

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA

FACULTE DES SCIENCES ET DE L'INGENIERIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option: Immunologie Approfondie

**Thème : L'effet du plomb sur quelques paramètres
immunologiques chez le lapin *cuniculus lepus***

Présenté par :

- Himeur Fawzi
- Bouchemel Rima
- Abbes Nawel

Membre de jury :

- Président : Mme. BOUKEMARA Hanene (M.A)
- Examineur : Mme. Aoissi cherairia M (Q.A)
- Encadreur : Mme. DRIF Fahima (M.A)

Juin 2010

Remerciement

Dans un premier temps, nous remercions notre dieu, le clément, le miséricordieux qui nous a donné la patience, l'énergie et la volonté pour réaliser cet humble travail.

Nous présentons nos remerciements à notre encadreur M^{me} Drif Fahima

Nous présentons tout également nos remerciements à M^{me} Bendjedou Dalila, dont la disponibilité et les précieux conseils nous ont permis d'orienter de façon réfléchie, voir savante, nos travaux de recherche et de documentation sur le thème choisi.

On remercie sincèrement le membre de jury d'avoir accepté de jurer notre travail.

Nous remercions toutes les personnes qui nous ont aidé pour compléter ce modeste travail :

M^{elle} Hamdikane, M^{me} Laouissi.

Nos sincères gratitude à tous nos collègues et amis (es) de la promotion 2009-2010 et à tous ceux qui nous ont contribués de près ou loin à la réalisation de ce travail.

Produced with ScanTopdf

SOMMAIRE

Liste des figures
Liste des tableaux
Liste des abréviations

Introduction générale

Chapitre 1 : Le Système Immunitaire

| | |
|---|----|
| 1. Définition | 1 |
| 2. Les composants du système immunitaire | 1 |
| 2-1 Les cellules immunitaires..... | 1 |
| 2-1-1 Les cellules polynucléaires..... | 2 |
| 2-1-2 Les cellules lymphocytaires | 4 |
| 2-1-3 Autre cellules de système immunitaire | 5 |
| 2-2 Substances solubles..... | 7 |
| 2-3 Les organes..... | 7 |
| 3. La réponse immunitaire..... | 9 |
| 3.1 La réponse immunitaire naturelle (innée)..... | 9 |
| 3.2 La réponse immunitaire adaptative (acquise) | 9 |
| 3-2-1 L'immunité à médiation cellulaire..... | 10 |
| 3-2-2L'immunité humorale..... | 10 |
| 4. Les défaillances du système immunitaire | 11 |

Chapitre 2 : Le plomb et ses effets sur la santé

| | |
|--------------------------------------|----|
| Le plomb..... | 12 |
| 1- Sources d'exposition..... | 13 |
| 1-1 Le plomb dans l'air | 14 |
| 1-2 Le plomb dans l'eau | 14 |
| 1-3 Le plomb dans l'habitat | 14 |
| 1-4 Le plomb dans les aliments | 14 |
| 1- 5 Le plomb dans les sols | 15 |
| 2- Propriétés physiques..... | 15 |

| | |
|--|----|
| 3- Propriétés chimiques | 17 |
| 4- Les formes de plomb | 17 |
| 5-Le plomb dans les systèmes biologiques | 18 |
| 5-1 Absorption | 18 |
| 5-2 Excrétion | 19 |
| 5-3 Distribution | 20 |
| 6- L'effet de plomb sur la santé (mécanisme d'action)..... | 21 |
| 6-1- Selon la durée de l'exposition..... | 22 |
| 6-1-1 Intoxication aiguë..... | 22 |
| 6-1-2 Intoxication chronique..... | 22 |
| 6-2 Selon le système atteint..... | 22 |
| 6-2-1 Système sanguin..... | 22 |
| 6-2-2 Système nerveux..... | 25 |
| 6-2-3 Système rénal..... | 25 |
| 6-2-4 Système digestif..... | 25 |
| 6-2-5 Système reproducteur..... | 26 |
| 6-2-6 Effets cancérogènes..... | 26 |
| 6-2-7 Effets sur les oxydations cellulaires..... | 26 |

Chapitre 3 :L'effet du plomb sur le système immunitaire

| | |
|--|----|
| 1. Effet de Plomb sur Immunité humorale | 28 |
| 1.1. L'effet sur les anticorps | 28 |
| 1.2. L'effet sur Le CHM | 28 |
| 1.3. L'effet modulateur sur les Ig..... | 29 |
| 1.4. Les conséquences | 29 |
| 2. L'effet du plomb sur l'immunité à médiation cellulaire..... | 30 |
| 2.1. L'effet sur la prolifération des LT | 30 |
| 2.2. L'effet sur les populations TH1 et TH2 | 30 |
| 2.3. L'effet sur les TH suppresseurs et la régulation | 32 |
| 3. Effet du plomb sur les cellules monocytes | 32 |
| 3.1. L'effet sur la production des radicaux libres | 32 |
| 3.2. L'effet sur les cytokines | 33 |
| 3.3. L'effet sur la présentation d'antigène | 33 |
| 3.4. L'effet sur les neutrophiles | 33 |

| | |
|---|----|
| 4. Effets de l'exposition au plomb sur résistance de l'hôte | 34 |
| 5. Contribution de l'exposition au Pb à l'hypersensibilité et auto-immunité | 35 |
| Chapitre 4 : Matériels et Méthode | |
| 1- Matériels | 36 |
| 1-1 Matériels biologiques..... | 36 |
| 1-2 Matériels expérimentaux..... | 36 |
| 2-Méthodologie..... | 36 |
| 2-1 stratégies d'élevage | 36 |
| 2-2 Alimentation | 37 |
| 2-3 mode de traitement | 37 |
| 2-4 Préparation des prélèvements | 37 |
| 2-5 Dosage du FNS..... | 37 |
| Chapitre 5: Résultats et Discussions: | |
| Résultats..... | 39 |
| Discussions..... | 49 |
| Conclusion | |
| Résumé | |

Produced with Scantopdf

LISTE DES FIGURES

| Figure | Titre | Page |
|-------------------|--|-----------|
| Chapitre 1 | | |
| 1 | Macrophage | 2 |
| 2 | Neutrophile | 2 |
| 3 | Eosinophile | 3 |
| 4 | Basophile | 3 |
| 5 | Lymphocyte B | 4 |
| 6 | Cellule NK | 5 |
| 7 | Mastocyte | 6 |
| 8 | Cellule dendritique | 6 |
| 9 | les organes et les tissus lymphoïdes | 8 |
| 10 | La réponse immunitaire | 11 |
| Chapitre 2 | | |
| 1 | Les voies de contamination de l'homme par le plomb | 19 |
| 2 | La distribution et l'élimination du plomb dans l'organisme | 21 |
| 3 | Effets du plomb sur la synthèse de l'hémoglobine | 23 |
| 4 | Érythrocytes de canard colvert au Microscope Optique | 24 |
| 5 | Les organes cibles où le plomb va exercer ses effets toxiques | 27 |
| Chapitre 3 | | |
| 1 | Les cytokines majeures sécrétées par les cellules Th2 et leurs fonctions principales | 31 |
| Chapitre 4 | | |
| 1 | Diagramme récupératif du protocole expérimental | 39 |

Chapitre 5

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Evaluation en fonction du temps (semaine), de gain du poids corporel (g) chez les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl ₂ (0.2mg/Kg)], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2g/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 40 |
| 2 | les concentrations moyennes des globules blancs en [%], chez les lapins témoins, les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 42 |
| 3 | les concentrations moyennes des Neutrophiles en [%], chez les lapins témoins, les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 43 |
| 4 | les pourcentages moyennes des Monocytes chez les lapins témoins, les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 44 |
| 5 | les concentrations moyennes des Basophiles en [%], chez les lapins témoins, les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 46 |

| | | |
|---|--|----|
| 6 | Les concentrations des éosinophiles en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 47 |
| 7 | Les concentrations des lymphocytes en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 49 |

Produced with Scantopdf

LISTE DES TABLEAU

| tableau | Titre | page |
|-------------------|---|-----------|
| Chapitre 2 | | |
| 1 | Diagramme récupératif du Protocole expérimental | 41 |
| Chapitre 5 | | |
| 1 | Les variations moyennes du poids corporel en (g) entre le lot témoin et les lots traités au chlorure de plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2g/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 40 |
| 2 | Variation de la concentration des globules blancs en [$\times 10^8/\mu\text{l}$], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 41 |
| 3 | Variation de la concentration des neutrophiles en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ | 42 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| | (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | |
| 4 | Variation de la concentration des monocytes en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 44 |
| 5 | Variation de la concentration des basophiles en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 45 |
| 6 | Variation de la concentration des éosinophiles en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg) | 46 |
| 7 | Variation de la concentration des lymphocytes en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl ₂], et à la combinaison [PbCl ₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]. | 48 |

Abréviation

AC: Anticorps
ALAD: Acide delta- aminolévulinique déshydratase
BLL: Blood lead level
Ca : calcium
CD : Cellule dendritique
Cd : Cadmium
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
CMH : Complexe d'Histocompatibilité Humaine
CPA : Cellule présentatrice d'antigènes
CSF :
Cys: Cystéine
Hg : Mercure
H₂O₂: peroxyde d'hydrogène
IFN: Interféron
Ig: Immunoglobuline
IL: Interleukine
GR: globules rouges
K: Potassium
LB: Lymphocytes B
LED : Lupus érythémateux disséminé
LPS : lipopolysaccharide
LT: lymphocytes T
Mg: Magnesium
MALT: Tissus Lymphoïdes Associés aux Muqueuses
Na: Sodium
NMDA: N-méthyle-D-aspartate
NK: Natural Killers
O₂- : Anion super-oxyde
PBG: Porphobilinogen
Pb: Plomb
Pbcl₂: Chlorure de plomb

Pb(NO₃)₂: Nitrate de plomb

PbO₂ : Monoxyde de plomb

TH1: Cellules T inflammatoires

TH2 : Cellules T auxiliaires

TNF: Tumor necrosis factor

T_{reg}: Cellule T régulatrice

Zn : Zinc

Produced with ScanTOPDF

Introduction générale

Produced with ScanTOPDF

Introduction

Le développement rapide des sciences technologiques, des industries de la médecine et de l'agriculture a exposé l'homme et son environnement à des différents contaminants, parmi ces contaminants reconnus pour leur toxicité et leur propagation à travers le monde, les métaux lourds sont certainement d'une première préoccupation.

Les métaux lourds sont des substances chimiques très toxiques, et non dégradables. Ils introduisent dans l'environnement de diverses façons : extraction minière, utilisation de combustibles fossiles, comme le charbon, combustion de déchets, feux de forêt, fumée de cigarette. Certains parmi eux : le sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca) et magnésium (Mg)...etc, sont indispensables au développement des organismes (Daum j. R et al., 1993), d'autre, par contre ne sont pas essentiels.

La toxicité des métaux non-essentiels tels que : le cadmium (cd), le plomb (Pb) et le mercure (Hg), est reconnue, même à des très faibles concentrations. Cette toxicité est renforcée par un phénomène de concentration dans l'organisme qu'on appelle bioaccumulation. Cette accumulation provoque des effets toxiques à court et à long terme, en affectant l'homéostasie de plusieurs systèmes physiologiques : le système nerveux, la fonction rénale, hépatique et respiratoire (Exon,IB. 1984), spécialement le système immunitaire. Elle peut alors cibler différents organes ou fonctions essentiels telles que des processus de cancérogènes (Foulkes, E.C. 2000).

De plus les effets toxiques des métaux sont amplifiés chez les gros fumeurs à cause d'effets de potentialisation entre la fumée de cigarette inhalée et les métaux lourds provenant du secteur d'activité. Une fois absorbés, ces métaux sont souvent difficiles à éliminer et la demi-vie de la plupart d'entre eux dans le corps humain est plus longue.

Le plomb est un élément trace très toxique, il peut causer des dommages cellulaires par différents mécanismes incluant des effets directs sur la membrane cellulaire et certaines organelles, altérant ainsi la transduction du signal ou affectant les systèmes enzymatiques à l'intérieur des cellules. En outre, le plomb peut introduire des immunosuppressions rendant l'organisme plus susceptible à des infections ou des cancers. Il peut provoquer le déclenchement des réactions d'hypersensibilité ou de l'auto-immunité, comme il peut agir sur le système immunitaire à des doses faibles.

La fonction du système immunitaire est de reconnaître et d'éliminer rapidement les agents pathogènes potentiellement dangereux pour l'hôte. Lorsque le système immunitaire

répond adéquatement, les substances étrangères sont éliminées rapidement et efficacement (Zelikoff *et al* ; 1993).

Les réponses immunitaires sont essentiellement dues à l'action des leucocytes dont il existe différents types. Un premier groupe important de leucocytes est formé par les cellules phagocytaires telles que les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Un deuxième groupe important de leucocytes est constitué par les lymphocytes (Arthur, J.R. *et al.*, 2003).

Ces cellules sont à l'origine des réponses immunitaires adaptatives car elles reconnaissent des microorganismes de façon spécifique, que ceux-ci soient à l'intérieur des cellules de l'hôte ou à l'extérieur dans les liquides biologiques. Tous les lymphocytes sont dérivés de cellules souches de la moelle osseuse, mais on distingue les lymphocytes T, qui se différencient dans le thymus, et les lymphocytes B, qui se différencient dans la moelle osseuse. (Peter Parham . 2000)

Afin de se protéger contre l'effet néfaste des métaux lourds, la cellule induit des thiols (cystéines, glutathion, métalloprotéines), qui sont des molécules capables de neutraliser les métaux en s'y liant (Dickinson & Forman, 2002a; Dickinson & Forman, 2002b).

Ce mémoire sera divisé en cinq chapitres. Le premier chapitre se veut une revue de la littérature exposant l'état actuel des connaissances sur le système immunitaire. Le deuxième chapitre sur le plomb et ses effets sur la santé, et le troisième chapitre sur les effets toxiques de plomb sur le système immunitaire.

Le quatrième chapitre présente les matériels et la méthode suivie, le cinquième chapitre consiste en une discussion sur les résultats obtenus qui mettra l'accent sur la signification de ces résultats par rapport aux données de la littérature et l'analyse de ces résultats dans leur ensemble.

Notre travail a pour but de mettre en évidence la toxicité de plomb sur des paramètres immunologiques chez des lapins mâles traités par le plomb seul ou combiné avec la cystéine comme antitoxique de plomb, il est sous la forme d'un produit médicale nommé « Gélocystéine » utilisé pour améliorer l'état de l'animal.

Chapitre 1

Le système Immunitaire

1. Définition

Vivant dans un environnement hostile, un individu est appelé à se défendre contre un grand nombre d'agressions. Pour conserver son intégrité, cette défense doit être multiple, en raison du nombre d'agresseurs présents dans l'environnement, et efficace, c'est-à-dire adaptée qualitativement et quantitativement à chaque agresseur particulier (Rabhi, 1991).

Le système immunitaire a pour fonction de protéger l'organisme des lésions causées par l'invasion des microorganismes. Cette fonction défensive est réalisée par les leucocytes (globules blancs), un groupe hétérogène de cellules immunitaires qui circulent dans le sang, et par un certain nombre de cellules accessoires. Ces cellules sont dispersées dans tout l'organisme, mais elles sont localisées préférentiellement dans les organes lymphoïdes, la moelle osseuse, le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques et les tissus lymphoïdes. Ces composés circulent entre ces différents tissus en utilisant les circulations sanguines et lymphatiques.

Le système immunitaire consiste pour cela un ensemble coordonné des éléments capables de reconnaître le « soi » du « non-soi ». Il permet ainsi de rejeter tout agent pathogène (Bactéries, Virus, Cellules cancéreuses, ...) mais aussi n'importe quelle substance exogène.

On parle du soi pour définir tout élément appartenant à l'organisme, le reste étant du non-soi. Pour reconnaître le soi du non-soi, chaque cellule contient à sa surface des molécules appelées CMH ou Complexe d'Histocompatibilité Humaine. Ces molécules sont reconnues comme du soi, soit comme du non-soi. Une reconnaissance de non-soi va déclencher la réponse immunitaire.

Il existe deux classes de molécules de CMH :

- Les molécules de classe I : sont des protéines intégrales exprimées par toutes les cellules nucléées et les plaquettes.
- Les molécules de classe II : sont des protéines intégrales exprimées par les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques et certains lymphocytes.

2- Les composants du système immunitaire

Le système immunitaire est un ensemble d'organes, cellules et substances solubles. Ces éléments ont pour fonctions de répondre contre toute agression.

2-1 Les cellules immunitaires

L'origine des cellules immunitaires est la moelle osseuse, qu'elles quittent à un certain moment de leur vie pour gagner, par circulation sanguine, d'autres tissus et faire partie des organes lymphoïdes spécialisés (Parham, 2003).

2-1-1 Les cellules polynucléaires:

- Les macrophages : Cellules de grande taille (75 μ m) se forment dans la moelle osseuse et circulent brièvement dans le sang, puis ils se spécialisent dans des tissus où ils reçoivent des noms distincts selon leur localisation : cellules de langerhans ou cellules dendritiques (cassier 2004) .Ils contiennent des lysosomes bien visibles riches en hydrolases acides et en enzymes qui servent à dégrader les particules phagocytées. (Helen 2004).

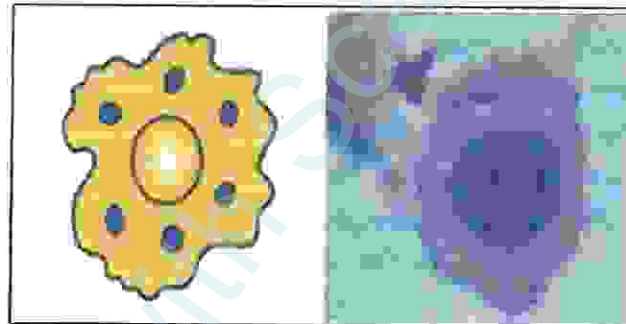


Figure 1 : Macrophage (Charles et al, 1997).

- Les neutrophiles : Ne résident pas dans les tissus sains mais migrent rapidement vers les foyers de la lésion tissulaire, ils se trouvent ainsi sur la première ligne de la défense innée. Où ils exercent leur activité phagocytaire et microbicide (Parham 2003).

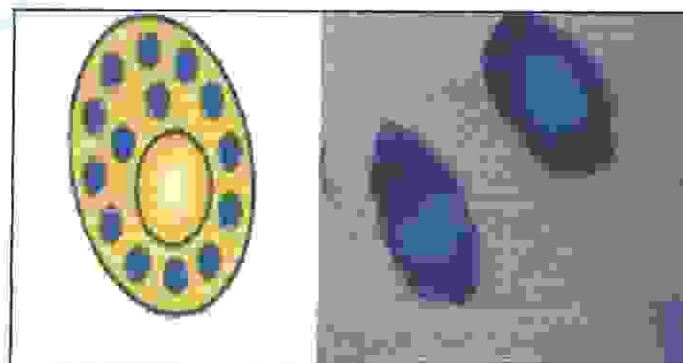


Figure 2 : Neutrophile (Peter .2000)

● Les éosinophiles : Ce sont à cytoplasme acidophile parsemé de granulation cristalloïde (Campbelle, 1995). Ils sécrètent des substances qui tendent à limiter l'action de l'histamine des basophiles. Leur rôle est de s'attaquer aux parasites de l'organisme sans les phagocyter, ils se fixent au dessus en déversant leurs granules qui contiennent des enzymes destinés à les détruire.

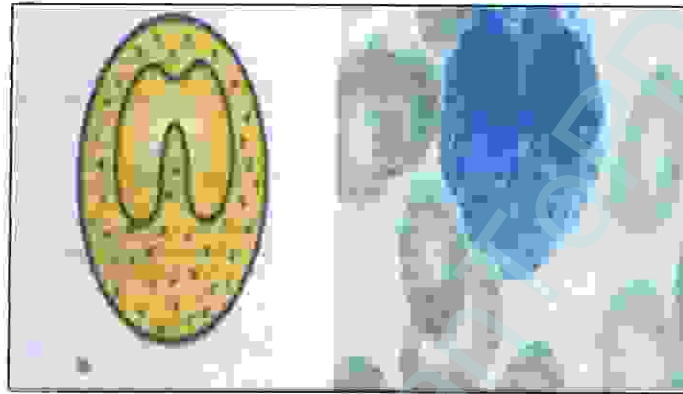


Figure 3 : Eosinophile (Peter .2000)

● Les basophiles : Ils attirent les autres globules blancs en déversant l'histamine contenue dans leurs granules. Cette histamine active la réaction inflammatoire et intervient également dans la réaction allergique. (Male, 2005).

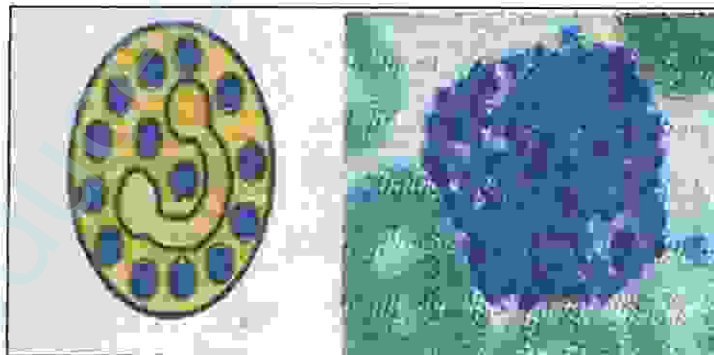


Figure 4 : Basophile (Charles et al, 1997).

2.1.2. Les cellules lymphocytaires :

On distingue plusieurs types de lymphocytes qui sont initialement semblables, mais ils se différencient par la suite en plusieurs types de lymphocytes, dont les trois grandes classes sont :

- Les lymphocytes B : Ce sont des précurseurs, car ils se différencient par la suite en plasmocytes qui produisent les anticorps. Ils présentent à la surface de leurs membranes les produits de CMH, ainsi que des glycoprotéines (Ig).

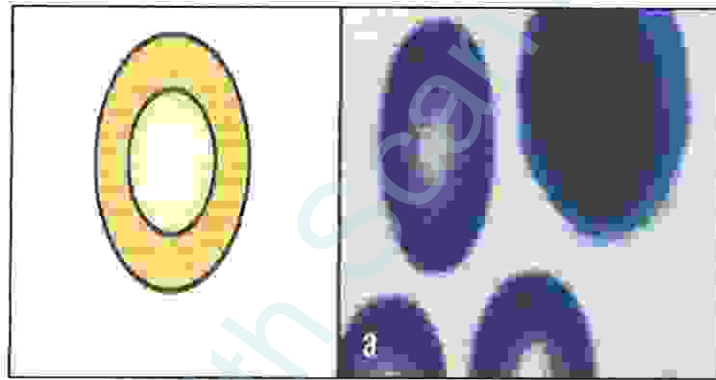


Figure 5 : lymphocyte B (Charles et al, 1997).

- Les lymphocytes T : Egalement appelés thymocytes ou cellules T qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire primaire mais également secondaire. Ces cellules ont plusieurs fonction : assister les cellules B dans leur réponse anticorps, reconnaître et détruire les cellules infectées, activer les cellules phagocytaires pour détruire les pathogènes internalisés, contrôler le niveau et la qualité de la réponse immunitaire.

Il existe plusieurs types de cellules T :

- Les lymphocytes CD8* : évoluant en cellules T cytotoxique ou lymphocytes tueurs. Ces cellules détruisent les cellules infectées qui expriment des antigènes spécifiques qu'elles reconnaissent
- Les lymphocytes CD4* : évoluant en lymphocytes T auxiliaires ou lymphocytes sécréteurs (en anglais T-helper), sont des intermédiaires de la réponse immunitaire qui prolifèrent, après contact avec l'antigène présenté par une cellule présentatrice d'antigènes (CPA), pour activer d'autres types de cellules qui agiront de manière plus directe sur la réponse immunitaire.

- c) *Les suppresseurs T* : mettent un terme à la réponse immunitaire dès qu'un antigène a été éliminé du corps. Elles sont fonctionnellement caractérisées par leur aptitude à réguler les fonctions des cellules B ou d'autres cellules T.
- d) *Les régulateurs T* : aident à prévenir l'activation des lymphocytes auto-immuns qui détruisent les cellules de leur propre organisme.

• **Les cellules NK** : Le terme NK signifie « Natural Killer Cells » ces cellules ont une activité cytotoxique qui s'exerce directement sans spécificité particulière, sans activation préalable par un antigène (Rabhi, 2001)

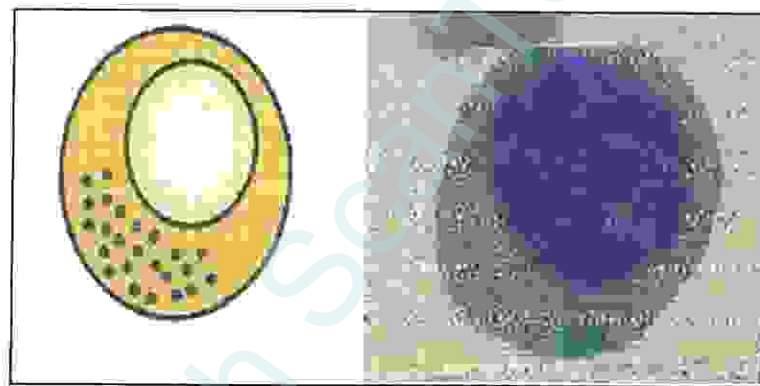


Figure 6 : les cellules cytotoxiques naturelles (NK) (Peter .2000)

• *Les cellules à mémoires* : La capacité du système immunitaire de reconnaître un antigène déjà rencontré s'appelle mémoire immunitaire. Cette capacité repose sur les cellules à mémoire élaborées en même temps que les lymphocytes effecteurs, ont une durée de vie relativement courte de la réaction immunitaire primaire (Campbell, 1995).

2.1.3. Autre cellules de système immunitaire

• *Les mastocytes* : Elles contiennent des médiateurs de l'inflammation comme l'histamine (Male, 2005). Elles jouent un rôle important dans les réactions allergiques et inflammatoires.

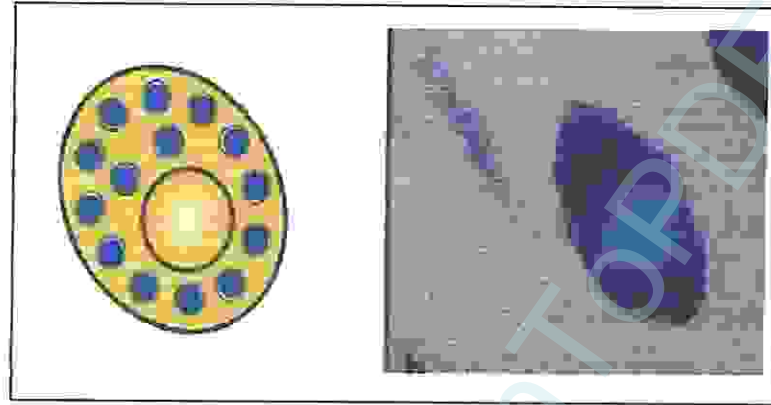


Figure 7 : Mastocyte (Charles et al, 1997).

• *Les cellules dendritiques* : Elles se trouvent sous forme immature dans la grande majorité de tissus où elles capturent les antigènes, puis migrent dans les organes lymphoïdes où, une fois matures, elles stimulent les cellules T qui circulent de façon permanente.

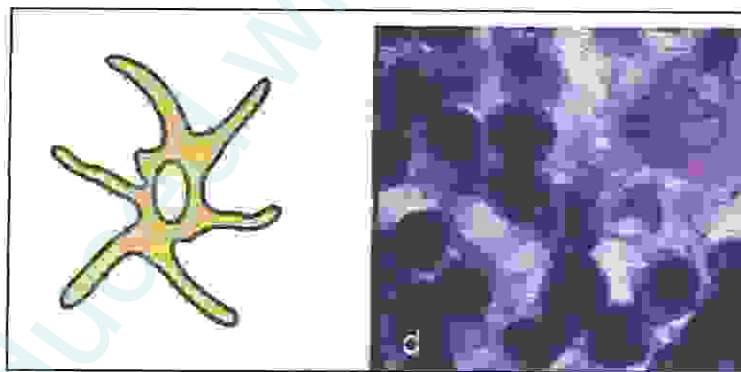


Figure 8: Cellules dendritique (Peter .2000)

• *Les plaquettes* : En plus de leur rôle dans l'hémostase et la thrombose, les plaquettes contiennent des médiateurs importants qui sont libérés lorsqu'elles sont activées au site du vaisseau sanguin lésé (Lydyard et al. 2002).

- *Les érythrocytes* : à l'aide des récepteurs de surface spécifiques, ils se fixent au complément lié à des petits complexes immuns circulant. Ils transportent ces complexes vers le foie où ils sont délivrés aux cellules de Kupffer qui les phagocytent (Lydyard et al. 2002).

2.2. Substances solubles

- *Les immunoglobulines* : Ce sont des glycoprotéines qui se fixent aux antigènes avec une grande affinité et une grande spécificité. Elles sont synthétisées par les plasmocytes et retrouvées dans le plasma et dans d'autres liquides biologiques (Lydyard et al. 2002). On distingue cinq classes des Ig : IgG, IgM, IgA, IgE et IgD (Espinosa et Chillet, 2006)

- *Le complément* : Le complexe de complément est de système enzymatique du sérum. Il intervient dans l'inflammation, dans l'opsonisation des particules antigéniques (y compris les microorganismes) et dans la destruction des pathogènes (Male, 2005).

- *Les cytokines* : Sont des molécules assurant la communication entre les cellules, stimulant ou inhibant les réponses des autres cellules selon un réseau complexe. Les lymphocytes T, qui jouent un rôle central dans la régulation des réponses immunitaires, en sont une source majeure. Ils en existent plusieurs catégories : Les interférons, Les chémokines, Les interleukines ().

2.3. Les organes

D'après leurs fonctions, les tissus lymphoïdes sont divisés en deux types : les tissus lymphoïdes primaires ou centraux sont ceux où les lymphocytes se développent et arrivent à maturation jusqu'au stade où ils seront capables de répondre à un pathogène, et les tissus lymphoïdes secondaires ou périphériques ; c'est l'endroit où les lymphocytes matures sont stimulés pour répondre aux agresseurs (Parham, 2003).

- Les tissus lymphoïdes primaires ou centraux

- La moelle osseuse* : Est le siège de l'hématopoïèse (production des cellules du sang : leucocytes, érythrocytes et plaquettes) et de la maturation des lymphocytes B.

- Le thymus* : C'est le lieu de maturation des lymphocytes T.

- Les tissus lymphoïdes secondaires ou périphériques
 1. *La rate* : est un organe lymphoïde secondaire encapsulé situé dans le péritoine, sous le diaphragme et derrière l'estomac (Male, 2005). Cet organe répond surtout aux antigènes apportés par le sang.
 2. *Les ganglions lymphatiques* : sont situés aux ouvertures des voies lymphatiques et forment un réseau complexe qui draine la peau ainsi que les organes internes (Burmester et Pezzuto, 2000).
 3. *Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses* : Le principal site d'entrée des microbes dans le corps se fait à travers les surfaces épithéliales qui contiennent des cellules épithéliales muqueuses (Lydyard et al., 2002). Il n'est donc pas surprenant que 50% de la masse lymphoïde soient associés à ces surfaces (Lydyard et al., 2002). Ces dernières sont collectivement appelées tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) (Revillard et Pierre, 2001).

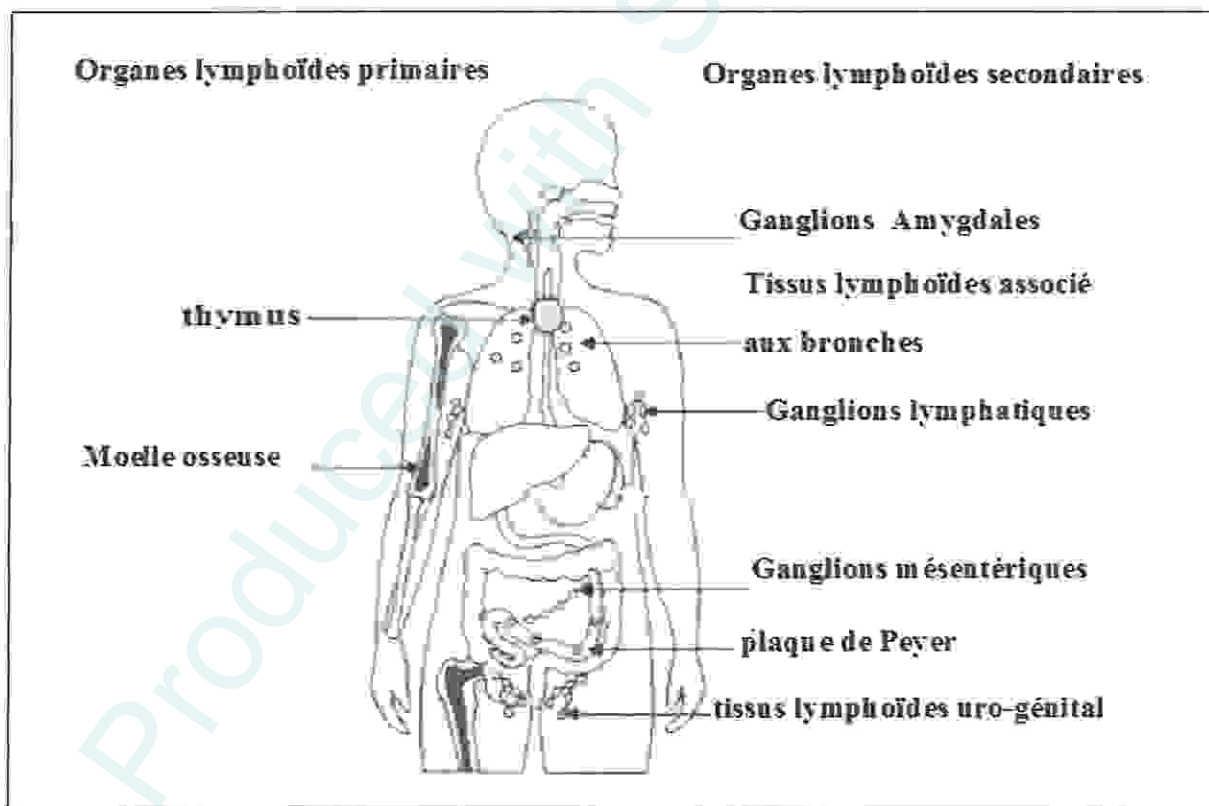


Figure 9 : les organes et les tissus lymphoïdes (Cavaillon, 1989).

3. La réponse immunitaire

On distingue deux types : une réponse immunitaire innée et une réponse acquise

3.1 La réponse immunitaire naturelle (innée)

C'est la première phase de la défense de l'hôte. Ses mécanismes sont naturellement présents prêts à attaquer l'envahisseur à tout moment et à empêcher l'introduction de l'agresseur : c'est le rôle de la barrière cutanéomuqueuse qui constitue la première ligne de défense non spécifique.

Les surfaces épithéliales du corps (l'épiderme, l'épithélium digestif, respiratoire ou génito-urinaire) forment des barrières physiques et produisent aussi des substances chimiques telles que : les acides gras qui donnent à la peau un PH compris entre 3 et 5 (acide) pour empêcher le développement de nombreux microorganismes ; le lysosyme^{*} ; le mucus^{*}, des peptides antibactériens (cryptidines) qui jouent un rôle antibactérien. En outre, la plupart des épithéliums ont une flore normale entrant en compétition avec les microorganismes pathogènes et peut aussi produire des substances antibactériennes, telles que les colicines

Les macrophages représentent les cellules impliquées lorsqu'un pathogène traverse cette barrière épithéliale, ils sont dotés des récepteurs pour des constituants bactériens, qui poussent les macrophages à capturer, ingérer et détruire le pathogène.

Le second effet important de l'interaction des macrophages avec le pathogène est la sécrétion des cytokines appelées monokines : (IL1, IL6, IL12 et TNF α) qui exercent des effets locaux et systémiques

Les systèmes primitifs de défense naturelle sont importants mais ils ne peuvent assurer une protection contre de nouveaux pathogènes et ne laissent pas une mémoire immunologique. Ces caractéristiques sont l'apanage de l'immunité adaptative

3.2 La réponse immunitaire adaptative (acquise)

Elle est basée sur deux modalités : les cellules B reconnaissent les pathogènes extracellulaires et leur toxines ; et agissent par production des anticorps (l'immunité humorale) ; les cellules T sont responsables de reconnaître les pathogènes intracellulaires, (l'immunité à médiation cellulaire)

2-1 L'immunité à médiation cellulaire

Toutes les fonctions des cellules T effectrices impliquent l'interaction d'une cellule cible cette interaction est initiée par adhésion transitoire et non spécifique, puis elle devient plus forte après reconnaissance des complexes CMH-peptide cela entraîne la libération des molécules effectrices telles que l'IL2 qui induit la prolifération cellulaire suivie d'une différenciation en une cellule effectrice.

Les cellules TCD8 reconnaissent les peptides provenant des pathogènes intracellulaires qui sont amenés à la surface des cellules CPA, peuvent tuer toute cellule hébergeant de tel pathogène en libérant : les perforines, les fragmentines, LFas (inducteurs de l'apoptose) ; l'IFN γ (inhibiteur de réplication virale) et TNF α et β (médiateur de cytotoxicité).

Les antigènes en provenance de pathogènes extracellulaires de même que ce qui vivent dans des vésicules intracellulaires sont amenés à la surface des cellules CPA par CMH2 et présentés aux cellules TCD4 qui se différencient en :

- Des cellules T inflammatoires (TH1), qui activent les macrophages.
- Des cellules T auxiliaires (TH2) (T helper) qui activent les cellules B.

* Activation des macrophages par les TCD4 inflammatoires

La cellule TH1 sécrète l'IFN γ ayant l'effet d'accroître la capacité des macrophages de tuer les bactéries, ainsi de répondre au TNF α qui induit : (fusionnement des lysosomes, synthèse des peptides antibactériens, sécrétion des radicaux libres et du NO, expression des CMH et du récepteur du TNF α).

2.2 L'immunité humorale

Après reconnaissance d'un complexe « peptide-CMH2 » approprié sur la surface d'une cellule B, les cellules TH2 (auxiliaire) armées commencent à synthétiser l'IL4 dont l'interaction avec son récepteur induit une prolifération des cellules B suivie de son différenciation en plasmocytes sécrétant d'AC.

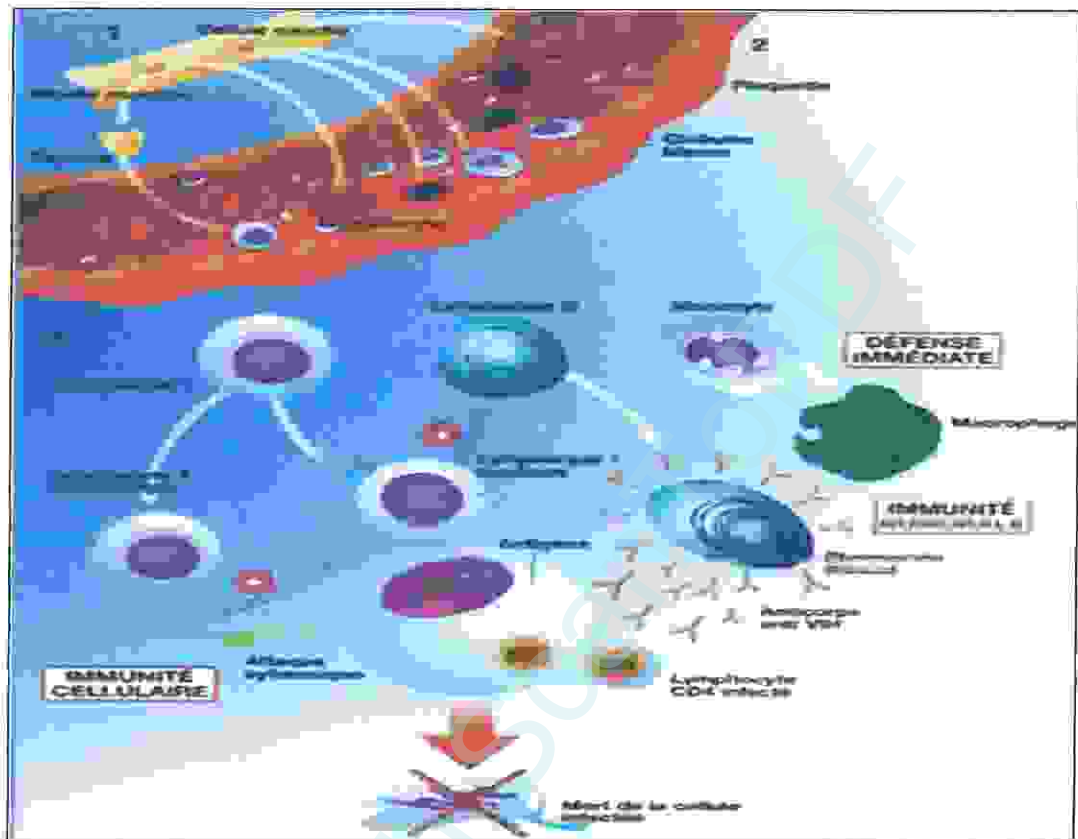


Figure 10 : La réponse immunitaire ()

4. Les défaillances du système immunitaire :

Chez certaines personnes, les mécanismes de défense du système immunitaire sont dirigés contre des constituants apparemment normaux de l'organisme. Ils luttent donc contre leurs propres tissus et les détruisent c'est : hypersensibilité.

L'auto-immunité : est une réponse immunitaire dirigée contre un antigène ou des antigènes du soi. Une maladie auto-immune est une lésion tissulaire ou altération d'une fonction physiologique causée par une réaction auto-immune.

Chapitre 2

Le Plomb et ses effets sur la santé

Le terme 'métaux lourds' est le plus souvent utilisé dans le langage courant pour caractériser les éléments ayant une toxicité avérée pour l'homme, et leurs composés qui sont stables et ont une masse volumique supérieure à 4.5 g.cm^{-3} . Parmi les métaux lourds, on distingue principalement trois d'entre eux : (le mercure : Hg, le plomb : Pb et le cadmium : Cd).

L'impact pathologique des métaux lourds se manifeste partout, dans tous les organes, dans toutes les cellules et à tous les niveaux métaboliques et enzymatiques.

On définit la catégorie des métaux lourds nocifs pour l'organisme par trois critères principaux :

- leur affinité avec le soufre.
- leur toxicité.
- leur accumulation, On parle de bioaccumulation qui est le principal problème posé par les métaux lourds.

Les métaux lourds sont bien entendus plus ou moins dangereux. L'un des métaux les plus dangereux est le plomb.

Le plomb

Le plomb vient du latin *plumbum* signifiant liquide argenté. Il est aussi connu sous les noms de céruse de plomb, de blanc de plomb, de plomb métallique et de plomb élémentaire. Ce métal est blanc bleuté, ou argenté, ou gris qui est dense.

Il est probablement inodore, ne réagit ni avec l'oxygène ni avec l'eau. Ses composés sont toxiques par inhalation ou ingestion posant un danger d'effets cumulatifs ; sous forme de poussière. Lorsqu'il est chauffé à l'air libre il émet des vapeurs très toxiques d'oxyde de plomb.

Le saturnisme est la maladie liée à une intoxication au Pb à la suite d'une exposition intense ou prolongée. Les enfants y sont les premiers exposés car plus de 50% du Pb ingéré passe dans le sang contre 5 à 10 % pour un adulte.

L'histoire du plomb est liée à celle de l'argent car initialement, le plomb est un sous-produit du travail des mines d'argent. Ce sous-produit a peu de valeur et est appelé litharge, littéralement,

« pierre d'argent » en grec. Après extraction de l'argent des galènes argentifères et un procédé de fusion, on obtient la litharge qui contient des grandes quantités de plomb sous formes de monoxyde de plomb. Des traces de ce processus sont retrouvées aussi bien dans des régions orientales que méditerranéennes ou sibériennes.

L'utilisation du Pb a traversé les âges depuis la haute antiquité en dépit de sa toxicité déjà décrite deux siècles avant JC par Nicander (Grandjean, 1975). Des travaux archéologiques récents ont mis en évidence des sites de production à partir de la galène (PbS) en Asie centrale datant d'environ 6 500 ans avant notre ère (Wittmers et al., 2002) et le développement d'une chimie du Pb en Égypte ancienne vers 3 000 avant JC essentiellement liée à l'élaboration de cosmétiques (Walter et al., 1999). En Europe, l'exploitation minière du gisement de Laurion en Grèce qui fut la plus importante de l'antiquité, a débuté vers 850 avant JC (Wittmers et al., 2002). La Rome antique a fait grand usage de ce métal et de ses alliages pour manufacturer une multitude d'objets de la vie courante comprenant des ustensiles de cuisine, des jarres, des coffres et des canalisations. (Greenwood et Earnshaw, 1984).

Le Pb peut constituer des alliages avec de nombreux autres métaux. Il peut facilement être extrait de minerais (Bliefert et Perraud, 2004). L'utilisation presque universelle de composés du Pb pour les raccords et les soudures effectués dans les réseaux de distribution d'eau a des répercussions importantes sur la qualité de l'eau potable (Quinn, 1990). Les émissions atmosphériques sont responsables de la dispersion du Pb dans l'ensemble de l'environnement (Bliefert et Perraud, 2004). L'introduction de l'essence sans Pb a grandement fait diminuer ce type d'émission.

1- Sources d'exposition

Le plomb peut se trouver dans différents milieux naturels (air, eau, sols) mais également dans l'eau de consommation, dans certains éléments de l'habitat et dans l'alimentation.

1-1 Le plomb dans l'air

Le plomb peut être retrouvé dans l'atmosphère sous forme de vapeurs, de gaz ou de particules. Cette pollution atmosphérique est d'origine industrielle et automobile. Les émissions de plomb dans l'air sont en très forte baisse depuis 1990. La diminution s'explique par la baisse progressive des teneurs en plomb dans l'essence (C.I.T.E.P.A, 2005). Les émissions de plomb émanant du transport routier étaient largement prédominantes (90 % des émissions totales). Aujourd'hui, le secteur le plus émetteur est l'industrie manufacturière, en particulier du fait de la métallurgie des métaux ferreux, des minéraux non métalliques et des matériaux de construction.

Les concentrations maximales de plomb dans l'air ambiant se trouvent dans les centres démographiques denses. Plus la ville est grande, plus la concentration de plomb dans l'air ambiant est élevée (O.M.S, 1978).

1-2 Le plomb dans l'eau

Le plomb n'est présent qu'en quantité très négligeable dans les ressources superficielle et souterraine en eau (D.G.S., 1991). Sa concentration peut néanmoins augmenter suite à des rejets industriels ou des transferts entre les différents compartiments de l'environnement (sols pollués, retombées atmosphériques, etc.). Si les rejets industriels de plomb dans l'eau sont aujourd'hui relativement bien maîtrisés, d'importantes quantités de plomb, stockées dans les sédiments, pourraient être libérées, suite à des perturbations climatiques et ainsi entraîner des pollutions. Le plomb d'origine hydrique provient pour majorité de la dissolution du plomb constitutif de certains éléments du système de distribution d'eau (D.G.S., 1991). Ainsi, l'eau est contaminée lors de son passage dans d'anciennes canalisations en plomb. La solubilité est très forte lorsque l'eau est acide et faiblement minéralisée (HAGUENOER et FURON, 1982).

1-3 Le plomb dans l'habitat

Certaines peintures utilisées dans les bâtiments constituent une source de plomb dans l'habitat. Ces revêtements, souvent recouverts par d'autres, peuvent libérer des écailles et des poussières plombifères lorsqu'ils sont dégradés par le temps et l'humidité (A.N.A.H, 2005).

1-4 Le plomb dans les aliments

La contamination des aliments par le plomb a deux origines : les retombées atmosphériques qui, même en forte diminution actuellement (du fait de l'usage de moins en moins répandu de l'essence plombée), touchent en priorité les fruits et autres végétaux, et les procédés de transformation et de stockage impliquant un contact avec le plomb ou des alliages (HAGUENOER et FURON, 1982).

Mais les aliments les plus contaminés sont ceux où des processus de concentration biologique ont lieu, comme les produits de la mer (mollusques bivalves et crustacés) ou certains abats animaux ; ces produits, malgré des concentrations élevées (de l'ordre de 500 µg/kg), ne constituent qu'une partie relativement restreinte de la consommation et donc ne contribuent que marginalement à l'apport total alimentaire en plomb (O.M.S. ,1978).

1-5 Le plomb dans les sols

D'après l'O.M.S (1995), dans les zones rurales et éloignées, le plomb présent dans le sol provient principalement de sources géologiques naturelles. Ces sources naturelles apportent 1 à 2 mg de plomb /Kg, mais aux endroits où les sols sont issus de roches imprégnées de plomb, les concentrations naturelles peuvent aller de plusieurs centaines à plusieurs milliers de mg/kg.

En général, les concentrations de plomb dans les sols au voisinage des routes sont élevées lorsque le trafic routier est dense. Les concentrations diminuent de manière exponentielle avec la distance à la route (O.M.S., 1995).

2- Propriétés physiques

Les caractéristiques du plomb et de ses principaux composés sont données dans le

Tableau 1.

Tableau 01 : Les caractéristiques de plomb et de ses principaux composés (I.C.S.C et C.S.D.S.N.,

| Nom | Mmol | Solubilités | Tfusion | Teb. à la pres. atm. | D 20 (g/cm ³) | Tension de vapeur | Aspect |
|-------------------------|--------|---|-------------------|-------------------------------|------------------------------|---|--|
| Pb | 207,2 | Insoluble dans l'eau Soluble dans l'acide nitrique et l'acide sulfurique chaud | 327,4°C | 1740 °C | 11,35 | 0,133 kPa à 973 °C 53,3 kPa à 1 630 °C | Solide gris-bleuâtre très mou, malléable |
| PbCl₂ | 278,11 | Soluble dans l'eau (0,99 g/100 ml à 20 °C) Très soluble dans les solutions de soude ou potasse | 501 °C | 950 °C | 5,85 à 25 °C | 0,133 kPa à 547 °C | Cristaux blanc |
| PbO₂ | 239,21 | Insoluble dans l'eau Soluble dans l'acide chlorhydrique Soluble à chaud dans les solutions de soude | 290 °C décomp. | | 9,4 | | Poudre cristalline noire brunâtre |

3- Propriétés chimiques

Le plomb (Pb) : n'est pas inerte chimiquement mais présente une remarquable résistance à la corrosion (KIRK-OTHMER., 1995).

A température ambiante, le plomb résiste bien à l'action des acides sulfurique, phosphorique, chromique, fluorhydrique, mais il est attaqué par l'acide nitrique. Il est également attaqué par l'acide chlorhydrique et l'acide sulfurique concentrés et bouillants (BUDAVARI et coll., 1996). De nombreux métaux forment des alliages avec le plomb fondu (CAILLERIE et WILMOTTEF, 1990).

Le monoxyde de plomb : s'altère lentement à la lumière ; il peut être réduit par certains métaux (Ca, Al, Mg) (LEWIS, 1996).

Le dioxyde de plomb : se décompose lentement à la lumière et se transforme en monoxyde à 290 °C. Chauffé, c'est un oxydant puissant qui réagit (parfois de façon très brutale) avec un grand nombre de métaux (BELILES, 1994).

Le chromate de plomb : réagit de façon explosive quand il est mélangé avec des oxydants forts, l'aluminium, le sodium et le potassium, les colorants azoïques... (C.I.R.C, 1980).

Le sulfate de plomb : réagit de façon violente avec le potassium; il peut être complètement réduit par l'hydrogène et, à chaud, par le fer, le zinc, l'aluminium (SITTIG, 1981).

4- Les formes de plomb

Le plomb peut présenter sous forme de nombreuses espèces chimiques, soit minérales comme le plomb élémentaire (Pb^0) soit sous forme ionisée cationique, l'espèce la plus courante étant le cation divalent (Pb^{++}).

D'autres états d'oxydation moins fréquents peuvent se rencontrer dans divers composés, en particulier le cation trivalent (Pb^{+++}).

Beaucoup de composés organométalliques du plomb dérivent du cation tétravalent comme le plomb tétraméthyle et le plomb-tétraéthyle, utilisés autrefois comme antidétonants dans l'essence automobile (CAILLERIE et WILMOTTEF, 1990).

5- Le plomb dans les systèmes biologiques

Notre environnement comporte plusieurs espèces chimiques de plomb provenant de sources naturelles ou anthropiques. Comme nous l'avons précédemment, le Pb est présent dans l'air, l'eau, la terre et dans la nourriture que nous consommons. Il est important de bien comprendre comment se fait l'absorption du Pb et ce qu'il advient une fois dans l'organisme.

5-1 Absorption

Le plomb inorganique est absorbé par les poumons et le tractus gastro-intestinal. L'absorption cutanée est généralement faible. Chez l'homme adulte, le plomb est mieux absorbé par les poumons que par le tractus gastro-intestinal. L'absorption pulmonaire dépend notamment de la taille des particules chargées en plomb ; seule une faible partie des particules de diamètre moyen supérieur à $0,5 \mu\text{m}$ est retenue dans les poumons, la rétention des particules de diamètre inférieur à $0,5 \mu\text{m}$ (environ 90% Des particules de plomb de l'air ambiant) est inversement proportionnelle à leur taille. Chez l'animal (VENUGOPAL et al., 1974), comme chez l'homme (MORROW et coll., 1980). Environ la moitié du plomb retenu est absorbée au niveau du tractus respiratoire inférieur.

Le plomb ingéré est absorbé dans la région duodénale de l'intestin grêle (AMDVR et al., 1996). Chez le rat, l'absorption varie avec la forme chimique : le carbonate de plomb est 12 fois mieux absorbé que le plomb métal. L'absorption diminue avec l'âge (de 83 % pour un rat de 16 j à 16 % pour un rat de 89 j) (C.L.R.C., 1980), et de 30-40 % chez l'enfant à 5-15% chez l'homme adulte (AMDVR et al., 1996) probablement à cause d'un processus de maturation selon lequel l'intestin perd sa capacité d'ingestion des particules par pinocytose (VENUGOPAL et al., 1974).

Le système transporteur du calcium pourrait être impliqué dans l'absorption du plomb. Celle-ci est favorisée par le jeûne et la prise de nourriture riche en graisse. Elle est freinée par un apport en zinc ou en calcium probablement par compétition au niveau intestinal (CONRAD et BARTON, 1978).

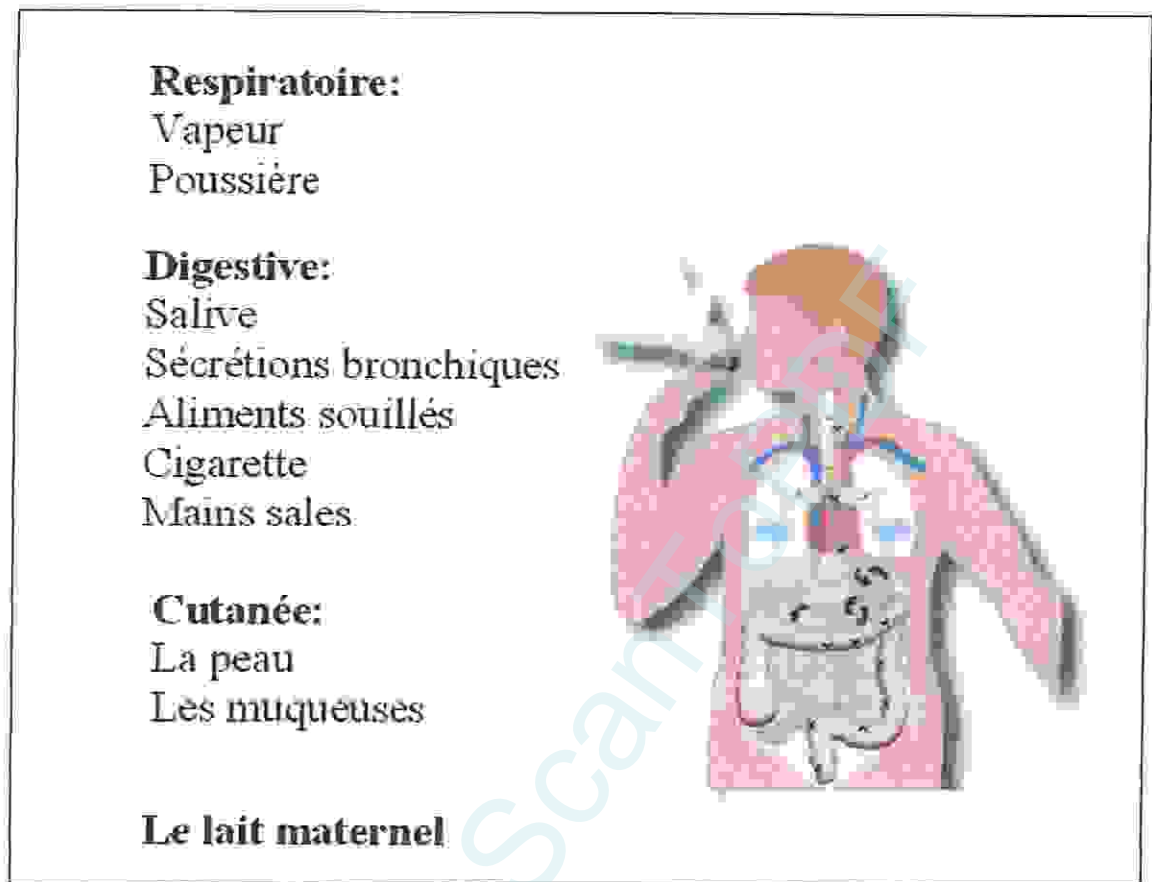


Figure 01 : Les voies de contamination de l'homme par le plomb

5-2 Excrétion

Le plomb inhalé non absorbé est éliminé par action mucociliaire trachéo-bronchique vers le tractus gastro-intestinal puis, comme le plomb ingéré, est absorbé ou directement éliminé dans les fèces. Le plomb absorbé est principalement éliminé par la voie urinaire (environ 80%). Le reste est éliminé par la bile (environ 16 %), les sécrétions gastro-intestinales, la sueur et les phanères (environ 8 %) (C.I.R.C, 1980).

L'excrétion rénale se fait par filtration glomérulaire, avec une réabsorption tubulaire possible. Chez l'animal, la clairance biliaire varie avec l'espèce : 0,16 à 8% du plomb absorbé chez le chien, le lapin et le rat. Chez l'homme, comme la concentration du plomb dans la bile est 10 fois supérieure à celle de l'urine, il est probable que le plomb excrété par voie biliaire soit en grande partie réabsorbé par la muqueuse intestinale pour être finalement excrété par voie urinaire (LAUREWYS, 1983). Le plomb, en raison de sa similarité avec le calcium, est excrété dans le lait.

5-3 Distribution

Le plomb absorbé passe dans la circulation sanguine où plus de 90 % est fixé aux érythrocytes au niveau de la membrane et de l'hémoglobine ; le reste diffuse dans le sérum. Il est ensuite distribué à divers organes et tissus. Les études de cinétique chez l'animal et l'homme indiquent principalement trois compartiments :

- la masse sanguine et quelques tissus à échange rapide ; la demi-vie du plomb y est d'environ un mois, La concentration sanguine est modulée par des variations individuelles d'origine nutritionnelle (interférence avec le zinc ou le cuivre).
- le système nerveux central et périphérique ainsi que le foie, les reins, les muscles ; la demi-vie du plomb y est d'environ 40 à 60 jours. Dans le système nerveux central, le plomb se concentre dans la substance grise et certains noyaux, les plus fortes concentrations se retrouvent dans l'hippocampe suivi par le cervelet, le cortex cérébral et la moelle adulte (AMDVR et al., 1996). Dans les reins, il est retrouvé dans le cortex.
- le squelette, compartiment le plus chargé et pour lequel la cinétique de renouvellement est la plus lente ; il contient environ 90% du plomb total et la demi-vie est d'environ 20-30 ans chez l'homme et 60 -100 jours chez le rat. Le taux de plomb dans ce compartiment augmente avec le temps par transfert à partir des deux autres (LAUREWYS et al., 1983).

La fixation osseuse se fait par une réaction échange/ absorption entre la partie minérale de l'os et le fluide extracellulaire ; le plomb se substitue au calcium à la surface des cristaux d'hydroxyapatite. Il n'est pas « séquestré » irréversiblement et peut être libéré par échange ionique ou activité ostéoclastique en cas de stress physiologique (gestation, lactation, maladie chronique) ou d'administration d'hormone parathyroïdienne. Dans ces conditions, le plomb osseux est une source importante d'exposition interne et peut représenter jusqu'à 50 % de la concentration sanguine (KASPRZAK et al., 1985).

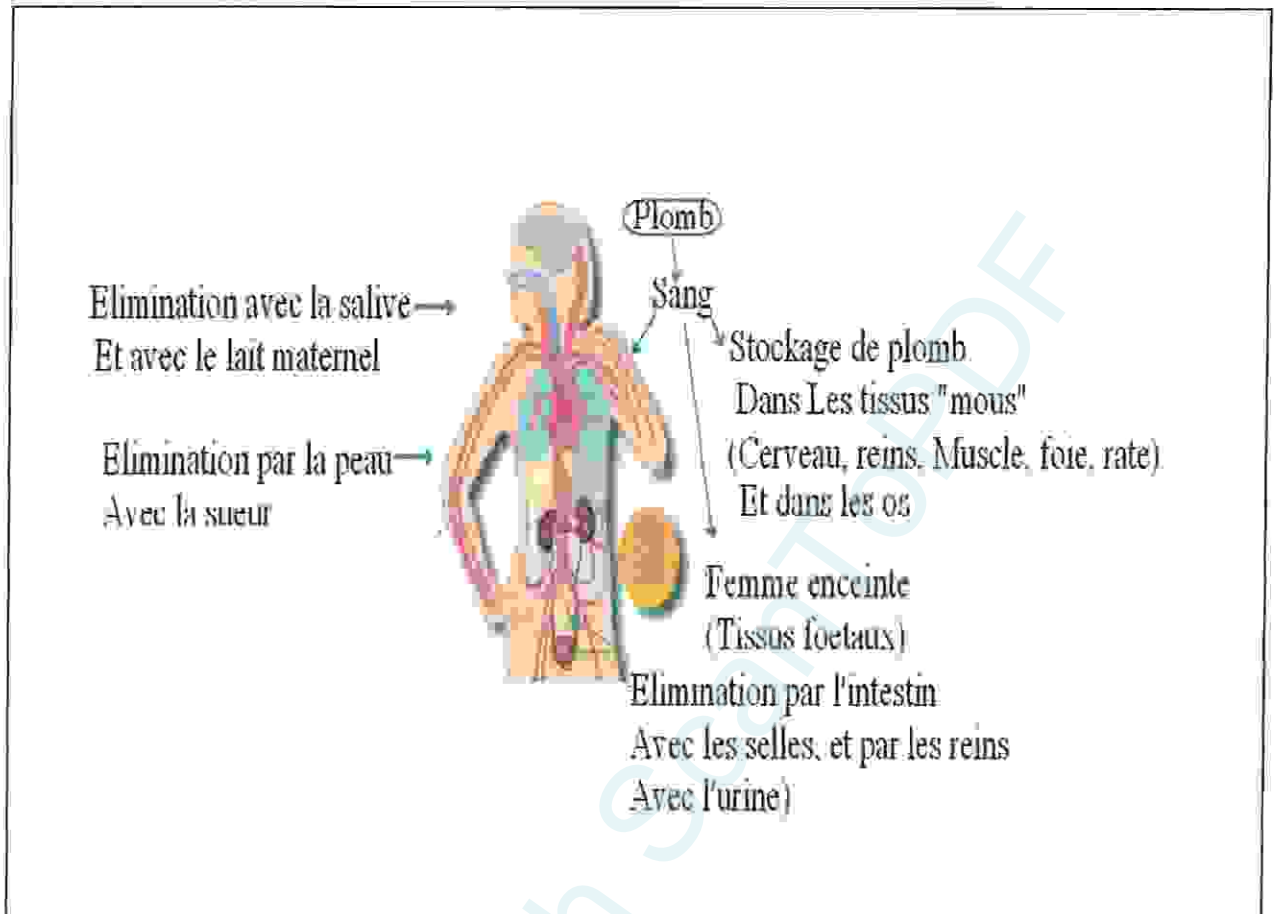


Figure 02: La distribution et l'élimination du plomb dans l'organisme.

6- L'effet de plomb sur la santé (mécanisme d'action)

Le Pb est le seul élément non essentiel, qui introduit dans l'organisme n'a point de rôle physiologique mais provoque une série d'effets néfastes par perturbation des processus physiologiques. Il se lie aux groupements thiols (SH) des protéines et agit comme poison des enzymes, inhibant ainsi divers organes et systèmes enzymatiques.

Il existe deux classes de thiols, les petites molécules non enzymatiques ayant des groupements sulfhydryles et des protéines qui immobilisent et empêchent les métaux de dénaturer les protéines de haut poids moléculaire en se liant directement aux métaux (Hultberg et al., 2001).

6-1- Selon la durée de l'exposition

6-1-1 Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë vient de l'accumulation d'une grande quantité de plomb sur une courte période (de quelques heures à quelques jours) et ne s'observe presque plus en milieu de travail. Il serait alors possible d'observer des céphalées, de la fatigue, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée sanglante ainsi que des douleurs articulaires. Les effets observés chez l'enfant pourraient être encore plus marqués et aller jusqu'aux convulsions.

6-1-2 Intoxication chronique

Les symptômes observés lorsqu'il y a intoxication chronique par le plomb sont très variés et non spécifiques, ce qui en fait une maladie difficile à diagnostiquer. D'où l'importance d'être très vigilant. Cependant, la probabilité que, lorsqu'ils se manifestent, ces symptômes soient attribuables au plomb augmente dans le cas de plombémies au-dessus de 300 µg/L (1,48 µmol/L) (Levin, 2000). Ils peuvent aller de fatigue légère, irritabilité, léthargie ou douleurs abdominales occasionnelles à difficulté de concentration, perte de la mémoire récente, fatigue importante, maux de tête, vomissements, constipation, perte de poids, diminution d'intérêt pour des activités (loisirs et autres) auparavant appréciées par l'individu atteint.

À l'extrême, ce qui est rare de nos jours, la colique abdominale, la paralysie, puis les convulsions, le coma et la mort peut survenir. L'encéphalopathie peut se développer à différents niveaux d'intoxication, mais elle est plus fréquente à des plombémies élevées (ATSDR, 1999).

Il est toutefois possible de lier à l'atteinte de différents systèmes les symptômes présentés par le travailleur, quoique le plomb puisse toucher à peu près tous les systèmes et toutes les fonctions de l'organisme.

6-2 Selon le système atteint

6-2-1 Système sanguin

Le plomb intervient à plusieurs points du métabolisme de l'hémoglobine, protéine essentielle au transport de l'oxygène dans le sang. Certains de ses effets s'observent à des niveaux très bas de plombémie (100 mg/L ou 0,48 mmol/L).

Toutefois, la signification clinique de ces perturbations biochimiques n'est pas encore bien connue (Vyskocil 1992), même si l'on sait que globalement ces différents blocages enzymatiques provoqués par le plomb peuvent conduire à l'anémie.

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.

A* Action sur la biosynthèse de l'hème

L'enzyme la plus sensible au plomb est l'acide delta-aminolévulinique déshydratase (ALAD) qui catalyse la condensation de deux molécules d'ALA pour donner le PBG. L'ALAD est la cible privilégiée du plomb dans l'érythrocyte, alors qu'il a longtemps été considéré que cette cible était l'hémoglobine (Bergdahl et coll., 1997b).

Pour son activité, cette enzyme requiert du zinc (Zn^{2+}) qui empêcherait l'auto-oxydation des groupements thiols du site actif (Goering, 1993)

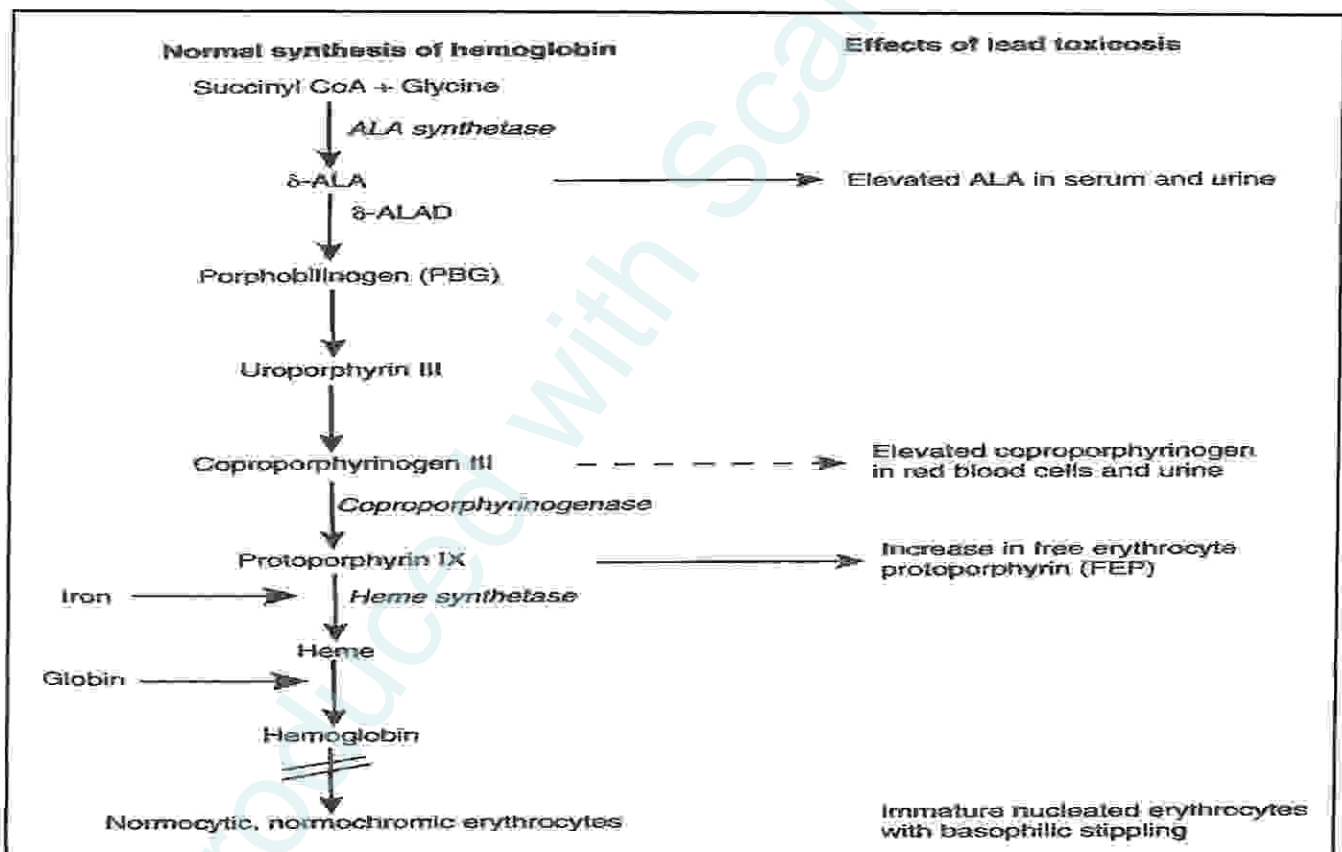


Figure 03 : Effets du plomb sur la synthèse de l'hémoglobine (Ostweiler, 1996)

D'autre part, il y'a aussi l'hème synthase ou ferrochélatase, (Figure 3) Ceci cause l'accumulation de précurseurs de l'hémoglobine : l'acide aminolévulinique et la protoporphyrine, libre ou liée au zinc au lieu du fer, ainsi qu'une anémie (Degernes, 2008).

B* Action sur l'érythrocyte:

L'hémolyse peut être expliquée par une peroxydation des lipides de la membrane

(Monteiro et coll., 1991) et une inhibition de la Na^+/K^+ ATPase membranaire qui entraîne une accumulation de K^+ intracellulaire (Monteiro et coll., 1999).

L'étude menée par Romero et collaborateurs (1998) suggère que la diminution du nombre d'érythrocytes chez les individus atteints d'empoisonnement au plomb serait en relation avec l'induction de l'apoptose (Hiraga et al, 2008).

Au Microscope Optique, les cellules exposées au nitrate de plomb à basse dose (e) sont elliptiques mais 15% des cellules sont petites et rondes, 25-30% des cellules montrent une teinte orangée, et certaines cellules sont déformées. A forte dose (f), les observations sont semblables à celles faites à faible dose (e) avec plus de petites cellules rondes et bosselées regroupées en amas (donc très difficile à compter). (Romero et al, 2009).

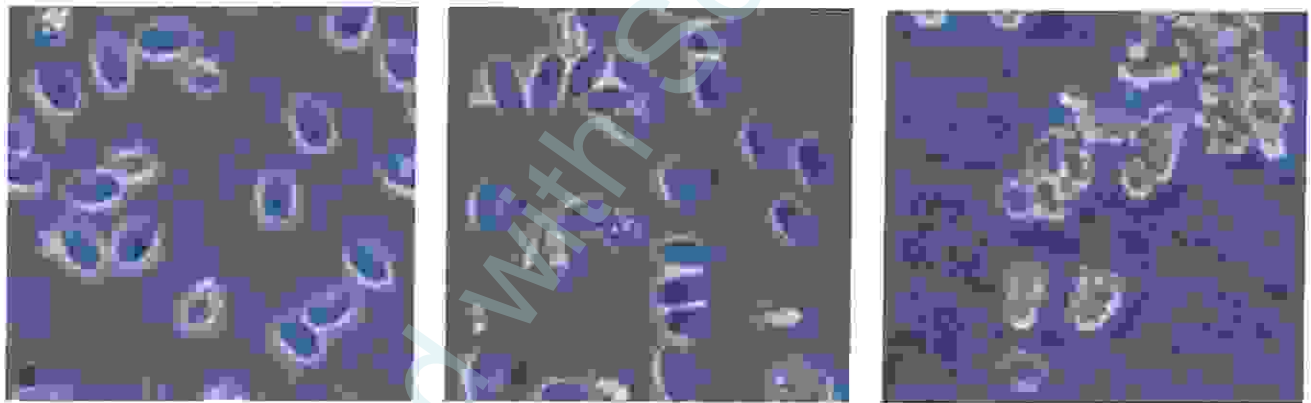


Figure 04 : Érythrocytes de canard colvert au Microscope Optique : (Romero et al., 2009)

Normaux (a) ; avec du $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 0.5mM (e) ; avec du $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 2.5mM (f)

6-2-2 Système nerveux

Le système nerveux est particulièrement vulnérable aux effets toxiques du plomb, notamment chez l'enfant où une exposition même à de faibles doses peut entraîner des anomalies du développement psychomoteur (Needleman et Bellinger, 1991).

En témoigne, chez les enfants intoxiqués, la présence de modifications de l'humeur et de l'attention, ou la diminution des performances intellectuelles perceptibles par exemple lors de l'apprentissage de la lecture ou des mathématiques (Banks et coll., 1997 pour revue).

Les mécanismes moléculaires par lesquels le plomb exerce ses effets toxiques sur le système nerveux ne sont pas encore bien compris. Un grand nombre de mécanismes a été proposé: inhibition du métabolisme énergétique aérobie (Holtzman et coll., 1980), substitution du calcium par le plomb (Markovac et Goldstein, 1988), inhibition de l'activité Na^+/K^+ -ATPase (Chanez et coll., 1986), blocage des canaux calciques voltage dépendants (Audesirk, 1993), blocage des récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

L'influence du plomb sur la croissance, la survie et la différenciation neuronale pourrait également dépendre d'une action toxique sur les cellules gliales. (Ujibara et Albuquerque, 1992b)

6-2-3 Système rénal

La néphropathie liée à l'exposition au plomb se caractérise par une atteinte progressive de la fonction rénale et elle est souvent accompagnée d'hypertension. Dans certains cas, elle peut aller jusqu'à l'insuffisance rénale. Les niveaux de plombémie pouvant causer des néphropathies vont de 400 $\mu\text{g/L}$ (1,93 $\mu\text{mol/L}$) à plus de 1000 $\mu\text{g/L}$ (4,83 $\mu\text{mol/L}$) (Vyskocil 1992).

6-2-4 Système digestif

Les effets sur le système digestif s'observent à la suite d'expositions élevées au plomb conduisant à des niveaux de plombémie allant de 400 $\mu\text{g/L}$ (1,93 $\mu\text{mol/L}$), où les effets sur le système digestif sont rares, à 1000 $\mu\text{g/L}$ (4,83 $\mu\text{mol/L}$) et plus, où ils sont plus fréquents. Ces effets sont principalement une perte d'appétit, de la gastrite, des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou de la constipation et des douleurs abdominales sous forme de coliques, ce qui fait qu'il est parfois difficile de les différencier d'un problème chirurgical et peut conduire, par exemple, à des laparotomies inutiles. (GOYER, 1993)

6-2-5 Système reproducteur

Chez la femme, les études historiques indiquent que l'exposition à des niveaux élevés de plomb entraîne des avortements et des morts *in utero*.

Aux niveaux plus bas observés de nos jours, c'est-à-dire entre 100 et 200 µg/L (0,48 et 0,97 µmol/L), peut-être même moins, on croit qu'en plus des effets sur la fertilité d'autres effets sont possibles, car le plomb traverse la barrière placentaire (l'avortement, l'hypertension gravidique, l'accouchement prématuré, les bébés de petit poids à la naissance) (Hertz-Picciotto 2000).

Chez l'homme, des plombémies plus élevées que 500 µg/L (2,41 µmol/L) peuvent être associées à des effets néfastes, comme l'oligospermie, aussi bien qu'à des anomalies de structure et de mobilité des spermatozoïdes et à une diminution de la libido. Des niveaux de 600 µg/L (2,90 µmol/L) peuvent être associés à l'infertilité. (LANDRIGAN, 2000)

6-2-6 Effets cancérogènes

La cancérogénicité du plomb et de ses dérivés est discutée par les experts. Certaines études épidémiologiques effectuées chez l'adulte en milieu professionnel suggèrent un effet cancérogène du plomb (poumon, estomac, et probablement vessie) mais le plus souvent il existe une coexposition (tabac, arsenic, etc.) (Garnier R., 2005).

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a toutefois classé le plomb et ses composés comme cancérogènes possibles pour l'homme (Groupe 2B) (Institut de veille sanitaire, 2002).

6-2-7 Effets sur les oxydations cellulaires

L'activité pro-oxydante du plomb a été étudiée et démontrée dans de nombreuses études. Le plomb joue *in vitro* un rôle de catalyseur des réactions de peroxydation des lipides, potentiellement responsable de la toxicité du plomb sur différents organes (Yiin et Lin, 1995; Gurer et coll., 1998).

L'exposition prolongée au plomb s'accompagne d'une augmentation de la production des dérivés actifs de l'oxygène (Vaziri et coll., 1997) et d'une diminution en glutathion et en groupements sulfhydriles (Skoczynska, 1997).

Pourtant, le taux de glutathion réduit est bas dans des érythrocytes de sujets exposés au plomb, reflétant une insuffisance de réduction du glutathion oxydé et une capacité diminuée de défense cellulaire contre le stress oxydatif (Sugawara et coll., 1991).

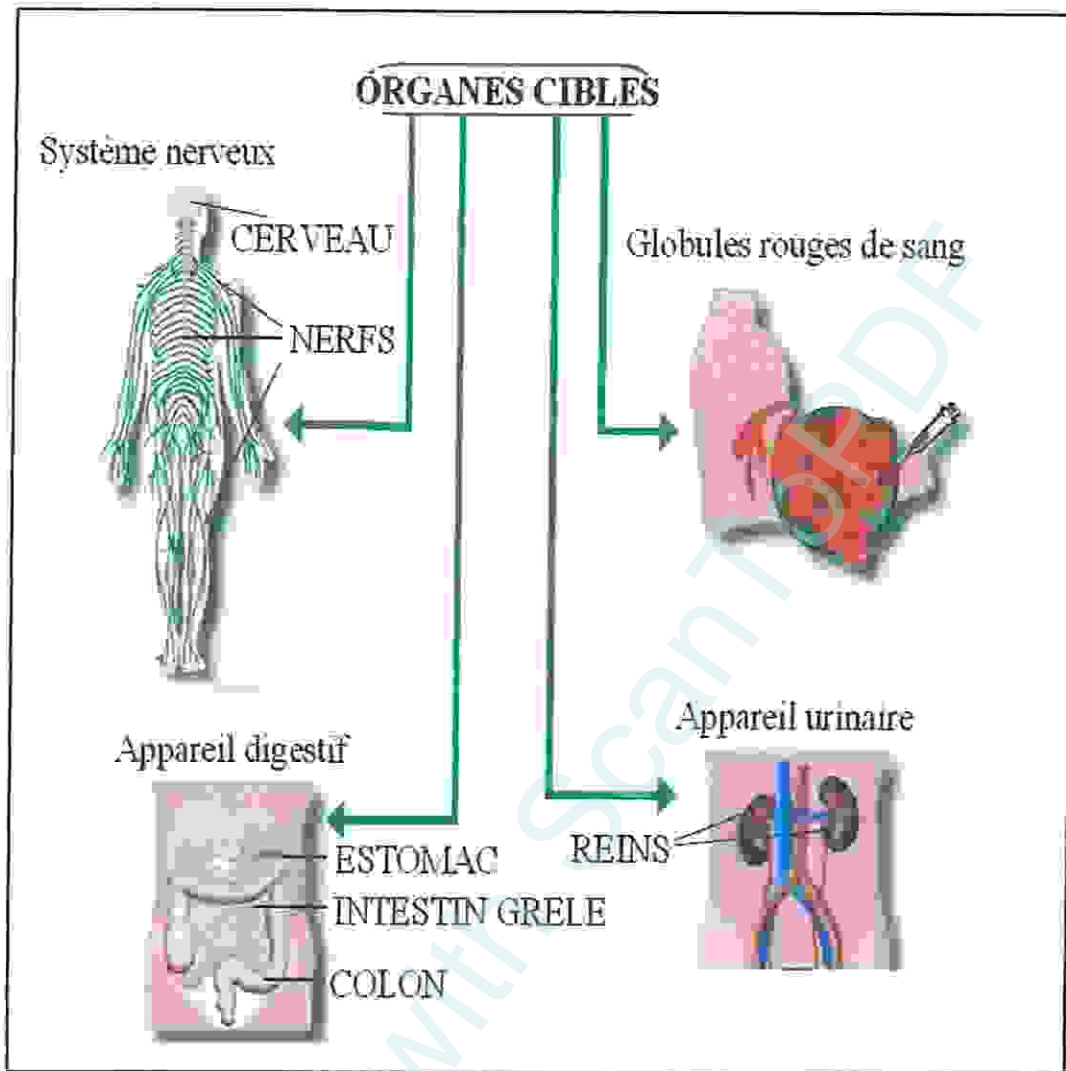


Figure 05 : Les organes cibles où le plomb va exercer ses effets toxiques ()

Chapitre 3

L'effet de plomb sur le système immunitaire

Ces dernières années, plusieurs laboratoires indépendants ont accumulé des données suggérant que le système immunitaire est une cible pour la toxicité du plomb, nombreux commentaires sur le sujet ont été publiés (MCCABE, 1994).

L'approche collective de ces enquêteurs sur le domaine de la recherche d'immunotoxicologie au plomb a été varié et ouvert à tous, mais ils ont présenté des données provocatrices qui soutiennent le principe général selon lequel les réactivités immunitaires sont affectées par les niveaux pertinents de l'environnement de plomb (Dktert, R.R. et al, 2004).

Ce chapitre vise à examiner les données animales qui soutiennent la controverse que le système immunitaire peut être un cible approprié pour la toxicité du plomb et de mettre en évidence l'idée que la fonction des lymphocytes T, en particulier, est un objectif essentiel de l'immunomodulation par le métal.

1. Effet de Plomb sur Immunité humorale

1.1. L'effet sur les anticorps

Les taux d'anticorps peuvent rester normaux ou même d'augmenter mais la nature et le spectre de l'anticorps produit donne une préoccupation plus importante. Le Pb peut modifier les lymphocytes T qui contribuent à la l'activation des cellules B comme il peut biaiser une commutation de classe, chez les animaux et les êtres humains exposés au plomb (McCabe. Jr. 1994).

Des études ont montré qu'après une exposition prolongée au Pb, la production d'anticorps peut être déprimée globalement et dans d'autres cas le Pb peut améliorer la production d'auto anticorps (Lawrence, D. A. 2002). En rétrospective, la contradiction apparente peut avoir été causée par des différences dans les concentrations de Pb administrés ainsi que la durée d'exposition.

1.2. L'effet sur Le CHM

Le plomb a des effets directs sur les lymphocytes B. Des chercheurs ont démontré que l'exposition *in vitro* à des faibles concentrations de plomb augmente l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II), de façon marquée sur la surface des lymphocytes B. Cet effet est sélectif, en ce qu'il n'y ait pas d'augmentation correspondante dans l'expression des molécules du CMH de classe I (McCabe Jr., M J. et Lawrence 1990).

Par conséquent, il semble que la modulation moléculaire du CMH de classe II causé par le plomb permet de modifier les interactions ultérieures des lymphocytes T/B (McCabe Jr., MJ., Dias.1991).

1.3. L'effet modulateur sur les Ig

Des études épidémiologiques et professionnelles ont rapporté des différences dans les taux circulants d'immunoglobulines associées à la charge de plomb. Cependant, les études manquent de cohérence au-delà de l'effet de plomb, sur l'IgE. Sun et ses collègues (Sun, L. et al, 2003) ont montré que les IgM et IgG étaient plus bas, mais IgE était plus élevé chez les femmes exposées à de fortes doses de plomb, alors que Basaran Undeger (Basaran. N. and Lindeger, U, 2000) et ses collègues ont constaté que les IgM, IgG, et certaines protéines du complément ont été réduits chez les travailleurs de la batterie-Pb après une forte exposition.

L'une des caractéristiques majeures de Pb induisant une immunotoxicité, est une augmentation des taux d'IgE. Chez l'homme, Karmous et ses collègues (Karmous. W. et al.2005) ont examiné les enfants de deuxième année de vie à proximité des sources émettrices du Pb et ont signalés une association positive la plombémie (BLLs, Blood Pb levels) avec les concentrations des IgE sériques. Chez les enfants à Taiwan, Sun et ses collègues (McCabe Jr., MJ., Dias.1991) ont également trouvé une association positive entre la BLL et le niveau d'IgE sériques.

Des expérimentations sur les animaux renforcent l'idée de cette relation entre la plombémie et les taux d'IgE et suggèrent que même une faible exposition au plomb au début de la vie peut provoquer une augmentation d'IgE (Miller, T.E. et al.,1998). Dans beaucoup de cas, les expositions au Pb induisent la production des IgE, cela est également associé à des augmentations dans la production d'IL-4 par les cellules T (. Snyder, J.E. et al, 2000).

1.4. Les conséquences

La relation a été établie entre les niveaux relatifs des cytokines Th2 et les niveaux d'IgE sériques et le risque d'inflammation allergique des voies respiratoires. Les implications de la maladie sont potentiellement importantes. En fait, l'augmentation de la production des IgE peut aider à expliquer, en partie, l'épidémie d'asthme qui s'est produite dans les dernières décennies (Robert W.2007).

Joseph et ses collègues ont récemment publié des conclusions mettant en cause BLL avec rehauts de tendance observée vers un risque élevé de développer un asthme chez les enfants de race blanche.

Les Taux élevés d'IgE peuvent persister longtemps après plombémies(BLL) pour revenir à l'état normal, ce qui signifie que l'exposition au Pb tôt dans la vie peut modifier le risque de la maladie allergique. Par conséquent, les futures études sur l'homme pourraient avoir à examiner toute l'histoire de l'exposition au Pb chez un individu, plutôt que simplement la plombémie au moment de l'évaluation immunologique (Robert W.2007).

2. L'effet du plomb sur l'immunité à médiation cellulaire

Les études visant à comprendre les effets du plomb sur la fonction des lymphocytes T ont donné des résultats contradictoires, qui peuvent être dues à des différences dans les modèles expérimentaux utilisés.

Pour évaluer la fonction des lymphocytes T en tant que cible de l'immunotoxicité au plomb, les chercheurs ont utilisé différentes :

- Espèces ou souches.
- Formes de plomb.
- Doses ou concentrations de plomb.
- Voies d'exposition.
- Paramètres fonctionnels des lymphocytes T.

2.1. L'effet sur la prolifération des LT

Le plomb stimule la prolifération des lymphocytes T CD4⁺ (Warner et Laurent, 1986a, b), cela a été déterminé par l'examen de la capacité du plomb d'induire l'entrée des LT dans le cycle cellulaire en se basant sur l'analyse des différentes phases de ce dernier par la cytométrie à flux.

2.2. L'effet sur les populations TH1et TH2

Des études ont montré que le plomb peut provoquer une légère amélioration de la synthèse et la sécrétion du facteur de croissance des lymphocytes T, notamment interleukine-2 (IL-2) (Warner et Lawrence, 1988) qui est un facteur de croissance autocrine prédominant pour un sous-ensemble des cellules LT CD4⁺ auxiliaires, appelés cellules Th2 (Helper).

L'intoxication au plomb à des concentrations modérées *in vitro* (c.-à-10µM) entraîne une inhibition significative de la suppression, et la prolifération de plusieurs clones TH1, établies stimulées par l'antigène apparenté en liaison avec les cellules présentatrices d'antigène.

Plusieurs études ont prouvé que l'intoxication au plomb *in vitro* inhibe la présentation des antigènes (Kowolenko et al., 1988), alors que l'activité d'assistance pour l'immunité humorale fournie par les cellules TH2 est renforcée.

À l'appui de cette notion, un récent rapport indique que l'exposition au plomb, soit *in vitro* ou *in vivo*, modifie la production des cytokines des lymphocytes T. Ces cytokines sont dérivées d'une manière prévue par les effets immuno-modulateurs connus de plomb sur la prolifération des TH1 et TH2 (Heo et al., 1996). Plus précisément, l'injection de souris avec $PbCl_2$ (50 μ g, trois fois, sous-cutanée), suivie par l'analyse *ex vivo* de la production des cytokines par les lymphocytes T activés, révèle que les souris contaminées par le plomb :

- * Ont augmenté la production d'IL-4, une cytokine dérivée du TH2.
- * Une réduction de la production d'IFN- γ , une cytokine dérivée du lymphocyte TH1 (Heo et al., 1996).

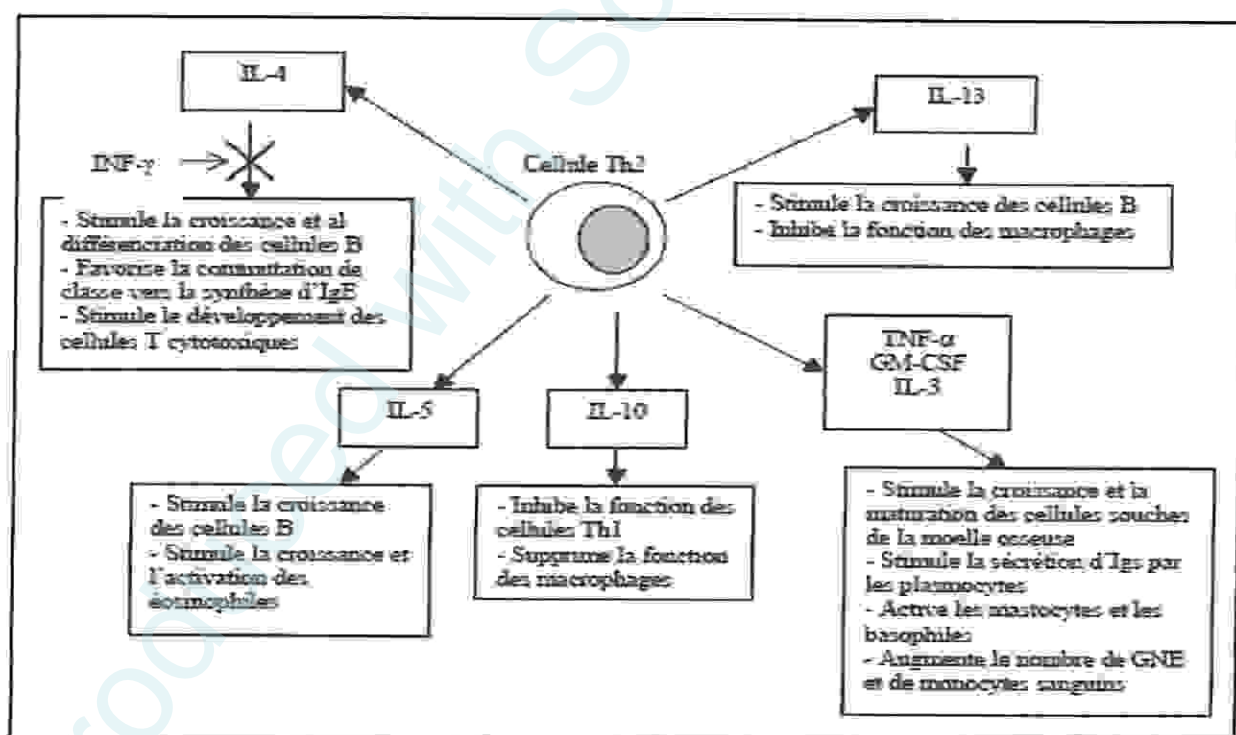


Figure 1 : Les cytokines majeures sécrétées par les cellules Th2 et leurs fonctions principales (MALE D, 1999)

2.3. L'effet sur les TH suppresseurs et la régulation

L'évaluation des effets potentiels directs ou indirects du plomb sur la fonction des lymphocytes T_{reg} suppresseurs a reçu peu d'attention. La *Concanavaline A* induit l'activité des cellules suppressives de l'homme, avec l'exposition professionnelle au plomb, cette activité a été jugée significativement augmentée (Cohen et al., 1989). Toutefois, il convient de rappeler que la contre-régulation des fonctions effectrices des lymphocytes TH et la libération des cytokines par les cellules TH1 et TH2 est, en un sens, une suppression fonctionnelle.

3. Effet du plomb sur les cellules monocytes

De nombreux rapports ont indiqué que les macrophages sont ciblés par Pb et que de nombreux effets immuno-modulateurs de Pb peuvent être attribués à l'altération des fonctions des macrophages (McCabe. Jr., M. J.1994).

Plus récemment, Pace et collègue (Pace, B.M. et al., 2005) ont démontré l'importance des effets du plomb, sur les macrophages influençant l'homéostasie tissulaire. L'exposition néonatale des souris à l'acétate de plomb par l'eau potable a entraîné une réduction significative de la population des macrophages testiculaires, en revanche une augmentation corrélée du taux d'œstradiol dans le testicule a été signalée.

Donc, on suppose que la modification des macrophages testiculaires par le Plomb peut être liée à l'infertilité masculine. (Œstradiol : dérivé naturel du métabolisme du cholestérol (via la testostérone) et est d'intérêt vital pour le maintien de la fertilité féminine)

Par contre, Baykov et ses collègues (Zelikoff et al, 1993) ont exposé des souris Balb/c à un régime de Pb, et ont constaté que les macrophages péritonéaux ont eu une augmentation et libération spontanée de H_2O_2 .

3.1. L'effet sur la production des radicaux libres

Une des modifications les plus sensibles induites par Pb est la capacité de nuire à la production du monoxyde d'azote NO par les macrophages. Plusieurs groupes ont montré que l'exposition au plomb réduit de manière significative la production de NO (Tran, L and Lawrence, DA, 1995).

Pincada-Zavaleta et ses collègues (Pineda-Zavela, A.P. et al, 1999) ont rapporté que la production de l'anion super-oxyde (O_2^-) par les monocytes activés par l'IFN- γ plus LPS, était directement corrélé à BLL chez les enfants du Mexique; exposés au plomb.

De même, Zelikoff et ses collègues (Zelikoff, J.T. et al, 1993), ont démontré que l'exposition des lapins au Pb par inhalation, augmente la production du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'anion super-oxyde (O_2^-) par les macrophages pulmonaires lors de la stimulation ultérieure.

3.2. L'effet sur les cytokines

Des études chez plusieurs espèces exposées au Pb, indiquent qu'une stimulation de la production de TNF- α a été observée. Flohe et ses collègues (Flohe, S.B. et al., 2002), ont signalé que Pb n'induit pas seulement la production de TNF- α mais aussi l'expression de son récepteur (TNF-R).

L'augmentation de la production d'IL-6 après une exposition au Pb a été démontrée par plusieurs chercheurs (Kishikawa, H. and Lawrence, DA, 1998). Comme l'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire, l'augmentation de sa production due à l'exposition au Pb peut influencer de nombreux tissus différents. Dylatov et Laurent (Dyatlov, V.A. et al.) ont indiqué que Pb, IL-6 et le LPS peuvent se combiner pour exercer un impact significatif sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, ainsi que les propriétés des neurones du cerveau et les cellules endothéliales.

3.3. L'effet sur la présentation d'antigène

L'exposition au plomb peut influencer la présentation de l'antigène par les macrophages. Kowelenko et ses collègues (McCabe, Jr, 1994) ont montré que les macrophages des souris exposées au Pb (*in vivo* et *in vitro*) peuvent induire une augmentation de la réponse proliférative des lymphocytes T dans la Co-culture, mais que la stimulation spécifique de l'antigène des cellules T amorcée est considérablement réduite.

3.4. L'effet sur les neutrophiles

Pour les neutrophiles, plusieurs groupes ont rapporté des altérations de l'activité chimiotactique après une exposition au Pb (Queirz, M.L.S, 1993). Comme ce fut le cas pour les macrophages, on suggère que les neutrophiles humains exposés au Pb augmentent la libération de ROIs (Villagra, R., 1997). Par conséquent, les neutrophiles peuvent contribuer à l'inflammation des tissus induites par Pb et les endommagés via une libération accrue du ROI.

4. Effets de l'exposition au plomb sur résistance de l'hôte

Plusieurs travaux sur l'animal ont étudié l'effet de l'intoxication au plomb sur la résistance de l'hôte à des agents infectieux (Kowolenko et al., 1991). Une augmentation de susceptibilité mortelle à une série d'agents de maladie infectieuse a été uniformément démontrée chez les animaux intoxiqués au plomb, ce qui suggère que certains aspects de plomb compromis de l'immunité protectrice. (McCabe, Jr, 1994).

Dans des études *in vivo* et *in vitro* sur la phagocytose de *Listeria* par les macrophages péritonéaux ou spléniques après l'exposition au plomb, on a remarqué que cette fonction n'a pas été sensiblement affectée (Kowolenko et al, 1991). D'autres rapports soutiennent le concept que l'intoxication au plomb n'a pas une influence sur les fonctions afférentes des macrophages, y compris la phagocytose (Kowolenko, M., 1988).

D'autre part, l'effet de l'exposition croissante à l'oxyde de plomb par inhalation sur la phagocytose des particules de latex de polystyrène, opsonisées de lapin, entraîne une diminution de la compétence phagocytaire avec le temps par les macrophages pulmonaires. Ce bon exemple, où une variation dans la conception expérimentale, en particulier en ce qui concerne la voie d'exposition au plomb, produit des résultats très différents. (Zelikoff et al., 1993).

L'intoxication du plomb; inhibe clairement le développement et le recrutement des macrophages au cours de la première phase de la réactivité à la *Listeria*, en altérant la capacité des précurseurs des macrophages de la moelle osseuse à proliférer et à former des colonies en réponse au facteur CSF-1. L'exposition au plomb par injection a également modifié la cellularité de la moelle osseuse. De même, les cellules de la moelle osseuse restent insensibles à la CSF-1 *in vitro*, et aucun changement dans les niveaux de la formation de colonies n'a été observée (Kowolenko et al. 1988, 1989).

Toutefois, il est également bien établi qu'une réponse immunitaire efficace à *Listeria* implique une interaction dynamique entre les macrophages et les lymphocytes Th1, donc, le plomb a pu empêcher les activités des lymphocytes Th1 *in vivo* et *in vitro*. (Zelikoff et al., 1993).

En outre, le plomb a inhibé la destruction intracellulaire de *Leishmania Enrietti* par les macrophages infectés et activés avec le lipopolysaccharide (LPS) et IFN- γ . (Mauël et al., 1989).

L'immunité anti-tumorale est également compromise par l'exposition au plomb. Des études ont montré qu'après l'exposition de 6 souris mâles (C57B1) infectées par *Maloney sarcome* virus à des doses élevées en plomb (130 et 1300 ppm pour les 10-12 semaines) qu'une remarquable croissance de la tumeur primaire a été observée en comparaison au groupe témoin (Robert W.2007).

D'autres études indiquent que Pb peut exacerber la capacité des autres toxines de promouvoir la formation de tumeurs ou, à son tour, nuire à la capacité d'anti-oxydants pour bloquer la formation de tumeurs. La stimulation de l'activité tumorale par Pb pourrait déprimer la fonction du Th1 et les macrophages, ainsi qu'une libération excessive des ROIs dans les tissus (Robert W.2007).

5. Contribution de l'exposition au Pb à l'hypersensibilité et auto-immunité

L'exposition à des faibles niveaux au Pb, semble modifier les réponses des lymphocytes T de manière à accroître le risque de maladie atopique (L'atopie se caractérise par une réponse allergique du système immunitaire à des allergènes communs de l'environnement, se traduisant par une production spontanée d'immunoglobulines de type IgE) et certaines formes d'auto-immunité.

L'augmentation de la production d'IgE après l'exposition au plomb, est l'une des modifications immunitaires les plus fréquemment rapportées, ce qui suggère que le Pb est un facteur de risque pour l'asthme allergique (Trasande. L. and Thurston, 2005), ainsi que la vie après la maladie allergique (Heo, Y. et al. 2004).

Hudson et ses collègues, ont rapporté que l'exposition au plomb peut aggraver le lupus érythémateux disséminé (LED) dans les souches de type lupus-sujets (lupus-prone strains) des souris. En contraste avec l'effet du mercure, ces auteurs ont constaté que pour le lupus, l'exposition au Pb n'inciterait pas cette condition auto-immune chez des souris génétiquement résistant, mais augmenter la gravité de la maladie chez les animaux génétiquement enclins (Hudson, C.A. et al., 2003).

Les auteurs ont noté que les effets diffèrent entre les sexes de certaines souches (NZM88). Bunn et collègues (Bunn, T.L. et al, 2000) ont constaté que l'exposition des poulets mâles à l'acétate de Pb, pourraient stimuler à produire des auto-anticorps contre la thyroglobuline, qui n'étaient pas présents chez les témoins. Aucune modification par Pb, n'a été observée chez les femmes prédisposées à des réponses anti-thyroglobuline.

L'effet du sexe est surprenant, parce que la thyroïdite auto-immune chez les souches génétiquement prédisposés, est toujours plus sévère chez les femmes que chez les mâles.

La production des auto-anticorps contre les protéines de neurones chez les travailleurs de la batterie (Waterman.S J.et al, 1994), ainsi que chez des rats exposés à des faibles niveaux de plomb par l'eau potable (El Fawal, U.A.N, et al., 1999) a été signalée. L'exposition au Pb peut précipiter l'auto-immunité en modifiant l'antigénicité et / ou la capacité du système immunitaire de réagir à certains antigènes. Ceci, à son tour, peut contribuer à la neuropathie associée au Pb.

Chapitre 4

Matériels et Méthode

Produced with ScanTOPDF

IV- MATERIELS ET METHODES

IV -1 MATERIELS

IV-1-1 Matériels biologiques

Notre étude a porté sur le lapin *Cunilicus lepus*, qui sont normalement d'origines australiennes, ces lapins appartiennent à la famille des mammifères, de l'ordre des rongeurs. L'âge varie entre 5 à 6 mois à leurs arrivées (Mars/Avril).

IV-1-2 Matériels expérimentaux

- Trois cages en fer
- Mortier
- Trois assiettes d'eau
- $PbCl_2$ en poudre
- Gélocysteine
- Soja
- Son
- Mais
- L'eau distillée
- Balance de précision (EP214)
- Balance Sortorius
- Béchers
- Entonnoir
- Tubes à EDTA

IV-2 METHODOLOGIE

IV-2-1 stratégies d'élevage

Les lapins ont été élevés, dans des cages en fer de dimensions (60/60/40 cm³) et tapissées d'une litière composée de bois. Le nettoyage des cages et le changement de litière se faisaient chaque jour/ ces animaux sont acclimatés aux conditions de l'animalerie à une température ambiante et une photopériode naturelle, ils ont été réparti en trois groupes et trois individus au niveau de chacun de groupe :

- le groupe 1 : témoin
- le groupe 2 : traité par $PbCl_2$ (0.2 g/kg d'aliment)
- le groupe 3 : traité par $PbCl_2$ + Cystéine "gélocysteine" (0.2 g/kg d'aliment de $PbCl_2$ + 1 g/kg d'aliment de Cys).

IV-2-2 Alimentation

L'alimentation est composée de trois repas différents :

Premier repas : administré à 8h. Consiste à un mélange de maïs, de soja et du son porté à nos échantillons, la quantité de nourriture donnée est de 1000 g par jour au groupe de lapins d'une même cage. Elle est préparée avant sous forme de bâtonnets.

Deuxième repas : administré à 9h. Contient de l'herbe + légumes (carottes, salades...) et une assiette d'eau pour chacun de groupe

Troisième repas : administré à 14h contient la même nourriture que la deuxième

IV-2-3 mode de traitement

Les animaux sont répartis en trois groupes :

Groupe1 (témoin) : trois lapins mâles en bonne santé sont regroupés comme témoin

Groupe2 (effectif 2) : composé aussi de trois lapins mâles traités par une dose (0.2g/1kg d'aliment $PbCl_2$ mélangée avec la nourriture).

Groupe3 (effectif 3) : la même quantité de nourriture a été préparée avec une concentration de

(0.2g/1Kg d'aliment $PbCl_2$ + 1g/Kg d'aliment Cys)

IV-2-4 Préparation des prélèvements

A la fin de la période de traitement, au mois de Mai, le sacrifice des lapins a lieu par décapitation, le sang est récupéré dans des tubes contenant l'EDTA comme un anticoagulant pour faire un dosage sérologique (FNS)

IV 2-5 Dosage du FNS : (réalisé au niveau de laboratoire)

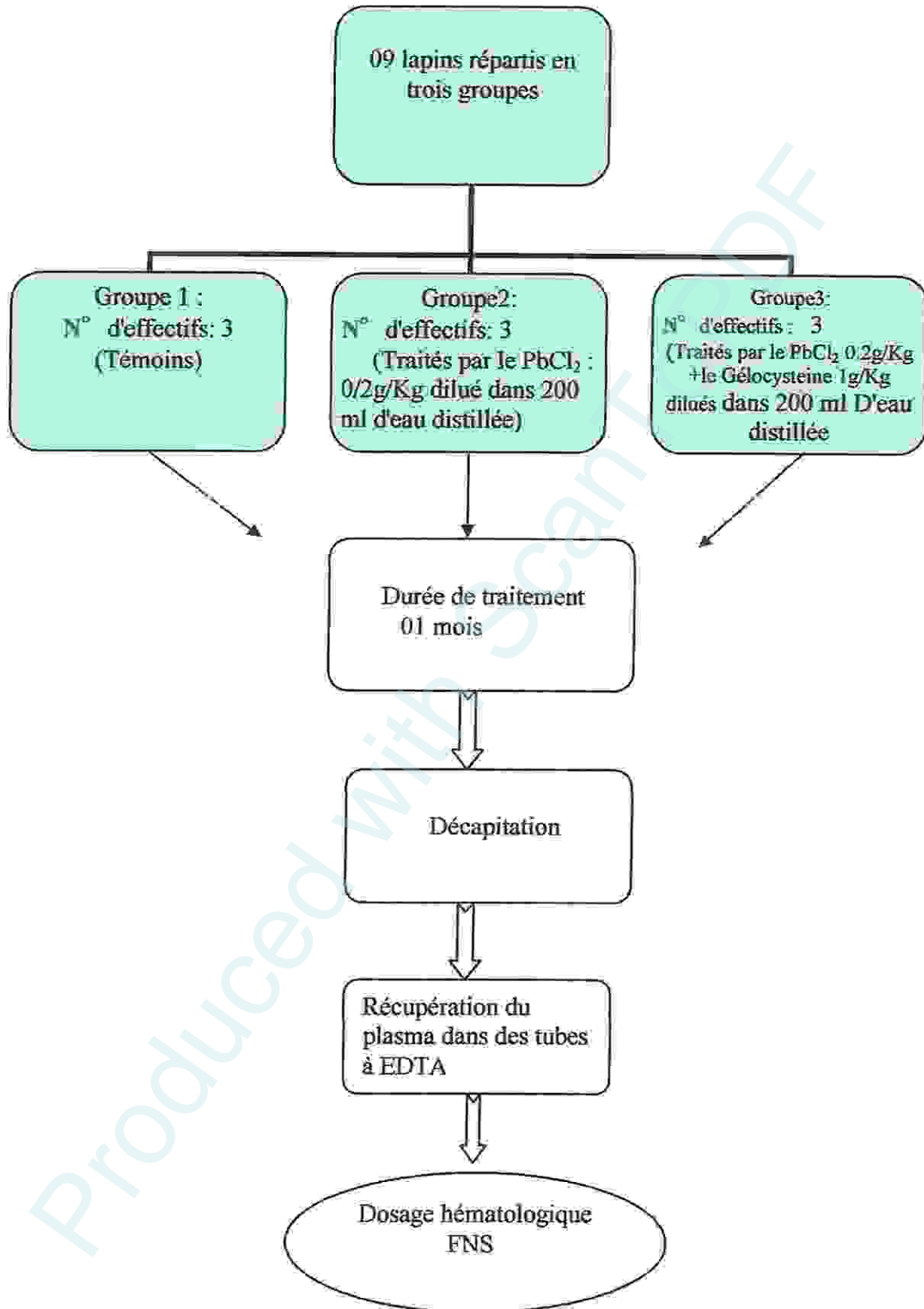


Figure 1 : Diagramme récupératif du protocole expérimental

Chapitre 5

Résultats et Discussions

Produced with ScanTOPDF

RESULTATS

A. Effet sur les paramètres physiologiques

Tableau 01 : Les variations moyennes du poids corporel en (g) entre le lot témoin et les lots traités au chlorure du plomb [$PbCl_2$], et à la combinaison [$PbCl_2$ (0.2g/Kg) + Cys (1g/Kg)].

| Semaine | Les Lots expérimentaux | | |
|----------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| | Témoin | $PbCl_2$ | $PbCl_2$ + Cys |
| Poids corporel initial (0) | 1327 | 1960 | 2114 |
| (1) | 1355 | 1864 | 2055 |
| (2) | 1417 | 1818 | 2016 |
| (3) | 1500 | 1760 | 2003 |
| M ± SD | 1399.75± 58.75 | 1855.5±66.5*** | 2048± 38.5** |

** Différence hautement significative par rapport au témoin ($P < 0.01$)

*** Différence très hautement significative par rapport au témoin ($P < 0.001$)

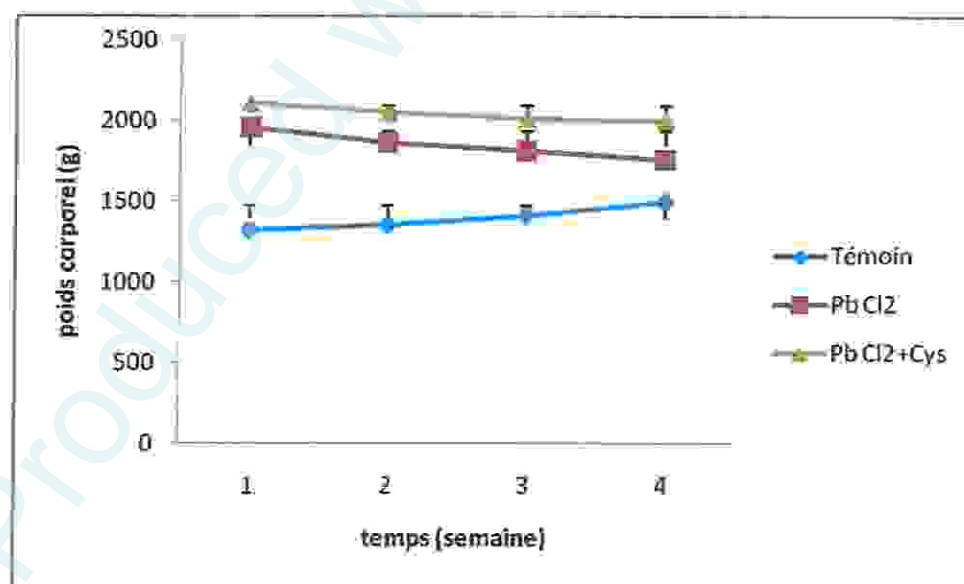


Figure 01: Evaluation en fonction du temps (semaine), de gain du poids corporel (g) chez les lapins traités au chlorure du plomb [$PbCl_2$ (0.2mg/Kg)], et à la combinaison [$PbCl_2$ (0.2g/Kg) + Cys (1g/Kg)].

Le **tableau** et la **figure 1** montrent une diminution statistiquement très hautement significative du poids corporel entre chacun des deux lots traités et le lot témoin. De plus, des variations hautement significatives sont enregistrées chez le lot traité au plomb combiné à la cystéine par rapport au lot témoin.

B. Effet sur les paramètres hématologiques (leucocytes)

Tableau 02 : Variation de la concentration des globules blancs en [$\times 10^8/\mu\text{l}$], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl_2], et à la combinaison [PbCl_2 (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)].

| Individus | Les Lots expérimentaux | | |
|--------------|------------------------|------------------|------------------------------|
| | Témoin | PbCl_2 | $\text{PbCl}_2 + \text{Cys}$ |
| 1 | 3.01 | 7.91 | 7.16 |
| 2 | 5.74 | 13.10 | 10.56 |
| 3 | 2.95 | 14.89 | 14.89 |
| SEM \pm SD | 3.9 \pm 1.59* | 11.96 \pm 3.65 | 10.87 \pm 3.40* |

D'après les résultats obtenus dans la **figure** et le **tableau 2** nous constatons une augmentation significative de la concentration des globules blanc entre le lot traité avec le plomb et lot témoin, et de même entre le lot traité avec le plomb combiné à la cystéine (Pb / Cys).

Alors, qu'il n'existe aucune variation significative entre le lot traité avec le plomb seul et le lot traité avec le plomb et la Cystéine.

Remarque La signification se présente sur les données des tableaux comme suivant:

G1/G2 sur la colonne des données témoin

G1/G3 sur la colonne des données $\text{PbCl}_2 + \text{Cys}$

G2/G3 sur la colonne des données PbCl_2

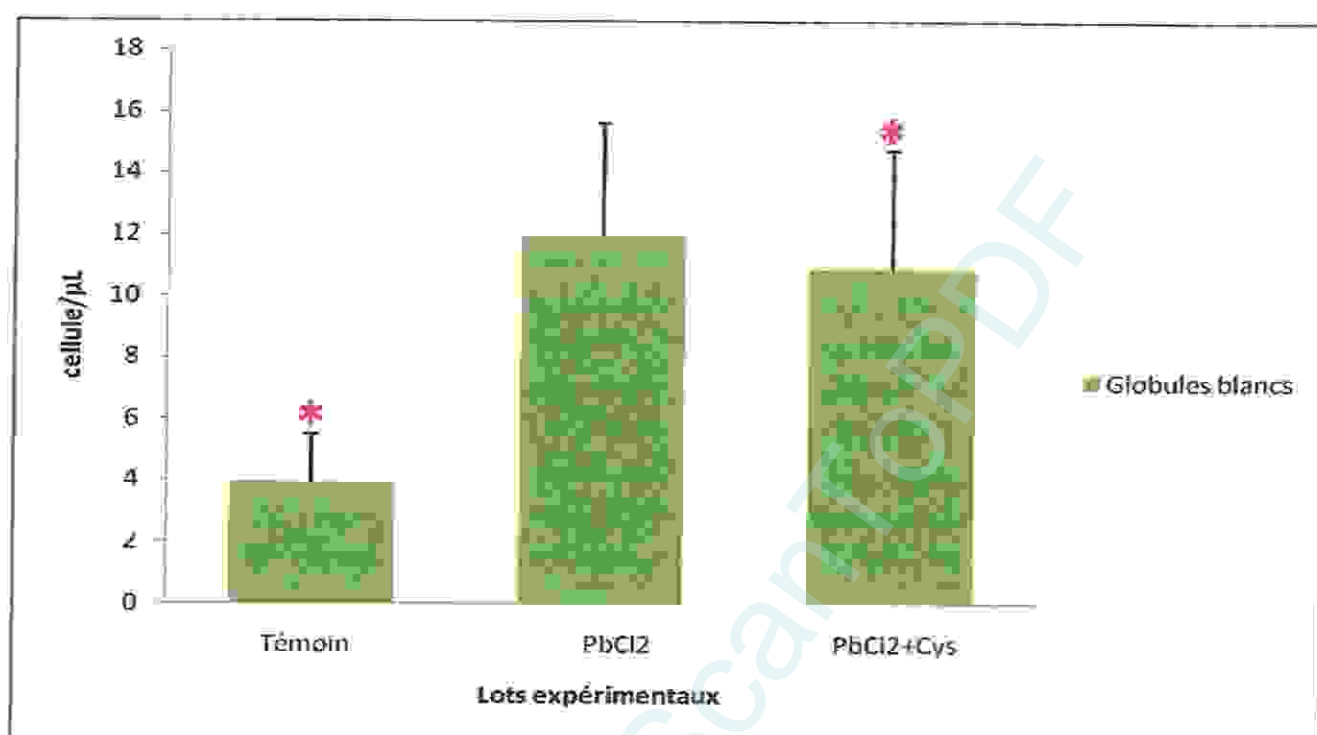


Figure 02 : les concentrations moyennes des globules blancs en [%], chez les lapins témoins, les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)].

Effet sur les Neutrophiles

Tableau 03 : Variation de la concentration des neutrophiles en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)].

| Individus | Les Lots expérimentaux | | |
|-----------|------------------------|-------------------|-------------------------|
| | Témoin | PbCl ₂ | PbCl ₂ + Cys |
| 1 | 37 | 27 | 30 |
| 2 | 39 | 19 | 29 |
| 3 | 41 | 23 | 34 |
| SEM ± SD | 39 ± 2.00** | 23 ± 4.00* | 31 ± 2.64* |

* Différence significative par rapport au témoin (P<0.05)

** Différence hautement significative par rapport au témoin (P<0.01)

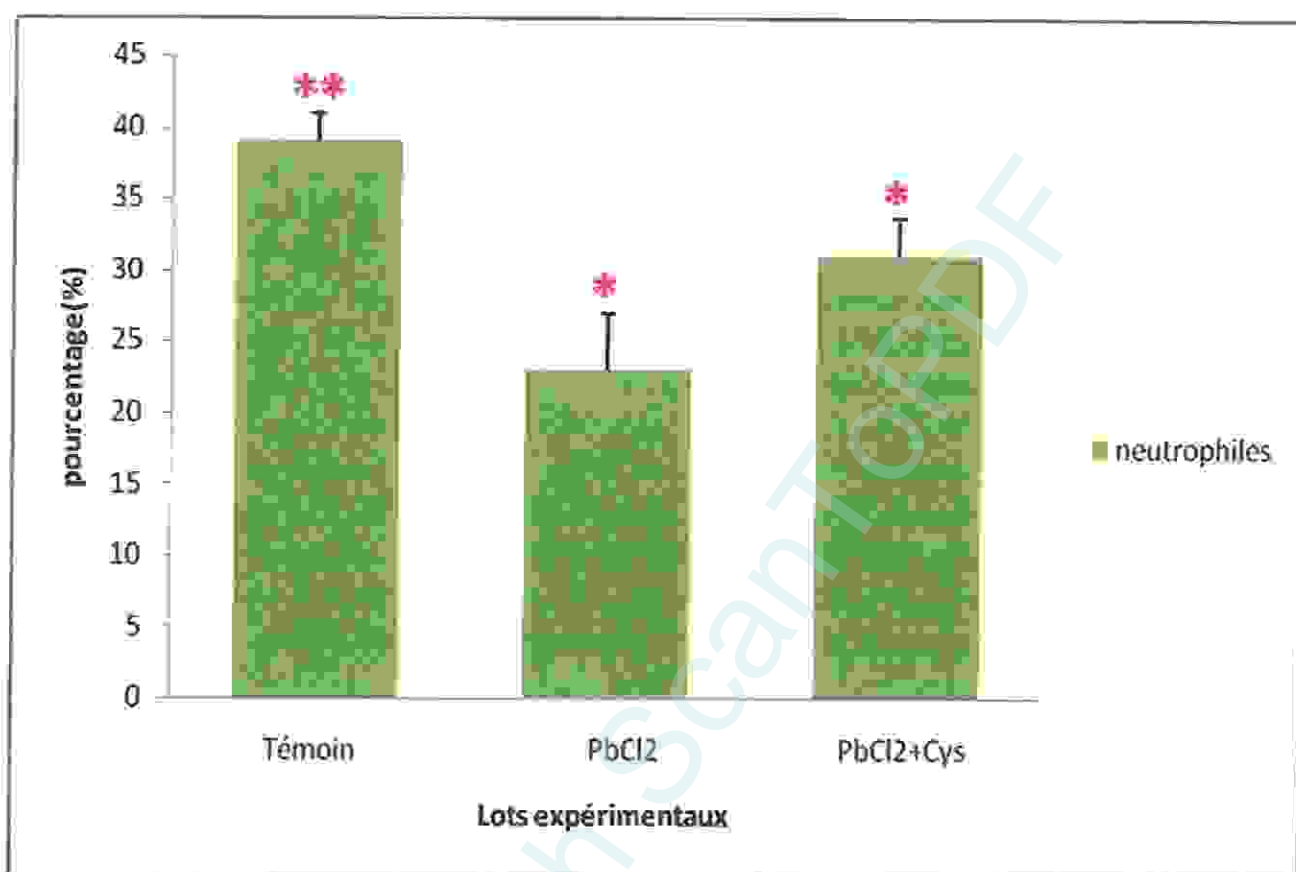


Figure 03: les concentrations moyennes des Neutrophiles en [%], chez les lapins témoins, les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)].

Les résultats obtenus révèlent une diminution hautement significative de la concentration des neutrophiles, entre le lot témoin et le lot traité au plomb.

Notons aussi, une variation significative entre les deux lots traités. (figure et tableau 3).

3. Effet sur les Monocytes

Tableau 04 : Variation de la concentration des monocytes en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂(0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)].

| Individus | Les Lots expérimentaux | | |
|-----------|------------------------|-------------------|-------------------------|
| | Témoin | PbCl ₂ | PbCl ₂ + Cys |
| 1 | 3.8 | 11.8 | 6.47 |
| 2 | 2.5 | 10.6 | 7.32 |
| 3 | 1.9 | 21.2 | 9.90 |
| SEM ± SD | 2.73 ± 0.97* | 14.53 ± 5.80 | 7.89 ± 1.78* |

* Différence significative par rapport au témoin (P<0.05)

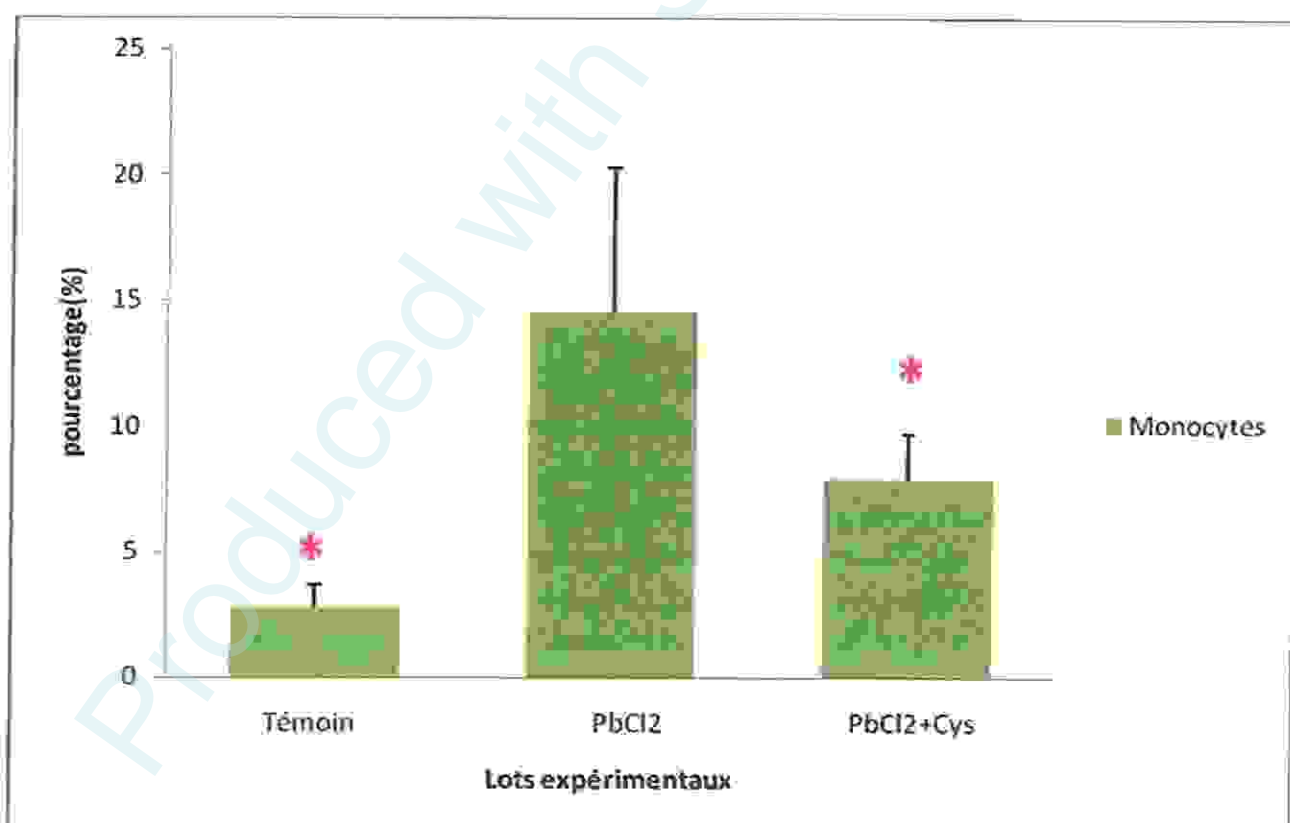


Figure 04 : les pourcentages moyennes des Monocytes chez les lapins témoins, les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]

La figure et le tableau 4 montre des différences significatives des concentrations du taux des monocytes chez les lapins traité au plomb, à la combinaison (Pb/Cys) par rapport aux lapins témoins. Notons aussi, aucune variation significative entre les lapins des deux lots traités.

4. Effet sur les Basophiles

Tableau 05 : Variation de la concentration des basophiles en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂(0.2mg/Kg)+ Cys (1g/Kg)].

| Individus | Lots expérimentaux | | |
|-----------------|----------------------|-------------------|-------------------------|
| | Témoin | PbCl ₂ | PbCl ₂ + Cys |
| 1 | 0.17 | 5.0 | 1.06 |
| 2 | 0.30 | 3.8 | 2.3 |
| 3 | 0.07 | 2.6 | 0.96 |
| SEM ± SD | 0.18± 0.115** | 3.8± 1.2* | 1.44 ± 0.74 * |

* Différence significative par rapport au témoin (P<0.05)

** Différence très significative par rapport au témoin (P<0.01)

Les résultats enregistrés dans la figure et le tableau 5 révèlent une augmentation hautement significative concernant la concentration des basophiles entre le lot traité au Pb et le lot témoin.

On outre, des variations statistiquement significatives entre les lapins du lot traité au Pb combiné à la Cystéine par rapport aux lapins du lot témoin, et ceux du lot traité au Pb par rapport au lot traité Pb combiné à la Cystéine.

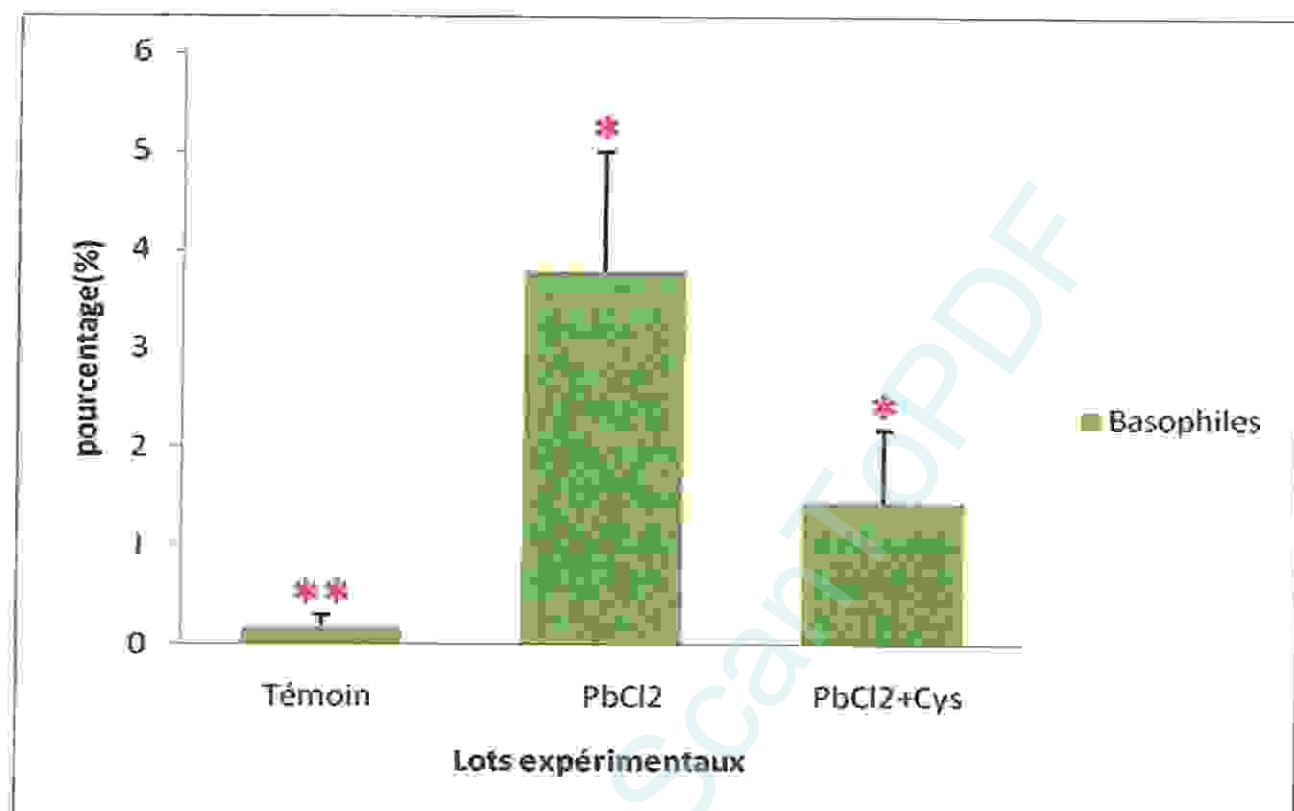


Figure 05 : les concentrations moyennes des Basophiles en [%], chez les lapins témoins, les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)]

5. Effet sur les Éosinophiles

Tableau 06 : Variation de la concentration des éosinophiles en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂(0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)].

| <i>Les Lots expérimentaux</i> | | | |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|
| <i>Individus</i> | <i>Témoin</i> | <i>PbCl₂</i> | <i>PbCl₂+ Cys</i> |
| 1 | 4.50 | 7.45 | 6.50 |
| 2 | 1.33 | 9.94 | 4.31 |
| 3 | 2.85 | 10.92 | 5.49 |
| SEM ± SD | 2.90 ± 1.58** | 9.43 ± 1.78* | 5.43 ± 1.09 |

* Différence significative par rapport au témoin (P<0.05).

** Différence très significative par rapport au témoin (P<0.01)

Les variations illustrées dans la figure et le tableau 6 constate que la concentration des éosinophiles augmente hautement significative entre le groupe traité au Pb et le groupe témoin, et significativement entre le groupe traité au Pb combiné à la Cystéine et le groupe traité au Pb. De plus, des différences non significatives enregistrées entre le groupe traité à la combinaison (Pb/Cys) et le groupe témoin.

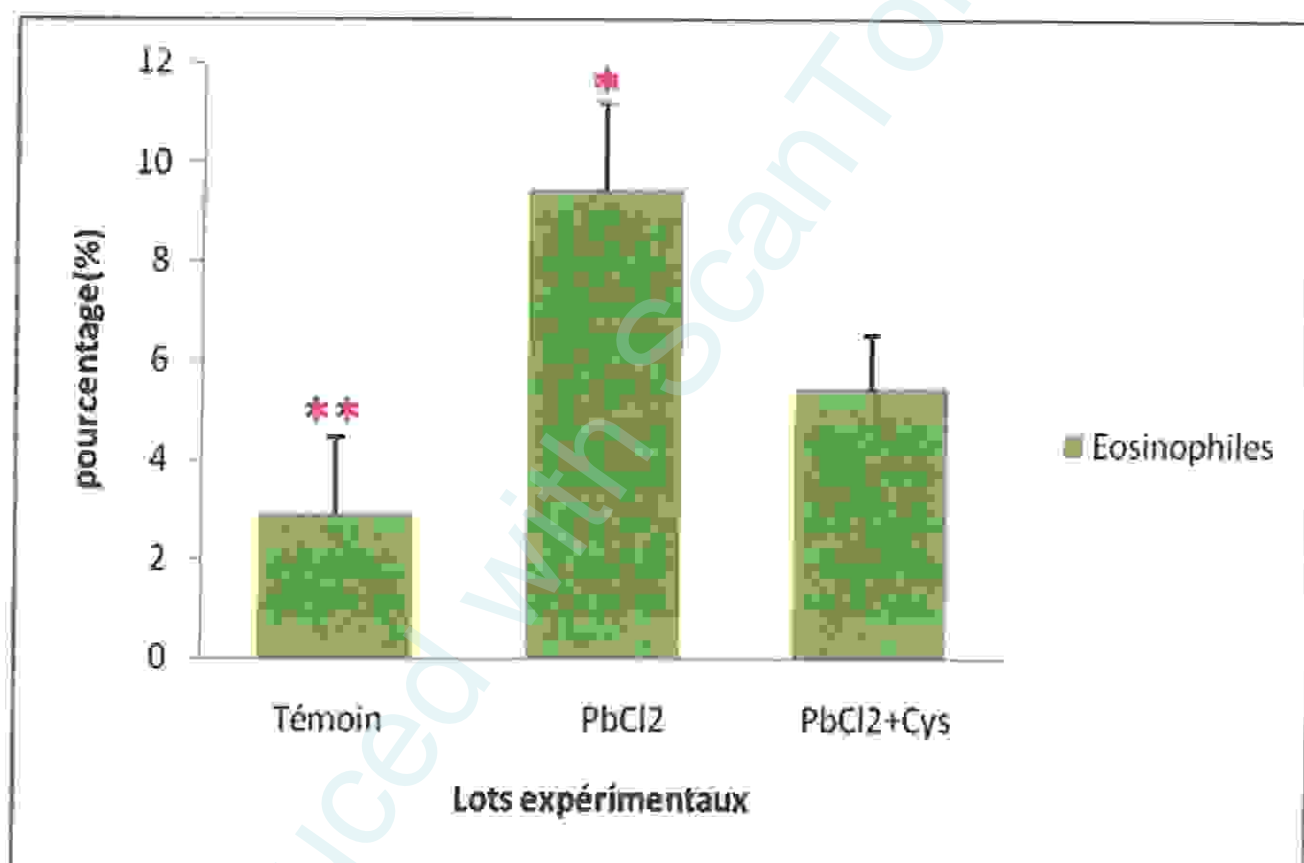


Figure 6 : Les concentrations des éosinophiles en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)].

6. Effet sur les Lymphocytes

Tableau 07: Variation de la concentration des lymphocytes en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure de plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂(0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)].

| <i>Individus</i> | <i>Les Lots expérimentaux</i> | | |
|------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| | <i>Témoin</i> | <i>PbCl₂</i> | <i>PbCl₂+ Cys</i> |
| 1 | 35 | 56 | 46 |
| 2 | 27 | 53 | 35 |
| 3 | 28 | 68 | 50 |
| SEM ± SD | 30 ± 4.35** | 59 ± 6.48 | 43,66 ± 7,76 |

** Différence très significative par rapport au témoin (P<0,01)

En ce qui concerne la concentration des lymphocytes, nous signalons une augmentation hautement significative entre le groupe traité au plomb seul et le groupe témoin.

Cependant, pas de variation significative concernant la concentration des lymphocytes entre les deux traités et le lot témoin (figure et tableau 7).

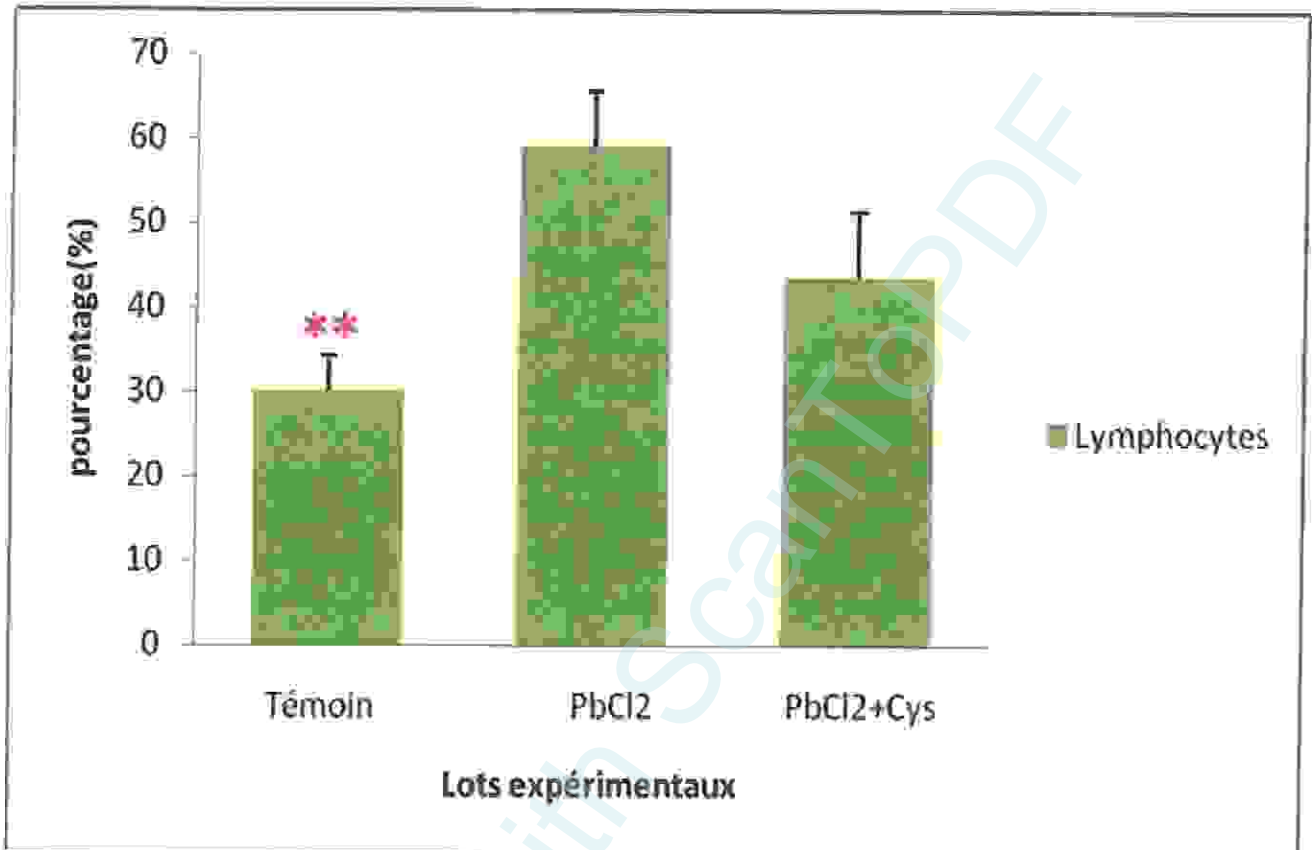


Figure 7 : Les concentrations des lymphocytes en [%], entre les lapins témoins et les lapins traités au chlorure du plomb [PbCl₂], et à la combinaison [PbCl₂ (0.2mg/Kg) + Cys (1g/Kg)].

DISCUSSION

De nombreuses études ont démontré que la plupart des métaux lourds tel que le nickel, le vanadium, l'arsenic, le plomb et autres sont considérés comme des véritables agents toxiques, perturbant certains systèmes et également les activités métaboliques chez l'homme et l'animal (Iskan et al., 1994). Que sous l'effet de plusieurs facteurs tel que l'absorption de xénobiotiques c-à-d (la dose absorbée) et la durée d'exposition, l'organisme se trouve confronté à des attaques radicalaires massives qui conduisent à un affaiblissement progressive de ses défenses anti oxydantes, et également à l'apparition d'importantes altérations cellulaires.

Par ailleurs, la toxicité d'un métal pour un organisme peut être modifiée par l'administration des groupes thiols qui participent avec ceux de l'organisme et donner par différents molécules du corps (Glutathion « GSH », Métallothionine, l'acide aminé cystéine), formant la première ligne de défense en agissant comme un antioxydant par interaction directe de leurs groupes du soufre (SH).

Le métal se lie exclusivement au pôle SH de ces molécules chargées à son inactivation. Ce qui favorise l'apparition des radicaux libres, qui augmentent la susceptibilité des lésions tissulaires importantes dans les différents tissus.

A cet effet, nous avons administrés dans le cadre de cette étude, une dose moyenne du chlorure de plomb (0.2g/kg) et de la combinaison PbCl₂, cys (0.2g/kg +1g/kg), par voie digestive une fois tous les trois jours à peu près, ceci pour évaluer la toxicité de plomb et l'effet amélioratif de la cystéine sur l'aspect physiologique et quelques paramètres hémato-immunologiques chez le lapin *Cunilius lepus*.

-L'effet de plomb sur quelques paramètres physiologiques

La mesure du poids corporel est l'un des facteurs qui indique l'état physiologique et la santé générale de l'animal, en relation avec la quantité et la qualité d'alimentation.

Dans nos conditions expérimentales, nous remarquons un déficit pondéral chez les lapins traités par rapport aux témoins ceci est en accord avec les résultats signalés par Dostal et al (1989). En revanche, cette baisse du poids corporel est moins importante chez le lot traité au plomb combiné à la cystéine. Cet effet peut être expliqué par l'action de ce métal sur les fonctions vitales de l'organisme, de plus en influençant ainsi sur le transport des éléments nutritifs par le sang et par conséquence, ils peuvent induire une mauvaise assimilation des aliments par le corps. L'addition de la cystéine aux animaux traités avec le plomb, ont en tendance à améliorer le poids corporel. Cependant l'additionnement pourrait être attribué à la synthèse de la métallothionine et la glutathion

-L'effet de plomb sur quelques paramètres immunologiques

1-l'effet de plomb sur les globules blancs:

Les Globules blancs, malgré leur diversité ont tous pour fonction principale de défendre l'organisme contre l'invasion par des éléments étrangers. Toutes ces cellules forment ce qu'on appelle : le système immunitaire. Ils sont attirés par les basophiles qui secrètes l'histamine, donc ils sont indispensables pour les réactions inflammatoires (Parham, 2003)

Nos résultats obtenus ont montré que l'administration de $PbCl_2$ à 0,2 mg/kg d'aliment durant 30 jours aux lapins, a perturbé les taux normaux des globules blancs chez les deux groupes traités.

En effet, cette augmentation est significative ($P < 0,05$) chez les deux groupes traités par rapport au groupe témoin, d'autre part, on a noté une différence non significative entre les deux groupes traités.

Cette augmentation peut être attribuée à une réaction inflammatoire ou d'hypersensibilité durant la période de traitement, après l'utilisation de la cystéine on a obtenu une faible diminution des globules blancs, cette diminution est due à la capacité de cystéine de réduire la toxicité du plomb.

2- L'effet de plomb sur les neutrophiles

Les neutrophiles ne résident pas dans les tissus sains mais ils migrent rapidement vers les foyers de la lésion tissulaire. Ils possèdent des granules qui peuvent être exocytées afin de limiter l'inflammation à l'endroit de l'infection (Helen 2004).

Notre expérimentation a montré que l'administration de $PbCl_2$ a induit une diminution hautement significative de la concentration des neutrophiles entre les deux groupes traités par rapport au groupe témoin. Par contre on observe une variation significative entre les deux lots traités.

Tant que les neutrophiles produisent des granules qui limitent l'inflammation, et le $PbCl_2$ a diminué la concentration des neutrophiles donc, il y aura une élévation de l'inflammation.

3- L'effet de plomb sur les basophiles et les éosinophiles

Les basophiles attirent les autres globules blancs en déversant l'histamine contenu dans leurs granules, tandis que les éosinophiles sécrètent des substances qui tendent à limiter l'action de l'histamine des basophiles (Peter .2000).

Les résultats obtenus au niveau des figures 5 et 6 montrent une augmentation hautement significative des basophiles et des éosinophiles chez les deux groupes traités par $PbCl_2$ par rapport au groupe témoin.

On peut expliquer cette élévation chez les deux groupes traités par le $PbCl_2$ par une évolution vers une réaction d'hypersensibilité parceque les basophiles sont responsables de la sécrétion d'histamine, ce dernier sa fonction est limitée par les éosinophiles.

On note aussi que la combinaison de la cystéine a diminué l'effet du $PbCl_2$ sur les basophiles et les éosinophiles.

4- L'effet de plomb sur les monocytes

Les monocytes sont des cellules circulantes, ils peuvent pénétrer dans les tissus pour y devenir des macrophages par la stimulation des neutrophiles en sécrétant l'IL-8 (Campbelle, 1995).

Les résultats obtenus montrent une augmentation significative des monocytes chez les deux traités par rapport au groupe témoin

On peut justifier cette augmentation des monocytes par la stimulation de $PbCl_2$ sur la cellule progénitrice, mais peut être que ces monocytes ne subissent pas une transformation en macrophages, parceque on a trouvé précédemment que le taux des neutrophiles est diminué.

Notons aussi que l'administration de la cystéine a diminué l'effet de $PbCl_2$.

5- L'effet de plomb sur les lymphocytes

Les lymphocytes sont des leucocytes qui ont un rôle majeur dans le système immunitaire (Rabhi, 2001). En termes de structure et de fonction, on distingue deux lignes lymphocytaires : Les cellules T ont plusieurs fonctions : assister les lymphocytes B dans leurs réponses Ac via les cellules Th2 ; reconnaître et détruire les cellules infectées et activer les cellules phagocytaires via les Th1, Les cellules B activées par les Th2 se différencient en plasmocytes sécrétant des Ac (Rabhi, 2001).

Les résultats obtenus de la figure 7 montrent que l'administration de $PbCl_2$ induit une augmentation hautement significative entre les deux groupes traités et le groupe témoin.

L'augmentation des lymphocytes peut être justifiée par la présence d'une sensibilisation du système immunitaire pour orienter la prolifération et la différenciation des cellules TCD_4 vers la population Th2 qui active les lymphocytes B pour sécréter les IgE.

Après l'administration de la cystéine on remarque une faible diminution des lymphocytes, ce qui explique la capacité de cystéine de réduire la toxicité de plomb.

Warner et Laurent (1986) ont trouvé que le plomb peut stimuler la prolifération des lymphocytes TCD_4 qui se différencient en cellules T auxiliaires TH2, ensuite ces cellules commencent à synthétiser l'IL4 dont l'interaction avec son récepteur induit la prolifération des cellules B suivie de son différenciation en plasmocytes sécrétant.

D'autre part, Les cellules TCD_4 produisent une famille des cytokines qui favorisent la production d'IgE et l'activation des mastocytes et des éosinophiles par l'intermédiaire d'IL5 (Boushey et Fahy, 1995).

6- l'effet sur les globules rouges

Après le traitement, l'hémato-toxicité se manifeste par une diminution discrète du nombre des globules rouges au niveau des groupes traités avec le plomb seul et le plomb combiné à la cystéine par rapport au groupe témoin, et cela peut être dû à l'action du Pb d'induire l'hémolyse des GR.

Conclusion

Au cours de cette recherche, nous avons évalué l'effet de plomb présent dans l'environnement mis en contact *in vitro* avec des lapins afin d'obtenir des données immunotoxicologiques dans le but d'évaluer le risque associé à ces expositions et l'effet antitoxique de la cystéine sur ce métal.

L'analyse des différents paramètres immunologiques et physiologiques montre une stimulation des globules blancs, monocytes, basophiles, éosinophiles et les lymphocytes, par contre une diminution considérable a été remarquée au niveau des neutrophiles, globules rouges et au niveau du poids corporel chez les groupes traités au plomb, mais l'addition de la cystéine résulte une augmentation de ces paramètres.

En bref, nos résultats montrent que le plomb provoque une immunomodulation des fonctions du système immunitaire induisant la production accrue des IgE, qui est l'une des modifications immunitaires les plus fréquemment rapportées. Mais, ces IgE peuvent persister plusieurs mois fixées aux récepteurs de haute affinité des mastocytes, c'est ce qui explique l'intervalle quelquefois très prolongé entre l'étape de sensibilisation et l'expression clinique des manifestations d'hypersensibilité comme l'asthme.

De plus, si l'intervalle de l'exposition sera prolongé le plomb pourrait précipiter l'auto-immunité en modifiant l'antigénicité, ainsi qu'une augmentation de susceptibilité mortelle à une série d'agents de maladie infectieuse.

Perspective

- Cette étude nécessite d'être approfondie pour comprendre les mécanismes réels par lesquels le plomb agit sur le système immunitaire.
- De manière générale, il s'agit de limiter autant que possible l'exposition aux diverses sources de plomb.
- Laisser l'eau du robinet couler de 15 à 30 secondes avant de l'utiliser pour consommation, L'eau qui a stagné dans la tuyauterie risque plus de contenir du plomb.
- Procurer aux enfants une alimentation équilibrée qui comprend du calcium, de la vitamine D, du fer, des protéines et du zinc. La malnutrition augmente la quantité de plomb absorbée et affaiblit les défenses du corps contre les polluants.
- Réduction d'emploi du plomb en tant que catalyseur dans l'industrie chimique et récupération après utilisation.

Bibliographie

Produced with ScanTOPDF

Amdur M.O., Doull J. and Klaassen C.D. (1996). Lead in toxicology. *Casarrett and Doull's*, 5^e éd, New York, McGraw-hill.

(ANAH) Agence nationale pour l'amélioration de l'habitat (2001). Les peintures au plomb dans l'habitat ancien .<http://www.anah.fr>. 4p.

Albert B., Bray D., Johson A., Lewis J., Raff M., Roberts K. and Walfer P.(1998) L'essentiel de la biologie cellulaire: Introduction à la biologie moléculaire de la cellule. *Edition Flammarion médecine-science* , 630p.

Arthur J.R., McKenzie R.C. and Beckett G.J. (2003). Selenium in the immune system. *J Nutr.*, 133:1457p-1459p.

(ATSDR), AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (1999). Case Studies in Environmental Medicine: Lead Toxicity. U.S. *Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention.*

AUDESIRK G. (1993) Electrophysiology of lead intoxication: effects on voltage-sensitive ion channels. *Neurotoxicology*, 14: 137p-147p.

BANKS E. FERRETTI L. and SHUCARD D.(1997). Effects of low level lead exposure on cognitive function in children: a review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. *Neurotoxicology* .18: 237p-282p

Basaran, N. and Lindeger, U. (2000). Effects of lead on immune parameters in occupationally exposed workers. *Am. J Ind Med.*, 38:349.

BELILES R.P. CLAYTON G.D., CLAYTON F.E.The Metals. In: (eds.) – *Patty's Industrial hygiene and toxicology*, 4e éd., vol. II, part C. New York, John Wiley & sons, pp. 2065-2087. 1994.

BERGDAHL IA, GERHARDSSON L, SCHUTZ A . Delta-aminolevulinic acid deshydratase polymorphism: influence on lead levels and kidney function in humans. *Arch Environ Health* 1997b; 52: 91-96

Bernier J., Brouseau P., Krystyniak K., Tryphonas H., Fournier M. (1995). Immunotoxicity of heavy metals in relation to great Lakes. *Environ. Health Persp.*

Bliefert C, Perraud R. (2004). Chimie de L'environnement: Air, eau, sols, déchets. Boeck Université. p373-p374.

- Boushey HA, Fahy JV, (1995).** Sep. Cardiovascular Research Institute, University of California San Francisco [PubMed - indexed for MEDLINE].
- BUDAVARI et coll. (eds) (1996).** – *The Merck Index*, 12e éd. Whitehouse Station (NJ), Merck & Co Inc, pp. 922-925.
- Bunn, T.L, Marsh, J.A. and Dietert. R.R., (2000)** Gender differences in developmental immuno-toxicity to lead in the chicken: Analysis following a single low-level exposure in mu. / *Toxicol Environ. Health A* 61,677.
- Burmerster GR et Pezzuto A. (2000).** Atlas de poche : Immunologie (bases, analyses biologiques, pathologie). *Flammation*.560p.
- CAILLERIE J.-L., WILMOTTE F. (1990)** – *Plomb et alliages de plomb*. In: Techniques de l'ingénieur, Traité Métallurgie, M. 510-1 à 13
- Campbelle NA. (1995).** Biologie .Édition de renouveau pédagogique Inc.1190 p.
- Cassier P. (2004).** Agression et défense des organismes (toxique, poisons, venins, détoxification, immunité innée, immunité acquise.) *Ellipses édition marketing s.a,Paris*. 192p.
- CAVAILLON, jean-Marc. (1989).** Défense spécifique, défense non spécifique. *la revue prescrire Tom 9, n=82 , p73*.
- CHANEZ C, GIGUERE JF, FLEXOR MA, BOURRE JM. (1986),** Effect of lead on Na +,K + ATPase activity in the developing brain of intra-uterine growth-retarded rats. *Neurochem Pathol* 5: 37-49
- CHARLES A. JANEWAY jr, PAUL TRAVERS. (1997).** Immunology, second edition First published in the United Kingdom by current biology, *Garland publishing Inc*.
- CHISOLM JJ JR, THOMAS DJ, HAMILL TG. (1985).** Erythrocyte porphobilinogen synthase activity as an indicator of lead exposure in children. *Clin Chem*, 31: 601-605
- (CITEPA), Centre interprofessionnel technique d'études de la pollution atmosphérique**
- Inventaire des émissions des polluants atmosphériques en France. (2005).** Série sectorielle et analyses étendues. *Rapport d'inventaire national*. 248p. Disponible sur <<http://www.citepa.org>> (consulté en nov. 2005).
- COHEN, N., MODAI, D., GOLIK, A., WEISSGARTEN, J., PELLER, S., KATZ, A., AVERBUKH, Z., and SHARED, U. (1989).** Increased concanavalin A-induced suppressor cell activity in humans with occupational lead exposure. *Environ. Res.*48, 1-6.

- CONRAD M.E., BARTON J.C. (1978)**, – Factors affecting the absorption and excretion of lead in the rat. *Gastroenterology*, 74, pp. 731-740.
- (CSDS)-Chemical safety data sheets nos 60 to 67. (1991)**. Cambridge, The Royal society of Chemistry, vol. 2.,
- Daum, J.R, Shepherd, D.M. and Noelle, Rl. (1993)**. Immunotoxicology of cadmium and lead on B-lymphocytes--I. Effects on lymphocyte function. *Int J Immunopharmacol* 15:383-39
- DEGERNES L.A., Waterfowl Toxicology: (2008)**. Review, *Veterinary Clinics Exotic Animal Practice* 11 283-300
- Dickinson, D.A. and Forman, H.J. (2002a)** Cellular glutathione and thiols metabolism. *Rioparm Pharmacol* 64: 1019-1026.
- Direction générale de la santé. (2003)**. Réduire le plomb dans l'eau du robinet. *Dossier de presse*.
- Dickinson, D.A. and Forman, H.J. (2002b)**. Glutathione in defense and signaling: lessons from a small thiol. *Ann N Y Acad Sci* 973:488-504.
- Dogra, S., Khanna, A.K and Kaw, J.L. (1999)**. Antibody forming cell response to nickel and nickel-coated fly ash in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 18(5), 333-337.
- Dostal, L.A., Hopfer, S.M., Lin S.M and Sunderman, FW. Jr. (1989)**. Effects of nickel chloride on lactating rats and their suckling pups, and the transfer of nickel throughratmilk. *Toxicol Appl Pharmacol.* 101(2), 220-31.
- (D.N.S.) Direction générale de la santé. Réduire (2003), le plomb dans l'eau du robinet. Dossier de presse.** Disponible sur <<http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/plomb/sommaire.htm>> (consulté en janv. 2006).
- Dktert, R.R.et al, (2004)**. Developmental immunotoxicology of lead, *Toxicol. Appl Pharmacol.* p198, 86.
- Dyatlov, V.A. et al, (1998)**. Lead potentiates cytokine-and gliuimatwmediated increases in permeability of the blood-brain barrier, *Neurotoxicology.* p19,283.
- Exon, IB. (1984)**. The immunotoxicity of selected environmental chemicals, pesticides and heavy metals. *Prog Clin Biol Res* 161 :355-368.
- Espinosa E et Chillet P, (2006)**. Immunologie. *Ellipses édition marking s. à* 432.

- Foulkes, E.C. (2000).** Transport of toxic heavy metals across cell membranes. *Proc Soc Exp Biol Med* 223: 234-240.
- Flohe , S.B. et al., (2002).** Enhanced proinflammatory response to endotoxin after priming of macrophages with lead ions, 71, p 417.
- GARNIER R. (2005).** Toxicité du plomb et de ses dérivés. *EMC—Toxicologie-Pathologie*, 2, , p.67-88.
- Godwin H. (2001).** Synaptotagmin is a Molecular Target for Lead. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 5 : p 223-227,
- GOERIN G RL. (1993),** Lead -protein interactions as a basis for lead toxicity. *Neurotoxicology* 14: 45-60.
- GOYER, R.A. (1993),** « Lead toxicity: current concerns », in *Environmental Health Perspectives*, p 177-87.
- Goyer R. (1991).** Toxic effects of metals in : Casarett and Doull's toxicology. Amdur M, Doull J, Klaassen e. Pergamon Press, Toronto, Canada. pp.623-680.
- Grandjean P. (1975).** Lead concentration in single hairs as a monitor of occupational lead exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 42: p 69-81.
- Greenwood N, Earnshaw A. (1984).** Chemistry of the elements. *Pergamon Press, Oxford.* pp.248.
- HAGUENOER et FURON, 1982**
- Helen C.Haeney M,Misbah S,Snowden. (2004).** Immunologie clinique (de la théorie à la pratique,avec cas cliniques).*Édition de boeck université*, 340 p.
- Heo, Y. et al., (2004).** Serum IgE elevation correlates with blood lead levels in battery manufacturing workers. *Hum. Exp. Toxicol* 23, p 209.
- HEO, Y., PARSONS, P.J., and LAWRENCE, D.A. (1996).** Lead differentially modifies cytokine production in vitro and in vivo. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* p138, 149– 157.
- HERTZ-PICCIOTTO, I. (2000).** The evidence that lead increases the risk for spontaneous abortion », in *American Journal of Industrial Medicine*, p 9.
- HIRAGA T., OHYAMA K., (2008),** Lead exposure induces pycnosis and enucleation of peripheral erythrocytes, *The Veterinary Journal*, 178, 109114

HOLTZMAN D, OBANA K. OLSON J. (1980). Ruthenium Red inhibition of in vitro lead effects on brain mitochondrial respiration. *J Neurochem*, p 34.

Hopfer, S.M., Sunderman, FW. Jr., Reid, MC and Goldwasser, E. (1984). Increased immunoreactive erythropoietin in serum and kidney extracts. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 43(2), 299-305.

Hudson, C.A. et al. (2003). Susceptibility of lupus-prone NZM mouse strains to lead exacerbation of systemic lupus erythematosus symptoms. *Toxicol Environ. Health*. p 66 .

Hultberg, B., Andersson, A. and Isaksson, A. (2001). Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: *potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol*. *Toxicology* 156: p 93-100.

IARC Centre international de recherche sur le cancer (1980). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans. *Some metals and metallic compounds*. Lyon, vol. 23, pp. 325-415.

(ICSC)– International chemical safety card. (1991). Luxembourg, CEC, IPCS. *Lead chromate (VI)* 0003.

(InVS)Institut de veille sanitaire. (2002). Dépistage du saturnisme infantile autour des sources industrielles de plomb. *Tome I*, 71p.

Iscan, M., Coban, T and Eke, B.C. (1994). Differential combined effect of cadmium and nickel on hepatic and renal glutathione S-transferases of the guinea pig. *Environ. Health. Perspect.* 19, 69-72.

- Wataha, J.C., Lockwood, P.E., Schedle, A., Noda, M. and Bouillaguet, S. (2002).

Ag, Cu, Hg and Ni ions alter the metabolism of human monocytes during extended low-dose exposures. *Oral Rehabil.* 29(2), 133-9.

Kang HK, Infante PR, Carra JS. (1980). *Occupational lead exposure and cancer*. p 20.

KASPRZAK K.S., HOOVER K.L., POIRIER L. A. Effects of dietary calcium acetate

on lead subacetate carcinogenicity in kidneys of male Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis*, 1985, 6, 2, pp. 279-282.

KIRK-OTHMER. (1995). Encyclopedia of Chemical Technology, 4e éd, vol. 15. New York, Wiley Interscience Publ. pp. 69-157.

Kishikawa, H. and Lawrence, DA, Differential production of interleukin-6 in the brain and spleen of mice treated with lipopolysaccharide in the presence and absence of lead, *Toxicol Environ. Health Part A* 53,357,1998

KOWOLENKO, M., TRACY, L., MUDZINSKI, S., and LAWRENCE, D.A. (1988). Effect of lead on macrophage function. *J. Leukocyte Biol.* p43, 357–364.

KOWOLENKO, M., TRACY, L.,(1991). Early effects of lead on bone marrow cell responsiveness in mice challenged with *Listeria monocytogenes*. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17, p75–82.

KOWOLENKO, M., TRACY, L., and LAWRENCE, D.A.(1989). Lead-induced alterations of in vitro bone marrow cell responses to colony stimulating factor-1. *J. Leukocyte Biol.* 45, 198–206.

LANDRIGAN, P.J., P. BOFFETTA et P. APOSTOLI. (2000), The Reproductive Toxicity and Carcinogenicity of Lead: *A Critical Review*, in *American Journal of Industrial Medicine*.

LAUREWYS R.R. (1983), Biological monitoring of exposure to inorganic and organometallic substances. Lead. *Industrial Chemical Exposure Guidelines for Biological Monitoring.* Davis, Biomedica Publ., pp. 27-38.

Lawrence, D. A. and McCabe, Jr., M.J., (2002). Immunomodulation by metals, *hi. Immunophor-irwrol.* p293.

LEVIN, S.M. et M. GOLDBERG. (2000). Clinical Evaluation and Management of Lead-Exposed Construction Workers in *American Journal of Industrial Medicine*, 37: p23-43.

LEWIS R.J. – SAX'S-(1996). Dangerous properties of industrial materials, 9e éd. New York, Van Nostrand Reinhold, pp. 2027-2039.

Lydyard PM, Whehler A, Fanger MW. (2002). l'essentiel en immunologie. *Derli édition Paris* 388p.

Male D. (2005). Immunologie : Aide mémoire illustré. *Édition de boeck université, 4ème édition.* p140.

MALE D. (1999). Immunologie, aide-mémoire illustré. *DeBoeck Université.*

Marcus WL. Lead health effects in drinking water. (1986). *Toxicol. Ind. Health.* 2 : 363-407.

MAUËL, J., RANSIJN, A., and BUCHMILLER-ROUILLER, Y. (1989). Lead inhibits intracellular killing of Leishmania parasites and extracellular cytolysis of target cells by macrophages exposed to macrophage activating factor. *J. Leukocyte Biol.* 45, p401–409.

McCabe Jr., M J. and Lawrence, D A. (1990).The heavy metal lead exhibits B cell-stimulatory factor by enhancing B cell Ia expression and differentiation. *Immunol.*, p145,671.

McCabe Jr., M.J., Dias, J.A. and Lawrence, DA. (1991). Lead influences translational or post-translational regulation of Ia expression and increases invariant chain expression in mouse B cells. *J. Biochem. Toxicol.*, p6.269.

McCabe, Jr., M. J. (1994). Mechanisms and consequence of immunomodulation by lead, in *Immunotoxicology and Immunopharmacology*, 2nd edition (Dean, J.H., Luster, M.I., Munson, A.E and Kimber I., Eds. Raven Press, New York. chap. 8.

MCCABE, M.J., JR (1994). Mechanisms and consequences of immunomodulation by lead, in Dean, J.H., Luster, M.I., Munson, A.E., and Kimber, I. (Eds), *Immunotoxicology and Immunopharmacology*, 2nd Edn, pp. 143–162, New York: Raven Press

Mineral Tolerance of Animals, (2005). 2e édition révisée, National Research Council.

Miller, T.E. et al., (1998). Developmental exposure to lead causes persistent immunotoxicity in Fischer 344 rats. *Toxicol Sci.* 42.129-135.

MONTEIRO HP, BECHARA EJH, ABDALLA DSP. (1991). Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning. *Mol Cell Biochem*, 103: 73-83

MORROW P.E. et coll. (1980), Pulmonary retention of lead : an experimental study in man. *Environmental Research*, 21, pp. 373-384.

NEEDLEMAN HL, BELLINGER D. (1991). The health effects of low level exposure to lead. *Annu Rev Public Health*, 12: p111-140.

(O.M.S). ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. (1978). Toxicologie de plomb chez l'homme.

(O.M.S) ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE .Toxicologie de plomb chez l'homme.1995

OSWEILER G.D., (1996), Toxicology, *The National Veterinary Medical Series for Independent Study*, Williams and Wilkins, p193.

- Pace, B.M. et al., (2005).** Neonatal lead exposure changes quality of sperm and number of macrophages in testes of Balb/c mice, *Toxicology* 210,247,
- Parham, P. (2003).** Le système immunitaire. *Édition de boeck université, Paris* 408p.
- PETER PARHAM. (2000).** Le système Immunitaire, *traduction de l'anglais par Christo Atanossov Révision scientifique de Pierre Masson.*
- Pineda-Zavela, A.P. et al, (1999).** Nitric oxide and superoxide anion production in monocytes from children exposed to arsenic and lead in region Lagunera, *Mexico, Toxicol.*
- Quinn M.J, Sherlock I.e. (1990).**The correspondence between U.K. action levels for lead in blood and in water. *Food. Addit. Contam.* 1 : p381-424.
- Rabhi, H. (1991).** Immunologie générale. *Office de publication université, Alger* 219p.
- Rabhi H. (2001).** Manuel d'immunologie. *Office de la publication universitaire, 176p.*
- Revillard L et Pierre J. (2001).** Immunologie, 4^{ème} édition de boeck université.565p.
- Robert W.Luebke,Robert V.House,Ian Kimber, (2007).** Immunotoxicology and immunopharmacology. *Taylor et Francis Group.* p 215.
- ROMERO D., and al, (2009),** Cadmium and lead induced apoptosis in mallard erythrocytes (*Anas platyrhynchos*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72, 3744.
- SITTIG M. (1981),** Handbook of toxic and hazardous chemicals. *Park Ridge, Noyés Publications*, pp. 405-407.
- SKOCZYNSKA A. (1997).** Lipid peroxidation as a toxic mode of action for lead and cadmium. *Med Pr*, 48: p197-203.
- Snyder, J.E. et al, (2000).** The efficiency of maternal transfer of lead and its influence on plasma IgE and splenic cellularity of mice. *Toxicol Sci*, 57, 87.
- STOKINGER H.E. (1981),** The metals. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology.* John Wiley & sons, 3e éd. New York, IIA, pp. 1687-1728.
- SUGAWARA E. NAKAMURA K. MIKAYE T, FUKUMURA A, SEKI Y. (1991),** Lipid peroxydation and concentration of glutathione in erythrocytes from workers exposed to lead. *Br J Ind Med* 48: p239-242.
- Sun, L. et al, (2003).** Influence of exposure to environmental lead on serum immunoglobulin in preschool children. *Environ. Res.* p92.124,

Tran, L and Lawrence, DA, (1995). Lead inhibits nitric oxide production in vitro by murine splenic macrophages, *Toxicol, Appl, Pharmacol* p132, 156.

Trasande. L. and Thurston, CD., (2005). The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities, *Allergy Clin. Immunol.* p115,689.

VAZIRI ND, DING Y, NI Z. GONICK HC. (1997). Altered nitric oxide and increased oxygen free radical activity in lead induced hypertension: effect of lazaroid therapy. *Kidney Intern* 52: 1042-1046

VENUGOPAL B., LUCKEY T.D. (1974), Toxicology of non-radioactive heavy metals and their salts. In: **COULSTON F., KORTE F. (eds)** Heavy metal toxicity safety and harmonology, vol. 1, Stuttgart, suppl., pp. 4-74.

VYSKOCIL, A., C. VIAU et J. BRODEUR. « Recherche, validation et mesure de certains indicateurs pouvant permettre l'amélioration du projet de règlement pour le retrait préventif des travailleurs exposés au plomb »,.

Walter P, Martinetto G, Tsoucaris R, Breniaux M, Lefebvre A, Richard G, Talabot J, (1999). Dooryhee EMaking make-up in Ancient Egypt. *Nature.* 397 : 483-484.

Waterman. S J., (1994), Lead alters the immunogenic[^] of mo neural proteins: A potential mechanism for the progression of lead-induced neurotoxicity. *Environ. Health Perspect.* 102.1051.

Witmers L, Aufderheide A, Rapp G, Alich A. (2002). Archaeological contributions of skeletal lead analysis. *Acc. Chem. Res.* p35.

YIIN S, LIN TH. (1995), Lead-catalyzed peroxidation of essential unsaturated fatty acid. *Biol Trace Element Res* 50: 167-172.

ZELIKOFF, J.T., PARSONS, E., and SCHLESINGER, R.B. (1993). Inhalation of particulate lead oxide disrupts pulmonary macrophagic-mediated functions important for host defense and tumor tumor surveillance, *in the lung, Environ. Res.*p62, 207.

ZELIKOFF, J.T., PARSONS, E., and SCHLESINGER, R.B. (1993). Environmental Research 62, 207–222.**UJIHARA H, ALBUQUERQUE EX. (1992b),** Developmental change of the inhibition by lead of NMDA-activated currents in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 263:11p. Disponible sur <<http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/plomb/sommaire.htm>> (consulté en janv. 2006)

Résumé

Produced with ScantOPDF

Abstract

Lead toxicity on the immune system is similar to that produced in other tissues in that it does not seem to cause a single disease or condition, but rather the modulation of immune cell function by regulating numerous cellular processes, biochemical and molecular. It is the opinion of researchers that the direct and indirect effects of lead on T cell functions are likely to be most significant for human health.

While the immune system is a potentially important target for lead toxicity has been fueled largely by *in vivo* studies in which lead poisoning lowers host resistance to infectious pathogens, causes hypersensitivity of the immune system and even a self-immunity. In our study, we wanted to demonstrate the effect of this metal on some immunological parameters: white blood cells, neutrophils, basophils, eosinophils, monocytes and lymphocytes.

In assessing the toxicity of lead, male rabbits were exposed to a diet containing PbCl₂ alone or in combination with the amino acid cysteine, for a period of four weeks.

The results showed that lead stimulates all leukocytes, inducing a state of hypersensitivity, plus a decrease in body weight and the occurrence of anemia in the group treated with lead, against the administration by a cysteine decreased this i

We therefore assumed that if this response persists few weeks, the clinical manifestation of hypersensitivity or susceptibility to a deadly series of infectious agents and autoimmunity are cast.

Key words: toxicity, lead, immune system, hypersensitivity, immunotoxicity.

الخلاصة

سمية الرصاص على جهاز المناعة هي مماثلة لتلك التي تنتج في الأنسجة الأخرى حيث أنه لا يبدو أنها تتسبب في مرض واحد أو حالة مرضية ، بل على تعديل وظيفة الخلايا المناعية من خلال تنظيم العديد من العمليات الخلوية ، والكيمياء الحيوية والجزئية. يعتقد الباحثون أن الآثار المباشرة وغير المباشرة للرصاص على وظائف الخلايا اللمفاوية (تي) من المحتمل أن تكون الأكثر أهمية بالنسبة لصحة البشر.

في حين أن جهاز المناعة هو هدف مهم لسمية الرصاص ، بدأت الدراسات الواسعة في ما يخص التسمم بالرصاص الذي يقلل من مقاومة العائلة لمسببات الأمراض المعدية ، واستجاب فرط الحساسية في الجهاز المناعي وحتى المناعة الذاتية في دراستنا أردنا لشرح تأثير هذا المعدن على بعض القياسات المناعية : خلايا الدم البيضاء

لتقييم سمية من الرصاص ، تعرضت ذكور الأرناب مع اتباع نظام غذائي يحتوي على الرصاص بمفرده أو بالاشتراك مع السيستين الأحماض الأمينية ، لمدة أربعة أسابيع.

وأظهرت النتائج أنه يحفز جميع الكريات البيض ، الأمر الذي أدى إلى حالة من فرط الحساسية ، بالإضافة إلى انخفاض في وزن الجسم وحدوث فقر الدم في المجموعة الممرضة بالرصاص ، بالمقابل المجموعة المعالجة بالسيستين انخفض هذا التحفيز المتراد للخلايا المناعية.

افترضنا إذا أنه إذا استمرت هذه الاستجابة عدة أسابيع ، ستظهر علامات سريرية لفرط الحساسية أو

التعرض لسلسلة من العوامل القاتلة للأمراض المعدية والمناعة الذاتية

الكلمات الدالة □

سمية الرصاص ، جهاز المناعة ، فرط الحساسية ، سمية المناعة