2000 µg/L (adulte)**
 - Apathie, confusion, puis convulsions, coma
 - Tableau d'hypertension intracrânienne
 - ± Syndrome déficitaire focalisé (amaurose, hémiplégie...)
 - Avant chélateur 75 % décès, aujourd'hui ≈ 5 %
 - Séquelles invalidantes fréquentes (25-50 %)
 - retard intellectuel, épilepsie, cécité, hémiparésie...

8

Plomb : Toxicité neurologique centrale

Troubles mentaux organiques

- **Adultes : quand plombémie > 400 µg/L**
 - Détérioration intellectuelle, troubles de l'humeur et de la personnalité
 - Cliniquement : asthénie, fatigabilité, irritabilité, hyperémotivité, troubles du sommeil, difficultés mnésiques et de concentration, diminution de la libido, plaintes somatiques vagues, altérations de la dextérité et de la coordination
 - Confirmation par
 - tests psychométriques : ralentissement psychomoteur, troubles de la mémoire et de l'attention, altération des capacités d'apprentissage
 - potentiels évoqués : allongement des latences centrales des potentiels évoqués visuels, moteurs et cognitifs
- **Travaux récents montrent effets neurologiques centraux pour des plombémies plus basses**

9

Plomb : Toxicité neurologique centrale

Troubles mentaux organiques

- **Adultes**
- **A des concentrations $\geq 100 \mu\text{g/L}$**
 - Plusieurs études montrent des effets sur les performances cognitives en population générale
 - Généralement chez des personnes âgées
 - Corrélations parfois en-dessous de $100 \mu\text{g/L}$
 - Etudes négatives chez adultes jeunes
 - Dans plusieurs études, l'indicateur biologique utilisé était plutôt le plomb osseux
 - Plusieurs études en population générale sont négatives
- **Au total,**
 - **Preuves limitées d'effets neurologiques centraux du plomb chez l'adulte quand la plombémie est inférieure à $400 \mu\text{g/L}$**
 - **Preuves suffisantes à partir de $400 \mu\text{g/L}$**

10

Plomb : Toxicité neurologique centrale

Troubles mentaux organiques

– **Enfants :**

- De nombreuses études ont établi que les effets neurotoxiques centraux du plomb étaient décelables aux faibles doses
- Corrélation-inverse Plombémie x QI
- **Sans seuil**
- Quand Plombémie augmente de 100 µg/L, chute de 1-7 points de QI
 - Plutôt 6-7 points entre 0 et 100 µg/L
 - 1-2 points au-delà
- Déficit cognitif persistant
 - Pendant l'enfance, l'adolescence et à l'âge adulte

11

Plomb : Toxicité neurologique centrale

Troubles du comportement

– **Enfants :**

- Troubles de l'attention
 - Même quand **plombémie < 50 µg/L**
- Excès de risque de **comportements criminels et/ou antisociaux** augmentant avec plombémie
 - Chez **individus de 6-15 ans**
 - **Même quand plombémie < 100 µg/L**
 - **Sans seuil** (persistance quand plombémie < 10 µg/L)
 - Persistant après ajustement sur facteurs de confusion
 - » Socio-économiques, culturels, etc.
 - » QI
- Adultes
 - Pas de preuves d'effets sur le comportement

12

Plomb : Effets neurosensoriels

Auditifs

- Baisse de l'acuité auditive et allongement des temps de conceptions des PEA
 - Effet établi **chez l'enfant**
 - **Effet sans seuil**
 - Baisse de 2 dB quand la plombémie augmente de 60-180 µg/L
 - **Preuves limitées chez adulte** d'un effet semblable aux faibles doses

Visuels

- Quelques cas rapportés de neuropathie optique, mais imputabilité douteuse
- Preuves limitées d'effets sur la vision (hors performances motrices)

13

Plomb : Effets neurologiques périphériques

Neuropathies périphériques

- Cliniquement surtout motrices
 - Typiquement paralysie antibrachiale (rare)
 - D'autres territoires peuvent être touchés
 - Cliniquement décelables **quand la plombémie est durablement > 1200 µg/L**
- EMG : signes d'atteinte sensitivo-motrice subclinique (assez fréquents)
 - Décelables au niveau individuel quand **plombémie > 700 µg/L**
 - Parfois entre 400 et 700 µg/L
 - En comparant groupes exposé et témoin :
 - Décelable dès 300 µg/L
- Pas d'effet rapporté quand plombémie < 100 µg/L

14

Plomb : Syndrome douloureux abdominal

Syndrome douloureux abdominal

- Coliques de plomb
 - Douleurs abdominales intenses
 - ± Vomissements
 - Constipation ++
 - **Plombémie > 1000 µg/L**
- En fait, souvent
 - Vagues douleurs abdominales
 - Constipation
 - Dès que **Plombémie > 500 µg/L**
- Pas d'effet attendu quand plombémie < 100 µg/L

15

Plomb : Effets rénaux

Néphropathies

- Tubulopathie proximale
 - Syndrome de Fanconi typique
 - Quand **Plombémie > 1500 µg/L** (enfant)
 - Forme mineure (fuite protéines de faible PM, enzymurie)
 - **Plombémie > 400 µg/L**
 - Atteinte réversible
- Néphropathie glomérulaire et tubulo-interstitielle
 - **Plombémie > 600 µg/L** pendant plusieurs années
 - Fibrose tubulo-interstitielle, puis
 - Sclérose glomérulaire
 - Atteinte définitive

16

Plomb : Effets rénaux

Néphropathies

- **Diminution de la filtration glomérulaire et augmentation du risque de maladie rénale chronique**
 - Décelables **chez adultes et adolescents pour plombémie < 50 µg/L**
 - Corrélation inverse avec la plombémie
 - Effet **probablement sans seuil**
 - Diminution de 4mL/min/1,73 m² pour une élévation de plombémie de 10 µg/L
 - Liaison plus forte pour les individus avec antécédents d'HTA ou de diabète
 - Effets discutés de plombémie antérieure éventuellement plus élevée
 - **Pas d'effet toxique rénal démontré chez l'enfant lorsque plombémie < 100 µg/L**

17

Plomb : Effets cardio-vasculaires

Élévation de la pression artérielle

- Plombémie (< 100 µg/L) ou plomb osseux plus élevé chez adultes hypertendus dans plusieurs études en population générale
 - Mais on ne peut exclure plombémie plus élevée antérieurement chez les individus avec plombémie < 100 µg/L .
- **Corrélation entre plombémie (ou plomb osseux) et PA systolique, même quand plombémie < 100 µg/L, chez l'adulte**
 - Association meilleure avec plomb osseux qu'avec plombémie, en faveur d'un rôle prédominant de l'exposition cumulée/exposition actuelle
 - Effet réel, mais discret :
 - Doublement plombémie entraîne élévation 1 mm Hg de la PA systolique
 - Probablement sans seuil
- Pas d'évaluation possible chez l'enfant

18

Plomb : Autres effets systémiques

Effets hépatiques

- Hépatite cytolytique
 - Dose-dépendante quand **Plombémie > 1500 µg/L** (souvent 2000 µg/L)
- Inhibition cytochrome P 450

Effets métaboliques et endocriniens

- Diminution de la clairance de l'acide urique
- Inhibition de la synthèse de la vitamine D
- Hypothyroïdie
 - **Plombémie > 500 µg/L**

19

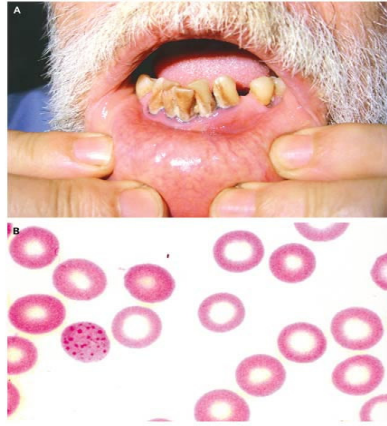
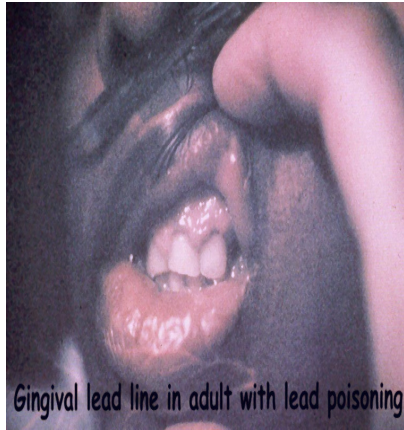
Plomb : Autres effets

Signes d'imprégnation

- Liseré gingival de Burton, taches de Gùbler
 - Signe d'exposition, dépendant de l'hygiène individuelle plutôt que de la dose
- Semis de Sonkin
 - Existe-t-il ?
- Bandes métaphysaires
 - Chez enfant
 - Quand **Plombémie durablement > 500 µg/L**

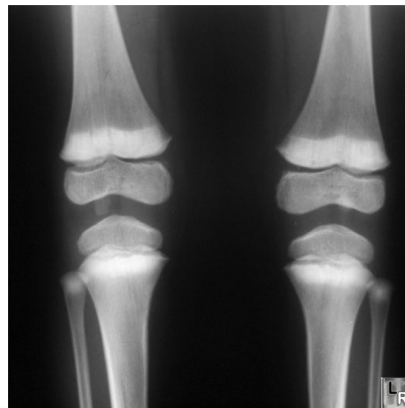
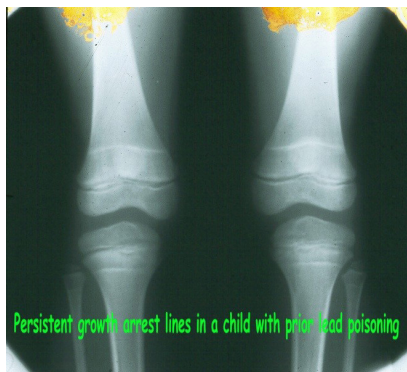
20

Liseré de Burton



21

Bandes métaphysaires



22

Plomb : Toxicité hématologique

Inhibition de la synthèse de l'hème

- Inhibition ALAD : Plombémie < 100 µg/L
- Élévation ALAu : plombémie > 350 µg/L
 - Mais dépassement valeur limite supérieure de la normale (5 mg/g créatinine) quand plombémie atteint 500 à 600 µg/L
- Élévation ZPP : plombémie > 200 µg/L
 - Plateau atteint quand Plombémie < 800 µg/L

Inhibition de la synthèse de la globine

Inhibition du transport du fer

Toxicité membranaire directe

- Inhibition Na^+/K^+ ATPase

Déplétion en GSH érythrocytaire

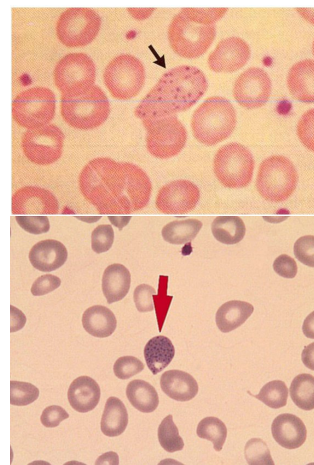
⇒ Anémie

23

Plomb : Toxicité hématologique

Toxicité hématologique

- Anémie
 - Diminution Hb quand **plombémie > 400 µg/L**
 - Anémie normochrome normocytaire quand **plombémie >> 800 µg/L**
- Hématies à granulations basophiles
 - Résultent inhibition pyrimidine-5'-nucléotidase
 - Granulations = résidus ARN ribosomal
 - Intérêt historique seulement
 - Pas de corrélation stricte à la dose



24

Plomb : Reproduction

Toxicité testiculaire

- Bien documentée chez l'animal et chez l'homme
- Diminution du volume des éjaculats
- Diminution du nombre des spermatozoïdes,
- Diminution de la mobilité
- Augmentation des formes anormales
- **Quand plombémie > 150 µg/L**

- **Augmentation délai pour concevoir**
- **Quand plombémie > 200 µg/L**

25

Plomb : Reproduction

Effets sur le développement fœtal et la grossesse

- Risques augmentés d'**avortement**, d'**accouchement prématuré**
 - Preuves suffisantes quand **plombémie est > 250 µg/L**
 - Preuves limitées quand plombémie est < 100 µg/L
- Risque augmenté de **petits poids de naissance**,
 - Preuves suffisantes quand **plombémie < 50 µg/L**
 - Effet sans seuil ?
- Passage de la barrière placentaire
 - A la naissance, plombémies de la mère et de l'enfant très voisines
 - **Neurotoxicité ++** du plomb chez le jeune enfant
 - Effet sans seuil et durable
 - Effets neurotoxiques chez l'enfant : sans seuil
 - Réglementairement saturnisme infantile = Plombémie ≥ 100 µg/L
- Pas d'effet tératogène démontré chez l'homme
 - Preuves expérimentales limitées d'un effet tératogène chez l'animal, à fortes doses

26

Plomb : Reproduction

Retard pubertaire

- Preuves suffisantes aux faibles doses
- Plusieurs études conduites dans des populations différentes
- Association inverse entre plombémie et divers indicateurs de maturation sexuelle
 - Taille des testicules, développement des seins, âge des premières règles, développement des poils pubiens, etc.
- Effet persistant quand **plombémie < 100 µg/L et même < 50 µg/L**

Retard développement staturo-pondéral

- Preuves suffisantes aux faibles doses
- Plusieurs études dans populations différentes
- Association inverse entre plombémie et divers paramètres
 - Taille, périmètre crânien, poids, périmètre thoracique...
- Effet persistant **quand plombémie < 100 µg/L**

27

Plombémie : valeurs limites

En milieu de travail

- Surveillance quand plombémie ≥ 100 (F) ou 200 (H) µg/L
 - Arrêt exposition à 300 (F) ou 400 (H) µg/L
- Preuves d'effets toxiques chez l'adulte, en-deçà de 100 µg/L :
 - Néphrotoxiques
 - » Probablement sans seuil
 - Cardiovasculaires
 - » Probablement sans seuil
 - Testiculaires
 - » Etablis dès 150 µg/L
 - » Retentissement sur la fertilité établi dès 200 µg/L
 - Effets sur le développement
 - » Sans seuil

28

Plombémie : valeurs limites

Valeur de référence enfants (et femmes enceintes) : 100 µg/L (DO)

- Preuves d'effets toxiques chez le jeune enfant en-deçà de 100 µg/L
 - Neurotoxiques
 - » Sans seuil
 - Sur le développement staturo-pondéral, pré- et post-natal
 - » Sans seuil
 - Sur le développement sexuel
 - » Sans seuil

29

Conclusions

Nombreux effets possibles du plomb aux faibles doses
Justifie que la plombémie soit aussi basse que possible

- En population générale
- Chez les travailleurs exposés

Valeurs de référence actuelles

- Datées
- Révision souhaitable

30