

Les Intoxications par le Plomb

UP
Pharmacie - Toxicologie

 Toxicologie clinique 2A Philippe Berry 2009

Introduction

→ **Le plomb en quelques mots...**

- Une intoxication fréquente mais méconnue : le **saturnisme**
- Concerne de nombreuses espèces : BV, CN, oiseaux d'eau (Anatidés) et quelques autres... dont l'Homme

→ **Importance**

- Difficile à reconnaître,
- Problème de Santé Publique

 Toxicologie clinique 2A Philippe Berry 2011

Sommaire

<p>→ 1-Etiologie</p> <ul style="list-style-type: none">→ A-Le plomb et ses dérivés→ B-Circonstances d'intox et espèces concernées→ C-Doses toxiques <p>→ 2-Toxicocinétique et pathogénie</p> <ul style="list-style-type: none">→ A-Toxicocinétique→ B-Mécanisme d'action toxique	<p>→ 3-Etude clinique</p> <ul style="list-style-type: none">→ A-Tableau clinique<ul style="list-style-type: none">↳ Ruminants↳ Autres espèces→ B-Tableau lésionnel→ C-Diagnostic→ D-Traitement→ E-Conséquences sanitaires et économiques
---	--

 Toxicologie clinique 2A Philippe Berry 2011

1-a Le plomb et ses dérivés

→ **Caractéristiques physico-chimiques**

→ **Données physico-chimiques**

- ⇒ Métal lourd (Pb 207, d=11,4), présent à 15-20 mg/kg dans l'écorce terrestre
- ⇒ Malléable, faible point de fusion (300°C), radio-opaque
- ⇒ Accepteur d'e-, fixation au groupes SH (thiols = poison thioloprive)
- ⇒ Formation ions 2+ en milieu acide
- ⇒ Similitude chimique Pb²⁺ et Ca²⁺
- ⇒ Complexation possible, sels organiques et minéraux nombreux

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

1-a Le plomb et ses dérivés

Composé	Hydrosolubilité
Métal	0
Acétate	+++
Bromure	++
Carbonate	0
Chlorure	++
Nitrate	+++
Oxyde	0
Sulfate	+
Tétraéthyl	0

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

1-a Le plomb et ses dérivés

→ **Importance**

→ **Économique :**

- ⇒ Métal indispensable en industrie : peintures, batteries, protection rayons X, objets divers car malléable, peu oxydable, abondant ...
- ⇒ tuyauterie (en régression), carburants (suppression)

→ **Pathogénique :**

- ⇒ Modèle de métal toxique, nombreuses données animales et humaines

→ **Écologique :**

- ⇒ Métal ubiquiste, persistant dans l'environnement, cumulatif et toxique

→ **Historique :**

- ⇒ Rôle dans la chute de l'Empire Romain ?

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

1-b Circonstances d'intoxication

→ Intoxication accidentelle

- Ingestion d'objets en plomb
 - ☞ Batteries (BV), plombs de chasse (Anatidés), de pêche (rare), plomb de lestage de rideaux (CN), soldats de plomb (CN)...
- Contamination accidentelle d'aliments
 - ☞ Ensilage, aliments acides (lactoserum, pulpes déshydratées, etc.) stockés dans des récipients à forte teneur en plomb
- Ingestion de vieilles peintures : PICA
 - ☞ Minium au plomb (antirouille) (BV)
 - ☞ Peinture blanche ancienne (couches profondes) (BV, CN)
 - ☞ « eau blanche » en médecine équine (CV)
- Ingestion d'huile de vidange (moteurs à essence au Pb)
 - ☞ Rarissime en F aujourd'hui
- Plombs dans les muscles ?

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

1-b Circonstances d'intoxication

→ Intoxication lors de pollution

- Rejets industriels
 - ☞ Rejets par les cheminées (qqs km) ou épandage de scories
 - ☞ Pâture : BV (nord et est de la France, zones de métallurgie)
 - ☞ Jardins : CN, enfant
 - ☞ Exposition par ingestion de produits du jardin et/ou de sol lors des activités, léchage chez le chien
- Essence et gaz d'échappement
 - ☞ En voie de disparition avec la suppression des additifs au plomb dans l'essence
- Eau potable : canalisation en Pb
 - ☞ Pb de santé publique, pas chez les animaux.
 - ☞ Contrôles obligatoires (vente)
- Origine tellurique : terrains plombifères
 - ☞ Sols granitiques (Massif Central)

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

1-c Doses toxiques

Espèce	Toxicité aiguë	Toxicité chronique
Veau	50-600	20-60*
Bovins adultes	80-160** 600-800	3,3-3,8*
Moutons	290-570** 600-800	4,4** 0,6** (gestation)
Chèvres	400-800** 600-800	6,2**
Chien, porc	800**	
Cheval	400-600**	

* administration pendant 6-8 semaines
** acétate de plomb

Doses en mg/kg PV

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

1-c Doses toxiques

→ **Facteurs de variation**

- **Espèce**
 - ☞ Sensibilité CV>BV>OV>Caprin
 - ☞ Exposition +++ BV, CN, Oiseaux d'eau
- **Facteurs physiologiques**
 - ☞ Âge : jeunes (alimentation lactée) + sensibles
 - ☞ État physiologique : gestation, lactation (mouvements du Ca²⁺)
 - ☞ pH digestif : acide renforce le risque
 - ☞ Rumen : acides gras volatils facilitent l'absorption
- **Forme physique / chimique du plomb**
 - ☞ Sels hydrosolubles plus toxiques

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

2-a Toxicocinétique

→ **Absorption**

- **PO : 2-10%**
 - ☞ +++ formes hydrosolubles (nitrate, bromure, chlorure)
 - ☞ +++ acétate de Pb
 - ☞ +++ lors de carence en Fe, Ca
 - ☞ ↑ avec vitamine D (soleil)
 - ☞ ↑ chez les jeunes non sevrés
 - ☞ ↑ si stagnation dans le réseau/rumen ou estomac (Pb de chasse)



Toxico clinique 2A Philippe Berry

2-a Toxicocinétique

→ **Absorption**

- **Respiratoire :**
 - ☞ Biodisponibilité 50% pour particules <1µm
 - ☞ Exposition professionnelle humaine
 - ☞ Rarissime chez l'animal
- **Biodisponibilité très variable**

→ **Distribution**

- **Transport**
 - ☞ Hématies >95% (groupes SH de l'hémoglobine)
- **Diffusion tissulaire**
 - ☞ 1^{er} temps : tissus mous (foie, rein) : stockage provisoire. Liaison à une protéine (méthionine)
 - ☞ 2^{ème} temps : stockage osseux (90% du Pb de l'organisme)

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

2-a Toxicocinétique

→ **Distribution**

- Diffusion tissulaire
 - ⇒ Mobilisation possible
 - Remodelage osseux : gestation, lactation = mobilisation accrue, élimination vers fœtus et lait
 - Ostéoporose : relargage lors de destruction trame osseuse
 - ⇒ Le Pb^{2+} suit les mouvements du Ca^{2+} dans l'organisme
- Excrétion
 - ⇒ Fécale : Pb non absorbé + bile
 - ⇒ Urinaire : ± 0
 - ⇒ Lait : selon Pb sanguin (≈1/10)
 - Variable selon la teneur sanguine
 - ⇒ Demi-vie : qqs jours (sang), 1 mois (foie), plusieurs années (os)

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

2-b Mécanisme d'action toxique

→ **Action thioloprive**

- Interaction groupements SH
 - ⇒ Inhibitions enzymatiques
 - Hématopoïèse
 - SNC : perturbation du métabolisme du glucose, diminution des apports énergétiques, troubles de l'excitabilité nerveuse
 - ⇒ Action compétitive avec les minéraux
 - ⇒ Ca : synapses et jonctions neuromusculaires
 - Troubles de la conduction nerveuse
 - ⇒ Autres métaux : Fe, Cu, Zn
 - Compétitions : pseudo-carences, enzymes non fonctionnelles
 - ⇒ Action sur les acides nucléiques
 - ⇒ ARN : dégradation (granulations basophiles hématies)
 - ⇒ ADN : pouvoir mutagène ou cancérigène ???

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

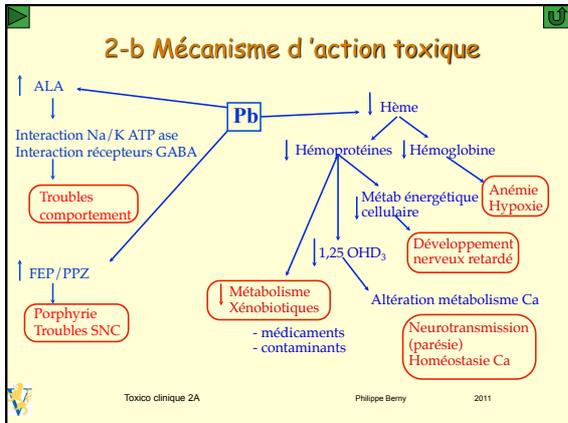
2-b Mécanisme d'action toxique

Action sur l'hématopoïèse

```

    graph TD
      CK[Cycle de Krebs] --> GS[Glycine + Succinyl CoA]
      GS -->|ALA Synthetase| ALA["δ-Aminolevulinic acid (ALA)"]
      ALA -->|ALA Déshydratase (ALAD)| PBG[Porphobilinogen (PBG)]
      PBG --> URO[Uroporphyrinogen (URO)]
      URO --> COPRO["Coproporphyrinogen (COPRO)"]
      COPRO -->|COPRO Oxydase| PROTO["Protoporphyrinogen"]
      PROTO -->|PROTO Oxydase| PROTO_IX["Protoporphyrin IX (PROTO IX)"]
      PROTO_IX -->|Ferrochelatase| HEME[Heme]
      FE[Fe++] --> HEME
      HEME --> FM[Fe-micelles]
      
      ALA --> ALA_U["ALA (urine)"]
      PBG --> PBG_U["PBG (urine)"]
      URO --> URO_U["URO (urine)"]
      COPRO --> COPRO_U["COPRO (urine)"]
      PROTO_IX --> FEP["FEP (hématies)"]
  
```

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011



3-a Tableau clinique chez les Ruminants

→ Formes aiguë et chronique

→ Troubles peu spécifiques à dominante nerveuse et digestive

- ⇒ Animaux jeunes, jeunes adultes (mise à l'herbe)
- ⇒ Signes nerveux (présents dans 90% des cas)

	fréquence (%)
Cécité	51
Tremblements	40
Hyperexcitabilité	33
Dépression	32
Convulsions	32
Grincements de dents	24
Ataxie	18
Tourner en rond	16
Pousser au mur	11

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-a Tableau clinique chez les Ruminants

- ⇒ Signes digestifs présents dans 60% des cas

	fréquence (%)
Hypersalivation	45
Anorexie	21
Douleurs abdominales	10
Constipation/Diarrhée	10

- ⇒ Autres signes : rares
 - Mort subite (ingestion massive, mort en <12h)
 - Anémie, avortement (rares chez les animaux)
 - Dysphagie (paralysie laryngée)
- ⇒ Forme subaiguë
 - Retard de croissance, troubles rénaux, « tétanie d'herbage » ou « de lactation » ne rétrocedant pas au traitement
- ⇒ Évolution : coma et mort en quelques jours sans traitement

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-a Tableau clinique chez le chien

- **Forme aiguë**
 - Signes digestifs
 - ⇨ Précoces, fréquents
 - Anorexie, vomissements, diarrhée, coliques
 - Signes nerveux
 - ⇨ Plus tardifs, très fréquents
 - Convulsions, hyperexcitabilité, opisthotonos, cécité
- **Forme chronique**
 - Évolution plus lente
 - ⇨ Très peu caractéristique
 - Amaigrissement, adynamie, constipation/diarrhée
 - Changement d'humeur, de comportement
 - Évolution vers des crises épileptiformes de plus en plus rapprochées

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

Effets biochimiques

- ↓ Hémoglobine
- ↑ ALA urinaire
- ↓ Vitamine D
- ↑ FEP/ZPP
- ALAD inhibée

Pb en µg/dL

Effets cliniques

- 150 Mort
- 100 Encéphalopathie
- 100 Anémie
- 50 Coliques
- 50 Néphropathie
- 35 Seuil d'expression clinique
- 10 Troubles du développement nerveux (enfant)

Mais certains animaux tolèrent des valeurs bien plus fortes...

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-b Tableau lésionnel

- **Lésions macroscopiques**
 - Peu spécifiques, peu marquées
 - Digestives
 - ⇨ Gastrite / entérite modérées
 - Hépatiques et rénales
 - ⇨ Dégénérescence centrolobulaire (foie), dégénérescence (rein)
 - ⇨ Décoloration
 - Autres
 - ⇨ Œdème et congestion cérébraux, pétéchies corticales
 - ⇨ Congestion pulmonaire
 - ⇨ Muscles pâles, cuits.
 - ⇨ Bandes radio-opaque métaphyses distales os longs

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-b Tableau lésionnel

→ Lésions microscopiques

- Inclusions
 - ↳ Acidophiles : foie et cortex rénal (tubules)
 - ↳ Basophiles : hématies (ARN altéré) et hématies nucléées
- Dégénérescence
 - ↳ Épithélium tubulaire rénal
 - ↳ Épithélium vasculaire cérébral
 - ↳ Demyélinisation périphérique

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

Photos : K. Lemberger, Vet Diagnostic
Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-c Diagnostic

→ Clinique et lésionnel

- Difficile : troubles peu spécifiques, d'apparition soudaine et d'évolution rapide
 - ↳ Encéphalites (cf cours appropriés)
 - ↳ Virales : rage, Aujeszky
 - ↳ Bactériennes : listériose...
 - ↳ Autres : ESB, nécrose du cortex, tétanie d'herbage, éclampsie
 - ↳ Radiologique
 - ↳ Histologique : inclusions cellulaires
 - ↳ Granulations basophiles hématies : présentes spontanément à qqs% chez les BV...
- Étiologique
 - ↳ Source de Pb identifiable
 - ↳ Facteurs de risque (pica, carence Ca, Fe)

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-c Diagnostic

→ De laboratoire

→ Le plus fiable

☞ Détermination Pb tissulaire

Tissu	Normal	Patho
Sang	<100	>250-350
Foie	<1	>10
Rein	<1	>10

Valeurs en µg/g ou ng/mL de tissu frais.

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-c Diagnostic

→ Diagnostic thérapeutique

→ Plomburie provoquée

☞ Chélation du Pb stocké dans les tissus mous avec EDTA calcique, élimination urinaire (sel sodique)

☞ Plusieurs protocoles possibles

- Prélèvement urine T0
- EDTA (calcitétracémate disodique®) 25 mg/kg IV lente (perfusion).
- Prélèvement urine entre T4h et T8h
- Acidifier les échantillons pour conservation
- Test significatif si ↑ x10 à x100 entre T0 et T8
- Amélioration clinique souvent nette.

→ Autres tests de laboratoire

- ☞ PPZ ou FEP sanguine : intérêt sur intox chronique uniquement.
- ☞ Autres : uniquement en expérimental

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-c Diagnostic

→ Tests de laboratoires divers

→ FEP/PPZ : protoporphyrines

- ☞ Norme <30 µg/dL. ↑ exponentielle avec Pb sanguin.
- ☞ Décalage dans le temps : 1 mois minimum d'exposition avant que FEP/PPZ ↑

→ ALA urinaire

- ☞ Facile à doser en labo
 - Norme <140 µg/dL (BV), <50 µg/dL (OV)
 - Patho : > 500 µg/dL (BV), > 300 µg/dL (OV)
- ☞ Moins intéressant de nos jours que la plombémie
 - Facile, rapide mais peu sensible
 - Coût modéré (10 à 20 euros)

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-c Traitement

- **Étiologique**
 - Suppression source de Pb
 - ⇒ Nécessité enquête de terrain, visite complète de l'élevage
- **Spécifique**
 - Chélation Pb
 - ⇒ EDTA calcique: Calcium edétate de Sodium Serb®
 - Ampoules à 500 mg/10 mL Boite de 10 ampoules Liste II
 - 25-50 mg/kg/j IV dans soluté NaCl, à renouveler 2-3 fois
 - Idem PO uniquement après vidange du TD pour s'assurer qu'il n'y a pas de Pb digestif
 - Coût prohibitif et disponibilité du produit : réservé aux animaux de compagnie et animaux de rente de valeur
 - Préparation extemporanée possible avec produit chimique pur

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-c Traitement

- **Spécifique**
 - Association EDTA-dimercaprol
 - ⇒ Permet de ↓ posologie EDTA
 - ⇒ B.A.L.® : 2-3 mg/kg IM profonde (douleur) 2-3 fois/j pendant 3 jours
 - ⇒ Mobilise Pb des hématies, régénère les groupes SH enzymatiques
 - DMSA acide dimercaptosuccinique
 - ⇒ PO (Succinal®) 10 mg/kg/8h à renouveler 2-3j.
 - ⇒ Réservé usage hospitalier
 - Dans tous les cas
 - ⇒ Traitement à renouveler sur 2-3 jours, voire à réitérer sur 2-3 semaines en fonction de l'amélioration

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-c Traitement

- **Spécifique (fin)**
 - D-pénicillamine
 - ⇒ 50 mg/kg/j. Efficacité non prouvée chez le chien
- **Symptomatique**
 - Soutien des grandes fonctions
 - ⇒ Analeptiques cardio-respiratoires
 - ⇒ Tranquillisants si besoin (cf TOXCM2)
 - Traitements complémentaires
 - ⇒ Vitamine B1 20 mg/kg
 - Amélioration clinique sans amélioration pronostic vital
 - ⇒ Homéopathie
 - *Plombum metallicum* testé, efficacité non démontrée

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

3-e Conséquences économiques

→ Pertes économiques

- Directes
 - ☞ Mortalité (40 à 90%), morbidité (10-20%)
 - ☞ Diminution des productions
 - ☞ Retard de croissance etc.
- Indirectes
 - ☞ Résidus dans les denrées
 - Teneurs acceptées (µg/kg ou µg/L poids frais)
 - <100 muscle
 - <500 foie
 - <1000 rein
 - <20 lait
 - Dosage lors de l'abattage ou sur tank (lait)

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

Cas clinique-1

→ Évolution d'un cas chez le chien

- Chien cocker femelle
 - ☞ Convulsions, pas de troubles digestifs
 - ☞ Exposition chronique (chien de garagiste)
 - ☞ Traitement EDTA avec limitation accès source Pb

Date	Teneur (µg/kg ou µg/L)
juin-09	~900
août-09	~750
oct.-09	~400
déc.-09	~400
févr.-10	~300
avr.-10	~200

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011

Cas clinique-2

→ Évolution d'un cas chez une Buse de Harris

- Exposition alimentaire
 - ☞ Convulsions,
 - ☞ Troubles digestifs
 - ☞ Traitement EDTA avec limitation accès source Pb

Date	Teneur (µg/kg ou µg/L)
oct.-10	~1500
nov.-10	~400
déc.-10	~200

Toxico clinique 2A Philippe Berry 2011
