République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de 1'Enseignement Supérieure et de la Recherche ScientifiqueUniversité Dr. Yahia Farès de Médéa

Faculté des Sciences

Mémoire

Département des sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Biologie et pathologie cellulaire

Réalisé par :

MAHDAB Sara

TABOUZI Hayat

ETUDE DES EFFETS DES DERIVES DU PLOMB SUR LE SYSTEME DIGESTIF CHEZ LA SOURIS

Soutenue publiquement le : 23/06/2022

Devant le jury composé de :

Mr. BENAFERI Nadir	MAA, Université de Médéa.	Président
Dr. MEZIANE Warda	MCB, Université de Médéa	Examinatrice
Dr. GASMI Sara Nawel	MCA, Université de Médéa	Promotrice
Dr. KHAMES Maamar	MCA, Université de Médéa.	Co-promoteur

Médéa, 2021/2022

Remerciements

Avant tout nous adressons nos remerciements à ALLAH, le tout puissant pour la volonté, le courage et la patience qu'il nous a donné durant toutes ces longues années d'études et pour la réalisation de ce travail.

Nous remercions profondément notre promotrice de mémoire madame GASMI Sarah Nawel, pour son aide précieuse au début des recherches bibliographiques, ses conseils, sa gentillesse et sa patience. Ses commentaires et critiques ont permis l'amélioration du manuscrit final.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent tout particulièrement à monsieur BENAFERI Nadir qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de notre mémoire. Pour le temps qu'il nous a consacré, son aide et ses conseils avisés.

Notre gratitude va aussi à madame MEZIANE Warda, nous sommes honorées de vous avoir comme examinatrice malgré votre emploi du temps chargé.

Nous exprimons toutes nos reconnaissances et nos profondes gratitudes à tous les membres de l'équipe de biologie et pathologie cellulaire. Spécialement les doctorantes SLAMA Nada, BAHRIA Karima et ABDELLATIF Amina.

Nous exprimons toutes nos reconnaissances et nos profondes gratitudes au médecin d'anatomie et cytologie pathologique monsieur AMROUN Karim pour son aide précieuse dans la réalisation des résultats de ce travail, merci de nous donner votre temps.

Merci à tous les professeurs de département de biologie pour leur soutien tout au long de notre parcours universitaire.

Dédicaces

Nous dédions ce travail …

À nos parents avec tous nos sentiments de respect, d'amour, de gratitude et de reconnaissance pour tous les sacrifices déployés pour nous élever dignement et assurer notre éducation dans les meilleurs conditions. Puisse Dieu les préserver et les procurer santé, logue vie et bonheur.

Nous tenions à dédier set humble travail à nos frères et sœurs et toutes nos familles et à tous ceux que nous aimons, pour leur confiance, leurs conseils, leur amour, ainsi que leur soutien inconditionnel et leurs encouragements.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail. À tous ceux qui nous ont transmis leurs connaissances depuis la maternelle jusqu'à ce jour. À tous ceux connus ou inconnus qui vont feuilleter un jour ce travail.

Sara et Hayat

TABLE DES MATIERES

Remerciements……..……....	01
Dédicace……..……..	02
Liste des abréviations……...	07
Liste des tableaux …….	08
Liste des figures …….....	09
Résumé……...……	12
ملخص……	12
Abstract……..	12
Introduction générale……...	13
Chapitre I Revue bibliographique ……..…..	15
I.1.le plomb…….……	16
I.1.1Définition……	16
I.1.2Classification……	16
I.1.3Propreités physiques et chimiques de l'élément de plomb…….….	17
I.1.4Différentes utilisations de plomb…….	17
a. Production d'essence au plomb……...	17
b. Fabrications des batteries électriques……..	18
c. Munitions lest de pèche ……..	18
d. Confection des peintures à l'huile et à l'eau……..	18
e. Verre et cristal …….....	18
f. Produits cosmétiques……...	18
I.1.5 Charge de morbidité…….....	18
I.1.6 Sources d'exposition……..	19
a. Les peintures au plomb……..…….	19
b. Expositions professionnelles……...	20
c. Expositions extraprofessionnelles……...	20
i. Air…….	20
ii Eau……	20
iii Aliments……..	21
iv Sol et poussières……..	21
d. Autres sources de plomb……	21
I.1.7 Toxicocinétique……...	21
a. Absorption……...	21
i. Inhalation……..	21
ii. Ingestion……	22
iii. Contacte cutané……	22

b. Distribution et stockage…….…….. 22
c. Élimination…….. 23
I.2. Dérivées organiques du plomb…… 23
I.2.1 Toxicité aiguë…….. 23
I.2.2 Toxicité chronique…….. 24
I.3. Dérivées inorganique du plomb…… 24
I.3.1 Toxicité aiguë…….. 25
I.3.2 Toxicité chronique…….. 25
a. Effets neurologiques…… 25
a.1.Encéphalopathie……..... 26
a.2. Troubles des fonctions cognitives……..……... 26
a.3. Neuropathie périphérique…….…… 26
b. Effets cardiovasculaires…….. 27
c. Effets rénaux ……. 27
d. Effets hépatiques……. 28
e. Effet sur le système hématopoïétique……. 28
f. Effet sur le métabolisme osseux……. 28
g. Effet de plomb sur le système immunitaire…… 29
I.4 Généralités sur l'hydrocerussite…… 30
I.5 Rappel sur le système digestif…….. 31
I5.1Le colon…… 32
I5.2 Le foie ……..... 33
Chapitre II. Matériels et méthodes…… 34
II.1. Matériels ……..... 35
II.1.1 Matériel biologique et conditions d'élevage…….. 35
II.1.2 Sacrifice et prélèvement de sang et d'organes…… 36
II.1.3 Réactifs et produits utilisés……. 37
a. Préparation de solution d'hydrocerussite……. 37
II.2 Méthodes…… 37
II.2.1Répartition des souris……... 37
II.2.2 Evolution du poids corporel…… 37
II.2.3 Gavage…….. 37
II.2.4 Analyses biologiques……. 38

II.2.5 Étude histologique……..	38
a. Fixation ……..……	38
b. Déshydratation ……..	39
c. Inclusion en paraffine ……	39
d. Coupe au microtome ……..	40
e. Coloration ……..	40
f. Montage et observations microscopique…….	41
g. Observation microscopique…….	41
Chapitre III. Résultats et discussion……	42
III.A. Résultats……..…….	43
III.1 Observation macroscopiques……	43
III.2 L'effet du plomb sur la croissance pondérale chez les souris de 03 semaines…….....	43
III.3 Effet de l'hydrocerussite sur l'architecture structurale du colon chez les souris de 03 semaines.	44
III.4 Effets de l'hydrocérussite sur l'architecture structurale du foie chez les souris de 03 semaines..	47
III.5 L'effet du plomb sur la croissance pondérale chez les souris de 06 semaines ……	50
III.6 L'effet du l'hydrocerussite sur l'architecture structurale du colon chez les souris de 6 semaines	50
III.7 L'effet d'hydrocerussite sur l'architecture structurale du foie…….	54
III.8 Résultats de la vitesse de sédimentation……	57
III.9 Effet du plomb sur les Paramètres hématologiques……..	57
III.10 L'effet de l'hydrocerussite sur la taille des cellules hépatocytes ……..	58
III.11 L'effet de l'hydrocerussite sur le poids relatif de cerveau comparé aux témoins……	59
III.B. Discussions……..	60
Conclusion générale ……	62
Les références bibliographiques……..	64

Liste des abréviations

- **C** : Celsius
- **EDTA** : Ethylène Diamine Tétra Acétate
- **FNS** : formule numération sanguine
- **mm Hg** : millimètre de mercure
- **Pb** : Plomb
- **PBS** : phosphate-buffered saline
- **Pbs** : plombémies
- **VS** : vitesse de sédimentation
- **µg** : Microgramme.
- **µl** : Microlitre.

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Propriétés du plomb……...15

Tableau 1.2 : Propriétés de l'hydrocerussite……...….28

Tableau II.1 : les étapes de la déshydratation…….……..…39

Tableau II.2: Les étapes depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention du bloc…….....40

Tableau II.3 : Protocole de coloration……41

Tableau III.1 : Les résultats de FNS chez les souris de 06 semaines……..…...57

Tableau III.2 : la taille des cellules hépatocytes chez les souris…….…57

Tableau III.3 : le poids de cerveau chez les souris intoxiquées……..59

Liste des figures

Figure I.1 : Un cristal de galène provenant de la ville de Galena, Kansas, USA……..…14

Figure I.2 : Mappemonde de la plombémie moyenne chez les enfants (en µg/dl), par pays..17

Figure I.3 : Schéma représente l'appareil digestif……..... 27

Figure I.4 : Aspect histologique de la muqueuse colique normale……..32

Figure II.1 : Photo représente un lot des souris dans une cage conventionnelle…….....35

Figure II.2 : Photo représente une souris qui été sacrifiait…….....36

Figure II.3 : Technique de gavage……...38

Figure II.4 : photo représente les tubes de Westergren utilisés pour calculer la VS……...38

Figure II.5 : préparation des organes dans les casettes……39

Figure III.1: Une courbe représente l'évaluation de poids pondérale chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocérussite pendant 3 semaines et chez les souris témoins. ……..44

Figure III.2 : Vue au microscope optique d'un tissu du colon colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif x10). Chez les souris qui ont été reçu 7mg d' hydrocérussite durant 3 semaines.... 44

Figure III.3 : Vue au microscope optique d'un tissu du colon colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif x40).Coupe histologique du colon partie distale montre une structure normale de glande de lieberkuhn chez une souris témoin ……..44

Figure III.4 : Vue au microscope optique d'un tissu du colon colorée à l'hématoxyline-éosine (Objectif x 40). Chez les souris intoxiquée par 7mg de l'hydrocerussite……..……..45

Figure III.5 : Vue au microscope optique d'un tissu hépatique colorée à l'hématoxyline-éosine. (Objectif x40), (Objectif x10)…….……...47

Figure III.6 : Vue au microscope optique d'un tissu hépatique colorée à l'hématoxyline-éosine. (objectif x40), (Objectif x10). Chez les souris exposées à 7mg d'hydrocerussite…...48

Figure III.7 : Vue au microscope optique d'un tissu hépatique colorée à l'hématoxyline-éosine. (Objectif x10), (Objectif x40), montrent une congestion chez les souris qui ont été exposées à 7mg de l'hydrocerussite…….……..…..49

Figure III.8 : Une courbe représente l'évaluation de poids corporel chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite et chez les souris témoins, pendant 06 semaines……...50

Figure III.9 : Vues au microscope optique d'une coupe transversale coloré à l'hématoxyline-éosine des glandes de Lieberkhün (cryptes de Lieberkühn). Chez les souris témoins…….... 51

Figure III.10 : Vues au microscope optique d'une coupe transversale coloré à l'hématoxyline- éosine d'un tissu intestinal. Chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite pendant 06 semaines (Objectif x 40) …….....51

Figure III.11 Vues au microscope optique des coupes transversales colorées à l'hématoxyline- éosine montrent des vasodilatations au niveau de la muqueuse colique. Chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite pendant 06 semaines……51

Figure III.12 : Vue au microscope optique des coupes transversales colorées à l'hématoxyline- éosine montre plusieurs congestions au niveau de la muqueuse de colon. Chez les souris qui ont été par 7mg de l'hydrocerussite pendant 06 semaines ……..52

Figure III.13 : Vues au microscope optique des coupes transversales colorées à l'hématoxyline- éosine montrent des amas lymphoïdes dans la muqueuse de tissu intestinal. Chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocérussite pendant 06 semaines …….....53

Figure III.14 : Vue au microscope optique des coupes transversales colorées à l'hématoxyline- éosine montrent. Chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite pendant 6 semaines……..…….55

Figure III.15 : Vue au microscope optique d'une coupe transversale d'un tissu hépatique chez les souris témoins (objectif x 10). VS = une veine centrolobulaire …….54

Figure III.16 : Vues au microscope optique des coupes transversales d'un tissu hépatique montent des congestions chez les souris qui ont été exposées à 7mg de l'hydrocerussite

(objectif x 40)……55

Figure III.17 : Vue au microscope optique de coupe transversale montre la présence des globules rouges au tissu hépatique chez les souris qui ont été exposées à7mg de l'hydrocerussite (Objectif x 40)……...…….56

Figure III.18: Vues au microscope optique des coupes transversales d'un tissu hépatique montrent des délitations sinusoïdales chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite (objectif x 40)……....56

Figure III.19 : Histogramme montre la vitesse de sédimentation chez les souris males qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite……..……57

ملخص

مقدمة : الهدف من هذه الدراسة هو تحديد آثار مشتقات الرصاص على الجهاز الهضمي لدى الفأر.

مواد وطرائق العمل: لتحقيق هذا العمل ، قمنا بإعطاء الرصاص في شكل مشتق غير عضوي من الهيدروسيروسيت، بالتزقيم المعدي، بجرعة 7 مغ كل يوم لكل فأر و بتسلسل زمني يتراوح بين 03 و 06 أسابيع في الفئران الذكور منBALB/c

نتائج : لقد سجلنا انخفاض كبير في وزن الجسم.وكذلك أظهرت الدراسة النسيجية للقولون، إلتهاب القولون الحاد والمزمن حسب فترات التعرض 03 و 06 أسابيع على التوالي. وبالنسبة للدراسة النسيجية للكبد، لاحظنا تغيير في النسيج. كشفت تحليلات الدم عن زيادة كبيرة في خلايا الدم البيضاء، الخلايا الليمفاوية والصفائح الدموية.

استنتاج :هذا التعرض تسبب في اضطرابات في الجهاز الهضمي تتمثل بمراحل مختلفة من التهاب القولون وتلف أنسجة الكبد.

كلمات المفتاحية: فئران BALB/c،الرصاص ، الهيدروسيروسيت ، القولون ، الكبد ، التهاب القولون .

Résumé

Introduction : L'objectif de cette étude est d'identifier les effets des dérivés du plomb sur le système digestif chez la souris.

Matériels et méthodes : Nous avons administré le plomb sous forme d'un dérivé inorganique d'hydrocerussite, par gavage gastrique, à une dose de 7mg chaque jour pour chaque souris, selon un ordre chronologique de 03 et 06 semaines, chez des souris mâles de BALB/c.

Résultats : Nous avons enregistré une réduction importante dans le poids corporel. L'étude histologique de colon a révélé une colite aigue et chronique selon les durées d'expositions de 03 et de 06 semaines respectivement. Et celle de foie a révélé des altérations au niveau tissulaire. Ainsi que, les analyses hématologiques ont révélé une augmentation significative des globules blancs, lymphocytes et les plaquettes.

Conclusion : Cette exposition a provoqué des troubles digestifs représentés par des différentes phases des colites lymphocytaires et des endommagements des tissus hépatiques.

Mots clés : Souris BALB/c, Plomb, Hydrocerussite, Colon, Foie, Colite**.**

Abstract

Introduction : The objective of this study is to identify the effects of lead derivatives on the digestive system in mice.

Material and methods : We administered lead in the form of an inorganic derivative of hydrocerussite by gastric gavage, using a dose of 7mg every day for every mouse, in a chronological order of 03 and 06 weeks, in male BALB/c mice.

Results : We recorded an important reduction in the body. The histological study of colon revealed acute and chronic colitis according to the exposure durations of 03 and 06 weeks respectively. And for the histological study of liver, we observed alterations at the tissue level. As well as, hematological tests revealed a significant increase in white blood cells, lymphocytes and platelets.

Conclusion : That exposure caused digestive disorders represented by different phases of lymphocytic colitis and liver tissue damage.

Key words : BALB/c Mouse, Lead, Hydrocerussis, Colon, Liver, Colitis.

Introduction générale

L'organisme nécessite plusieurs éléments métalliques à des doses précises, alors que d'autres ne sont pas et sont préjudiciables dans tous les cas, notamment le plomb qui n'a aucun avantage biologique connu pour les humains et n'est pas nécessaire pour n'importe quelle fonction métabolique.

C'est un métal utilisé par l'homme depuis des millénaires[1]. On retrouve des traces de son utilisation comme pigments dans des sépultures préhistoriques datées de plus de 40 000 ans avant jésus christ ainsi que des bijoux en plomb vieux de plus de 6 500 ans. Il est présent dans des objets décoratifs provenant de sites néolithiques[34]. Les Egyptiens, les Grecs et les Romains l'ont utilisé en très grandes quantités grâce à ses propriétés physico-chimiques intéressantes (malléabilité, ductilité, bas point de fusion) et sa facilité d'extraction. Le plomb a ensuite connu une utilisation constante jusqu'à ce que sa consommation explose au cours de la Révolution Industrielle[2]. La généralisation de son usage a entrainé une importante contamination de l'environnement, une exposition humaine et de grave problème de santé publique.

Le plomb pénètre dans l'organisme par voie digestif et pulmonaire, l'absorption pulmonaire dépend notamment de la forme chimique, de la taille et la solubilité de particules chargées au plomb. L'absorption de plomb intestinale est influencée par le type de dérivé ingéré et par le continu gastro-intestinal. Une distribution se fait aux divers tissus de l'organisme par un transport sanguin.

L'intoxication par le plomb est une pathologie insidieuse, il est connu pour induire un large éventail de disfonctionnement de système physiologique et biochimique ou il affecte le système hématopoïétique, rénale, cardiovasculaire, le système nerveux, périphérique et le système digestif. Il est à noter que les impacts sur la santé sont différents selon la forme chimique sous laquelle le métal se retrouve dans l'environnement. L'impact dépend de leurs concentrations, de leur biodisponibilité et de leur capacité à pénétrer dans la chaîne alimentaire. Elle se manifeste sous forme organique ou inorganique; presque toutes les expositions industrielles ou environnementales au plomb ont une forme inorganique.

À la lumière de ces informations notre objectif pour ce travail est d'étudier les effets de dérivé du plomb sur le système digestif chez la souris à différentes durées d'expositions. Le dérivé choisi est l'hydrocérussite. C'est un minéral secondaire que l'on trouve généralement dans les

gisements de minerai de plomb oxydés. Elle est courante sous le nom de céruse ou blanc de plomb.

Différentes approches expérimentales ont été développées dans l'exploration du fonctionnementdes organes (Colon et le foie)

- Une approche hématologique, dans laquelle nous avons effectuées les dosages de FNS et VS.
- Une étude histologique du colon et foie.

CHAPITRE I :

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 Le plomb

I.1.1 Définition

Le plomb provient du terme latin Plombum, de symbole Pb, signifiant liquide argenté[3]. C'est un élément présent naturellement dans l'environnement, il appartient au groupe 14 et à la période 6 du tableau périodique [4] et il n'a ni goût ni odeur caractéristique. En raison de sa présence naturelle dans l'environnement, il est également présent de façon naturelle dans les aliments, à de faibles concentrations, suite à son absorption dans le sol par les plantes, dans l'eau et les sédiments par les poissons, et chez les plantes et les animaux qui consomment des plantes et d'autres animaux.[5]



Figure I.1 : Une photo d'un cristal de galène provenant de la ville de Galena, Kansas, USA.

I.1.2 Classification

Le plomb est l'un des contaminants les plus répandus dans l'environnement [6],[7]Toxique ou nocif, même à faible concentration pour de nombreux organismes vivants, ses rejets dans l'environnement, sont désormais strictement contrôlés dans le monde.

Le plomb est classé comme :

- Non biodégradable et par conséquent s'accumule dans le biotope[8].
- Polluant prioritaire, par l'Agence Américaine de Protection Environnementale[9].
- Non-essentiel : Il n'a aucune fonction métabolique et il est souvent toxique à une faible concentration[9].

I.1.3 Propriétés physiques et chimiques de l'élément de plomb

Le plomb est un métal lourd de couleur bleu grisâtre qui est évalué depuis l'antiquité pour son faible point de fusion, sa malléabilité et sa durabilité[10]. Ce métal est résistant à la corrosion ce qui le confère des propriétés anticorrosives[11]. Le plomb s'oxyde à la température ambiante en présence d'eau, d'air et de gaz carbonique. Cependant le plomb métallique est peu soluble dans l'eau mais peut être dissout dans l'acide nitrique ou dans l'acide sulfurique concentré[12]. Les principales propriétés physico-chimiques du cet élément sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau I.1: Propriétés du plomb[3].

Symbole :	Pb
Masse molaire :	207,2 (g. mol^{-1})
Point de fusion :	327,5 °C
Densité :	11,35 °C
Solubilité :	Insoluble
Etat Physique :	Solide dans l'eau. Soluble dans l'acide nitrique dilué et l'acide sulfurique concentré et bouillant

I.1.4 Différentes utilisations du plomb

La présence généralisée du plomb dans l'environnement est essentiellement due aux activités humaines .Cette origine anthropiques est multiples car les utilisations passées ou présentes du plomb sont très nombreuses[14].

a. Production d'essence au plomb

Le tétraéthyle de plomb ($Pb(C_2H_2)_4$) était le principal constituant des agents antidétonant ajoutés à l'essence. Cette utilisation a pris fin dans le monde entier en juillet 2021, informe le Programme des Nations unies pour l'environnement (Pnue)[15]. Avant son interdiction, le plomb utilisé dans l'essence représentant la majeure partie du plomb disséminé, à cause des émissions des fumées.

b. Fabrications des batteries électriques

Les batteries restent la principale utilisation du plomb actuellement.

c. Munitions (cartouches et grenailles du plomb) et lest de pèche

Des études[13] ont montré que cette utilisation était responsable du saturnisme des oiseaux.

d. Confection des peintures à l'huile et à l'eau

La cérusite ou blanc de plomb ont été utilisés dans les peintures pendant près de 2000 ans. Le plomb a également été utilisé comme composante de nombreux pigments en peintures. Le stéarate de plomb ($Pb(C_{17}H_{35}COO)_2$) et l'acétate de plomb ($Pb(CH_3CO\text{-}O)_2$) sont ajoutés à la peinture ou aux vernis comme dessiccateurs, L'utilisation dans les peintures est arrêtée depuis 2002[13].

e. Verre et cristal

Le plomb est utilisé pour abaisser la température de fusion et pour assurer une meilleure transparence[13].

f. Produits cosmétiques

Le plomb rentre dans la composition de certains produits cosmétiques traditionnels (khôl) [13].

I.1.5 Charge de morbidité

Selon l'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), les effets à long terme de l'exposition au plomb ont entraîné 900 000 décès et la perte de 21,7 millions d'années de vie en bonne santé (années de vie ajustées sur l'incapacité, ou DALY) en 2019 dans le monde. L'IHME a également estimé qu'en 2019, l'exposition au plomb était à l'origine de 62,5 % de charge mondiale de déficience du développement intellectuel, de 8,2 % de la charge mondiale des cardiopathies hypertensives, de 7,2 % de la charge mondiale des cardiopathies ischémiques et de 5,65 % de la charge mondiale des accidents vasculaires cérébraux[14].

L'IHME a publié en 2019 une mappemonde de la pollution mondiale par le plomb et de la plombémie chez les enfants[15] (voir la figure 2).

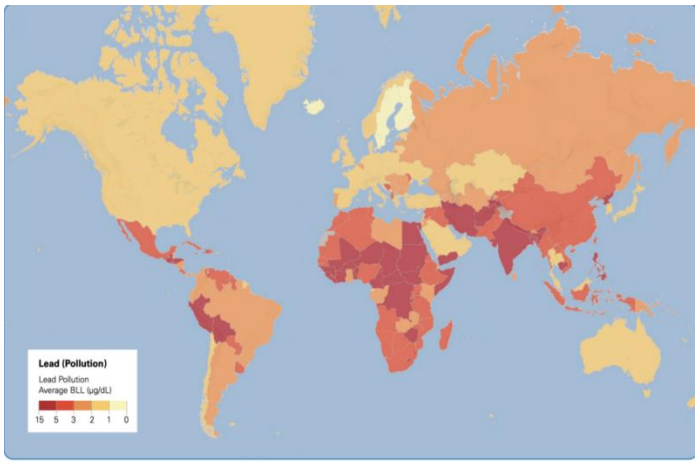


Figure I.2 : Mappemonde de la plombémie moyenne chez les enfants (en µg/dL), par pays[15].

La moyenne de la plombémie varie d'un pays à l'autre. Le fardeau est plus élevé dans les pays à faible revenu. En effet, les enfants ayant une plombémie élevée habitent dans les pays centrale de l'Afrique comme le Mali, le Niger, la République démocratique du Congo, l'Égypte, le Soudan… etc. Dans des pays d'Asie du Sud comme l'Afghanistan et l'Inde. Et dans des pays d'Amérique du Sud-est comme le Pérou et la Bolivie. Pour Algérie, Indicateurs de prospect (Pb) :

- Nombre d'enfants (19 ans et moins) ayant une plombémie > 5 µg/dL : 2 910 000
- Nombre d'enfants avec une plombémie > 10 µg/dL : 336 000
- Décès prématurés attribués au plomb : 3 900.

I.1.6 Sources d'exposition

Le plomb existe sous de très nombreuses formes : métallique mais également d'acétate, de bromure, de carbonate, de chlorure, de nitrate, d'oxyde, de sulfate et de tétraéthyle. Et ce sans compter les multiples dérivés produits par l'industrie. Les sources de contamination par le plomb sont donc très diverses.

a. Les peintures au plomb (céruse)

La plus connue et la plus importante des sources de contamination par le plomb restent l'ingestion et l'inhalation des peintures au plomb (céruse). [16]

Elles peuvent contenir jusqu'à 3000 µg de plomb par gramme de peinture. Ces revêtements souvent recouverts par d'autres depuis se retrouvent ainsi cachés, et peuvent néanmoins se

dégrader avec le temps, l'humidité ou lors des travaux. Apparaissent alors des écailles et poussières riches en plomb qui sont source de fortes intoxications notamment chez les enfants. Ces écailles de peinture au plomb peuvent entraîner un comportement de Pica favorisé par le caractère « sucré » du plomb. Le Pica étant un trouble du comportement alimentaire caractérisé par l'ingestion durable (plus d'un mois) de substances non nutritives (terre, craie, sable, papier, …).

b. Expositions professionnelles

L'absorption des vapeurs et des fumées de plomb est essentiellement respiratoire. La pénétration des poussières du métal, de ses oxydes et de ses sels est aussi (et souvent principalement) digestive, par déglutition secondaire des particules de grosses dimensions déposées dans l'arbre respiratoire et secondairement drainées jusqu'au carrefour aérodigestif et surtout par ingestion (consommation de boissons et d'aliments sur le lieu de travail, contamination des mains et activité main-bouche...) [17, 18].

c. Expositions extraprofessionnelles

i. **Air**

Les antidétonants des carburants automobiles ont constitué la première source d'émission de plomb dans l'atmosphère, pendant la période 1960-1980. A partir des années 1970, l'utilisation de ces additifs a commencé à diminuer dans les pays développés.[1, 19]

Les autres sources notables d'émission atmosphérique de plomb sont les industries utilisatrices (en particulier les fonderies), les incinérateurs d'ordures et les volcans.

Dans certains pays (Australie, Etats-Unis), la large utilisation de pigments dérivés du plomb pour la peinture extérieure des bâtiments, jusqu'à un passé récent, peut être à l'origine de pollutions notables.[19, 20]

ii. **Eau**

La concentration de plomb dans les eaux naturelles souterraines et de surface est généralement faible, inférieure à 10 µg/l et souvent à 1 µg/l. Cependant, les eaux acides ou faiblement minéralisées peuvent s'enrichir en plomb, lors de leur distribution, si le système d'adduction contient des éléments en plomb (tuyaux, soudures, robinetterie, etc.). Ce phénomène a été à l'origine de nombreux cas d'intoxication.[21]

iii. Aliments

Les aliments n'apportent, habituellement qu'une faible quantité de plomb, à condition qu'ils ne proviennent pas de végétaux cultivés (ou d'animaux élevés) dans une zone contaminée, qu'ils n'aient pas été préparés avec des ustensiles ou encore conservés dans des récipients contenant du plomb (étains décoratifs, céramiques artisanales, cristaux) [22, 23].

iv. Sol et poussières

La poussière est une importante source d'exposition au plomb de la population générale. Sa teneur en plomb dépend de l'activité industrielle actuelle ou passée du voisinage.[1]Elle est modérément influencée par la circulation automobile de proximité (elle décroît rapidement à distance des routes). Elle est surtout dépendante de la nature de l'habitat[17].

d. Autres sources de plomb

D'autre sources de plomb peuvent, plus rarement, être à l'origine d'intoxications extraprofessionnelles: la contamination par des vêtements de travail indûment rapportés au domicile par un proche exposé professionnellement[24], l'utilisation de cosmétiques contenant du plomb (surma ou khôl)[25], la fabrication de soldats de plomb, l'ingestion de plomb de pêche, de chasse ou de lestage de rideaux [26,27], la consommation de médicaments traditionnels[28], la fabrication de munitions et la pratique régulière du tir avec des armes à feu dans un local mal ventilé[29].

I.1.7 Toxicocinétique

a. Absorption

i. Inhalation

L'absorption des vapeurs de plomb est respiratoire. Celle des poussières inhalées est respiratoire et digestive :

• la rétention respiratoire des particules est comprise entre 30 et 50 %, selon leur granulométrie et la ventilation des personnes exposées[31, 35].

• les poussières dont le diamètre aérodynamique est compris entre 0,1 et 0,5 µm sont celles qui sont les mieux absorbées ; leur passage systémique est d'autant plus important qu'elles sont plus hydrosolubles ou acidosolubles[31, 35].

• les particules de diamètre supérieur à 5 µm se déposent dans l'arbre respiratoire, mais elles sont drainées vers le carrefour aérodigestif et finalement dégluties[31, 35]. La liaison entre la Pbs et la concentration atmosphérique de plomb est linéaire (au moins, lorsque cette dernière est inférieure à 50 µg/m^3), une exposition continue à 1 µg/m^3, entraînant une Pbs de 19 µg/l chez un enfant et de 16 µg/l chez un adulte.[35]

ii. Ingestion

En pratique, dans la plupart des situations d'exposition (professionnelles, environnementales, alimentaires), la principale voie d'absorption du plomb est digestive.

Chez l'adulte, en moyenne, seulement 5 à 10 % de la dose ingérée est absorbée. Le passage systémique est beaucoup plus important chez le jeune enfant (40-50 %) [30,39].

Il s'effectue par le mécanisme de transport actif dans la majorité des cas (même en cas de prise massive), la diffusion passive est un mécanisme mineur.

iii. Contact cutané

Le passage transcutané des dérivés inorganiques du plomb est très faible (< 0,5 %), si la peau est intacte.[38] Mais il existe une absorption digestive pour les poussières qui sont déposées sur la peau des mains il résulte de l'activité bouche-main et des objets portés à la bouche ou de la contamination d'aliments.

b. Distribution et stockage

La distribution du plomb dans l'organisme n'est pas homogène. Elle a fait l'objet de nombreuses modélisations. Les plus généralement admises distinguent trois compartiments, en fonction de leurs cinétiques d'élimination : le sang, les tissus mous et l'os, dont les demi-vies respectives sont de 36 jours, 40 jours et 27 ans.[35] À l'état d'équilibre, le plomb sanguin ne représente que 1 à 2 % de la quantité présente dans l'organisme. Dans le sang, lorsque la Pbs est inférieure à 400 µg/l, 99 % du plomb se trouve dans les hématies. La fraction plasmatique augmente un peu aux plus fortes concentrations[31]. Les tissus mous contiennent 5 à 10 % de la dose interne et la plus grande partie du plomb biologiquement actif.

Chez l'adulte, près de 95 % du plomb présent dans l'organisme est dans l'os. Chez l'enfant, ce compartiment ne représente qu'environ 75 % de la dose interne. Le plomb fixé sur l'os trabéculaire est, comme celui des tissus mous, biologiquement actif et facilement mobilisable. Le plomb lié à l'os compact constitue l'essentiel du plomb osseux ; il ne produit pas d'effet

toxique et ses mouvements sont très lents, couplés à ceux du calcium. En conséquence, sa concentration augmente avec l'âge. Il est redistribué, en cas de déplétion des autres compartiments et par tous les phénomènes entraînant une déminéralisation : grossesse, allaitement, ostéoporose, immobilisation prolongée, tumeur osseuse. [31, 35]Le plomb traverse facilement la barrière placentaire. À la naissance, les Pbs de la mère et de l'enfant sont très voisines [31, 35].

c. Élimination

L'excrétion du plomb est principalement urinaire (> 75 %) et fécale (15-20 %). Le reste est éliminé dans les phanères, la sueur et les sécrétions bronchiques. La demi-vie d'élimination est très augmentée en cas d'insuffisance rénale. Il existe aussi une excrétion lactée. La concentration de plomb dans le lait est généralement comprise entre 10 et 30 % de la Pbs.[35] À l'arrêt de l'exposition, la cinétique d'élimination du plomb est polyphasique : après une exposition unique, la première période a une demi-vie très brève (30 minutes à quelques heures), elle correspond à une phase de distribution ; pendant la seconde période, le temps de demi-décroissance de la Pbs est d'environ 30-40 jours ; pendant la phase terminale, la demi-vie est supérieure à 10 ans.

I.2. Dérivées organiques du plomb

C'est-à-dire combinés à un atome de carbone. Le plomb tétraéthyle et le plomb tétra méthyle sont les composés les plus importants de cette série. Ils ont été longtemps employés comme antidétonants de l'essence. Ces dérivés contribuent fortement à la pollution atmosphérique par le plomb[40].

I.2.1 Toxicité aiguë

Une intoxication aiguë par le plomb tétraéthyle pourrait faire suite à une inhalation massive, à une contamination cutanée étendue ou à une ingestion. Elle serait responsable d'une encéphalopathie évoluant en deux temps :

Dans les heures suivant l'exposition, apparaissent des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) et les premiers signes d'atteinte neurologique centrale : asthénie, céphalées, sensations vertigineuses, anxiété, insomnie.

Les troubles neurologiques s'aggravent progressivement et apparaissent : un délire, des hallucinations, une agitation, parfois des convulsions ; une hypothermie, une hypotension et une tachycardie sont habituelles ; parfois, des signes liés à la transformation partielle du plomb organique en plomb inorganique sont également notés. Cette encéphalopathie peut être mortelle ; le pronostic dépend du délai de survenue des manifestations cliniques : plus il est court, plus l'intoxication est sévère. Chez les survivants, le délire hallucinatoire peut persister plusieurs semaines et les séquelles cognitives ne sont pas exceptionnelles[41]

I.2.2 Toxicité chronique

L'exposition répétée au plomb tétraéthyle peut être responsable de troubles mentaux organiques[42]. Les premiers signes de l'atteinte neurologique centrale sont des céphalées, une asthénie, des troubles du sommeil (insomnie, cauchemars), des difficultés mnésiques et de concentration, une irritabilité, et des idées dépressives. Dès ce stade, les tests psychométriques peuvent objectiver un déficit cognitif et divers examens complémentaires (électroencéphalogramme, potentiels évoqués, tests vestibulaires...) peuvent être employés pour confirmer l'atteinte neurologique centrale. Si l'exposition est poursuivie, l'atteinte neurologique centrale s'aggrave ; par ailleurs, le plomb tétraéthyle étant partiellement transformé en plomb inorganique, des signes d'intoxication saturnine peuvent apparaître. Le traitement de ces intoxications associe l'arrêt de l'exposition à des mesures symptomatiques. Les chélateurs du plomb augmentent l'excrétion urinaire de la fraction du plomb tétraéthyle transformée en plomb inorganique. Une étude récente a mis en évidence une liaison entre cancer colorectal et exposition au plomb tétraéthyle[43].

I.3. Dérivées inorganique du plomb

Lorsqu'il est associé à certains composés pour former les sels du plomb. Les plus fréquemment rencontrés, on retrouve ceux des chlorures, du chromate, du nitrate, des phosphates, des sulfates et des carbonates, plus particulièrement de céruse, pigment utilisé depuis de nombreuses années dans certaines peintures. Ces dernières sont donc devenues en majorité interdites à la vente [27].

I.3.1 Toxicité aiguë

L'intoxication aiguë qui fait suite à une ingestion massive ou une administration parentérale de plomb métal ou composés minéraux, est rare. Elle se manifeste par des troubles digestifs survenant 2 à 48h après la prise (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée) de durée brève, associés à une élévation importante de la plombémie, une hémolyse, une cytolyse hépatique et une atteinte tubulaire rénale dose-dépendantes, et parfois des signes neurologiques (céphalées, agitation, délire, hallucinations) ou des arthralgies. En cas de plombémie supérieure à 1000 µg/L le lendemain de la prise, un traitement chélateur doit systématiquement être administré afin de prévenir l'apparition de signes d'intoxication chronique à partir du plomb stocké à l'occasion de cette prise[44, 45].

I.3.2 Toxicité chronique

Les effets chroniques à forte dose ne sont que rarement observés de nos jours en milieu professionnel. Les études les plus récentes se sont intéressées aux effets du plomb aux faibles doses chez des travailleurs exposés et en population générale, sans que le rôle d'une exposition antérieure au plomb à un niveau plus élevé puisse toutefois être exclu chez l'adulte. L'exposition répétée au plomb produit des effets nocifs dans de nombreux organes et tissus. Les principaux sont neurologiques, néphrologiques et hématologiques[46].

a. Effets neurologiques

Les mécanismes des effets neurotoxiques du plomb sont encore mal connus. Plusieurs modes d'action sont proposés : compétition du plomb avec le calcium et blocage des canaux calciques, inhibition de la Na+/K+-ATPase membranaire, effets sur la transmission neuroexcitatrice glutamatergique, en particulier sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate; la croissance, la différenciation et la survie des neurones pourraient également être indirectement altérées, du fait d'effets toxiques du plomb sur les cellules gliales[1].

a.1 Encéphalopathie

Une encéphalopathie peut être observée chez l'adulte en cas de contamination massive avec une plombémie supérieure à 2000 µg/L. La symptomatologie clinique inclut : hallucinations, délire, déficit moteur ou sensitif focalisé, amaurose, coma, convulsions. Les principales complications sont le décès qui peut survenir en quelques heures en l'absence de traitement rapide et les séquelles neurologiques (déficit cognitif, épilepsie, cécité, hémiparésie…).[44]

a.2 Troubles des fonctions cognitives

Des troubles mentaux organiques sont classiquement décrits pour des plombémies entre 700 et 2000 µg/L chez l'adulte. Le tableau clinique associe des signes subjectifs à type d'asthénie, fatigabilité, irritabilité, difficultés mnésiques et de concentration, troubles du sommeil, idées dépressives… Les tests psychométriques peuvent objectiver un ralentissement psychomoteur, des troubles de la mémoire et de l'attention, une altération des capacités d'apprentissage. L'enregistrement des potentiels évoqués visuels, moteurs et cognitifs montre un allongement des latences centrales. Des troubles des fonctions neurocomportementales sont également observés pour des plombémies inférieures à 700 µg/L. Une revue de deux méta-analyses de 24 études conclut ainsi à une baisse des performances cognitives et psychomotrices aux tests neurocomportementaux portant sur la mémoire, l'attention, l'organisation visuo-spatiale et la coordination oculomotrice, chez des travailleurs exposés au plomb (plombémies moyennes entre 370 et 520 µg/L) [46].

a.3 Neuropathie périphérique

Les neuropathies périphériques cliniquement décelables s'observent quand la Pbs est durablement supérieure à 1200 µg/l.[1] Classiquement, il s'agit d'une paralysie pseudoradiale. Elle est souvent précédée d'un tremblement des extrémités. Elle est généralement seulement motrice. La force des extenseurs des doigts est diminuée ; celle des extenseurs propres de l'index et de l'auriculaire est d'abord respectée, de sorte que le malade fait les cornes quand on lui demande de relever les doigts. Secondairement, le déficit moteur des extenseurs touche tous les doigts, puis le poignet. D'autres territoires peuvent être atteints et, dans tous les cas, le déficit est seulement ou surtout moteur : parésies et paralysies des petits muscles des mains,

des muscles des bras, des épaules, du thorax, des membres inférieurs (en particulier, des extenseurs des pieds), et du larynx (responsable de dysphonie) [47].

b. Effets cardiovasculaires

La colique de plomb s'accompagne classiquement d'une élévation modérée et transitoire de la pression artérielle. Les relations entre exposition au plomb et pression artérielle ont fait l'objet de nombreux travaux. Expérimentalement, dans plusieurs espèces animales l'exposition répétée au plomb a augmenté la pression artérielle.[47]Les études épidémiologiques sont inconstamment positives. Une méta-analyse d'une trentaine d'entre elles a montré une faible association positive entre les pressions artérielles diastolique et systolique d'une part, la Pbs d'autre part : un doublement de la Pbs s'accompagnait d'une augmentation de 1 mm Hg de la pression systolique et de 0,6 mm Hg de la diastolique [48].

c. Effets rénaux

Deux types de néphropathie sont induits par l'exposition au plomb :

- Une néphropathie subaiguë, qui survient précocement après le début de l'exposition au plomb. Elle est histologiquement caractérisée par une atteinte des cellules tubulaires proximales qui sont hyperplasiques avec une atteinte mitochondriale et des inclusions intranucléaires[49].

Biologiquement, dans sa forme typique et complète, elle réalise un syndrome de Toni-Debré-Fanconi, avec une fuite urinaire de protéines de faibles poids moléculaires (b2-microglobuline, a1-microglobuline, retinol-binding protein), une enzymurie, une glycosurie, une aminoacidurie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie. Un tel tableau ne s'observe que pour des contaminations massives, correspondant à une Pbs supérieure à 1500 lg/l.[20]Cependant, des travaux récents ont montré que des signes discrets d'atteinte tubulaire (enzymurie et protéinurie de bas poids moléculaire) étaient décelables dès 400 lg/l et peut-être même en deçà chez l'enfant.[20], [77]Cette atteinte rénale tubulaire précoce est de bon pronostic, elle guérit à l'arrêt de l'exposition [20].

- une néphropathie tardive, qui s'observe après 10 à 30 ans d'exposition au plomb, avec une dose interne correspondant à une Pbs d'au moins 600 µg/l [20]. L'atteinte est, cette fois, tubulo-interstitielle et glomérulaire [20]. Elle est définitive. Elle peut être transitoirement

améliorée par l'arrêt de l'exposition et/ou un traitement chélateur [50], mais à moyen terme, elle continue de s'aggraver, même après l'éviction du risque [50].

d. Effets hépatiques

La cytolyse hépatique est un signe d'intoxication aiguë par le plomb. Elle ne s'observe qu'après des contaminations massives, correspondant à une Pbs supérieure à 1500 µg/l et généralement, à 2000 µg/l. Le plomb inhibe la synthèse des hémoprotéines, et en particulier celle du cytochrome P450, ce qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses et d'effets toxiques d'autres substances, en cas de coexposition. Ce sont des effets potentiels du plomb qui n'ont été que très peu étudiés [52, 53].

e. Effet sur le système hématopoïétique

La toxicité hématologique n'apparaît que pour des expositions très élevées. L'intoxication par le plomb entraîne des perturbations hématologiques, portant préférentiellement sur la lignée érythrocytaire. Les classiques hématies à granulations basophiles ne se rencontrent que lors d'intoxications sévères. L'anémie, définie comme la baisse du taux d'hémoglobine, apparaît pour une valeur de la plombémie supérieure à 400 µg/L Au cours du saturnisme aigue, on observe une anémie hémolytique, alors que le saturnisme chronique entraîne une anémie microcytaire, avec un déficit en fer souvent associé. Deux mécanismes biochimiques permettent d'expliquer cette anémie microcytaire : l'inhibition de la synthèse d'hème, et donc de l'hémoglobine, et la durée de vie raccourcie des érythrocytes [54].

L'exposition au plomb diminue de manière significative la mobilité électro-phorétique des érythrocytes, le contenu en acide sialique membranaire et la déformabilité des érythrocytes entraînant un raccourcissement de leur demi-vie [55]. L'hémolyse peut être expliquée par une peroxydation des lipides de la membrane[56] et une inhibition de la Na+/K+ ATPase membranaire qui entraîne une accumulation de K+ intracellulaire [57].

f. Effet sur le métabolisme osseux

L'os est considéré comme un lieu insaturable de détoxication [58, 59]En fait, le plomb exerce une toxicité sur le squelette, et le plomb osseux est potentiellement toxique. L'effet toxique sur le métabolisme osseux peut s'exercer de manière directe ou indirecte. Les ostéoclastes contiennent dans leur cytoplasme et leur noyau des inclusions de plomb [60]. Une inhibition de I'anhydrase carbonique II et des pompes Na + / K +ATPase pourrait en partie

expliquer une diminution de la qualité de résorption, par diminution du pH extracellulaire de la zone de résorption [61, 62] L'inhibition de L'activité des ostéoblastes est suggère par une diminution de la synthèse de collagène I [74]et par celle de I'osteocalcine circulante [64]. Les mécanismes de toxicité cellulaire sont probablement les protéines régulatrices calcium-dépendantes [61]. Une action indirecte sur le métabolisme osseux est due I 'intervention du plomb sur la régulation hormonale. Ainsi, des enfants intoxiques avec des plombémies faibles (150-200 µg/I) présentent une diminution du 1-25 dihydroxycholecalciférol, du calcium sanguin et une élévation modérée de la parathormone [65]. De surcroit, I 'inhibition de I'adenylcyclase pourrait intervenir dans le mécanisme régulateur de la parathormone. Ces divers mécanismes permettent en particulier d'expliquer le retard de maturation squelettique et dentaire chez le fœtus dont la mère a été exposée et ce toxique [66], et la diminution du remodelage osseux démontre chez le chien soumis au toxique [67].

g. Effet de plomb sur le système immunitaire

Un grand nombre d'études expérimentales, réalisées essentiellement chez la souris et le rat, ont montré une altération des fonctions du système immunitaire en cas d'intoxication aiguë ou chronique par le plomb.(cellules B), l'immunité à médiation cellulaire (cellules T, cellules NK) et les cellules phagocytaires du système réticulo-endothélial (neutrophiles, monocytes-macrophages) ont été étudiées. Concernant l'immunité humorale, certains auteurs ont mis en évidence une diminution des taux d'immunoglobulines sériques IgG, IgA, IgM (Evers et colL, 1982[87];Wagnerova et colL, 1986[88]; Coscia et colL, 1987 [89]Undeger et colL, 1996[90]) alors que d'autres auteurs n'ont trouvé aucune modification de ces paramètres (Queiroz et colL, 1994[91]). Le taux des lymphocytes B (CD19) n'est pas modifié (Undeger et colL, 1996[90], Sata et colL, 1997[92]) ou est augmenté (Coscia et colL, 1987[89]). Concernant l'immunité à médiation cellulaire, une réduction dans le pourcentage et la valeur absolue des cellules T (CD3) et cellules T helper (CD4) a été retrouvée (Fischbein et colL, 1993[93] Undeger et colL, 1996[90]). Certaines études n'ont pas pu détecter de changement dans la population des cellules NK (CD16+) ou dans leur activité cytolytique (Kimber et colL, 1986[95], Undeger et coll., 1996 [90], Yucesoy et coll., 1997[94]). Une étude très récente a par contre trouvé une diminution significative ($p < 0,05$) de cette population avec une corrélation négative entre la plombémie et le nombre de cellules CD16. Une réduction importante de l'adhérence et de l'activité chimiotactique des macrophages mise en évidence chez la souris intoxiquée (Villanueva et coll., 1997[96]), ainsi que l'inhibition de la synthèse de NO (Kanematsu et coll., 1996[97]), pourraient rendre compte de la diminution des défenses de l'hôte contre les agents bactériens,

viraux et les tumeurs. Les sujets exposés au plomb ont, enfin, une réduction de la fonction des neutrophiles mise en évidence par le test chimiotactique et la réduction du NTB (Nitrobluetetrazolium) (Queiroz et coll., 1993[91]), ainsi que par leur incapacité à lyser Candida albicans. Cette altération pourrait traduire une déficience de l'activité de la myélopéroxydase (Queiroz et coll., 1994[91]). En conclusion, on peut admettre que les effets du plomb sur le système immunitaire sont discrets et n'ont pas d'expression clinique notamment infectieuse.

I.4 Généralités sur l'hydrocerussite

L'hydrocerussite est un minéral d'hydroxyde de carbonate de plomb dont la composition est $2Pb(CO3)_2$ $Pb(OH)_2$. Nommé en 1877 par Nils Adolf Erik Nordenskiöld[68], en allusion aux composants chimiques essentiels, l'eau et le plomb et le carbonate de cérusite[69]. Elle se présente sous forme de cristaux hexagonaux tabulaires blancs et se forme comme un dérivé inorganique issu de l'altération du plomb natif [70]. C'est un minéral relativement rare. La forme artificielle, qui tombe sous le terme générique de : blanc de plomb ou céruse a été synthétisée depuis des temps très anciens [71]. Sa localité type est la mine de Långban en Suède[72]. Il était autrefois utilisé comme ingrédient de la peinture au plomb et d'un cosmétique appelé céruse vénitienne, en raison de son opacité et du mélange satiné qu'il formait avec les huiles siccatives. Son utilisation dans la peinture a été interdite dans la plupart des pays [73]. Il existe un grand nombre de méthodes employées dans la fabrication du plomb blanc. Mais en principe l'hydrocerussite synthétique peut facilement être fabriquée par l'action du dioxyde de carbone et d'eau sur du plomb ou de la litharge à un pH de 4-5 [76].

Tableau 1.2 : Propriétés de l'hydrocerussite[74, 75]

Couleur	Blanc
Apparence :	Solide poudreux, blanc, inodore
Masse Moléculaire :	775,67 (g. mol^{-1})
Densité :	6,14 g/ml à 20 °C
Solubilité Dans L'eau :	Insoluble
Point De Fusion :	décomposition vers 400 °C

I.5 Rappel sur le système digestif

L'appareil digestif est constitue par un long tube qui travers le corps d'un bout à l'autre. Le tube digestif, auquel sont annexées des glandes (foie, pancréas, la vésicule biliaire et les glandes salivaires), s'étend de la bouche à l'anus, on y distingue une succession de portion : bouche, pharynx, œsophage, qu'on peut grouper sous le nom de *section antédiaphragmatique* chez les Mammifères (sus-diaphragmatique chez l'Homme) ; estomac, intestin grêle, gros intestin, anus, qui forment la *section postdiaphragmatique* (ou sous-diaphragmatique) (Fg.3)[78]. Cet appareil a pour rôle d'assurer les transformations de différentes natures qu'y subissent les aliments, et dont l'ensemble constitue la digestion des aliments pour en extraire l'énergie et les nutriments nécessaires à la survie de l'organisme.[78]

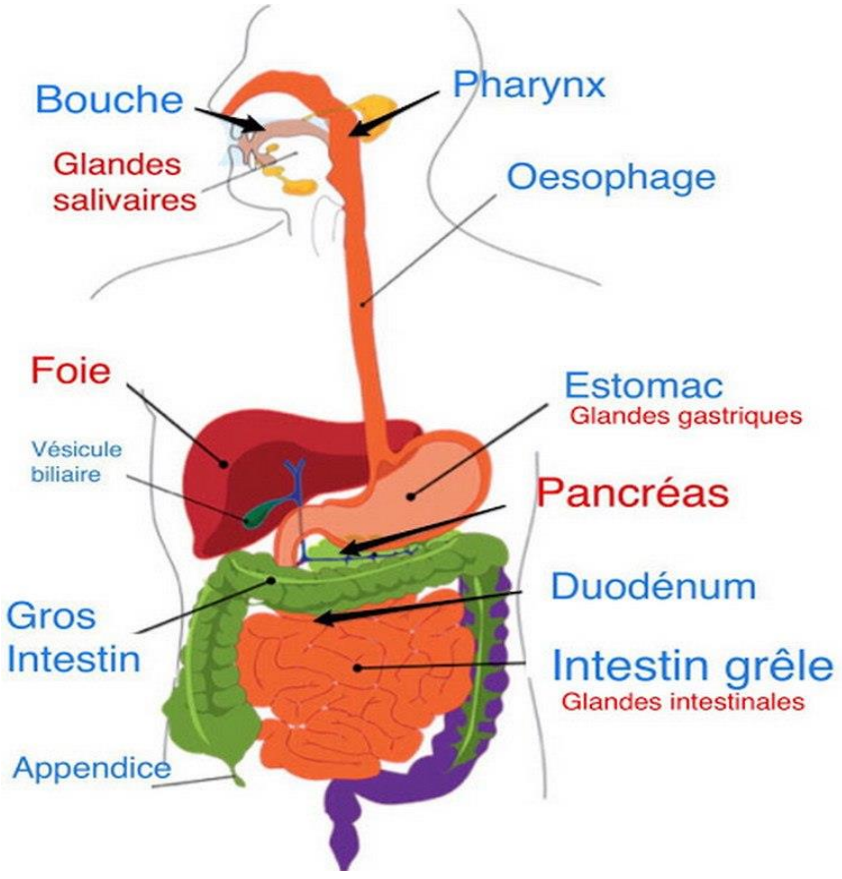


Figure I.3 : schéma représente l'appareil digestif.

I.5.1 Colon

Le côlon appelé aussi gros intestin, forme la partie terminale du tube digestif. Il a pour fonctions principales d'absorber l'eau et le sel des aliments et de fabriquer les matières fécales et de les acheminer vers le rectum[78]. On retrouve dans la paroi de colon, qui n'a que 1 mm, 5 d'épaisseur, les quatre tuniques de l'intestin grêle[78].

1° la tunique séreuse est formée par le péritoine

2° la tunique musculaire comprend une couche superficielle de fibres longitudinales et une couche profonde des fibres circulaires.

3° la tunique sous muqueuse est traversée par des vaisseaux et des nerfs.

4° la tunique muqueuse n'a ni valvules conniventes ni villosités, elle est seulement soulevée par des crêtes (replis falciformes). Elle ne contient pas des plaques de Peyer mais des follicules clos isolés. L'épithélium contient de cellule à plateau et plus de cellules à mucus, les glandes de Lieberkhün sont plus longe que de celle de l'intestin grêle.[78]

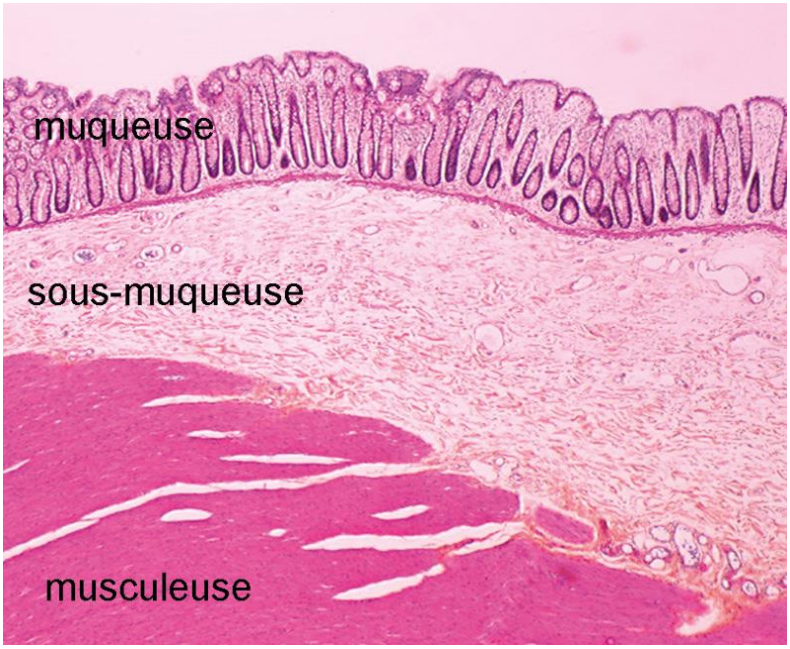


Figure I.4 : Aspect histologique de la muqueuse colique normale

I.5.2 Foie

Le foie est organisé en lobules autour des branches terminales de la veine hépatique (veines centrales). On trouve entre les lobules les triades portales. Chaque triade est constituée de branches d'un canal biliaire, d'une veine porte, et d'une artère hépatique.[79]

Elle est la glande la plus volumineuse de tout l'organisme, sa couleur est d'un brun acajou[78]. C'est un organe métaboliquement complexe. Les hépatocytes (cellules du parenchyme hépatique) exercent les fonctions métaboliques du foie:

Formation et excrétion de la bile en tant que composante du métabolisme de la bilirubine, Régulation de l'homéostasie glucidique, Synthèse des lipides et sécrétion des lipoprotéines plasmatiques, Contrôle du métabolisme du cholestérol, Formation de l'urée, de la sérum-albumine, des facteurs de coagulation, d'enzymes, et de nombreuses autres protéines, Métabolisme ou désintoxication des médicaments et autres substances étrangère.[79]

Au niveau cellulaire, les espaces portes se composent de branches terminales adjacentes et parallèles des voies biliaires, de la veine porte et ses branches, des artères hépatiques qui bordent les hépatocytes. Les branches terminales des veines hépatiques sont au centre des lobules hépatiques. Le sang s'écoulant des espaces portes entre les travées hépatocytaires.[79]

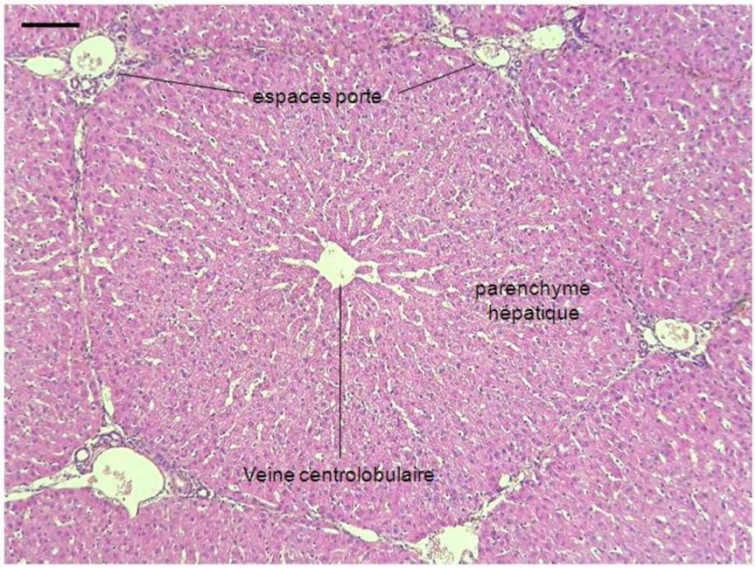


Figure I.4 : Aspect histologique de foie montrant un lobule hépatique.

CHAPITRE II :

MATERIELS ET METHODES

II. Matériels et méthodes

Le but de cette étude est de déterminer les effets des dérivés du plomb sur le système digestif, chez la souris exposée à l'hydrocerussite à une dose de 7mg, une fois par jour, pendant une durée d'exposition de 03 et 06 semaines.

II.1. Matériels

II.1.1 Matériel biologique et conditions d'élevage

Dans notre étude, nous avons utilisé comme modèle expérimental des souris mâles, de la souche BALB/c, en même âges (01mois) d'un poids corporel moyen de ± 22 g, provenant de l'institut Pasteur d'Alger. Elles avaient élevées dans l'animalerie de faculté des sciences, Complexe de laboratoires de recherche scientifique, Université de Médéa.

Les souris sont élevées dans des cages conventionnelles qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois, menues d'une mangeoire et d'un biberon et nourris avec des granules d'alimentation (5 g pour chaque souris chaque jours), à une température ambiante. Elles ont été permises à une phase d'adaptation pendant une semaine avant d'être inclus dans l'expérience. Toutes les procédures effectuées sur les animaux ont été approuvées et menées conformément au guide de l'Institut National de la Santé.

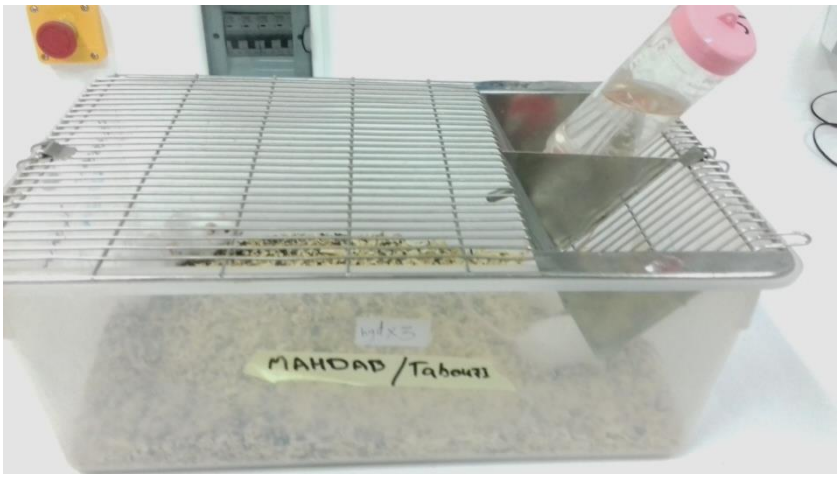


Figure II.1 : photo représente un lot des souris dans une cage conventionnelle.

II.1.2 Sacrifice et prélèvement de sang et d'organes

Après l'achèvement de protocole expérimental, les souris ont été anesthésiées par chloroforme et sacrifiés par technique asphyxie. Le sang a été prélevé par ponction intracardiaque pour des analyses biologiques. Les organes (foie, colon, reins, poumons, cerveau) ont été rapidement prélevés pour l'étude histologique, le colon est rincé par une solution de saline avant la fixation, les selles, l'os ont été pesés et congelés jusqu'à l'utilisation pour les analyses.

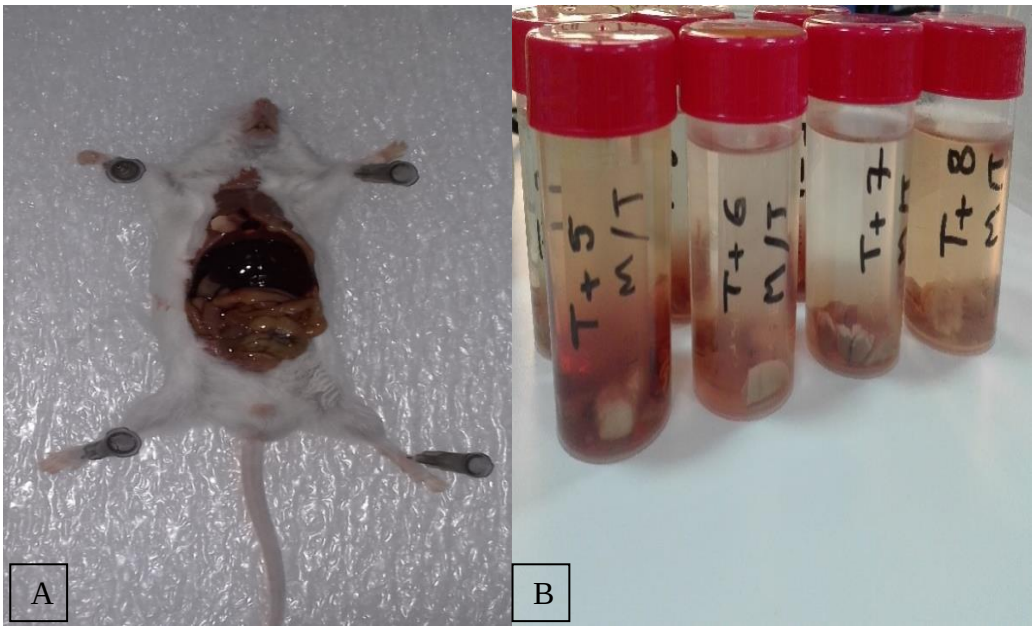


Figure II.2 : A : Photo représente une souris qui été sacrifiait. **B :** Photo représente la conservation des organes

II.1.3 Réactifs et produits utilisés

Hydrocerussite, Eau distillée, PBS, Formol 10%, Saline, Chloroforme, Ethanol pure (100%), Ethanol 90%, Ethanol70%, Xylène, Paraffine, Colorant (Eosine, Hématoxyline), L'eukitt.

a. Préparation de solution d'hydrocerussite

7mg d'hydrocerussite diluée avec 0.7ml d'eau distillée, et laissé sur l'agitateur pendant 30 minutes.

II.2 Méthodes

II.2.1 Répartition des souris

Les souris ont été réparties en deux lots matchés. Chaque lot a été divisé en deux groupes, un groupe a été sacrifié après 3 semaines et l'autre après 6 semaines de gavage.

Lot 1 : lot témoin, dont les souris ont reçu un volume de 0.3 ml d'eau distillée par gavage gastrique une fois par jours.
Lot 2 : lot intoxiqué, les souris ont reçu un volume de 0.3ml de solution préparée par gavage gastrique une fois par jour.

II.2.2 Evolution du poids corporel

Le poids corporel de chaque souris a été noté chaque jour durant toute la durée de l'expérimentation.

II.2.3 Gavage

• Tout d'abord, nous avons utilisé une sonde de gavage spéciale pour souris (en acier inoxydable) de longueur appropriée à la grosseur de l'animal. La seringue a été remplie avec une quantité appropriée de la solution à injecter (0.3ml de solution d'hydrocerussite).

• Après avoir maintenu l'animal de façon à ce que la tête ne puisse pas bouger pendant la procédure, nous avons fait entrer l'aiguille à côté des incisives avec un angle de 45 ° tout en insérant en longeant délicatement le palais, et en descendant lentement sans forcer.

• Après avoir gavé la souris, nous avons retiré doucement la sonde de gavage.



Figure II.3: Technique de gavage

II.2.4 Analyses biologiques

Avant le sacrifice : Le sang a été prélevé de veine latérale de la queue de chaque souris pour le FNS dans des tubes EDTA.

Le moment de sacrifice : le sang a été prélevé intracardiaque dans des tubes citrates pour le VS.

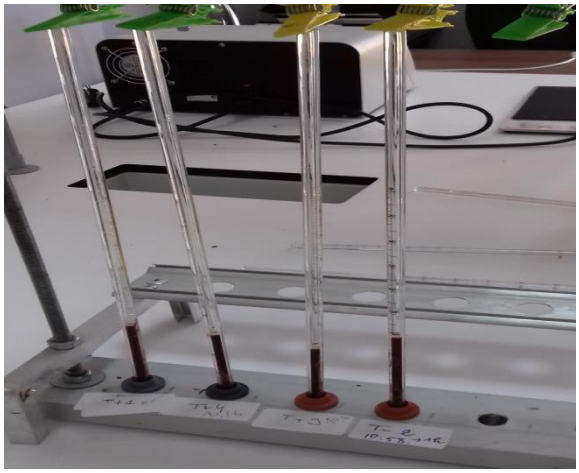


Figure II.4: photo représente les tubes de Westergren utilisés pour calculer la VS

II.2.5 Étude histologique

a. Fixation

C'est une étape essentielle qui permet la conservation des tissus dans un état proche du vivant. Le fixateur qui a été utilisée est le formol à 10% tamponnée, les organes ont été immergent dans le formol pendant 48 heure ; Cette étape intervient directement après le sacrifice, après la fixation, les organes ont été coupés ; le colon en deux parties proximales et

distales et le foie en plusieurs petits fragments, ensuite, les organes ont été mis dans des cassettes et ont été lavés pendant une heure avec l'eau de robinet.



Figure II.5 : Préparation des organes dans les casettes

b. Déshydratation

Cette étape prépare les tissus à l'inclusion en paraffine. Ceci par passage des cassettes dans des bains d'alcool de concentrations croissantes (de l'alcool dilué 70° jusqu'à l'alcool absolu à 100°), (voir le tableau) pour éliminer l'eau des tissus. Après dans le xylène pendant 10 minutes, afin d'éliminer les traces d'alcool absolu.

Tableau II.1: les étapes de la déshydratation.

Ethanol 70%	Ethanol 90% bain I	Ethanol 90% bain II	Ethanol 100% bain I	Ethanol 100% bain II	Xylène
10 min	15 min	15 min	15 min	30 min	10 min

c. Inclusion en paraffine

Le milieu d'inclusion qui a été utilisé est la paraffine. Les échantillons baignent dans la paraffine fondue (chauffée à 60°C pendant 3h dans une étuve) et qui infiltre alors toutes les cellules afin de les rigidifier pour pouvoir les coupés en suite. L'inclusion des pièces et le collage des cassettes sur les moules ont était faits, le refroidissement de paraffine amène sa solidification en un bloc prêt à être coupé.

Tableau II.2 : Les étapes depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention du bloc

Étapes	**Réactifs**	**Durée**
1 - Fixation	Formol	48 h
2 - Déshydratation	Éthanol 70 %	10 min
	Éthanol 90%	15 min
	Éthanol 90%	15min
	Éthanol 100%	30min
	Éthanol 100%	15 min
3- Imprégnation	Xylène	10 min
4 -Inclusion	Paraffine	90 min
	Paraffine	90 min

d. Coupe au microtome

Nous avons utilisé le microtome semi-automatique pour réaliser des coupes ultrafines, pour l'observation microscopique (microscope optique).

Le bloc de paraffine contenant le tissu a été coupé en rubans de 5µm. Les coupes tissulaires ont été étalés sur des lames en verre, les lames ont été alors séchées afin d'assurer une bonne adhésion à la lame des tissus avant coloration.

e. Coloration

La coloration permet d'établir un contraste entre les différentes structures cellulaires, nous avons utilisé la technique de l'hématoxyline-éosine.

L'hématoxyline est un colorant nucléaire. Il colore notamment les noyaux en bleu/violet. L'éosine est un colorant cytoplasmique. Il colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge.

Mode opératoire :

-Un bain d'hématoxyline d'une minute et 30 secondes suivit par un lavage à l'eau de robinet.

-Un bain d'éosine d'une minute suivit par un lavage à l'eau distillée.

Tableau II.3 : Protocole de coloration

Etape	Colorant/ Solvant	Temps
Déparaffinage	Xylène	6 min
Hydratation	Ethanol 100 % Ethanol 90% Ethanol 70% Eau distillée	2 min
Coloration	Hématoxyline	1.30 min
Rinçage	Eau de robinet	1.30 min
Coloration	Éosine	1min
Rinçage	Eau distillée	5 à 10 secondes
Déshydratation	Ethanol 70% Ethanol 90% Ethanol 100%	5 à 10 secondes
Eclaircissement	Xylène	5 à 10 secondes

f. Montage et observations microscopique

Le montage des coupes entre lames et lamelles a été effectué avec de l'Eukitt. Nous avons obtenu des lames prêtes à être observées au microscope.

g. Observation microscopique

La lame a été placé sur la platine de microscope optique, nous avons commencé par le plus petit grossissement ensuite nous avons changé l'objectif pour augmenter le grossissement, on utilisant le grossissement 100 et 400 pour l'observation microscopique.

CHAPITRE III :

RESULTATS ET DISCUSSION

III.A. Résultats

Notre étude a porté sur l'évaluation de l'intoxication par l'hydrocerussite sur le système digestif chez des jeunes souris males de BALB/c qui ont été exposées à 7mg d'hydrocerussite, une fois par jour pour chacune d'elles, pendant 03 et 06 semaines.

III.1 Observation macroscopiques

Pendant toute la période expérimentale, les animaux ont été surveillés tous les jours afin d'estimer, le taux de mortalité entre les différents lots, l'observation des urines et des selles (la présence ou non de diarrhée) et la mesure de poids de tous les souris.

- Des différences importantes apparaissent dès la première semaine de gavage :

- Toutes les souris intoxiquées montrent une baisse dans la mobilité.
- Les souris de premier groupe (3 semaines / lot 02) montrent une anurie pendant toute la période de gavage à partir de deuxième semaine de gavage.
- Les souris de deuxième groupe (6 semaines / lot 02) montrent une anurie à partir de la deuxième semaine jusqu'à la dernière semaine ou elle apparaitre une petite quantité d'urine.
- Selles de couleur jaune clair à transparent pendant 5 à 6 jours depuis la deuxième semaine.

- La mortalité a été notée durant toute la période de l'expérimentation : deux mortalité a été marque pendant la durée de l'expérimentation, mort de souris numéro 2 et la souris numéro 5.

III.2 L'effet du plomb sur la croissance pondérale chez les souris de 03 semaines

L'expérience relative à la croissance pondérale, permet d'évaluer l'effet de l'hydrocerussite sur l'évolution du poids corporel suite à une intoxication subaigüe. Le poids constitue un bon indicateur de la croissance expérimentale des souris expérimentées. .Les résultats montrent que l'exposition par 7mg d'hydrocérussite pendant 3 semaines induit, chez les souris mâles, une augmentation des poids corporels durant les deux premier semaines avec une baisse significative depuis la troisième semaine jusqu'au moment de sacrifice, comparée aux témoins qui induit une augmentation du poids de façon progressive.

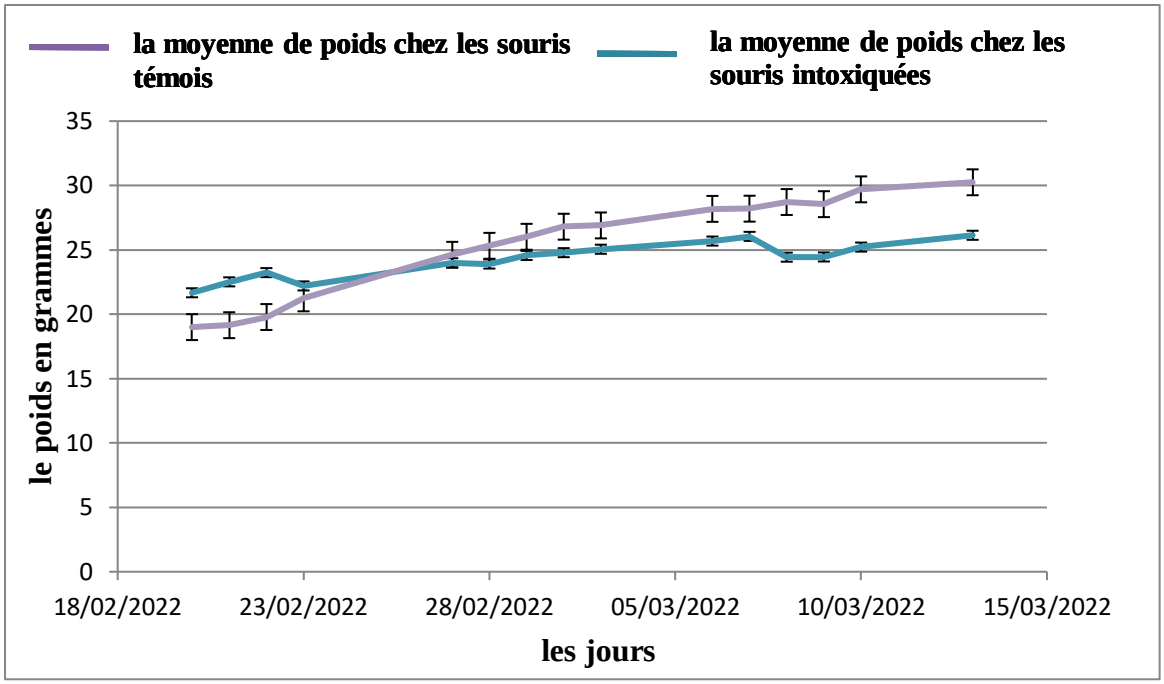


Figure III.1 : une courbe représente l'évaluation de poids pondérale chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocérussite pendant 3 semaines et chez les souris témoins.

III.3 Effet de l'hydrocerussite sur l'architecture structurale du colon chez les souris de 03 semaines

Nous avons procédé à une étude histologique sur le tissus intestinal à la suite d'une intoxication subaigüe par 7mg d'hydrocérussite pendant 3 semaines .L'observation au microscope optique a révélé une colite aigue. Les coupes histologiques du colon chez les souris témoins, montrent une structure normale des glandes de lieberkuhn avec une lumière centrale et elles sont très proche les unes des autres, et ne sont séparées que par le tissus conjonctif (le chorion) ; Cependant chez les souris intoxiquée par 7mg d'hydrocérussite montrent une désorganisation des glandes de lieberkuhn avec la présence des petits amas lymphoïdes (une inflammation) au niveau de la muqueuse intestinale.

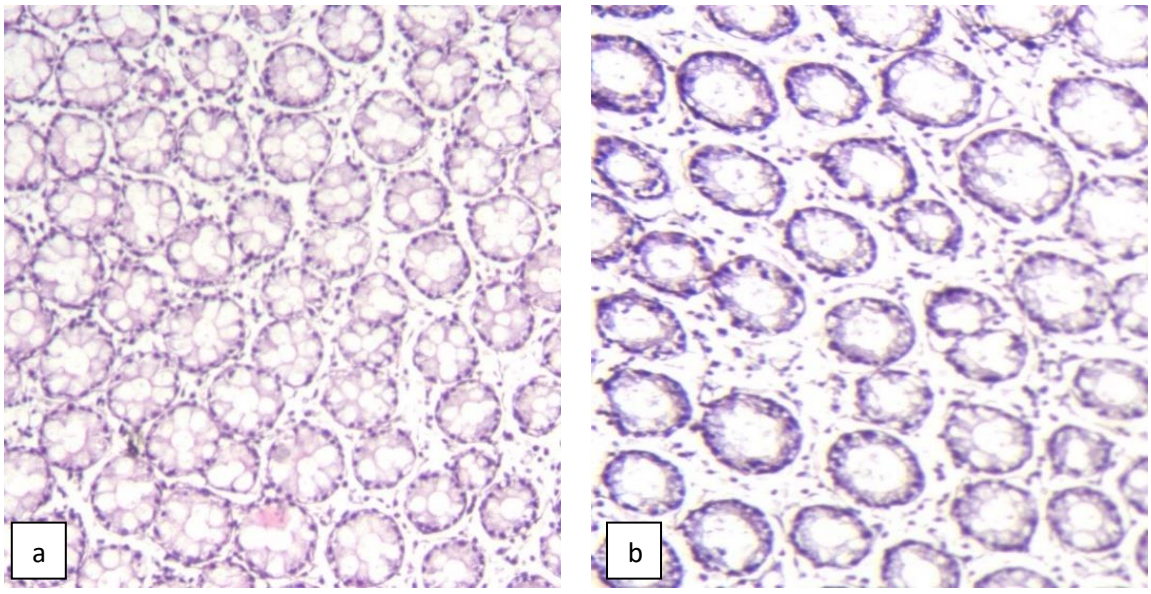


Figure III. 2 : Vue au microscope optique d'un tissu du colon colorée à l'hématoxyline-éosine (objectif X10). (a) Coupe transversale du colon partie distale chez une souris témoin : montre une structure normale. (b) Coupe transversale du colon parti distale chez une souris qui a été reçu 7mg d' hydrocérussite durant 3 semaines.

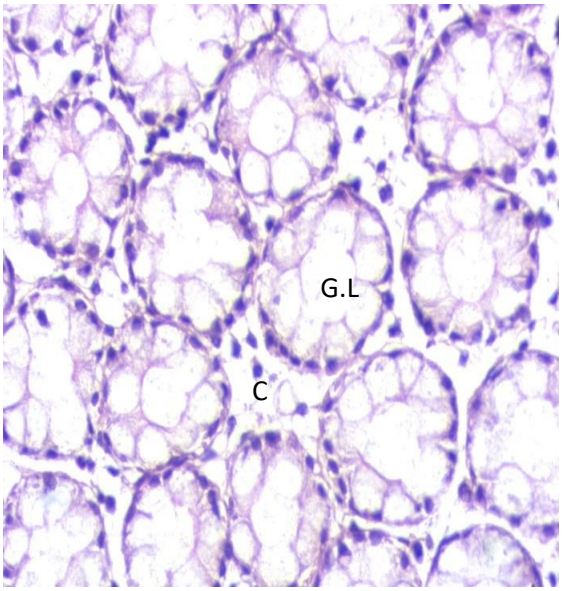


Figure III.3 : Vue au microscope optique d'un tissu du colon colorée à l'hématoxyline-éosine(objectif X40).

Coupe histologique du colon partie distale montre une structure normale de glande de lieberkuhn chez une souris témoin, G.L (glande de lieberkuhn) ; C (capillaire).

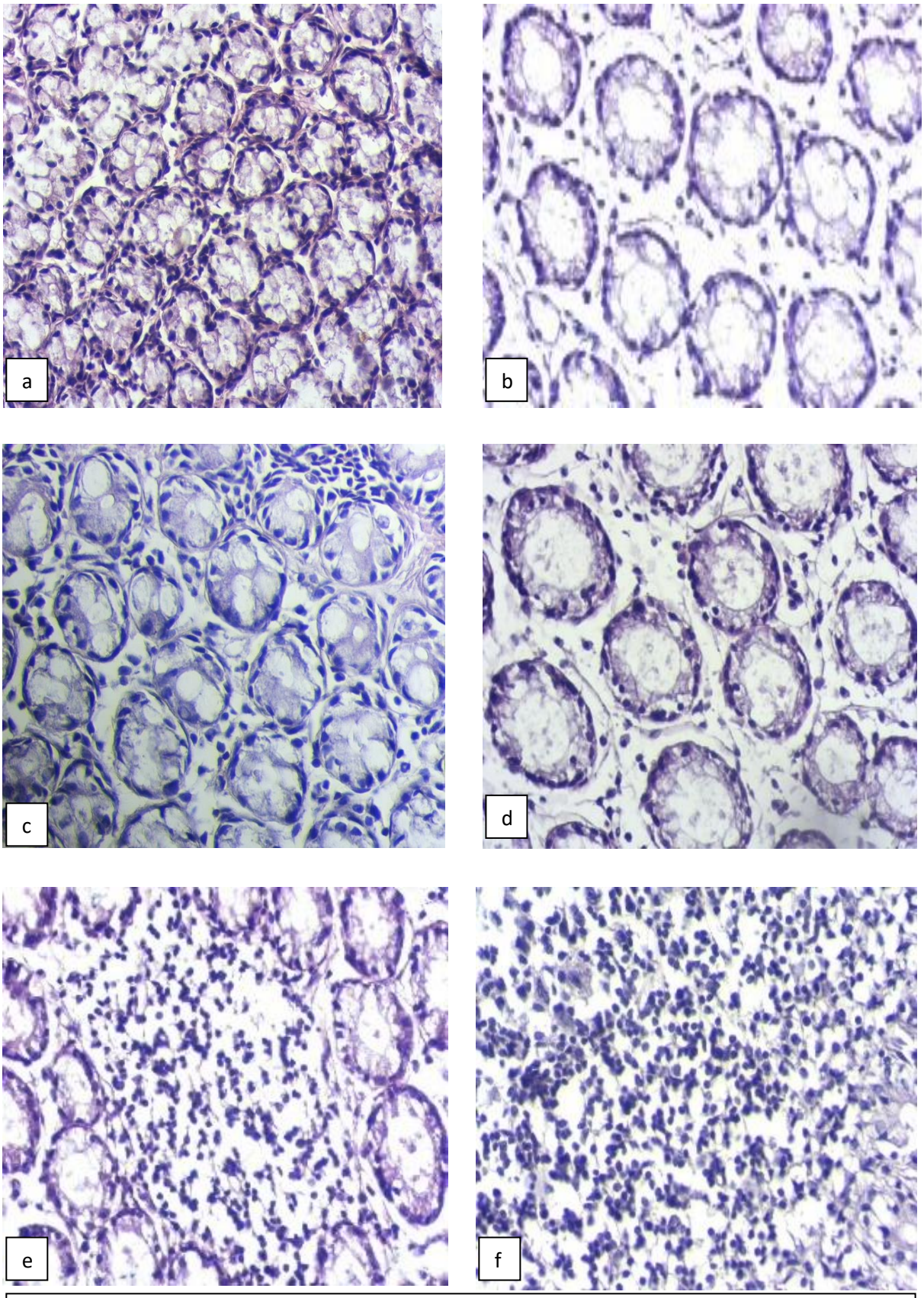


Figure III.4 : Vue au microscope optique d'un tissu du colon colorée à l'hématoxyline-éosine(objectifX40). (a, b, c, d) coupes histologiques du colon montrent la structure du glande de lieberkuhn chez les souris intoxiquée par 7mg de l'hydrocerussite. (e, f) coupes histologique montrent la présence des foyer inflammatoires.

III.4 Effets de l'hydrocérussite sur l'architecture structurale du foie chez les souris de 03 semaines

Sur le plan histologique, la figure montre une architecture normale du foie des souris témoins. Les coupes histologiques du foie de souris intoxiquées montrent désorganisation dans la structure de tissu hépatique ; les travées hépatiques et les sinusoïdes ont perdu leurs structures, une dilatation avec une congestion de la veine porte, et une accumulation des cellules immunitaire (cellule de kuppfer) au niveau de la veine porte qui est un signe d'inflammation.

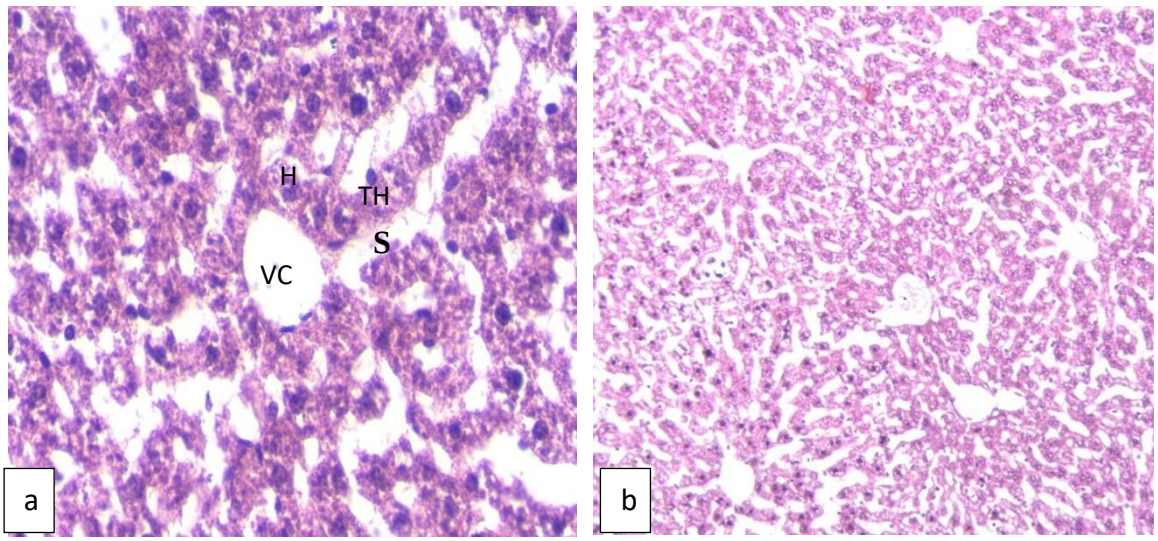


Figure III.5 : Vue au microscope optique d'un tissu hépatique colorée à l'hématoxyline-éosine. (objectif x40), (x10). Coupes histologiques montrent une structure normale de tissu hépatique.

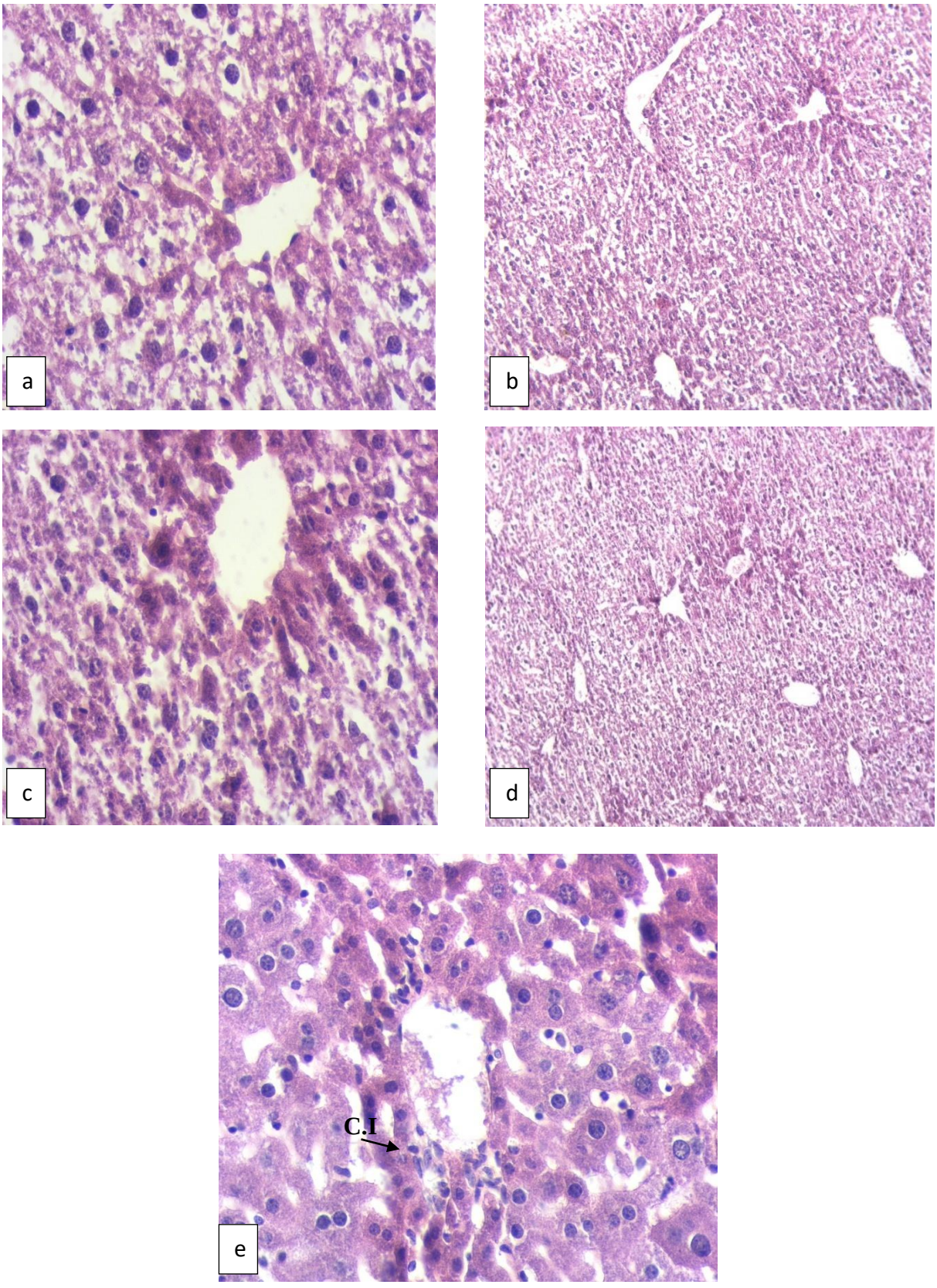


Figure III. 6: Vue au microscope optique d'un tissu hépatique colorée à l'hématoxyline-éosine.(objectif x40), (objectif x10). Chez les souris qui ont été exposées à 7mg d'hydrocerussite, (a, b, c, d) coupes histologiques montrent la structure de foie. (e) coupe montre une inflammation C.I : cellules immunitaires.

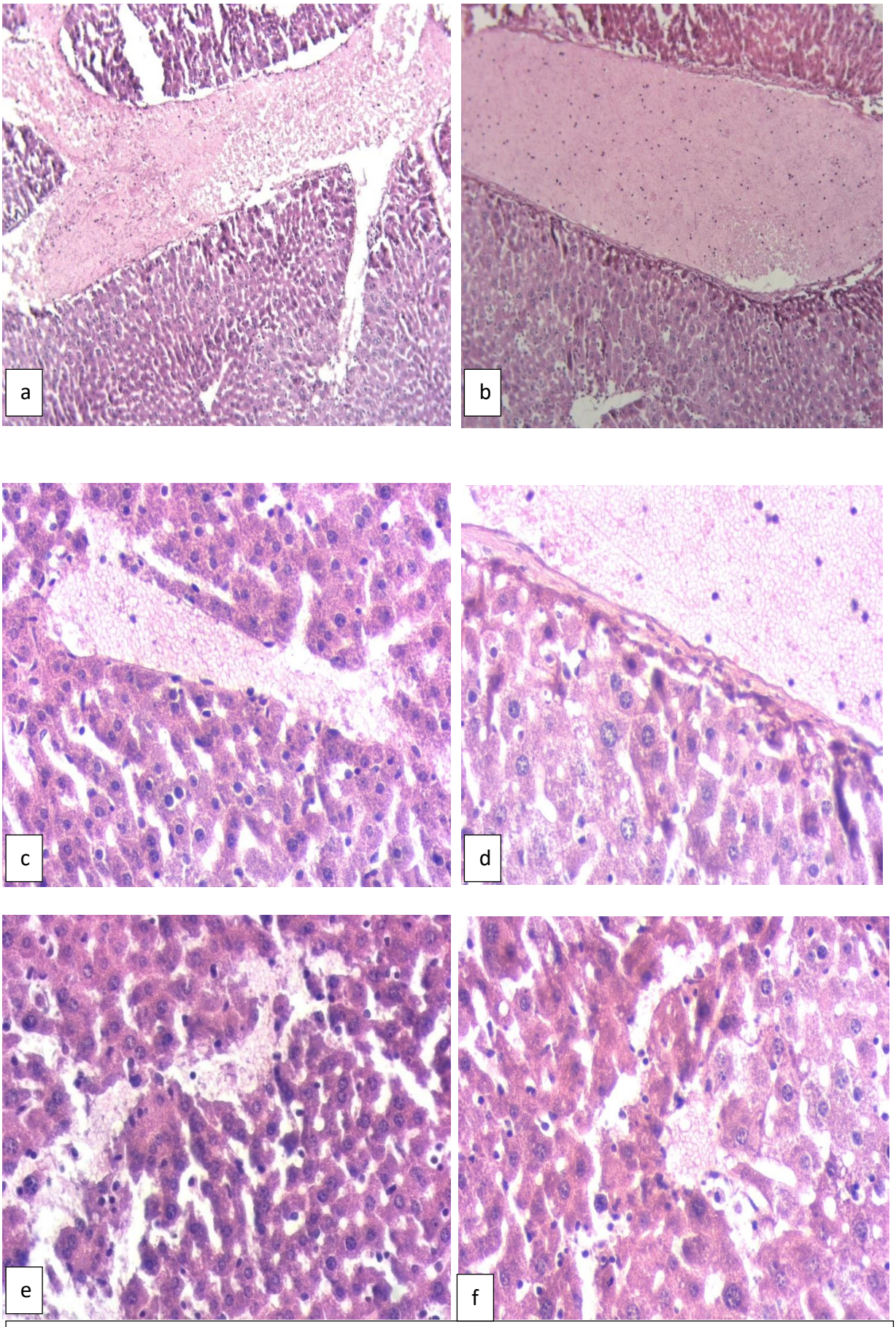


Figure III.7: Vue au microscope optique d'un tissu hépatique colorée à l'hématoxyline-éosine. (objectif x10), (objectif x40), montrent une congestion chez les souris qui ont été exposées à 7mg de l'hydrocerussite.

III.5 L'effet du plomb sur la croissance pondérale chez les souris de 06 semaines

L'expérience relative à la croissance pondérale, permet d'évaluer l'effet de l'hydrocerussite sur l'évolution du poids corporel suite à une intoxication subchronique.
Les résultats montrent que l'exposition par 7mg d'hydrocérussite pendant 06 semaines a induit une baisse de poids corporel chez les souris.

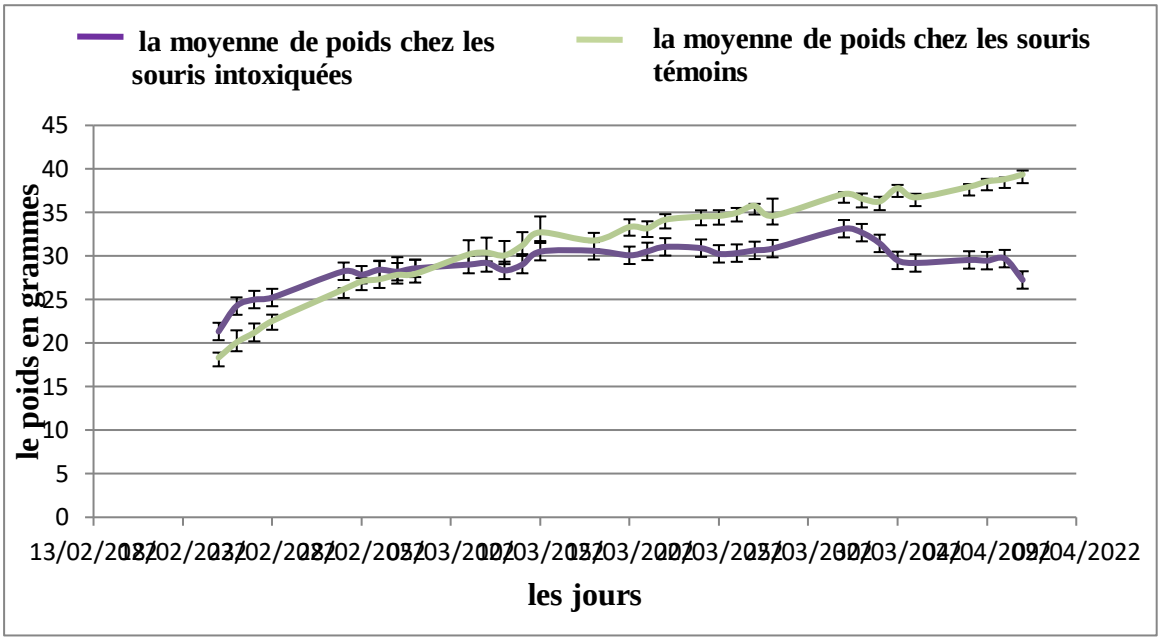


Figure III.8 : Une courbe représente l'évaluation de poids corporel chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite et chez les souris témoins, pendant 06 semaines.

III.6 L'effet du l'hydrocerussite sur l'architecture structurale du colon chez les souris de 6 semaines

Les résultats montrent une colite chronique en poussée aigue, polymorphe, chez les souris intoxiquées.

Chez les souris témoins : La structure du côlon distal et proximal est intacte, les coupes histologiques montrent les glandes de lieberkuhn sont proches les unes des autres avec une lumière centrale, et elles ne sont séparées que par le tissu conjonctif.

Cependant chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite pendant 06 semaines, les coupes histologiques montrent :

-Une vasodilatation et une congestion des veines.

-Des grands amas lymphoïdes au niveau de la muqueuse intestinale (le foyer inflammatoire).

-Un infiltrat inflammatoire du chorion.

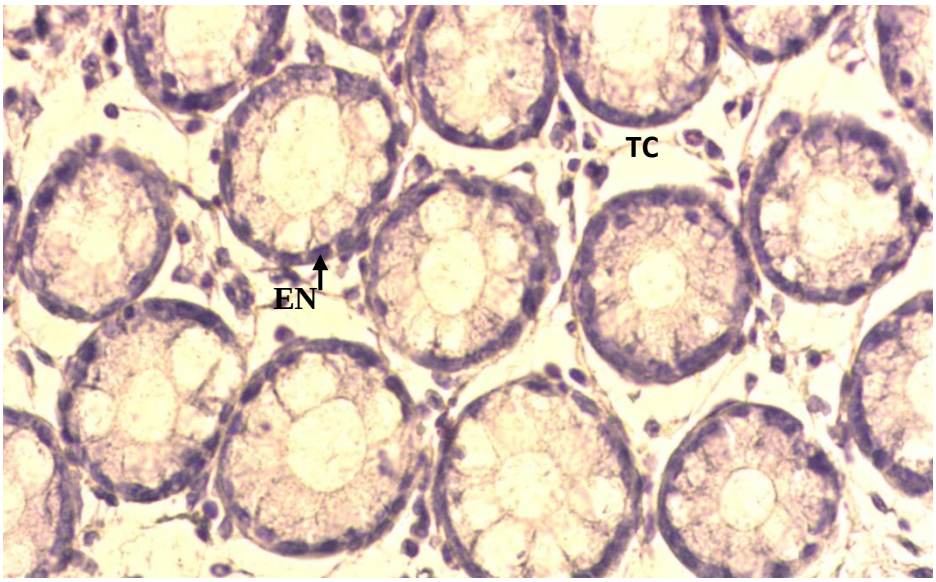


Figure III.9 : Vue au microscope optique d'une coupe transversale coloré à l'hématoxyline- éosine des glandes de Lieberkhün (cryptes de Lieberkühn). Chez les souris témoins, TC : tissu conjonctif, objectif x 40. EN : Entérocyte.

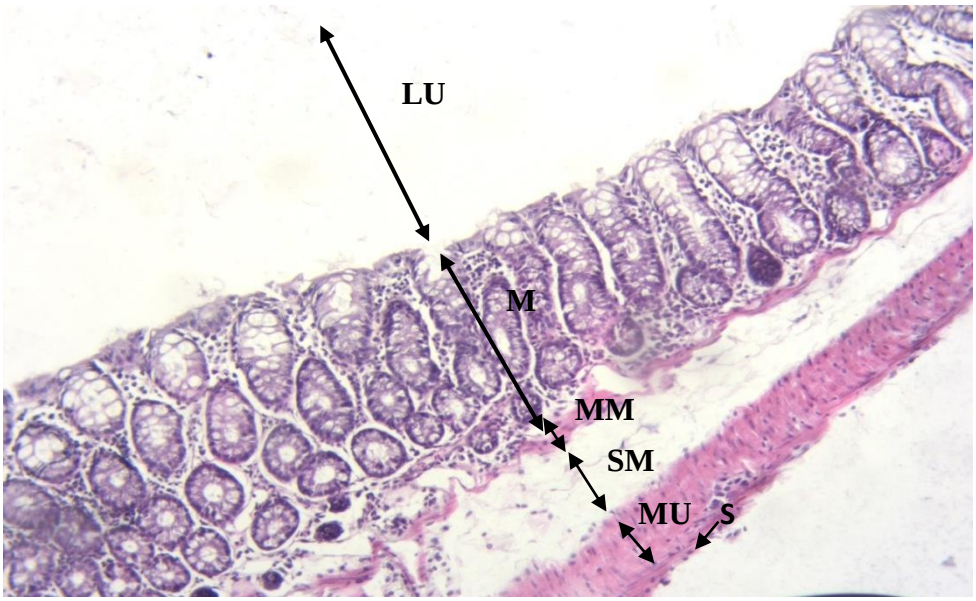


Figure III.10 : Vue au microscope optique d'une coupe transversale coloré à l'hématoxyline- éosine d'un tissu intestinal. Chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite pendant 06 semaines (objectif x 40). LU : Lumière. M : Muqueuse. CL : cryptes de Lieberkühn. MM : Musculaire Muqueuse. SM: Sous muqueuse. MU : Musculeuse. S : Séreuse

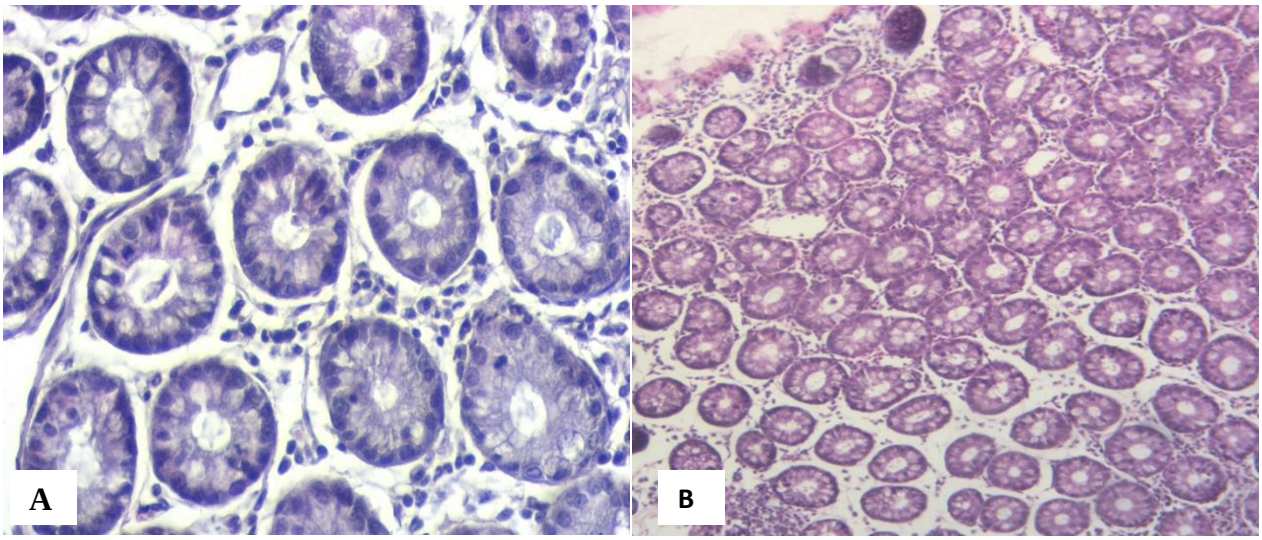
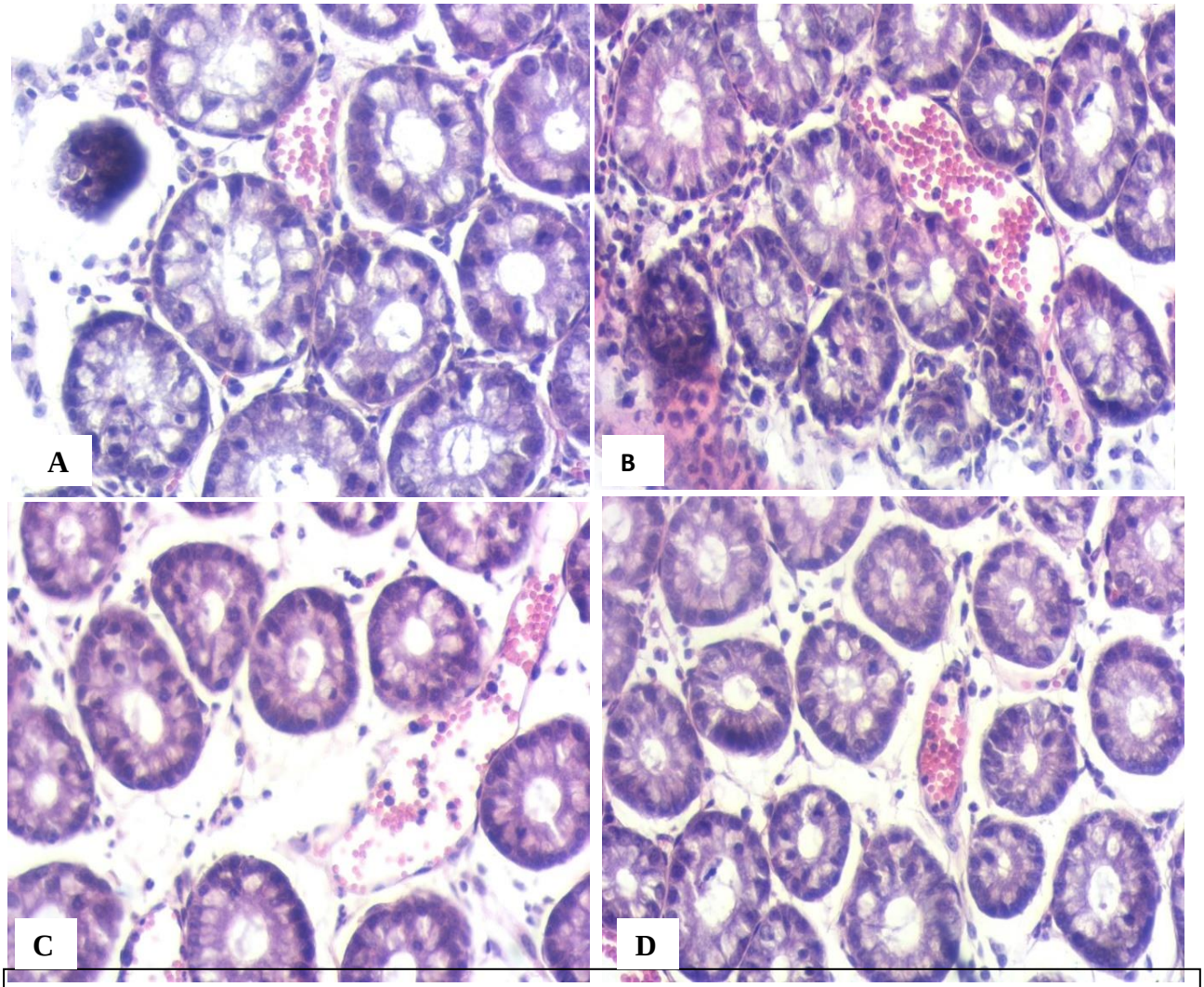


Figure III.11 : Vues au microscope optique des coupes transversales colorées à l'hématoxyline- éosine montrent des vasodilatations au niveau de la muqueuse colique. Chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite pendant 06 semaines. A: (grossissement x 400) B: (grossissement x 100). Objectif x 10.



FigureIII.12 : Vues au microscope optique des coupes transversales colorées à l'hématoxyline-éosine montre plusieurs congestions au niveau de la muqueuse de colon. Chez les souris qui ont été par 7mg de l'hydrocerussite pendant 06 semaines A/B/C/D (objectif x 40).

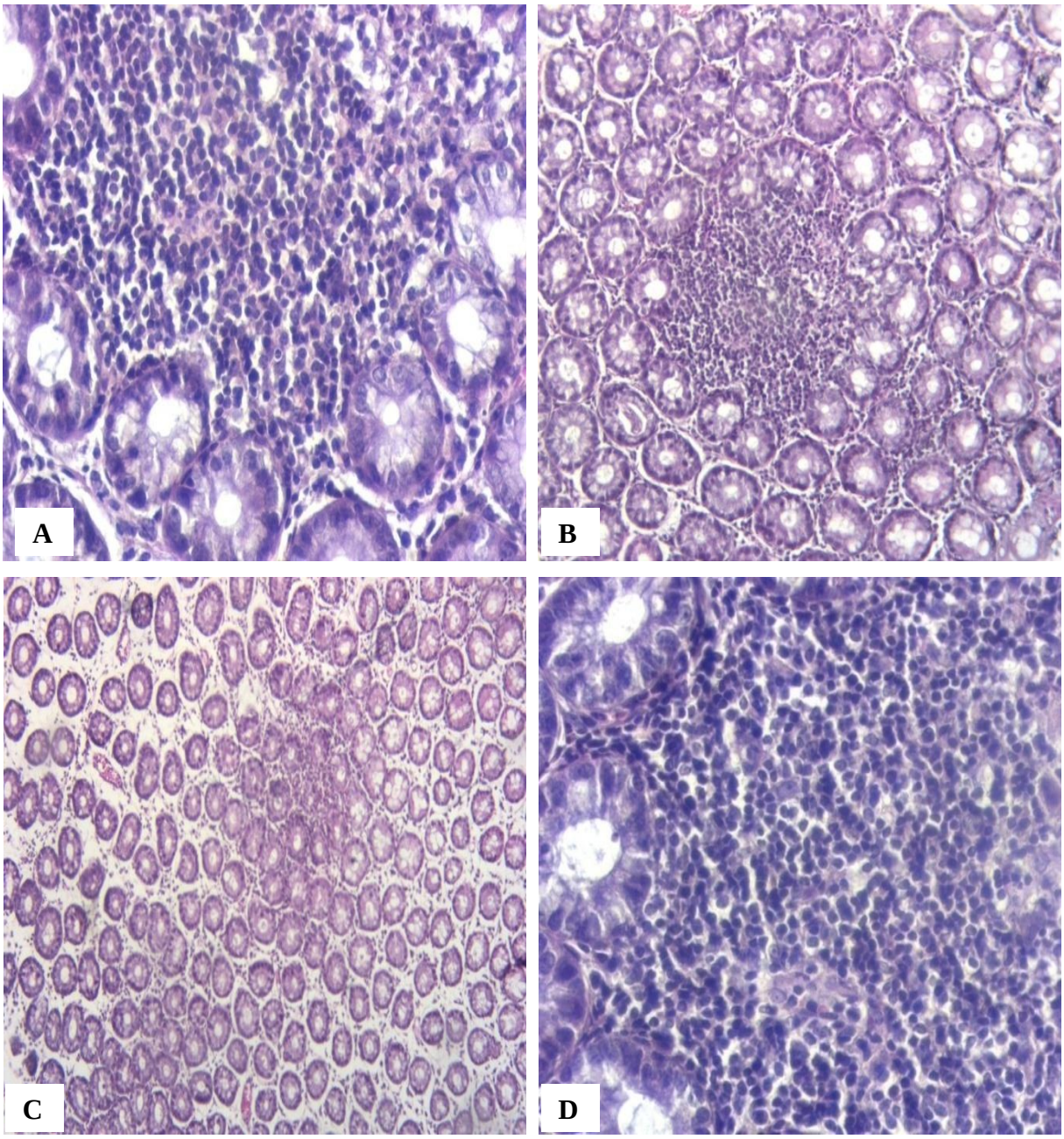


Figure III.13 : Vues au microscope optique des coupes transversales colorées à l'hématoxyline-éosine montrent des amas lymphoïdes dans la muqueuse de tissu intestinal. Chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocérussite pendant 06 semaines. A/C : (g x 100). B/D : (grossissement x 400). Objectif x40

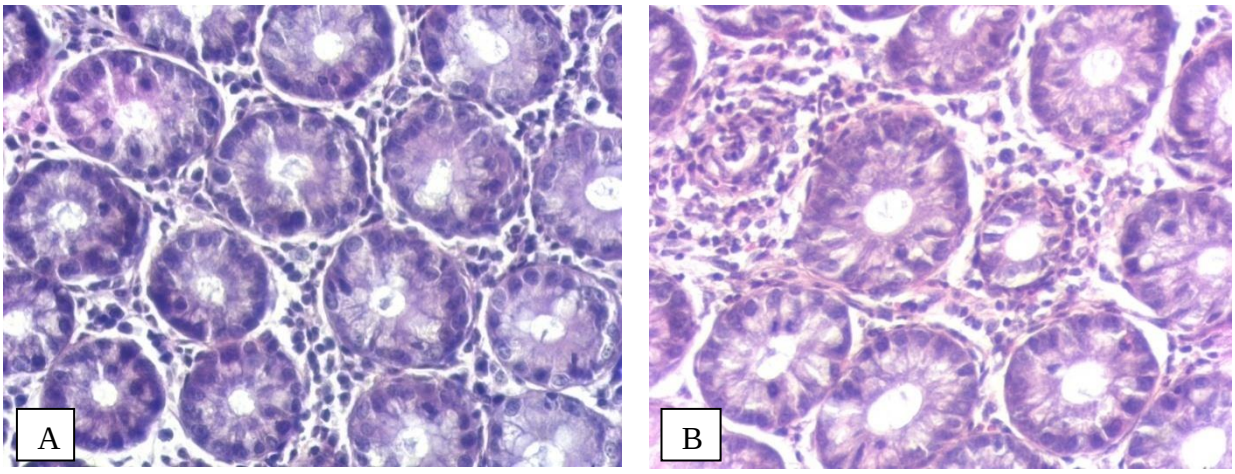


Figure III.14 : Vues au microscope optique des coupes transversales colorées à l'hématoxyline- éosine montrent : A/B : un infiltrat inflammatoire du chorion. Chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite pendant 6 semaines. Objectif x 40.

III.7 L'effet d'hydrocerussite sur l'architecture structurale du foie

Dans le cas du foie des souris exposées à 7mg d'hydrocerussite pendant 6 semaines, les coupes histologiques montrent des différents degrés de changements dégénératifs dans le tissu hépatique, tels que l'augmentation de la taille des hépatocytes, l'augmentation de la taille des sinusoïdes (une dilatation sinusoïdale). Et une congestion.

Chez les souris témoins, le tissu hépatique a une architecture intacte et régulière des lobules en autour des branches terminales de la veine hépatique (veine centrale) chaque lobule constitué des hépatocytes disposés radialement autour de la veine centrale chez les souris témoins.

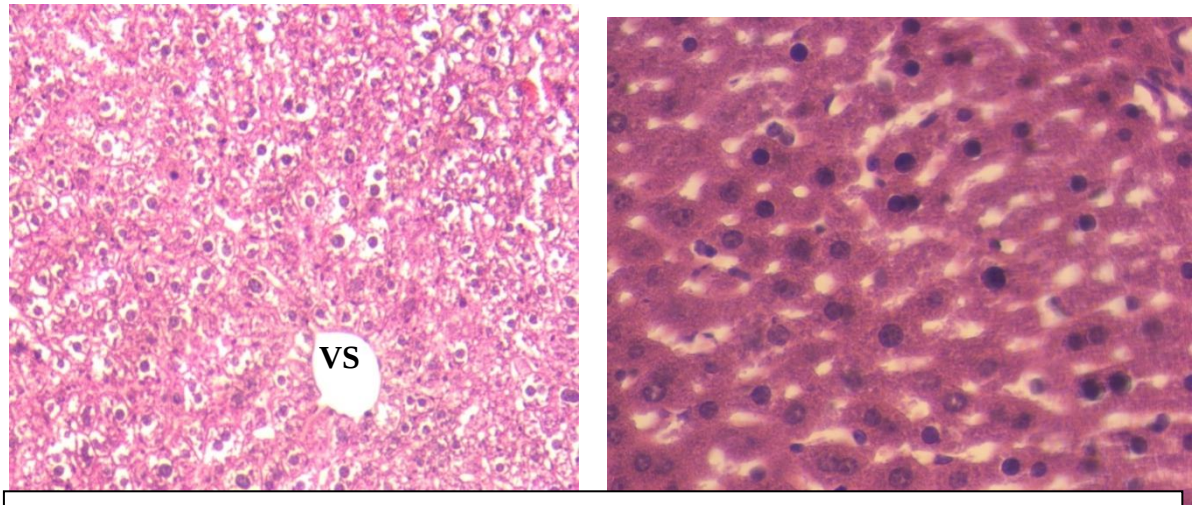
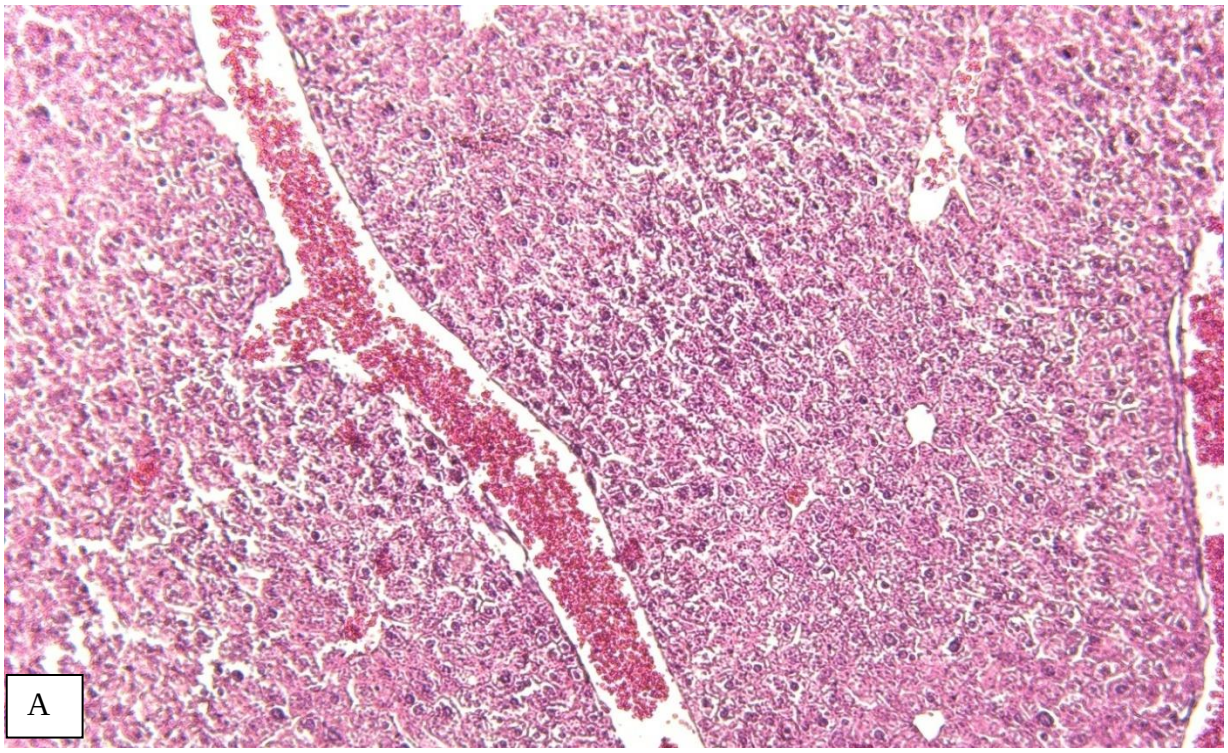


Figure III.15 : Vues au microscope optique d'une coupe transversale d'un tissu hépatique chez les souris témoins (objectif x 10). VS = une veine centrolobulaire



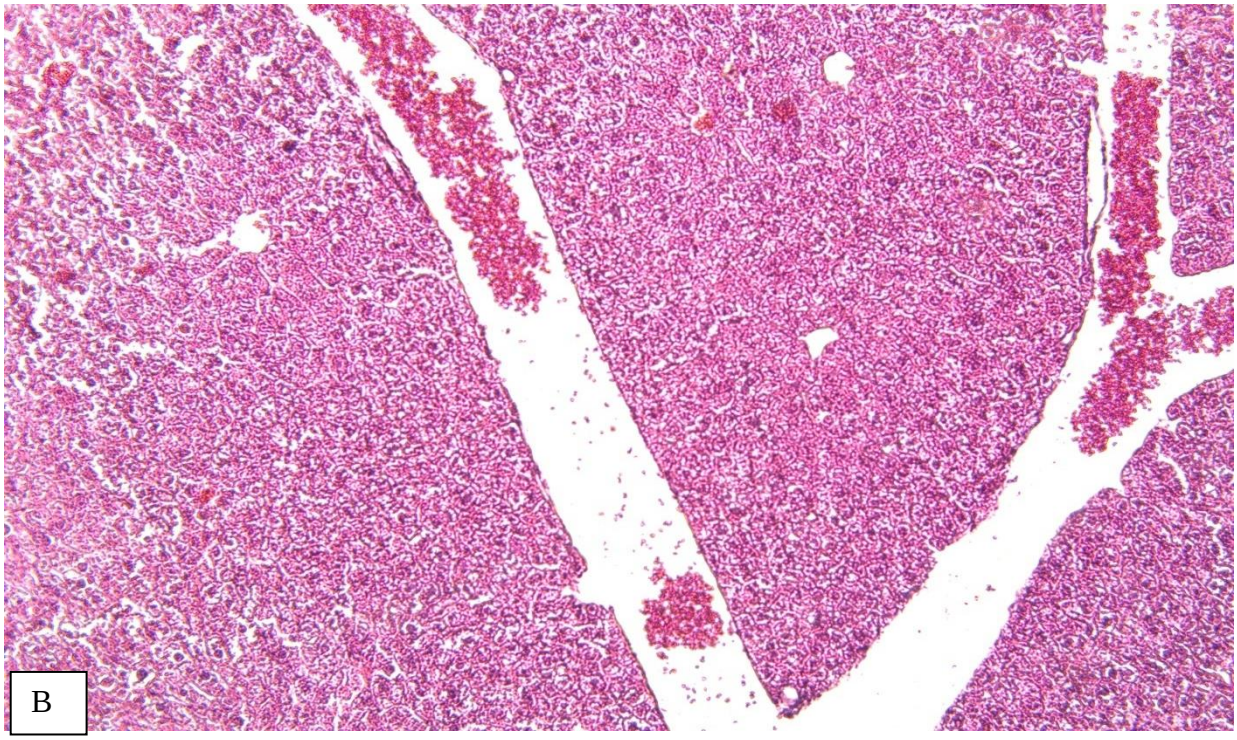


Figure III.16 : A/B :Vues au microscope optique des coupes transversales d'un tissu hépatique montrent des congestions chez les souris qui ont été exposées à 7mg de l'hydrocerussite (objectif x 40). Grossissement x400

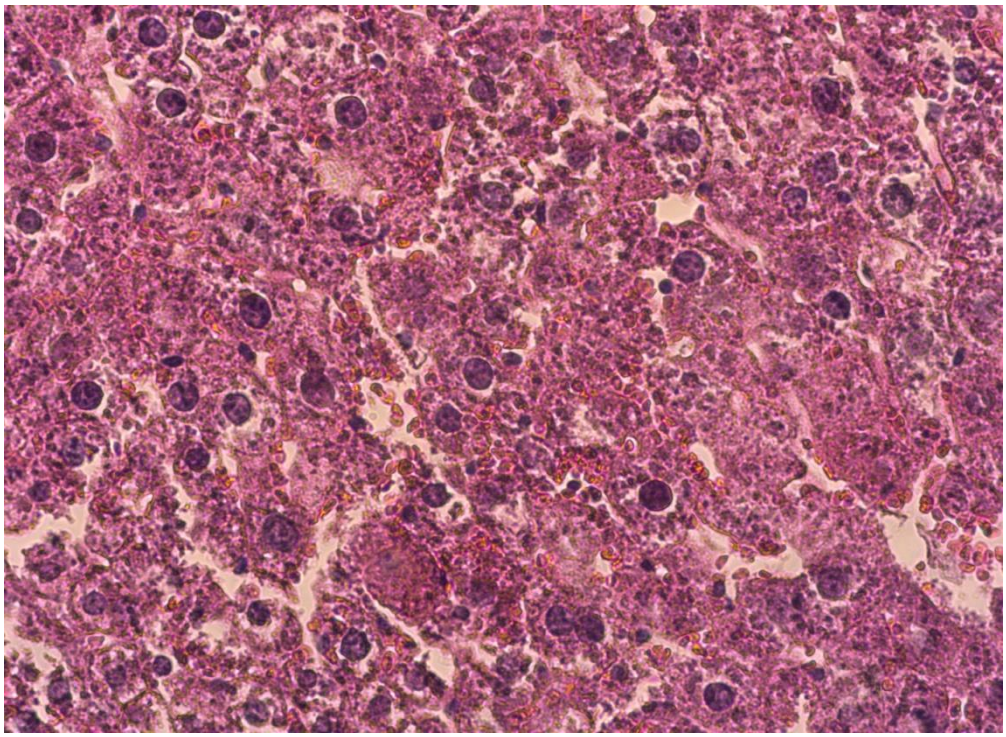


Figure III.17 : Vue au microscope optique de coupe transversale montre la présence des globules rouges au tissu hépatique chez les souris qui ont été exposées à 7mg de l'hydrocerussite (objectif x 40).

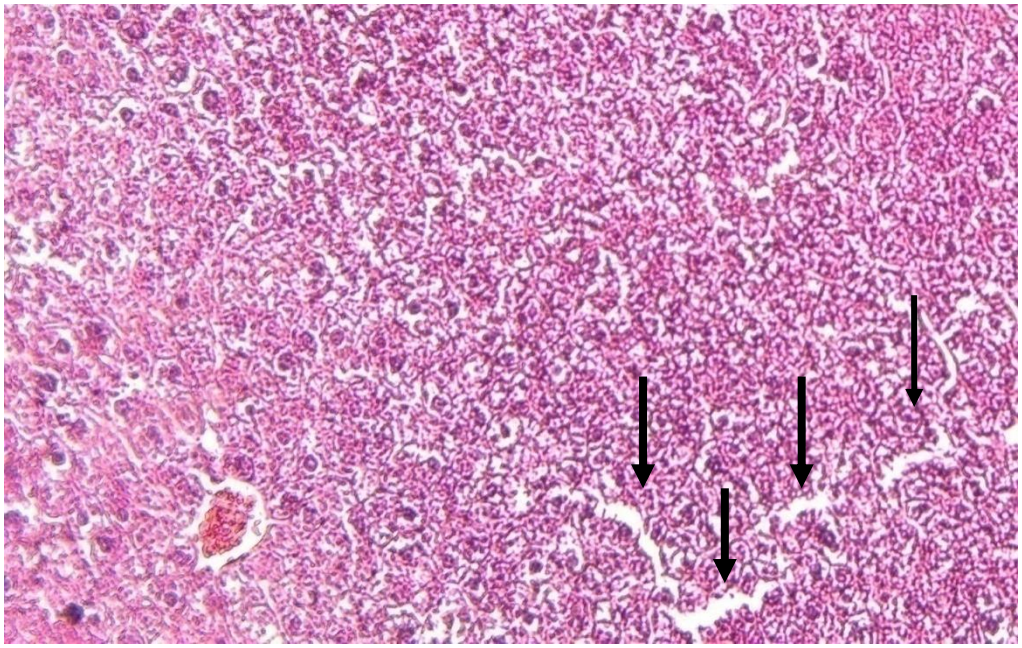


Figure III.18: Vue au microscope optique des coupes transversales d'un tissu hépatique montrent des délitations sinusoïdales chez les souris qui ont été reçu 7mg de l'hydrocerussite (objectif x 40).

III.8 Résultats de la vitesse de sédimentation

Ce test mesure la vitesse à laquelle les globules rouges chutent dans un tube de sang placé à la verticale, Chez les souris intoxiquées par 7mg de l'hydrocerussite pendant 06 semaines. La chute des globules rouges est plus importante comparées aux témoins, ce résultat permet de détecter la présence d'une inflammation.



Figure III.19 : Histogramme montre la vitesse de sédimentation chez les souris males qui ont été exposées par 7mg de l'hydrocerussite.

III.9 Effet du plomb sur les Paramètres hématologiques

La détermination des paramètres hématologiques (FNS) chez les souris intoxiquées par 7mg de l'hydrocerussite après les 6 semaines d'expérimentation a révélé une augmentation significative des globules blancs, lymphocytes, et les plaquettes. Ce qui indique que l'hydrocerussite a provoqué une inflammation chez les souris qui ont reçu la dose de 7mg.

Tableau III.1 : Les résultats de formule numération sanguine chez les souris de 06 semaines

Paramètres	**Témoins**	**Intoxiquées**
WBC (Globules Blancs) x 10^9/l	7.93	15.04
Lymphocyte (10^9/l)	6.89	12.94
Globules rouges x 10^{12}/l	5.87	5.9
Hémoglobine (g/l)	105.5	109
Hématocrite(%)	26.2	26.5
Plaquettes (10^9/l)	716	752
MCH (pg)	18.63	18.8

III.10 L'effet de l'hydrocerussite sur la taille des cellules hépatocytes

Nous avons remarqué une différence de taille entre les hépatocytes chez les souris intoxiquées comparé aux témoins, et ceci est confirmé par la mesure de diamètre des hépatocytes.

Tableau III.2 : la taille des cellules hépatocytes chez les souris.

La durée d'exposition	La moyenne de la taille des hépatocytes chez les souris témoins	La moyenne de la taille des hépatocytes chez les souris intoxiquées
03 semaines	2.7617 µm	3.7683 µm
06 semaines	2,479 5 µm	3,6505 µm

III.11 L'effet de l'hydrocerussite sur le poids relatif de cerveau comparé aux témoins

Les résultats trouvés révèlent également une baisse significative de poids relatif du cerveau. Ceci montre que l'hydrocerussite induit un retard de croissance significatif chez les souris intoxiquées à la dose de 7mg.

Tableau III.3 : le poids de cerveau chez les souris intoxiquées.

La durée d'exposition	Souris intoxiquées	Souris témoins
3 semaines	0,378 ±0,02	0,433±0,02
6 semaines	0,410±0.01	0,444 ±0.03

III.B. Discussion

Le plomb est omniprésent dans les milieux naturels et industriels. Sa libération intense, sa dispersion à l'échelle mondiale, son accumulation massive et permanente dans l'environnement ont dépassé les cycles géobiochimiques naturels des écosystèmes. Il conduit à son accumulation dans les organismes où dénué de toute fonction physiologique, et exerce uniquement des effets toxiques qui constituent une menace permanente pour la santé des populations. Le plomb modifie le fonctionnement cellulaire en perturbant de nombreuses voies métaboliques et différents processus physiologiques [80].

Notre travail a été porté sur l'effet des dérivés du plomb sur le système digestif chez les souris mâles de BALB/c. L'exposition de plomb sous forme d'hydrocerussite à une dose de 7mg, a été réalisée à des durées d'expositions variables de 03 et 06 semaines.

Les résultats obtenus au terme des 03 et 06 semaines d'intoxication à l'hydrocerussite par gavage montrent l'effet du plomb sur le poids corporel qui se traduit par une difficulté de prise de poids corporels chez les souris intoxiqués comparés aux souris témoins, qui est directement associé à la diminution de la consommation de la nourriture. Ces résultats montrent que l'intoxication à l'hydrocérussite provoque un effet anorexigène par une action direct sur les centres nerveux responsable de la régulation de la satiété et de la faim. Nos résultats sont en accord avec les travaux réalisés par différents auteurs (Gautam et al ,2001 ; kharoubi et al, 2008 ; Smith et al 2008 et Belahcen et al, 2007) [de 81 à 84] qui ont observé une réduction dans la consommation de la nourriture chez les rats mâles intoxiqués par le plomb selon la dose administrée et la durée d'exposition. Il est évident que la baisse de la consommation alimentaire est la cause de la diminution du gain de corps.

L'étude histologique du colon chez les souris exposées à une intoxication subaigüe de l'hydrocerussite a révélée la présence d'une colite légère prédominance lymphocytaire. Notamment chez les souris exposées à une intoxication subchronique montrent des manifestations plus graves caractérisés par une colite chronique à modéré, en poussée aigue, polymorphe (lymphocyte plasmocyte neutrophile), et la présence d'une vasodilatation des capillaires avec une congestion. Ces changements histopathologiques sont plus importants au niveau de la partie distale que la partie proximale du colon. Nos résultats sont confirmés par des analyses hématologiques de FNS et VS, où nous avons observés que le taux des globules blancs, les lymphocytes et les plaquettes est élevé comparé aux témoins. Cela exprimer la

présence des foyers inflammatoires au niveau de la muqueuse. Et même par notre observation macroscopique représentée par la présence des diarrhées, ce qui est parmi les symptômes de colite.

Comme mentionné dans les résultats, l'examen microscopique de foie de groupe 1 qui ont reçu 7mg de plomb sous forme d'hydrocerussite, pendant 03 et 06 semaines a montré des différents degrés de changements dégénératifs dans le tissu hépatique, tels que l'augmentation de la taille des hépatocytes, la dilatation et une congestion de la veine porte, une accumulation des cellules immunitaire (cellule de kuppfer) au niveau de la veine porte qui est un signe d'inflammation, ainsi les travées hépatiques et les sinusoïdes ont perdu leurs structures. Pour les souris de groupe 2 qui ont reçu la même dose modérée pendant 06 semaines, nous avons remarqués l'augmentation de la taille des hépatocytes, et des sinusoïdes (une dilatation sinusoïdale), la présence des globules rouges au niveau de parenchyme hépatique. Nos résultats sont conformes à ceux obtenus par ALBIR 2012[85] qui ont remarqués les mêmes changements histopathologiques dans les hépatocytes et les sinusoïdes à une dose modérée. Et cela coïncide largement avec l'observation de SIPOS[86] selon laquelle le plomb peut provoquer des lésions hépatiques et il a été démontré qu'il est toxique sous la plupart de ses formes chimiques.

Les paramètres hématologiques montrent que l'hydrocerussite n'a pas induit une anémie comparée à l'étude de SURADKAR et al 2009[37]qui montre que l'acétate du plomb cause une diminution significative des globules rouges, hématocrite, MCV, hémoglobine et entraine des perturbations hématologiques, et cela nous explique que l'hydrocerussite n'a aucun effet sur la lignée érythrocytaire comparé aux la plus part de ses dérivés. Cependant, elle affecte les globules blancs en augmentant leur nombre.

De plus, des changements et des perturbations extradigestif on été remarqués chez les souris intoxiquées comme l'anurie temporaire qui est défini par une absence totale des urines, elle reflète une insuffisance rénale aiguë liée à une néphropathie, comme nous avons mentionné dans la partie bibliographique la néphropathie est l'un des effets de plomb, c'est pour cela nous avons prélevés les reins pour d'autres études dans l'avenir.

CONCLUSION GENERALE

Notre travail a été réalisé pour l'objectif d'évaluer l'effet des dérivés du plomb sur le système digestif chez les jeunes souris mâles de la souche BALB/c, pendant une durée d'exposition de 03 et 06 semaines.

La perte de poids des souris intoxiquées indiqué que l'administration de l'hydrocerussite provoque un effet anorexigène par une implication directe sur les différents systèmes nerveux responsables de la satiété.

Selon les analyses hématologiques l'hydrocerussite provoque des effets sur le système hématopoïétique présenté par une augmentation significative des globules blancs, lymphocytes et les plaquettes.

L'étude histologique montre que l'hydrocerussite affecte le système digestif on provoque une désorganisation de la structure fonctionnelle de colon et de foie et cela par la présence d'une colite et une hémorragie hépatique. Tant que le plomb est absorbé au niveau de tractus intestinal, le colon est l'organe le plus affecté de système digestif. Nous pouvons distinguer que l'hydrocerussite a fait une inflammation progressive dépondue de la dose et la durée d'exposition étudié.

En conclusion, l'exposition subaigüe et subchronique du plomb sous forme de dérivé inorganique de l'hydrocerussite à une dose de 7mg a provoqué des troubles digestifs représentés par des colites lymphocytaires de différentes phases et des endommagements des tissus hépatiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. CHANEL, O. DOLLFUSS, C. HAGUENOIS, J. M., HARTMANN, P. HUE, G. LAROQUE, B. & ZIZOU, D. Plomb dans l'environnement: quels risques pour la santé? INSERM, (1999). 461P.
2. POURRUT, Bertrand. Implication du stress oxydatif dans la toxicité du plomb sur une plante modèle, Vicia faba. (2008). Thèse de doctorat.
3. MCCULLEY, FRICK, GILMAN. Literature Review: Geochemical Fate and Transport of Anthropogenic Lead Released to the Soil Environment. Prepared for the Lead Industries Association, Washington DC. (1991), 39.
4. DAVID R. LIDE, CRC Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press Inc, 2009, 90e Éd., 2804 p., Relié (ISBN 978-1-420-09084-0).
5. ADRIANO, D.C.. Trace Elements in Terrestrial Environments: Biogeochemistry, Bioavailability, and Risks of Metals. 2nd Ed. New York (NY): (2001). Springer-Verlag.
6. HERNANDEZ-OCHOA I, GARCIA-VARGAS G, LOPEZ-CARRILLO L., RUBIO-ANDRADE M., MORAN MARTINEZ J., CEBRIAN M.E. and QUINTANILLA-VEGA B. Low Lead Environmental Exposure Alters Semen Quality and Sperm Chromatin Condensation in Northern Mexico. (2005) Reproductive.
7. JARUP L. Hazards of Heavy Metal Contamination. Br Med Bull. (2003).68(1): 167-182.
8. AUDRY S. Bilan Géochimique Du Transport Des Éléments Traces Métalliques Dans Le Système Fluvial Anthropisé Lot-Garonne-Gironde, THESE. L'UNIVERSITE BORDEAUX I Ecole Doctorale Sciences Du Vivant, Géosciences, Sciences de l'Environnement. (2003).379p.'
9. USEPA. United States Environmental Protection Agency- Behavior of Metals in Soils. EPA/540/S-92/018. Technology Innovative Office, Office of Emergency and Remedial Response. Washington. (1992) . DC. (USA), 25 P.
10. WIGLE, T.D. Child Health and the Environment. Edition: Oxford University Press, New York (USA).(2003).
11. LEMAITRE, C. Mise En Oeuvre et Emploi Des Matériaux de Construction. Édition : Eyrolles (France). (2012), 263 Pages.
12. NORDBERG, G. FOWLER B. NORDBERG M. et FRIBERG L Handbook on the Toxicology of Metals. Edition: Boston, Academic Press (Amsterdam), 3 Émc Édition. (2007), 998 Pages.

13. LAURENT, C. FEIDT, C. et LAURENT, F. Contamination Des Sols : Transfert de Sols Vers Les Animaux. Édition : EDP Sciences. (2005), 215 Pages.
14. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare.Seattle, WA: IHME, University of Washington; (2019).
15. UNICEF et Pure Earth. The Toxic Truth: Children's Exposure to Lead Pollution Undermines a Generation of Future Potential. New York, États-Unis: UNICEF et Pure Earth. (2020). <https://www.unicef.org/reports/toxic-truth-childrens-exposure-to-lead-pollution-2020>.[accédé le 19 avril 2022].
16. GARNIER R. TOXICITE DU PLOMB ET DE SES DERIVES. EMC – PATHOLOGIE PROFESSIONNELLE ET DE L'ENVIRONNEMENT. (2015) ; 0(0) : 1-13.
17. GARNIER R. BISMUTH C, BAUD F, CONSOL F, DALLY S, FRÉJAVILLE J. EDITORS. TOXICOLOGIE CLINIQUE. PARIS: FLAMMARION MEDECINE-SCIENCES; (2000). P. 638–55.
18. TESTUT F. METAUX. 4E PARTIE : PLOMB, THALLIUM, VANADIUM, ZINC. IN: TESTUD F, EDITOR. PATHOLOGIE TOXIQUE EN MILIEU DE TRAVAIL. PARIS:ESKA; (1998). P. 159–78.
19. IPCS. ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 165. INORGANIC LEAD. GENEVA: WHO; (1995) 300P
20. ATSDR. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR LEAD. ATLANTA: US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. (1999) 640P
21. THIRIAT-DELON H, STEFFAN J, NICOLAS D. ENQUETE DE DEPISTAGE DU SATURNISME INFANTILE D'ORIGINE HYDRIQUE, DANS LES VOSGES. SANTE PUBLIQUE (BUCUR) 1994;3:263–73.
22. GARNIER R. VERRE EN CRISTAL ET RISQUE D'INTOXICATION. CONCOURS. MED 2000;122:1805.
23. JOUGLARD J, DE HARO L, ARDITTI J, COTTIN C. UN PICHET A VIN AL'ORIGINE D'UN CAS DE SATURNISME. PRESSE MED (1996);25: 243–6.
24. WHELAN EA, PIACITELLI GM, GERWEL B, SCHNORR TM, MUELLER CA, GITTLEMAN J, ET AL. ELEVATED BLOOD LEAD LEVELS IN CHILDREN OF CONSTRUCTION WORKERS. AM J PUBLIC HEALTH (1997); 87:1352–5.
25. MOJDEHI G, GURTNER J. CHILDHOOD LEAD POISONING THROUGH KOHL. AM J PUBLIC HEALTH. (1996); 86:587–8.
26. MCKINNEY P. ACUTE ELEVATION OF BLOOD LEAD LEVELS WITHIN HOURS OF INGESTION OF LARGE QUANTITIES OF LEAD SHOT. J TOXICOL CLINTOXICOL (2000) ;38:435–40.

27. MOWAD E, HADDAD I, GEMMEL DJ. MANAGEMENT OF LEAD POISONING FROM INGESTED FISHING SINKERS. ARCH PEDIATRADOLESCMED (1998) ;152:485–8.
28. SPRIEWALD BM, RASCU A, SCHALLER KH, ANGERER J, KALDEN JR, HARRER T, ET AL. LEAD INDUCED ANAEMIA DUE TO TRADITIONAL INDIAN MEDICINE: A CASE REPORT. OCCUP ENVIRON MED (1999); 56:282–3.
29. CHAU TT, CHEN WY, HSIAO TM, LIU HW. CHRONIC LEAD INTOXICATION AT AN INDOOR FIRING RANGE IN TAIWAN. J TOXICOL CLIN TOXICOL(1995) ;33:371–2.4
30. ATSDR. Toxicological profile for lead. Atlanta: US Department of health and human services. (1999) 640p
31. ALEXANDER FW. The uptake of lead by children in differing environments. *Environ Health Perspect (*1974);**7**:155–9.
32. BARLTROP D, MEEK F. Effect of particle size on lead absorption from the gut. *Arch Environ Health (*1979);**34**:280–5.
33. HEARD MJ, CHAMBERLAIN AC, SHERLOCK JC. Uptake of lead by humans and effect of minerals and food. *Sci Total Environ* (1983);**30**:245–53.
34. FULLMER CS. Intestinal lead and calcium absorption: effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol and lead status. *Proc Soc Exp Biol Med (*1990) ;**194**:258–64
35. IPCS. *Environmental health criteria 165. Inorganic lead*. Geneva: WHO; 1995 300p.
36. MAHAFFEY KR, GARTSIDE PS, GLUECK CJ. Blood lead levels and dietary calcium intake in 1- to 11-year-old children: the Second National Health and Nutrition Examination Survey,1976 to 1980. *Pediatrics (*1986);**78**:257–62.
37. SURADKAR S. G,GHODASARA D.J, PRITI V, JATIN P, VIKAS J and PRAJAPATI K.S.Haemato-Biochemical Alterations induced by lead acetate toxicity in Wistar Rats, *Veterinary World*, Vol.2(11):429-431.
38. MOORE MR, MEREDITH PA, WATSON WS, SUMNER DJ, TAYLOR MK, GOLDBERG A. The percutaneous absorption of lead-203 in humans from cosmetic preparations containing lead acetate, as assessed by whole-body counting and other techniques. *Food Cosmet Toxicol (*1980);**18**:399–405.
39. ZIEGLER EE, EDWARDS BB, JENSEN RL, MAHAFFEY KR, FOMON SJ. Absorption and retention of lead by infants.*Pediatr Res (*1978);**12**:29–34.
40. SOULAYMANI-BENCHEIKH S, N° 21 - 2EME TRIMESTRE 2014 PUBLICATION OFFICIELLE DU CENTRE ANTI POISON DU MAROC MINISTERE DE LA SANTE.

41. BOECKX RL, POSTL B, COODIN FJ. GASOLINE SNIFFING AND TETRAETHYL LEAD POISONING IN CHILDREN. PEDIATRICS (1977); 60:140–5.
42. ZHANG W, ZHANG GG, HE HZ, BOLT HM. EARLY HEALTH EFFECTS AND BIOLOGICAL MONITORING IN PERSONS OCCUPATIONALLY EXPOSED TO TETRAETHYL LEAD. INT ARCH OCCUP ENVIRON HEALTH (1994) ; 65:395–9.
43. FAYERWEATHER WE, KARNS ME, NUWAYHID IA, NELSON TJ. CASE-CONTROL STUDY OF CANCER RISK IN TETRAETHYL LEAD MANUFACTURING.AM J IND MED (1997) ; 31:28–35
44. GARNIER R, 'Toxicité Du Plomb et de Ses Dérivés', EMC - Pathologie Professionnelle et de l'Environnement, 1–15 < (2006), https://doi.org/10.1016/s1155-1925(05)38475
45. GARNIER R. PLOMB. IN : TOXICOLOGIE CLINIQUE 6E EDITION. PARIS : LAVOISIER ; (2017). P. 1138-1161.
46. SEEBER A, MEYER-BARON M, SCHAPER M - A SUMMARY OF TWO META-ANALYSES ON NEUROBEHAVIOURAL EFFECTS DUE TO OCCUPATIONAL LEAD EXPOSURE. ARCH TOXICOL. (2002) ;76(3) : 137-145.
47. TANQUEREL DES PLANCHES L. TRAITE DES MALADIES DU PLOMB OU SATURNINES. PARIS: FERRA; (1839) 551P.
48. NAWROT TS, THIJS L, DEN HOND EM, ROELS HA, STAESSEN JA. AN EPIDEMIOLOGICAL RE-APPRAISAL OF THE ASSOCIATION BETWEEN BLOOD PRESSURE AND BLOOD LEAD: A META-ANALYSIS. J HUM HYPERTENS(2002);16:123–31.
49. CRAMER K, GOYER RA, JAGENBURG R, WILSON MH. RENAL ULTRASTRUCTURE, RENAL FUNCTION, AND PARAMETERS OF LEAD TOXICITY IN WORKERS WITH DIFFERENT PERIODS OF LEAD EXPOSURE. BR J IND MED (1974); 31:113–27.
50. WEDEEN RP, D'HAESE P, VAN DE VYVER FL, VERPOOTEN GA, DE BROE ME. LEAD NEPHROPATHY. AM J KIDNEY DIS (1986);8:380–3.
51. PERAZELLA MA. LEAD AND THE KIDNEY: NEPHROPATHY, HYPERTENSION, AND GOUT. CONN MED (1996); 60:521–6.
52. ALVARES AP, FISCHBEIN A, SASSA S, ANDERSON KE, KAPPAS A. LEAD INTOXICATION: EFFECTS ON CYTOCHROME P-450-MEDIATED HEPATIC OXIDATIONS. CLINPHARMACOLTHER (1976);19:183–90.
53. MEREDITH PA, CAMPBELL BC, MOORE MR, GOLDBERG A. THE EFFECTS OF INDUSTRIAL LEAD POISONING ON CYTOCHROME P450 MEDIATED PHENAZONE (ANTIPYRINE) HYDROXYLATION. EUR J CLINPHARMACOL (1977);12:235–9.

54. BOTTOMLEY ET MULLER-EBERHARD,.BOTIOMLEY SS, MULLER-EBERHARD U. Pathophysiology of heme synthesis. *Sernin Hernat (1988)*, 25 : 282-302
55. TERAYAMA K. Effects of lead on electrophoretic mobility, membrane sialic acid, deformability and survival of rat erythrocytes. *Ind Health (*1993), 31 : 113-126
56. MONTEIRO HP, BECHARA EJH, ABDALLA DSP. Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning. *MolCel! Biochem(*1991), 103 : 73-83
57. HASAN J, VINKO V, HENBERG S. Deficient red cell membrane Na + /K + ATPase in lead poisoning. *Arch Environ Health (*1976),14: 313-324
58. BARRY PSI. A COMPARISON OF CONCENTRATIONS OF LEAD IN HUMAN TISSUES. BR J IND MED (1975) ; 32 : 119-39.
59. KEHOE RA. International stand art of occupational lead poisoning. Arch Environ Health (1971) ; 23 : 245-7.
60. HSU FS, KROOK L, SHIVELY JN, DUNCAN JR. *Lead inclusions in osteoclasts. Science (*1973) ; 181 : 447-8.
61. MAILER K, CALHOUN LA, LIVESEY DL. The interaction of lead ions with bovine carbonic an hydrase. In I Peptide Protein Res (1982) ; 19 : 233-9.
62. POUNDS JG, LONG GJ, ROSEN JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. Environ Health Perspect (1991) ; 91 : 17-32.
63. HASS GM, LANDERHOLM W, HEMMENSA. Inhibition of intracellular matrix synthesis during ingestion of inorganic lead. (1964); 50 : 815-9.
64. MARKOWITZ ME, GUNDBERG CM, ROSEN JF. Sequential osteocalcin (Oc) sampling as a biochemical marker of the success of treatment in moderately lead (Pb) poisoned children. Pediatr Res (1988) ; 23 : 393A.
65. ROSEN JF, CHESNEY RW, HAMSTRA A, DELUCA HF, MAHAFFEY KR. Reduction in 1,25 dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorbtion. N Eng[J Med (1980) ; 302 : 1128-31.
66. PEAR H, BOXT LM. Radiographic findings in congenital lead poisoning. Radiology (1980) ; 136 : 83-4.
67. ANDERSON C, PATH MRC, DANYLCHUK KD. The effect of chronic low level lead intoxication on the haversan remodeling system in dogs. Lab Invest (1977) ; 37 : 466-9.
68. BOURGEOIS LEON. Sur La Reproduction Artificielle de l'hydrocerussite, Sur La Composition Chimique de Cette Espèce Minérale et Sur La Constitution Du Blanc de

Céruse. In: Bulletin de La Société Française de Minéralogie, Volume 11, 6, (1888). Pp. 22-225.

69. OLBY, J. K. The basic lead carbonates. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, (1966), vol. 28, no 11, p. 2507-2512.
70. ANTHONY, J. W., R. A. BIDEAUX, K. W. BLADH, AND M. C. NICHOLS. 2003. *Handbook of mineralogy*. Vol. 5: *Borates, carbonates, sulfates*. Tucson, AZ: Mineral Data Publishing.
71. EASTAUGH, N., WALSH, V., CHAPLIN, T., & SIDDALL, R. *Pigment compendium: a dictionary of historical pigments*. Routledge. (2007) ;195p.
72. SIIDRA O, NEKRASOVA D, DEPMEIER W, CHUKANOV N, ZAITSEV A, TURNER R (2018) Hydrocerussite-related minerals and materials: structural principles, chemical variations and infrared spectroscopy. Acta Crystallogr Sect B: Struct Sci Cryst Eng Mater 74:182–195. https://doi.org/10.1107/S2052520618000768
73. HERNBERG, S. "Lead Poisoning in a Historical Perspective" (PDF). American Journal of Industrial Medicine. (September 2000). 38 (3): 244–254. CiteSeerX 10.1.1.477.2081. doi:10.1002/1097-0274(200009)38:3<244::AID-AJIM3>3.0.CO;2-F
74. WARR, L.N.. IMA–CNMNC approved mineral symbols. Mineralogical Magazine, (2021) 85(3), 291-320. doi:10.1180/mgm.(2021).43
75. KROSCHWITZ, J.I., *KIRK-OTHMER encyclopedia of chemical technology : Hydrogen Fluoride to Light Emitting Diodes.* Vol. 14, 5th ed. Hoboken, N.J. : John Wiley & Sons. (2004-). [RT-423004]
76. MARTINETTO, P. A., M. ANNE, E. DOORYHÉ, P.WALTER, AND G.TSOUCARIS. 2002. Synthetic hydrocerussite, 2PbCO3·Pb(OH)2, by X-ray powder diffraction. *Acta Crystallographica* 58:82–84.
77. VERBERK MM, WILLEMS TE, VERPLANKE AJ, DE WOLFF FA. ENVIRONMENTAL LEAD AND RENAL EFFECTS IN CHILDREN. ARCH ENVIRON HEALTH (1996);51:83–7.
78. BRESSE, G. *Morphologie et physiologie animales: par Georges Bresse*. (1968). Larousse.
79. DANIELLE THOLEY, 'Structure et Fonction Du Foie', *Le Manuals MSD*, 2021 <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-hépatiques-et-biliaires/prise-en-charge-du-patient-présentant-une-hépatopathie/le-patient-asymptomatique-avec-bilan-hépatique-anormal> [accessed 17 April 2022].

80. HAITO LIU, RUIYAN NIU, JINMING WANG, YING HF. Changes caused by fluoride and lead energy metabolic enzyme activities in the reproductive system of male offspring rats .Research report fluoride . (2008).41 (3) :184- 191.
81. BENLAHCEN K,SLIMANI M.The effect of the safe lead on the behaviour of the wistarrat ; *Egypt journal of appl sciences*. (2007) p 22 (11B).
82. SMITH DM, MIELKE HW, HENEGHAN JB. Subchronic lead feeding study in male rats. *Arch Envion Contam Toxicol* . (2008).
83. KHAROUBI O, SLIMANI M, AOUES A,SEDDIK L. Prophylactic effects of wormwood on lipid peroxidation in an animal model of lead intoxication, *indian neohrology*, (2008).
84. GAUTAM AK, AGARWAL K, SHAH BA, KUMAR S, SAIYED HN. Lead induced spermatoxy in mouse and MPG treatment. *Envion Bio.* (2001). ;22(4):287-91.
85. ALBIR A. The Effect of Different Doses of Lead on the Mouse Hepatocyte. *Medical Journal of Babylon*. (2012), vol. 9, no 1.
86. SIPOS P, SZENTMIHALYI K, FEHER E, ABAZA M, SZILAGYI M, and BLAZOVICS A. Some effects of lead contamination on liver and gallbladder bile. Acta Biologica Szegediensis. (2003); 47(1-4): 139-142.
87. EVERS U, STILLER-WINKLER R, IDED H. Serum immunoglobulin, complement C3, and salivary IgA leve1s in lead workers. Environ Res 1982, 29 : 351
88. WAGNEROVA M, WAGNER V, MAOLO Z, ZAVAZAL V, WOKUNOVA 0 et coll. Seasonal variations in the level ofimmunoglobulins and serum proteins of children differing by exposure to air-borne lead.] Hyg Epidemiol Microbiol Immunol1986, 30 : 127
89. COSCIA GC, DISCALZI G, PONETII C. Immunological aspects of occupational lead exposure. MedLab 1987, 78: 360
90. UNDEGER U, BASARAN N, CANPINAR H, KANSU E. Immune alterations in lead-exposed workers. Toxicology 1996, 109 : 167-1 n
91. QUEIROZ ML, PERLINGEIRO RC, BINCOLETTO C, ALMEIDA M, CARDOSO MP, DANTAS De. Immunoglobulin levels and cellular immune function in lead exposed workers. Immu-nopharmacol Immunotoxicol1994, 16: 115-128
92. SATA F, ARAKI S, TANIGAWA T, MORITA Y, SAKURAI S, KATSUNO N. Changes in natural killer cell subpopulations in lead workers. Int Arch Occup Environ Health 1997, 69 :306-310
93. FISCHBEIN A, TSANG P, LUO JC BEKESI JG. The immune system as target for subclinical lead related toxicity. Br] IndMed 1993, 50: 185-186
94. YUCESOY B, TURHAN A, MIRSHAHIDI S, URE M, IMIR T, KARAKAYA A. Effects of high-level exposure to lead on NK cell activity and T-lymphocyte functions in workers.Human Exp Toxicol1997, 16: 311-314

95. KIMBER l, JACKSON JA, STONARD MD. Failure of inorganic lead exposure to impair natural killer (NK) cell and T lymphocyte function in rats. Toxicol Lett 1986, 31 :211-218
96. VILLANUEVA R, ALBALADEJO R, ORTEGA P, ASTASIO P, GIL A et coll. Chemotaxis ofmouse peritoneal macrophages following exposure to lead. Bull Environ Contam Toxicoll997a, 59: 159-163
97. KANEMATSU M, TAKAGI K, MASUDA N, SUKETA Y. Lead inhibits nitric oxide produc-tion transiently by mRNA level in murine macrophage cell lines. Biol Pharm Bull 1996,19: 949-951