

CCMH :	Concentration corpusculaire moyen en hémoglobine
CSH :	Cellules souches hématopoïétiques
DDT :	Dichlorodiphényltrichloroéthane
DL50 :	Dose létale à 50%
EDTA :	Ethyle diamine tétra acétique
FAO:	Food and Agriculture Organisation
GB:	Globule Blanc
GPx :	Glutathion peroxydase
GR:	Globule Rouge
GR :	Glutathion réductase
GRH :	Glutathion réduit
GSSG :	Glutathion oxydé
GST :	Glutathion transférase
HALD :	Hôpital Aristide Le Dantec
Hb :	Hémoglobine
HbA :	Hémoglobine A
HbF:	Hémoglobine fœtal
HCH:	Hexacyclohexane
Ht:	Hématocrite
LB :	Lymphocyte B
LGL :	Large granular lymphocyte
LT :	Lymphocyte T
NFS:	Numération formule sanguine
MGG:	May Grünwald Giemsa
MN:	Micronoyau
NK :	Naturel killer
OMS :	Organisation mondiale de la santé
OP :	Organophosphorés

PB : Polynucléaire basophile
PE : Polynucléaire éosinophile
PLT: Plaquette
PNN: Polynucléaire neutrophile
SCF: Stem cell factor
TCMH : Teneur corpusculaire moyen en hémoglobine
VGM : Volume globulaire moyen

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification OMS des pesticides.....	10
Tableau II: Répartition des leucocytes selon le stade de maturation.....	18
Tableau III : Quantité d'hémoglobine, d'hématocrite et d'hématies selon la tranche d'âge.....	20
Tableau IV : Valeurs normales des leucocytes.....	24
Tableau V : Répartition des employés en fonction du site de recrutement.....	54
Tableau VI : Répartition de la moyenne d'âge selon le statut exposé, non exposé.....	57
Tableau VII : Durée moyenne d'ancienneté entre les deux groupes.....	58
Tableau VIII : Récapitulation des données épidémiologiques entre les sujets non exposés et ceux exposés.....	59
Tableau IX: Résultats de l'hémogramme chez les sujets exposés.....	60
Tableau X : Résultats de l'hémogramme chez les sujets non exposés.....	61
Tableau XI : Comparaison des résultats des hémogrammes des sujets exposés et des sujets non exposés.....	62
Tableau XII: Comparaison des résultats des hémogrammes en fonction de la tranche d'âge.....	63
Tableau XIII: Comparaison des hémogrammes des sujets exposés et des sujets non exposés en fonction de l'ancienneté.....	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Compartiments de l'hématopoïèse.....	17
Figure 2 : Réticulocytes.....	25
Figure 3 : Réalisation d'un frottis sanguin.....	27
Figure 4 : Globules rouges normaux par leur taille, leur colorabilité et leur forme. Plaquettes normales par leur taille et leur contenu.....	28
Figure 5 : Polynucléaire neutrophile.....	29
Figure 6 : Band de cells.....	30
Figure 7 : Polynucléaire éosinophile.....	31
Figure 8 : Polynucléaire basophile.....	32
Figure 9 : Petit lymphocyte.....	33
Figure 10 : Grand lymphocyte à grains.....	33
Figure 11 : Monocyte.....	35
Figure 12 : Monocyte normal avec présence de vacuoles.....	35
Figure 13 : Micronoyaux sur frottis sanguin.....	40
Figure 14 : Mécanisme de formation des micronoyaux.....	42
Figure 15 : Répartition des employés selon l'exposition.....	55
Figure 16 : Répartition du sexe selon le statut exposé, non exposé.....	56
Figure 17 : Répartition des employés selon la tranche d'âge en fonction de l'exposition.....	57
Figure 18 : Répartition des postes occupés selon le statut non exposés, exposés.....	58

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE: GENERALITE SUR LES PESTICIDES ET L'HEMOGRAMME	4
CHAPITRE A : Généralités sur les pesticides	5
I. DEFINITIONS, HISTORIQUE ET CLASSIFICATIONS DES PESTICIDES	5
I.1. DEFINITIONS	5
I.2. HISTORIQUE	6
I.3. CLASSIFICATIONS	7
I.3.1. Selon les cibles des produits employés.....	7
I.3.2. Selon la famille chimique :	8
I.3.3. Selon le mécanisme d'action :.....	9
I.3.4. Selon leur toxicité (classification de l'OMS):	9
I.3.5. Selon la formulation :	10
CHAPITRE B : Généralités sur l'hémogramme	12
I. GENESE DES ELEMENTS FIGURES DU SANG	12
I.1. LE SANG : DEFINITION	12
I.2. LES ORGANES HEMATOPOIETIQUES	13
I.3. LES CELLULES MYELOIDES ET LES CELLULES LYMPHOIDES [10]	15
I.4. LES ETAPES ET COMPARTIMENTS DE L'HEMATOPOIESE ...	16
II. ASPECTS DE L'HEMOGRAMME NORMAL	19
II.1. ASPECTS QUANTITATIFS	19
II.1.1. ETUDE QUANTITATIVE DES HEMATIES ET DE LEUR CONTENU	20
II.1.2. ETUDE QUANTITATIVE DES LEUCOCYTES	24
II.1.3. NUMERATION DES RETICULOCYTES.....	25
II.1.4. ETUDE QUANTITATIVE DES PLAQUETTES.....	26
II.2. MORPHOLOGIE ET FONCTIONS DES CELLULES SANGUINES (ASPECTS QUALITATIFS)	26
II.2.1. MORPHOLOGIE ET FONCTIONS DES HEMATIES.....	28

II.2.2. MORPHOLOGIE ET FONCTIONS DES LEUCOCYTES :.....	29
CHAPITRE C : Les anomalies de l'hémogramme liées à l'effet des pesticides sur l'hématopoïèse et les cellules sanguines (hémopathies professionnelles)	37
I. ATTEINTES CENTRALES	38
I.1. Trouble quantitatif	38
II. ATTEINTES PERIPHERIQUES	43
II.1. ATTEINTES DES CELLULES SANGUINES	43
II.1.1. LIGNEE BLANCHE	43
II.1.2. LIGNEE ROUGE	44
II.1.2.1. Hémyolyse par action antienzyme.....	44
II.1.2.2. Hémyolyse par action directe	45
II.1.2.3. Hémyolyse par action indirecte	46
II.1.3. LIGNEE PLAQUETTAIRE	46
I. ATTEINTES FONCTIONNELLES DE L'HEMOGLOBINE	47
I.1. Méthémoglobine	47
I.2. Inhibition de la synthèse de l'hème	47
DEUXIEME PARTIE: TRAVAIL EXPERIMENTAL	48
I. METHODOLOGIE	49
I.1. Objectifs de notre étude	49
I.1.1. L'objectif général.....	49
I.1.2. Les objectifs spécifiques	49
I.2. Matériels et méthodes	49
I.2.1. Type d'étude	49
I.2.2. Cadre d'étude.....	49
I.2.3. Population d'étude	51
I.2.3.1. Critères d'inclusion.....	51
I.2.3.2. Critères d'exclusion	51
I.2.4. Echantillonnage	51
I.2.5. Méthodes	51

I.2.5.1. Variables étudiées.....	51
I.2.5.1.1. Variables épidémiologiques.....	51
I.2.5.1.2. Variables biologiques.....	52
I.2.5.2. Procédure de collecte des données.....	52
I.2.5.3. Etapes pré-analytiques.....	52
I.2.5.3.1. Les prélèvements.....	52
I.2.5.3.2. Transport des échantillons.....	52
I.2.6. Matériels et réactifs.....	53
I.2.6.1. Matériels de prélèvement.....	53
I.2.6.2. Matériels et réactifs de laboratoire.....	53
II. RESULTATS.....	54
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	54
1. Sexe.....	56
2. Age.....	57
3. Poste occupé.....	58
4. Ancienneté.....	58
B. DONNEES BIOLOGIQUES.....	60
1. Analyse uni variée des résultats de l'hémogramme.....	60
2. Analyse multi variée et comparative des résultats de l'hémogramme entre les deux groupes.....	62
DISCUSSIONS.....	66
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	75
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	79

INTRODUCTION

Les pesticides occupent une position particulière parmi les nombreux produits chimiques auxquels l'homme peut être exposé, en ce sens qu'ils sont délibérément diffusés dans l'environnement dans le but de tuer ou d'endommager certaines formes de vie. Idéalement, l'action nuisible des pesticides devrait être hautement spécifique pour les organismes ciblés, indésirables et inoffensive pour les organismes non ciblés. Cependant, la plupart des produits chimiques en usage en tant que pesticides ne sont pas totalement sélective [32].

L'exposition aux pesticides concerne principalement les travailleurs impliqués dans leur fabrication industrielle, la formulation et l'application dans l'agriculture ou la santé publique.

Les effets des pesticides sur la santé humaine est loin de faire l'objet d'un consensus au sein de la communauté scientifique. La recherche scientifique est importante et des milliers d'études visent à établir un lien, ou une absence de lien, entre l'exposition à ces substances et le déclenchement de certaines maladies dont le cancer [1].

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), un million à deux millions d'accidents liés à une intoxication aiguë par les pesticides (insecticides) sont rapportés, chaque année, dont 200000 décès, la plupart survenant dans les pays en voie de développement [55, 14] ou l'utilisation de ces pesticides est le moins contrôlée.

Le Sénégal n'échappe pas malheureusement à la règle avec de nombreux cas rapportés durant cette dernière décennie [16].

De récentes études expérimentales utilisant des modèles d'animaux, sur la toxicité hématologique des pesticides montrent que ces produits chimiques ont des effets notoires sur le système hématopoïétique des rats [17], les cellules sanguines, l'hémoglobine, l'hématocrite et les constantes érythrocytaires [2, 20,

26, 40, 43, 52]. Des études menées chez l'homme vont dans le sens de l'association entre pesticides et lymphomes malins non hodgkiniens de même que les leucémies et myélomes multiples ainsi que des perturbations sur les paramètres de l'hémogramme (anémie, hyperleucocytose, thrombopénie, neutropénie etc.) chez les agriculteurs et autres catégories professionnellement exposés à ces substances [5, 22].

C'est dans le cadre de l'évaluation de l'hématotoxicité des pesticides chez l'espèce humaine que s'inscrit notre étude qui consiste à rechercher les anomalies de l'hémogramme dues aux pesticides chez des sujets exposés à ces substances dans une entreprise de formulation et une zone d'application de ces produits à Dakar.

Ce travail comporte deux volets :

Dans la première partie, nous procéderons à un rappel bibliographique sur les pesticides, l'hémogramme et les diverses anomalies induites par les pesticides sur l'hématopoïèse et les cellules sanguines.

Dans la deuxième partie, nous ferons une analyse comparative des résultats de l'hémogramme des sujets exposés aux pesticides par rapport à ceux d'un groupe non exposé de la population d'étude.

PREMIERE PARTIE:
GENERALITES SUR LES PESTICIDES
ET L'HEMOGRAMME

CHAPITRE A : Généralités sur les pesticides

I. DEFINITIONS, HISTORIQUE ET CLASSIFICATIONS DES PESTICIDES

I.1. DEFINITIONS

Le terme « pesticide » est une appellation générique qui englobe toute substance chimique ou biologique destinée à détruire des éléments vivants considérés comme nuisibles (microbes, animaux ou végétaux) ou bien destinée à s'opposer à leur développement incluant les espèces non désirées de plantes ou d'animaux responsables de dommages durant ou interférant avec la production [3].

Selon le code de conduite de la FAO sur la distribution et l'utilisation des pesticides, «un pesticide est une substance ou association de substances qui est destinée à repousser, détruire ou combattre les ravageurs, y compris les vecteurs de maladies humaines et animales, et les espèces indésirables de plantes ou d'animaux» [42]

Selon l'OMS : les pesticides sont des produits destinés à assurer la destruction ou à prévenir l'action des animaux, végétaux, microorganismes ou virus nuisibles. Ils sont largement utilisés dans le monde non seulement en agriculture et pour divers usages domestiques mais aussi dans le domaine de la santé publique pour lutter contre les vecteurs de maladies infectieuses (par exemple l'éradication de la malaria.) [27].

Un pesticide comprend une ou des matières actives et des matières additives. Les matières actives sont responsables de l'effet et de la toxicité intrinsèque d'un pesticide (par exemple : endosulfan, fénitrothion, atrazine, malathion, paraquat, deltaméthrine, DDT, dieldrine, glyphosate, lindane, etc.) et les matières additives (adjuvants, solvants ou excipients) permettent l'utilisation de la formulation et assurent la stabilité des matières actives durant le stockage et ou l'utilisation [42].

I.2. HISTORIQUE

La lutte chimique existe depuis des millénaires : l'usage du soufre remonte à la Grèce antique (1000 ans avant J-C) et l'arsénique est recommandé par Pline, naturaliste, en tant que insecticide. Des plantes connues pour leurs propriétés toxiques ont été utilisées comme pesticides (par exemple les aconits, au moyen âge, contre les rongeurs). Des traités sur ces plantes ont été rédigés (exemple : traité des poissons de Maïmonide en 1135). Les produits arsenicaux ou à base de plomb (arséniate de plomb) étaient utilisés au XVIe siècle en Chine et en Europe [21].

Les propriétés insecticides du tabac étaient connues dès 1660. En Inde, les jardiniers utilisaient les racines de Derris et Lonchocarpus (rotenone) comme insecticide. Leur usage s'est répandu en Europe en 1900.

La chimie minérale s'est développée au XIXe siècle, fournissant de nombreux pesticides minéraux à base de sel cuivre. Les fongicides à base de sulfate de cuivre se répandent en particulier, la fameuse bouillie bordelaise (mélange de sulfate de cuivre et de chaux) pour lutter contre les invasions fongiques de la vigne et de la pomme de terre, non sans séquelles de pollutions sur le sol (cuivre non dégradable). Des sels mercuriels sont employés au début du XXe siècle pour le traitement des semences [21].

L'ère des pesticides de synthèse débute dans les années 1930, profitant du développement de la chimie organique de synthèse et de la recherche sur les armes chimiques durant la première guerre mondiale.

En 1874, Zeidler synthétise le DDT, dont Muller en 1939 établit les propriétés insecticides. Le DDT a dominé le marché des insecticides jusqu'au début des années 1970.

En 1940, l'herbicide 2,4-D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique), copié sur une hormone de croissance des plantes et encore fortement employé de nos jours, est synthétisé.

La seconde guerre mondiale a généré, à travers les recherches engagées pour la mise au point de gaz de combat, la famille des organophosphorés qui, depuis 1945, a vu un développement considérable encore de mise aujourd'hui pour certains de ces produits, tel que le malathion.

En 1950-1955 se développent, aux Etats-Unis, les herbicides de la famille des urées substituées (linuron, diuron), suivis peu après par les herbicides du groupe ammonium quaternaire et triazines.

Les fongicides du type benzimidazole et pyrimidine datent de 1966, suivis par les fongicides imidazoliques et triazoliques dits fongicides IBS (inhibiteurs de la synthèse des stérols) qui représentent actuellement le plus gros marché des fongicides.

Dans les années 1970-80 apparaît une nouvelle classe d'insecticides, les pyréthrinaïdes qui dominent pour leur part le marché des insecticides [51].

I.3. CLASSIFICATIONS

Les pesticides peuvent être classés en fonction de leur activité biologique (cibles), en fonction de la famille chimique à laquelle la matière active appartient ou de leur mécanisme d'action en plus de la classification de l'OMS d'après leur danger.

I.3.1. Selon les cibles des produits employés

On peut citer :

- les insecticides (contre les insectes)
- les fongicides (contre les champignons)

- les bactéricides (contre les bactéries)
- les raticides (contre les rats et souris)
- les herbicides (contre les mauvaises herbes)
- les avicides (contre les oiseaux granivores)
- les nématicides (contre les nématodes)
- les molluscides (contre les mollusques), etc.

I.3.2. Selon la famille chimique :

On distingue principalement [42]

- **les organochlorés** : groupe chimique qui rassemble des insecticides : le DDT et ses dérivés, le lindane, interdits du fait de leur persistance et des risques d'accumulation dans les sols, les tissus végétaux et les graisses animales.
- **Les organophosphorés** : sont des composés de synthèse qui se dégradent assez rapidement dans l'environnement et qui ont des effets neurotoxiques sur les vertébrés.
- **Les carbamates** : Groupe chimiques très toxiques ; ils sont utilisés comme insecticides et fongicides.
- **Les pyréthriinoïdes** : Produits de synthèse à partir du pyrèthre présentant, en général, une toxicité moindre que les organophosphorés et carbamates ; une faible persistance et s'emploient à de faibles doses (quelques grammes de substances actives à l'hectare).
- **Triazines** : Ce sont des substances solides, solubles dans les solvants organiques, peu solubles dans l'eau [31].

- **Ammoniums quaternaires** : Ils sont souvent utilisés pour leurs propriétés antifongiques et bactéricides comme conservateurs et fongicides de l'agriculture. Ils sont également utilisés comme herbicides depuis les années 1950. C'est l'exemple du paraquat, du diquat, du difenzoquat etc. [31].

I.3.3. Selon le mécanisme d'action :

Cette classification est moins utilisée et présente peu d'intérêt car des pesticides de groupes chimiques différents peuvent avoir des mécanismes d'action identiques : c'est le cas des organophosphorés et des carbamates.

I.3.4. Selon leur toxicité (classification de l'OMS):

L'organisation mondiale de la santé a établie une classification des pesticides d'après leur danger. Le danger est déterminé par la DL50 qui est la quantité de substance nécessaire pour tuer 50% d'une population de rats en test de laboratoire et exprimée en mg de substance par kg de poids vif de l'animal.

Selon la Société Française de Santé Publique [42] «Un danger est la capacité de produire un effet sanitaire indésirable. Il peut s'agir du changement de l'aspect ou de la morphologie d'un organe, d'une malformation fœtale, d'une maladie transitoire ou définitive, d'une invalidité ou d'une incapacité, d'un décès».

Tableaux I : Classification OMS des pesticides [42]

CLASSE		DL ₅₀ pour le rat (en mg/kg de poids vif)			
		Voie orale		Voie cutanée	
		Solides	Liquides	Solides	Liquides
I a	Extrêmement dangereux	5 ou en Dessous	20 ou en dessous	10 ou en dessous	40 ou en dessous
Ib	Hautement Dangereux	5 - 50	20 - 200	10 - 100	40 - 400
II	Modérément Dangereux	50 - 500	200 - 2000	100 - 1000	400 - 4000
III	Peu Dangereux	> 500	> 2000	> 1000	>4000

L'OMS et la FAO recommandent de ne pas utiliser les pesticides de classe Ia et Ib dans les pays en développement.

I.3.5. Selon la formulation : [31]

Très peu de matières actives peuvent convenir à une application directe dans la lutte contre les prédateurs parasites ou mauvaises herbes.

La formulation insecticide-fongicide ou autre est composée, en dehors de la matière active, d'autres substances inertes ayant pour but d'augmenter l'efficacité de la composition et d'en faciliter l'utilisation (épandage, jaugeage,

poudrage, pulvérisation etc.). Ces substances inertes sont ajoutées pour diluer, émulsifier, accroître le caractère adhésif de la matière active au site visé ou améliorer sa dispersion sur la superficie visée.

La classification selon la formulation utilise la forme de présentation des pesticides, c'est-à-dire la forme sous laquelle le pesticide est commercialisé. Il s'agit des :

- ✓ Concentrés émulsifiables (EC) ;
- ✓ Poudres mouillables (WP) ;
- ✓ Poudres pour poudrages ou poudres sèches (DP) ;
- ✓ Granulés (GR) ;
- ✓ Ultra bas volume (ULV), etc.

Les pesticides se présentent sous forme de poudre, d'émulsion, de solution dans différents solvants (kérosène, xylène, fraction de pétrole, éthers de glycols) dont l'action toxique doit aussi être prise en considération [50].

CHAPITRE B : Généralités sur l'hémogramme

I. GENESE DES ELEMENTS FIGURES DU SANG

I.1. LE SANG : DEFINITION

Le sang est un tissu fluide circulant dans les vaisseaux. Bien qu'à l'œil nu le sang fraîchement prélevé paraisse totalement liquide il est en effet composé de cellules flottant dans une substance liquide jaune embuée : le plasma.

Les tissus de l'organisme et les cellules qui le composent ont besoin pour vivre et être fonctionnelles de recevoir de l'oxygène, des éléments nutritifs et des messagers (immunologique et chimique). Comme les hormones, le sang assure un rôle de transport de même qu'il recueille et conduit aux organes éliminateurs (peau, rein, poumon etc.) les produits dégradés de l'activité cellulaire.

Cinq litres de sang environ circulent dans le système vasculaire de façon continue et est régulé par le système cardiovasculaire. Il participe au maintien de l'intégrité des vaisseaux par certains de ses constituants qui interviennent dans l'hémostase.

✓ Le plasma

Il correspond à la portion du sang ne contenant pas les cellules sanguines. Il peut être obtenu, après recueil du sang dans un tube anti coagulé, par sédimentation ou plus rapidement par centrifugation.

Le plasma est en très grande partie constitué d'eau (92%), il contient des électrolytes et des sels minéraux (Na, K, Ca...), des produits du métabolisme cellulaire (urée, bilirubine, CO₂...), des enzymes, des hormones, des nutriments (glucides, lipides, protides...). Le taux normal de protides sanguin est de 70g/L. la répartition des différentes protéines peut être explorée par électrophorèse.

✓ **Le sérum**

Lors de la coagulation, le sang se sépare en un caillot sanguin d'une part et le sérum d'autre part. Ce sérum est la partie du plasma qui reste liquide après coagulation donc qui ne contient pas de fibrinogène.

I.2. LES ORGANES HEMATOPOIETIQUES [10]

Les organes hématopoïétiques sont des organes capables d'hématopoïèse et sont chez l'adulte la moelle osseuse et le tissu lymphoïde (thymus, ganglions, rate et autres formations lymphoïdes). Tous ces organes participent à l'élaboration des cellules sanguines.

✓ **La moelle osseuse :**

Au cours des premiers stades de la vie fœtale, les cellules sanguines sont produites dans le mésoderme du sac vitellin. Entre le 2^e et le 7^e mois, le foie et la rate prennent la relève. Ce n'est que dans les deux derniers mois du développement fœtal que la moelle devient le site prédominant de la formation du sang. Au cours de l'enfance, la moelle des os périphériques est progressivement remplacée par du tissu adipeux, de tel sorte que chez l'adulte, plus de 70% de la moelle osseuse hématopoïétique se trouve dans les os du bassin, les vertèbres et le sternum. C'est ce phénomène qui explique que ces sites soient utilisés pour les prélèvements de moelle osseuse.

Les cellules précurseur sanguines se trouvent à proximité des cellules stromales. Lorsque les cellules sanguines arrivent à maturité les récepteurs sont soumis à un rétrocontrôle négatif, les cellules sanguines deviennent alors moins adhérentes et commencent à se déplacer à travers la paroi du sinus pour entrer dans la circulation.

✓ **Le thymus :**

C'est un organe lympho-épithélial situé à la partie supérieure du médiastin (base du cou). C'est une masse blanchâtre, volumineuse surtout chez l'enfant, puis évolue progressivement après la puberté.

Le thymus est l'organe lymphoïde central responsable de la maturation des LT donc de l'immunité à médiation cellulaire. Ceci en grande partie, grâce aux hormones thymiques secrétées par les cellules épithéliales.

✓ **Les ganglions lymphatiques :**

Ce sont des formations arrondies ou réniformes situées sur tout le trajet des vaisseaux lymphatiques périphériques avec une partie convexe recevant les vaisseaux lymphatiques périphériques afférents et un hile où émerge le canal lymphatique efférent. C'est aussi par le hile que les vaisseaux sanguins entrent et sortent de l'organe.

Leur rôle le plus important est le stockage des cellules lymphoïdes T ou B provenant des organes lymphoïdes primaires, la production de LT sensibilisés, d'anticorps et la filtration-épuration de la lymphe.

✓ **la rate :**

La rate est située dans la partie supérieure gauche de l'abdomen derrière l'estomac. C'est un filtre volumineux interposé sur les trajets des vaisseaux sanguins. Elle a rôle immunologique par production de LT sensibilisés et d'anticorps. C'est aussi un excellent épurateur du sang étant le cimetière des hématies.

I.3. LES CELLULES MYELOIDES ET LES CELLULES LYMPHOIDES [10]

Bien qu'elles soient étroitement liées dans la moelle osseuse les cellules myéloïdes et les cellules lymphoïdes appartiennent à des tissus physiologiquement distincts. Les tissus myéloïdes donnent naissance à des cellules aux fonctions variées telles que les globules rouges qui transportent l'oxygène au niveau des tissus, les polynucléaires neutrophiles qui jouent un rôle dans la défense antibactérienne et dans la réaction immunitaire, les polynucléaires basophiles et éosinophiles aux fonctions moins définies jouent un rôle dans les réactions d'hypersensibilité et les plaquettes interviennent essentiellement dans l'hémostase primaire et la coagulation.

Les cellules myéloïdes sont produites chez l'embryon par le foie, la rate, et la moelle. Après la naissance, seule la moelle osseuse est normalement myélopoïtique. Cette moelle osseuse active est le siège d'un processus de multiplication et de maturation cellulaire assurant la production permanente d'éléments mûrs circulants.

Le tissu lymphoïde est constitué morphologiquement de lymphocytes et de plasmocytes qui sont le support de réaction immuno-spécifiques. Le tissu lymphoïde est présent dans la moelle osseuse mais également dans les ganglions lymphatiques, la rate, les plaques de Peyer et le thymus. Il n'est donc pas surprenant que le volume de ces organes soit modifié en cas de maladie du tissu lymphatique.

I.4. LES ETAPES ET COMPARTIMENTS DE L'HEMATOPOIESE [10]

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines.

C'est un processus physiologique permettant le renouvellement des hématocytes qui permet l'équilibre entre l'auto-renouvellement des cellules et leur différenciation.

Les cellules souches embryonnaires hématopoïétiques ou Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) sont à l'origine de toutes les cellules sanguines en passant par les progéniteurs (Fig.1).

Les progéniteurs seront capables de donner après différenciations tous les types de cellules sanguines hématies, leucocytes et plaquettes. L'hématopoïèse se déroule chez l'homme après la naissance dans les os et en particulier chez l'adulte uniquement dans l'os sternal, l'os iliaque et la tête du fémur. Ce sont donc des lieux de ponction en cas de suspicion de problème hématopoïétique. La formation des CSH se déroule en plusieurs étapes et plusieurs lieux [34].

La maturation terminale aboutit aux cellules matures fonctionnelles qui passent dans le sang. L'hématopoïèse comporte 4 compartiments (Fig.1) :

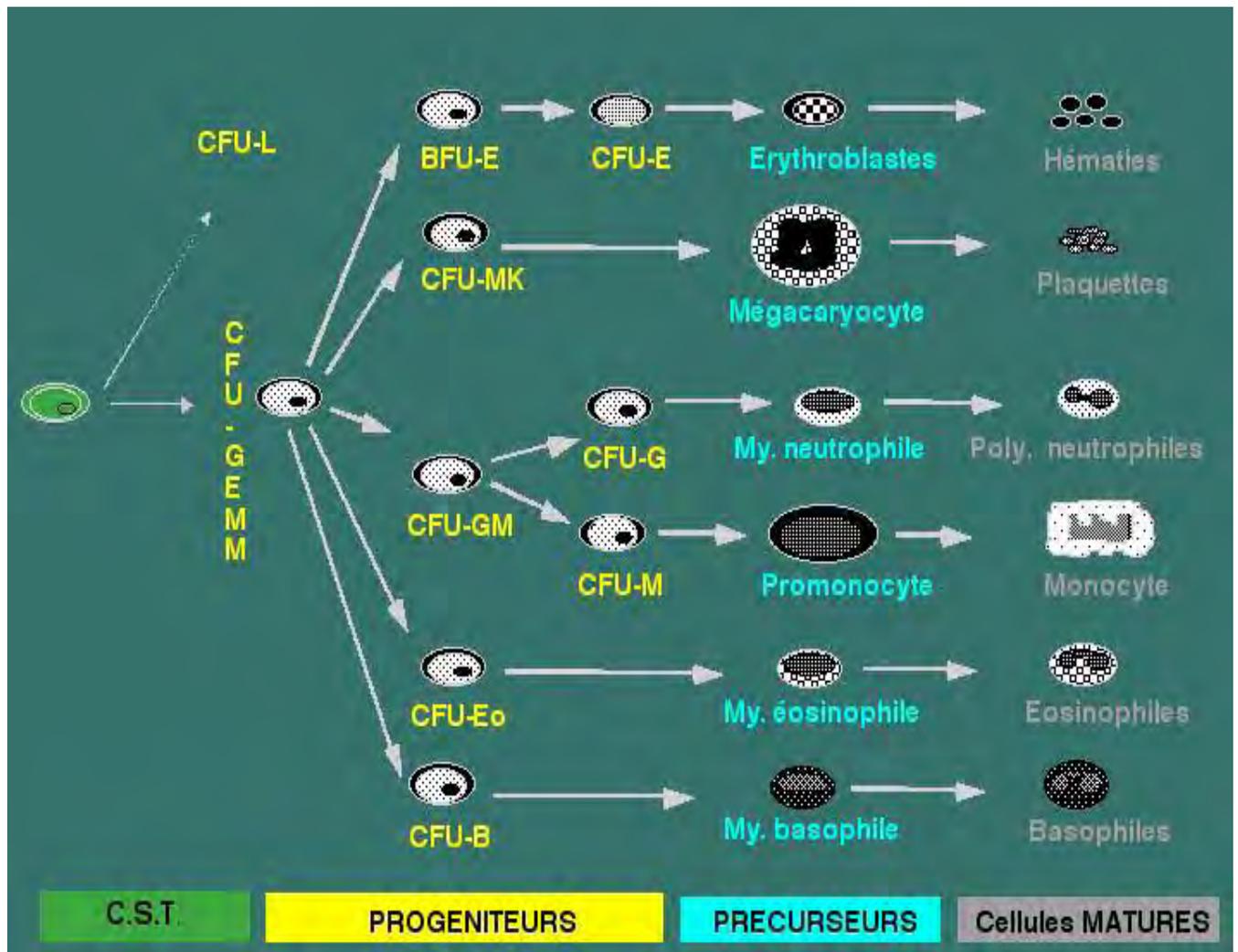


Figure 1 : Les compartiments de l'hématopoïèse

- CFU-GM : Granulo-macrophagique** → **P. neutrophiles et monocytes**
- CFU-G : Granuleuse** → **Poly. Neutrophiles**
- CFU-M : macrophagique** → **Monocytes**
- CFU-MK : Mégacaryocytaire** → **Plaquettes**
- CFU-Eo : Eosinophiles** → **Poly. Eosinophiles**
- CFU-B: Basophile** → **Poly. Basophiles**
- BFU-E: (Burst Forming Unit)**
- Erythroïde :** → **Hématies**

L'hématopoïèse comprend surtout : l'érythropoïèse, la granulopoïèse, la monocytopoïèse et la thrombopoïèse.

✓ Erythropoïèse

C'est l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à la formation des globules rouges. C'est un phénomène permanent puisque chaque jour $1/120^{\circ}$ des globules rouges arrivent au terme de leur vie normale et est détruit. L'érythropoïèse compense cette destruction en mettant en circulation chaque jour chez un adulte l'équivalent du nombre de globule rouge contenu dans 25 à 50 cm³ de sang. C'est un phénomène adaptatif qui peut en cas de besoin être accru [12].

✓ Granulopoïèse

La moelle osseuse fabrique 20 à 30.10⁹ polynucléaires par jour en moyenne. La lignée des précurseurs du polynucléaire comprend successivement :

L'hémoblaste, myéloblaste, promyélocyte, myélocyte et métamyélocyte qui est un stade terminal de maturation du myélocyte, inapte à la mitose et précédant le polynucléaire. Ce processus dure environ 10 jours. Seul le polynucléaire passe dans le sang à l'état normal, les autres éléments restent dans la moelle osseuse.

Dans la moelle normale, les éléments sont d'autant plus nombreux qu'ils sont plus mûrs ; schématiquement on peut dire que leur pourcentage au myélogramme est de l'ordre : (voir tableau II) ci dessous.

Tableau II : Répartition des granulocytes selon le stade de maturation

HEMOBLASTE	1-2%
MYELOBLASTE	2-3%
PROMYLOCYTE	4-8%
MYELOCYTE	10-15%
METAMYELOCYTE	15-20%
POLYNUCLEAIRE	20-30%

✓ **Thrombopoïèse :**

Les plaquettes proviennent de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes localisés dans la moelle osseuse provenant eux même de la différenciation d'une cellule selon le mode de division et de maturation.

II. ASPECTS DE L'HEMOGRAMME NORMAL [10].

L'hémogramme est aussi appelé numération-formule sanguine. Le premier terme est le plus approprié à l'analyse réalisée, car les deux versants quantitatifs et qualitatifs de l'étude sont inclus dans la terminologie « hémogramme ». En effet, l'hémogramme a pour but de quantifier (numération) et de qualifier (frottis sanguin érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire).

Il est réalisé sur un prélèvement de sang anti coagulé ; veineux pour l'adulte ou capillaire pour le petit enfant. Il comporte deux types d'analyses :

L'analyse quantitative des éléments figurés (hématies, leucocytes, plaquettes).

L'examen morphologique.

II.1. ASPECTS QUANTITATIFS

Elle permet la mesure en valeur absolue des cellules contenues par unité de volume dans le sang. La technique manuelle historique, maintenant abandonnée consistait à utiliser une «cellule de malassez». Cette technique manuelle a pour inconvénient d'être à la fois longue et imprécise (10 à 20% d'erreur).

Elle a été remplacée par les compteurs électroniques ou automates. Ces automates permettent des mesures plus rapides avec une marge d'erreur beaucoup plus faible. Cette marge d'erreur reste cependant de 2 à 6% pour les hématies et les leucocytes et +/-15% pour les plaquettes.

Ces compteurs permettent à partir d'un petit échantillon de sang prélevé sur tube anti coagulé de compter simultanément les hématies, les leucocytes et les plaquettes, et sont de plus en plus souvent associés à l'analyseur qui fournit la formule sanguine.

II.1.1. ETUDE QUANTITATIVE DES HEMATIES ET DE LEUR CONTENU

La quantité de globule rouge présent dans le sang peut être appréciée par trois mesures: le nombre de globules rouges, le taux d'hématocrite et celle d'hémoglobine. Si en pathologie ces trois mesures évoluent toujours parallèlement, l'étude de l'une d'elle serait insuffisante. Comme on peut observer des modifications dissociées de ces variables, leurs mesures conjointes est indispensable. Les compteurs électroniques modernes assurent simultanément ces trois mesures. Leurs mesures normales (tableau III) varient en fonction de l'âge et du sexe.

Tableau III : Quantités d'Hb, d'hématocrite et d'hématie selon la tranche d'âge.

	Nouveau-né	Enfant (1 à 8ans)	Femme	Homme
Hématies/mm³	5 à 6.10⁶	3,6 à 5.10⁶	4 à 5,4.10⁶	4,5 à 6,2.10⁶
Hématocrite	44 à 62 %	36 à 44 %	35 à 47 %	40 à 54 %
Hémoglobine /100ml	14 à 20g	12 à 16g	12 à 16g	13 à 18 g

✓ **L'hémoglobine** (*tableau III.*)

C'est l'une des protéines les mieux connues. Elle est stable et constitue 33% du poids de l'hématie. Sa synthèse débute au niveau des mitochondries des érythroblastes médullaires jusqu'aux réticulocytes.

L'hémoglobine a pour rôle de transporter l'oxygène aux tissus en échange du dioxyde de carbone provenant des déchets de la respiration cellulaire, elle tamponne aussi les protons H⁺ libérés par les tissus.

L'hémoglobine est formée de deux parties : une partie protéique : la globine qui est constituée de quatre chaînes polypeptidiques appariées deux à deux ; deux chaînes *alpha* (141 acides aminés) et deux chaînes *bêta* (146 acides aminés) et un groupement non protéique : hème qui est une porphyrine contenant un atome de fer.

Chez l'embryon, il existe une hémoglobine dite GOWERS qui disparaît généralement au 3^e mois de la vie fœtale. Chez le nouveau né, l'hémoglobine fœtale (HbF) représente 75% des hémoglobines et disparaît normalement au cours de la première année.

Chez l'adulte, l'hémoglobine A (HbA) représente 97% et HbA2 à 3%.

La chaîne α présente en double exemplaire dans toutes les hémoglobines normales est associée à une autre paire de chaînes qui est spécifique de chaque hémoglobine. On a ainsi :

HbA : α_2, β_2

HbA2 : α_2, δ_2

HbF: α_2, δ_2

Hb embryonnaire : α_2, ϵ_2

✓ **Hématocrite** (*tableau III*)

Il s'agit de la répartition (exprimée en pourcentage) des hématies par rapport au plasma. La quantité de globules blancs et de plaquettes ne rentrent pas en ligne de compte car en quantité très petites.

Dans le compteur automatique, l'hématocrite est calculé en revanche à partir du VGM. Cependant le volume plasmatique total (VPT) doit être normal. Pour éviter les erreurs d'interprétation dues à une hémococoncentration (VPT diminué) ou une hémodilution (VPT augmenté).

✓ Volume et contenu des globules rouges

Le contenu du globule rouge dépend de la quantité d'hémoglobine synthétisée au cours de l'érythropoïèse et du volume de l'hématie. On les apprécie essentiellement par le calcul des constantes dites de Wintrobe. Volume Globulaire Moyen (VGM), Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH), et Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH).

✓ VGM

Il s'obtient en faisant le rapport entre le volume globulaire compris dans 1mm^3 de sang (fourni par l'hématocrite) par le nombre globule rouge contenu dans le même volume (fourni par la numération).

$$VGM = \frac{\textit{Hématocrite}}{\textit{Nombre Hématies}}$$

La normale se situe entre 80 et $90\mu^3$ ce qui correspond à une normocytose. En dessous de $80\mu^3$, on parle de microcytose et au dessus de $90\mu^3$, de macrocytose. En pratique cependant tenant compte des incertitudes sur les mesures une marge d'erreur de ± 3 est à prendre en compte. Chez les petits enfants on a une microcytose qui semble être physiologique.

✓ **CCMH :**

C'est le rapport du taux d'hémoglobine par celui de l'hématocrite. On rapporte ainsi la quantité d'hémoglobine à l'unité de volume des globules rouges.

$$CCMH = \frac{\textit{Taux Hémoglobine}}{\textit{Hématocrite}}$$

Le résultat normal est compris entre 0,32 et 0,36 exprimé en pourcentage. La CCMH peut être abaissée en dessous de 0,32 quand le contenu en hémoglobine des globules rouges par unité de volume est insuffisant il y'a hypochromie. Lorsque la CCMH est comprise entre 32 et 36% il y a normochromie. En revanche, il y jamais d'élévation de CCMH (sauf erreur technique ou microsphérocytose), il n'existe pas d'hyperchromie.

✓ **TCMH :**

Elle a moins d'intérêt physiologique que les deux précédentes. Elle s'obtient en divisant le taux d'hémoglobine par le nombre de globules rouges et indique le poids moyens d'hémoglobine par globule, soit à l'état normal 29 ± 2 . Elle dépend à la fois du contenu en hémoglobine par unité de volume et du globulaire.

$$TGMH = \frac{\textit{Taux Hémoglobine}}{\textit{Nombre Hématies}}$$

II.1.2. ETUDE QUANTITATIVE DES LEUCOCYTES

Les globules blancs, ou leucocytes sont de deux types: les granulaires au noyau multilobé et les non granulaires au noyau rond.

Les leucocytes granulaires, ou polynucléaires, comprennent les neutrophiles, qui ingèrent et détruisent les bactéries ; les éosinophiles, qui se multiplient et deviennent actifs en présence de certains allergènes ou d'agents infectieux ; et les basophiles qui libèrent de l'histamine au cours des réactions inflammatoires.

Les leucocytes non granulaires sont les lymphocytes et les monocytes, moins nombreux mais acteurs irremplaçables du système immunitaire. Les lymphocytes jouent un rôle important dans la production d'anticorps et dans l'immunité cellulaire. Les monocytes absorbent des substances étrangères non bactériennes, généralement lors d'infections chroniques.

L'étude des leucocytes est généralement assurée sur le même prélèvement que les globules rouges et par le même appareil. Les valeurs normales sont de 4000 à 10.000/mm³ chez l'adulte.

Les données du tableau IV sont les moyennes établies chez l'adulte.

Tableau IV : Valeurs normales des leucocytes.

TYPES DE LEUCOCYTES	NOMBRE ABSOLU/mm³
Polynucléaire neutrophile	1700 à 7000
Polynucléaire éosinophile	0000 à 0050
Polynucléaire basophile	0000 à 0010
Lymphocyte	1500 à 4000
Monocyte	0100 à 1000

II.1.3. NUMERATION DES RETICULOCYTES.

Il s'agit de « jeunes globules rouges » dont la quantification est nécessaire à la compréhension du mécanisme d'une anémie et permettra d'en apprécier le caractère régénératif ou non. Le réticulocyte est issu d'un érythroblaste acidophile qui vient d'expulser son noyau. Il reste 1 à 2 jours dans la moelle, puis circule 1 à 2 jours dans le sang avant de devenir un globule rouge mûr. Il se distingue de celui-ci par la persistance de diverses organelles, en particulier de l'ARN ribosomique qui n'est pas visible au MGG. Certains colorants, tels le bleu de crésyl brillant ou le bleu de méthylène nouveau, en se fixant sur l'ARN, forment un précipité d'aspect réticulé, visible au microscope (Fig. 2) [15].

10 à 15% des réticulocytes en formation meurent dans la moelle sans donner naissance à des réticulocytes mûrs.

Cette « érythropoïèse inefficace » augmente par exemple, en cas de thalassémie majeur, myélofibrose et d'anémie.

Ces réticulocytes représentent donc environ 1% des hématies. Pour les mesurer, on les met en évidence sur frottis à l'aide de certains colorants comme le bleu de crésyl brillant.

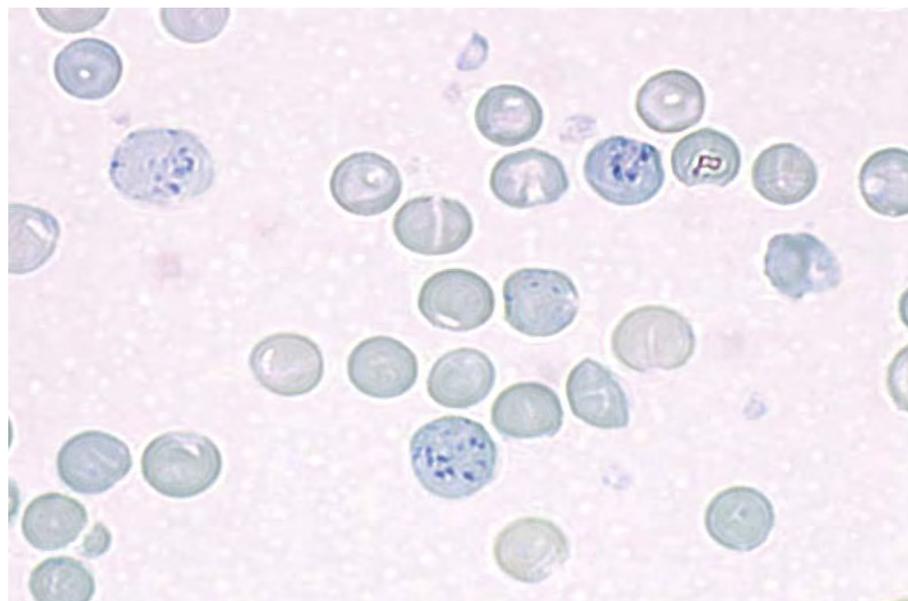


Figure 2: Réticulocytes. La coloration au bleu de crésyl met en évidence l'acide ribonucléique (ARN) contenu dans les réticulocytes.

II.1.4. ETUDE QUANTITATIVE DES PLAQUETTES

Les plaquettes sont formées par la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes et gagnent le sang périphérique. La thrombopoïétine est une hormone produite principalement dans le foie et qui stimule la production des plaquettes. La thrombopoïétine et l'érythropoïétine agissent toutes deux dans une certaine mesure sur des précurseurs des lignées mixtes. L'étude quantitative des plaquettes peut être effectuée soit par technique manuelle soit à l'aide de compteurs électroniques. L'intervalle de variable normal est de 150000 à 500000/mm³.

II.2. MORPHOLOGIE ET FONCTIONS DES CELLULES SANGUINES (ASPECTS QUALITATIFS)

Les différentes populations de cellules sanguines, globules rouges, plaquettes, polynucléaires, monocytes et lymphocytes ont été individualisées sur la base de critères morphologiques et fonctionnels [15].

L'étude morphologique est réalisée en étalant une fine goutte de sang sur une lame verre (Fig.3) et en l'examinant au microscope après coloration au May Grunwald Giemsa. L'examen au microscope permet d'étudier la morphologie des hématies, d'établir la « formule sanguine » [10] et de définir les caractéristiques morphologiques principales des sous-populations de globules blancs dont la répartition est objectivée par une « Formule leucocytaire » sur 100 éléments [15].

Normalement tous les globules rouges ont approximativement la même forme, la même coloration et la même taille. Toute modification de ces données produit un état pathologique. Ainsi les hématies peuvent avoir une taille inégale (anisocytose) ou des formes variables (poikilocytose) : dans les deux cas cela suggère l'existence d'une dysérythropoïèse. Dans certains cas les hématies de formes particulières avec des inclusions intra-érythrocytaires ont une grande

valeur diagnostique. Les leucocytes par contre apparaissent avec des noyaux de formes très variables et colorés en violet [34].

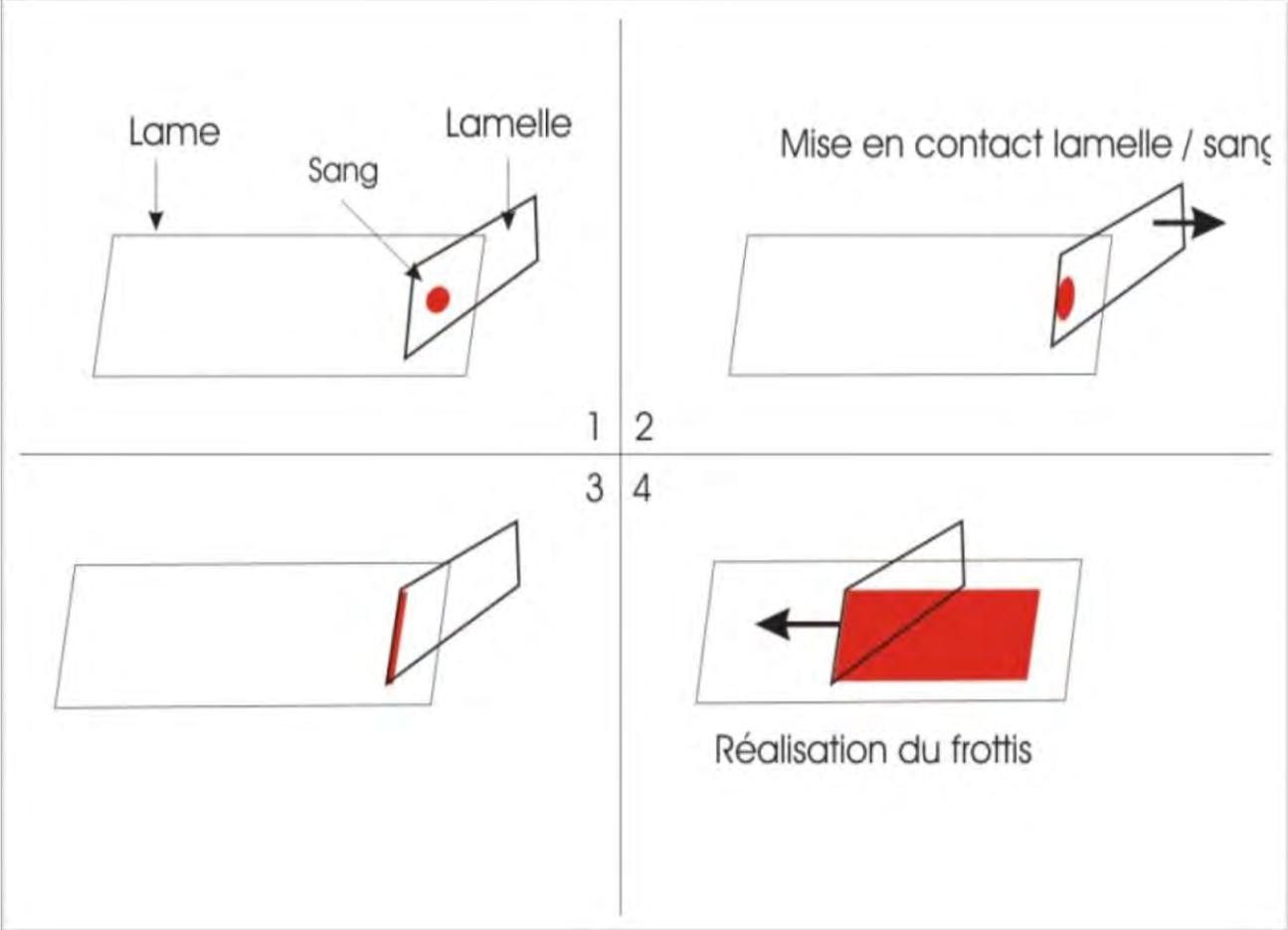


Figure 3_: Réalisation d'un frottis sanguin.

II.2.1. MORPHOLOGIE ET FONCTIONS DES HEMATIES

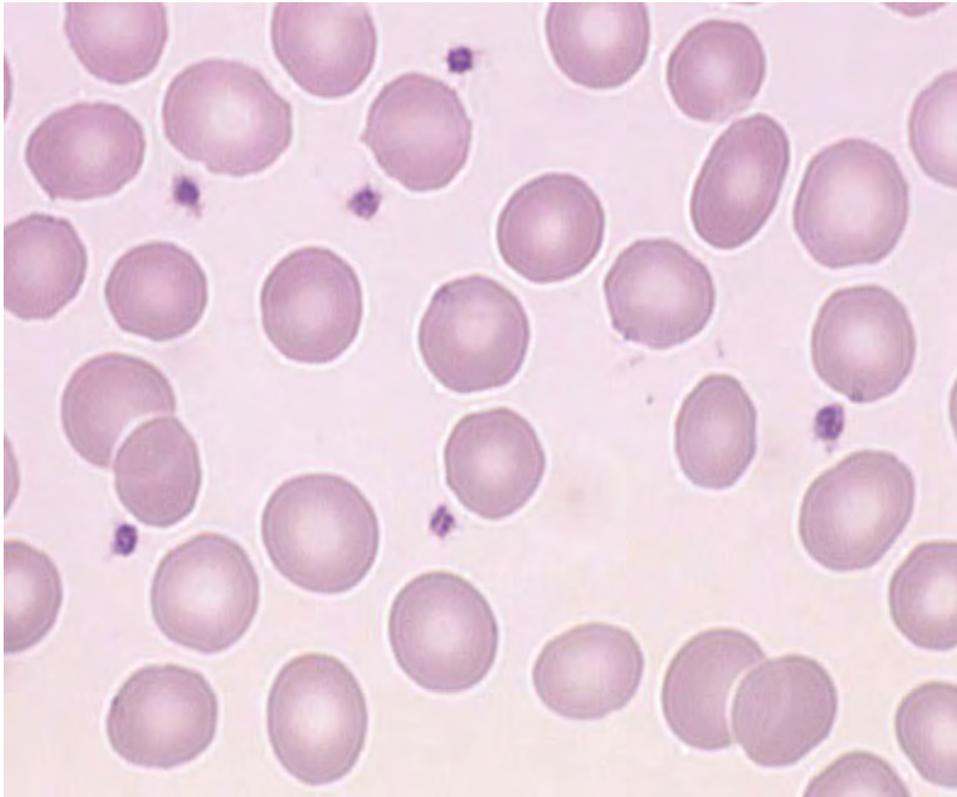


Figure 4: Globules rouges normaux par leur taille, leur colorabilité et leur forme. Plaquettes normales par leur taille et leur contenu en grain.

Le globule rouge ou hématie ou érythrocyte est une cellule anucléée en forme de biscuit (Fig.4) [10] qui a une taille uniforme avec un diamètre moyen de 8 μm , une coloration gris rosé avec un centre plus clair qui se fond graduellement à un anneau périphérique plus coloré [15] constituant l'hémoglobine. Cette hémoglobine ou pigment respiratoire qui transporte l'oxygène des poumons vers les tissus est responsable de la fonction de l'hématie.

Le globule rouge provient des érythroblastes de la moelle osseuse, et de la maturation finale du réticulocyte.

Les éléments d'analyse principaux sont la taille, la colorabilité et la forme, complétés par la recherche d'inclusions intra érythrocytaires. La présence d'agglutinats de globules rouges ou du phénomène des rouleaux donnent des

indications supplémentaires. La durée de séjour des globules rouges dans le sang est de 120 jours en moyenne et le temps de transit médullaire des érythroblastes est de 5/6 jours [15].

La fonction des globules rouges matures est associée au rôle de l'hémoglobine c'est-à-dire le transport des gaz respiratoires. L'oxygène est transporté des poumons aux tissus où il est transformé en CO₂. Pour être souple et fonctionnelles les hématies perdent leurs noyaux avant d'être libérés dans la circulation.

II.2.2.MORPHOLOGIE ET FONCTIONS DES LEUCOCYTES :

L'examen des frottis de sang permet de reconnaître les variétés de leucocytes, à partir de trois paramètres principaux : diamètre, caractéristiques du noyau et du cytoplasme. Ainsi, au frottis sanguin, on peut distinguer :

✓ Granulocytes neutrophiles :

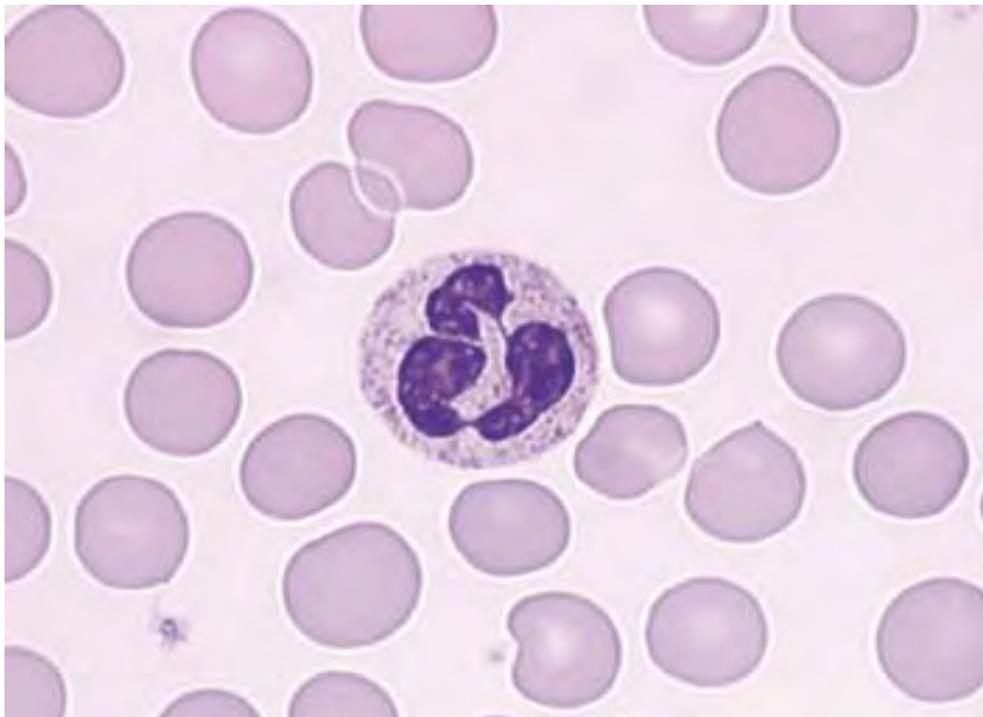


Figure 5: Polynucléaire neutrophile normal.

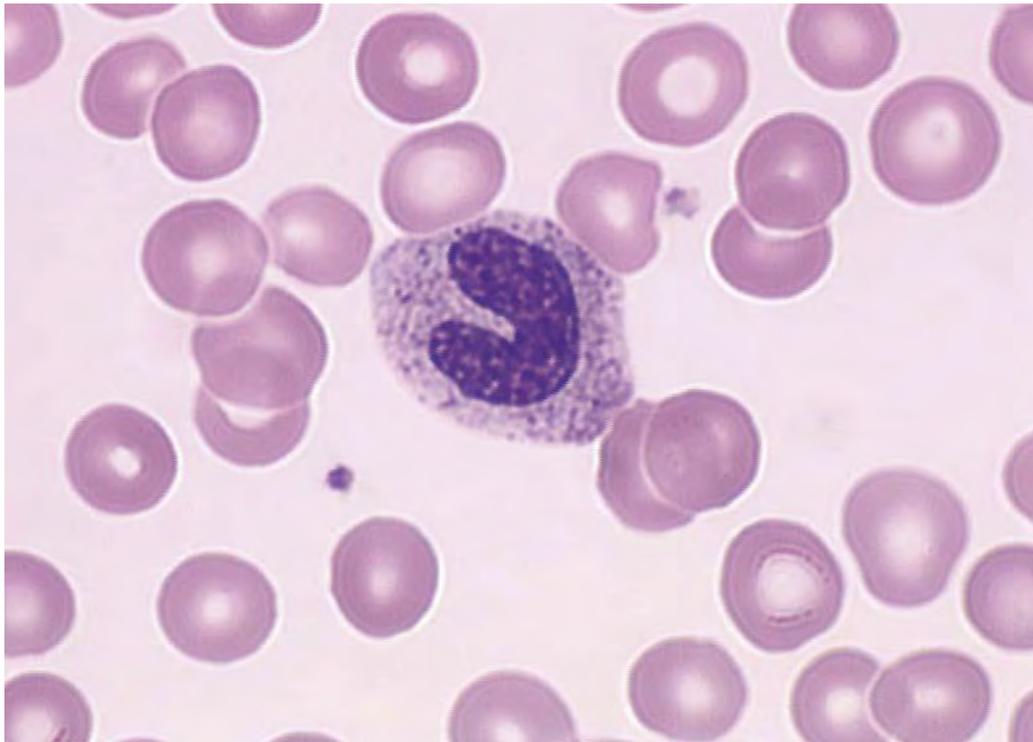


Figure 6: «Band de cells».

Ce sont des cellules arrondies de 12 à 14 μm de diamètre, caractérisées par la forme plurilobée de leur noyau (3 à 5 lobes). Les lobes sont réunis par de fins filaments de substance nucléaire qui ne sont pas toujours visibles si les lobes sont partiellement superposés. La chromatine est dense, formée de masses sombres séparées par de petites bandes plus claires. Le cytoplasme contient d'assez nombreuses granulations assez fines, beige rosé, qui correspondent aux granulations spécifiques neutrophiles. Les granulations azurophiles ont, à ce stade de maturation, modifié leur affinité tinctoriale et ne sont presque plus visibles en optique (Fig.5).

Les « *band cells* » ou « jeunes » polynucléaires à noyau non segmenté, diffèrent des précédents par leur chromatine qui est un peu moins dense et par la segmentation du noyau qui est incomplète. Le noyau est déjà incurvé et présente une ébauche de lobes séparés par d'assez larges ponts chromatiniens (Fig.6). Dans un sang normal, il existe environ 5 % de « *band cells* » qui sont assimilés aux polynucléaires dans le décompte de la formule leucocytaire.

La durée de séjour dans le sang des polynucléaires neutrophiles est de 2 jours avant leur passage tissulaire. Le temps de transit médullaire des précurseurs granuleux est de 10 à 14 jours. Il existe un compartiment de réserve médullaire des polynucléaires neutrophiles [15].

Le rôle physiologique principal est la défense de l'organisme par la phagocytose. Ils représentent 40% à 70% des cellules circulantes [6].

✓ **Granulocytes éosinophiles :**

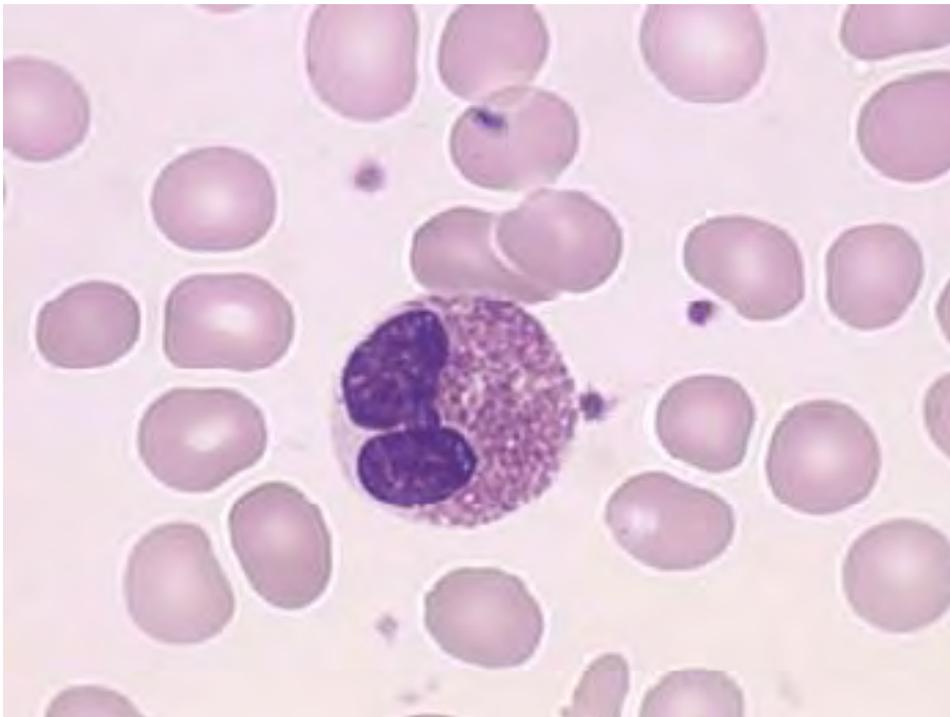


Figure 7: Polynucléaire éosinophile.

Ce sont des cellules de 12 à 14 μm de diamètre caractérisées par un noyau bilobé et surtout par l'aspect des granulations qui sont sphériques (0,5 à 1,5 μm de diamètre), réfringentes, de coloration orangée et assez nombreuses à l'intérieur du cytoplasme (Fig.7). L'étude ultra structurale montre que les grains éosinophiles les plus mûrs contiennent un cristal central, non visible en optique. Leur durée de séjour dans le sang est 12 à 24 heures avant leur passage tissulaire

et le temps de transit médullaire est comparable à celui du polynucléaire neutrophile [15].

Les granulocytes éosinophiles ou polynucléaires éosinophiles (PE) représentent 1 à 5 % des cellules circulantes. Ils participent aux réactions d'hypersensibilité et inflammatoire en synergie avec d'autres cellules et à la phagocytose de particules [10].

✓ **Granulocytes basophiles :**

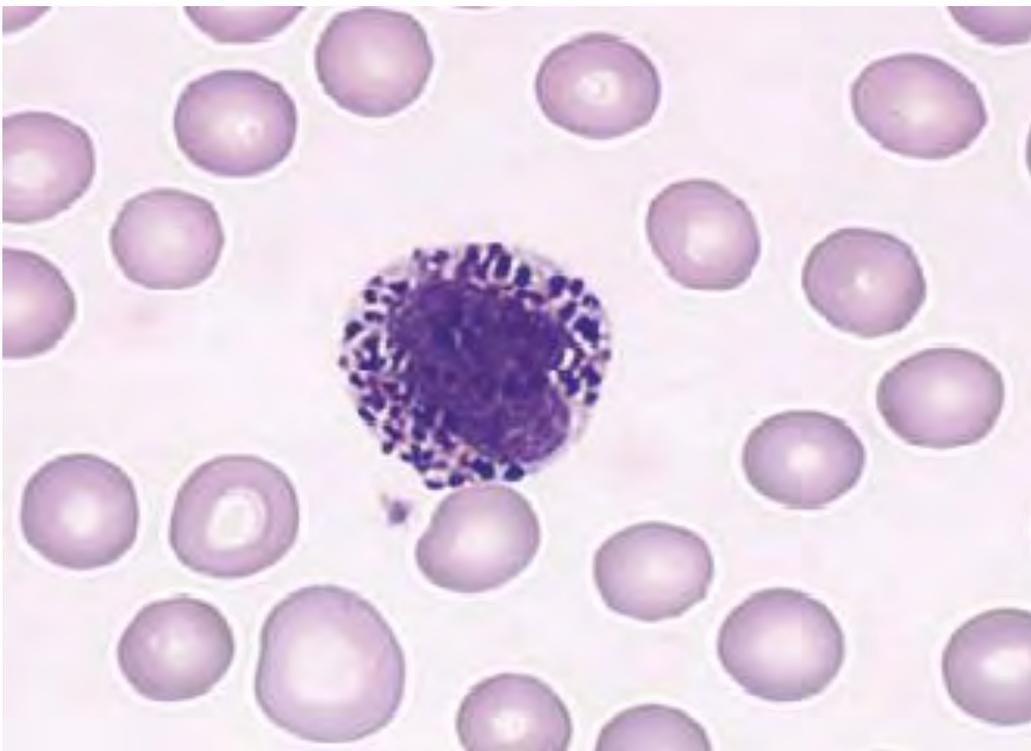


Figure 8: Polynucléaire basophile.

Ce sont des cellules de 10 à 14 μm de diamètre. Leur noyau bilobé est masqué par des granulations spécifiques qui sont assez nombreuses et dispersées sur toute la cellule. Elles sont arrondies (0,2 à 1 μm de diamètre) ou plus souvent angulaires, de coloration pourpre (Fig.8). Leur durée de séjour dans le sang est de 12 à 24 heures, sans passage tissulaire connu, le temps de transit médullaire serait identique à celui du polynucléaire neutrophile [15].

Les polynucléaires basophiles (PB) sont les moins nombreux: ils représentent au moins de 0.1% des cellules circulantes. Ils sont caractérisés par des granulations de coloration violette qui contiennent de l'histamine, substance libérée au cours des réactions allergiques [10].

✓ **Les lymphocytes**

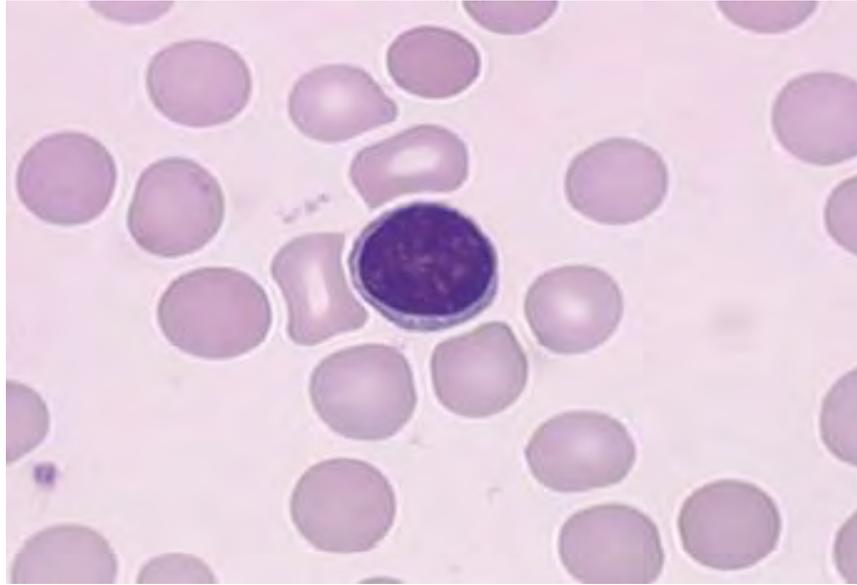


Figure 9 : Petit lymphocyte

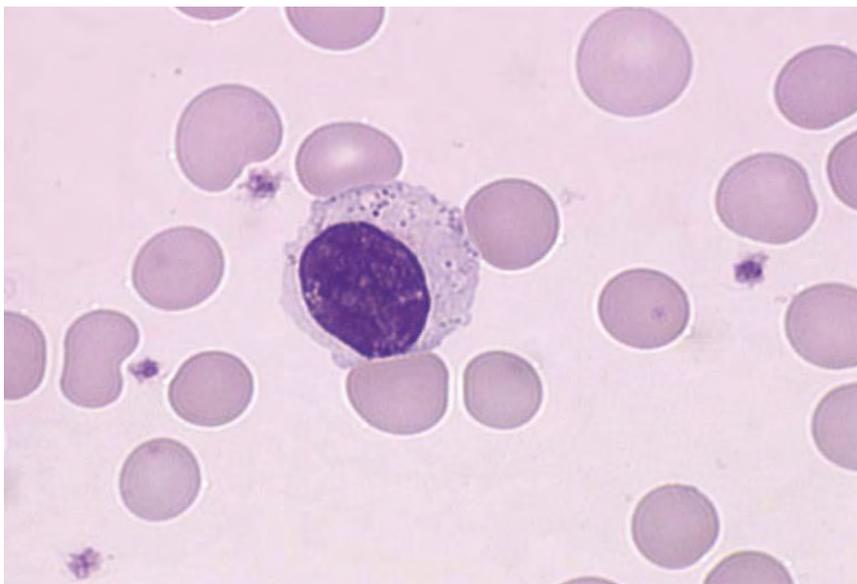


Figure 10 : Grand Lymphocyte granuleux

Bien qu'il existe différents types morphologiques de lymphocytes, les tentatives de les séparer en catégories distinctes n'ont pas débouché sur une classification significative sur le plan fonctionnel. On continue néanmoins à les séparer en deux groupes de taille différente :

- les lymphocytes de petite taille (7 à 9 μm de diamètre) ont un noyau arrondi ou ovalaire, parfois réniforme (Fig.9). La chromatine est dense, de couleur violet foncé, composée de masses chromatiniennes sombres plus ou moins nettes. Le cytoplasme est peu étendu, il s'étend le plus souvent d'un seul côté du noyau, il est clair ou légèrement basophile ;

- les lymphocytes de taille plus grande (9 à 15 μm de diamètre) (Fig.10) ont un noyau central ou légèrement excentré de couleur violet foncé avec des masses chromatiniennes disposées en blocs compacts entrecoupés de zones claires mais sans démarcations nettes. Le cytoplasme est plus étendu que celui des petits lymphocytes, il entoure complètement le noyau, il est clair, hyalin ou légèrement basophile. Un petit nombre d'entre eux ont des grains intracytoplasmiques (3 à 5 granulations de coloration violacée de 0,3 à 0,6 μm de diamètre, parfois contenues dans de petites vacuoles). Cette hétérogénéité morphologique n'est que relative comparée à la diversité de leur origine, de leur fonction et de leur durée de vie. Des tentatives pour corréler l'aspect morphologique au caractère fonctionnel T ou B n'ont pas abouti, hormis pour la catégorie minoritaire de lymphocytes à grains cytoplasmiques ou « *large granular lymphocytes* » (LGL) qui correspondent sur le plan fonctionnel à deux types de population : des lymphocytes T cytotoxiques en majorité et des cellules à activité NK (« *Natural killer* ») (Fig.10) [15].

Les lymphocytes représentent 20 à 30 % de la totalité des leucocytes du sang [10].

✓ Les monocytes

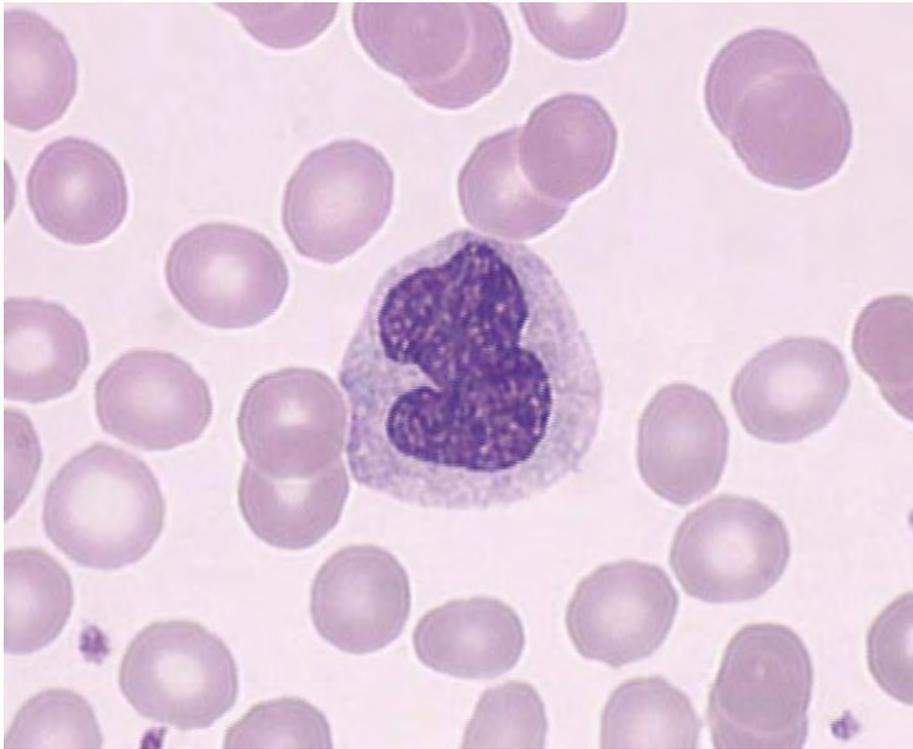


Figure 11 : Monocyte

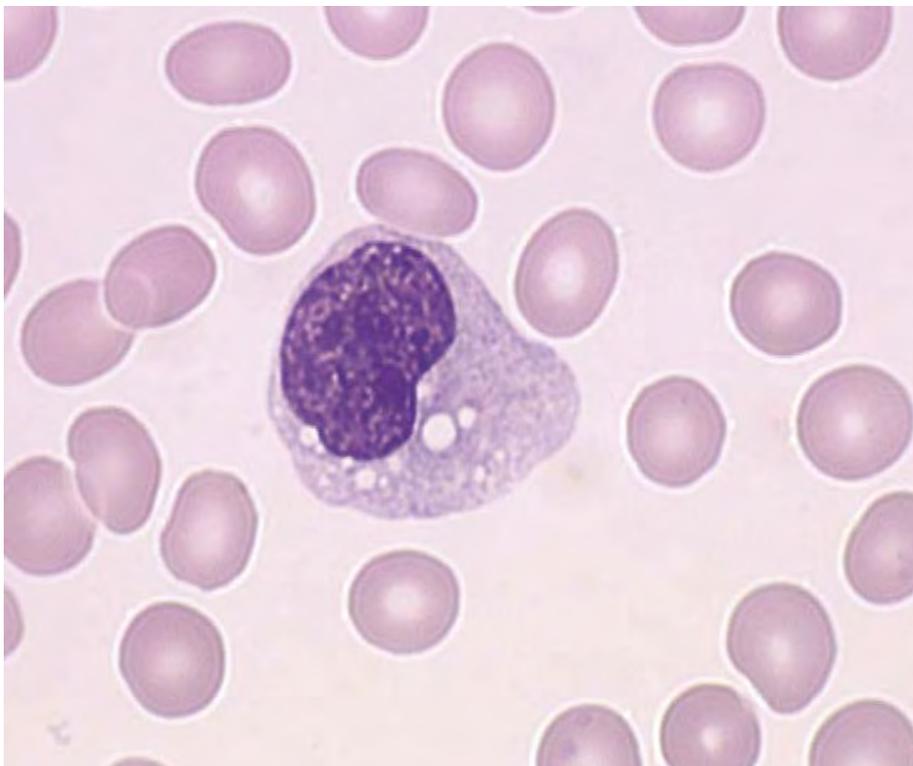


Figure 12 : Monocyte vacuolé

Ce sont de grandes cellules de taille variable (20 à 40 μm de diamètre) (Fig.11). Leur noyau est arrondi ou ovalaire, plus souvent réniforme ou franchement irrégulier, la chromatine est peu dense, non mottée, et de structure régulière. Le cytoplasme est étendu, gris bleuté, avec de fines granulations rosées assez nombreuses qui se fondent souvent avec le fond cytoplasmique. Il n'est pas rare d'observer des vacuoles intra cytoplasmiques (Fig.12) Ce sont les monocytes qui posent le plus de problèmes d'identification sur les frottis, en raison de la variabilité de forme et d'aspect que ces cellules présentent et de leur aptitude à se déformer. La durée de séjour des monocytes dans le sang est de 2 jours avant leur passage tissulaire et le temps de transit médullaire de 1 à 2 jours. Il n'y a pas de compartiment de réserve médullaire [15].

Les monocytes représentent 3 à 7% des cellules sanguines [10].

Ils assurent la défense anti infectieuse et l'épuration de toutes particules considérées comme étrangères par l'intermédiaire de la phagocytose [6].

II.2.3.ETUDES DES PLAQUETTES SUR FROTTIS SANGUIN

Morphologie : Cf figure 4.

Elles se présentent sous la forme d'éléments arrondis de petite taille, de 1 à 2 μm de diamètre, à contours irréguliers, de coloration gris clair, parsemés de fines granulations rosées (Fig.4). La présence de quelques plaquettes de taille plus grande (7 μm de diamètre) n'est pas exceptionnelle, celles-ci correspondent à de jeunes plaquettes.

L'observation des plaquettes sur lame a pour but, d'une part, la recherche d'agrégats sur frottis de sang prélevé sur anticoagulant pour détecter les fausses thrombopénies induites par les anticoagulants (EDTA) et, d'autre part, l'analyse de la taille et des anomalies des grains, en particulier la présence de macro plaquettes, qui ne sont pas toujours comptabilisées par les automates.

La durée de séjour des plaquettes dans le sang est de 8 à 10 jours et le temps de transit médullaire des mégacaryocytes est de 8 jours [15].

CHAPITRE C : Les anomalies de l'hémogramme liées à l'effet des pesticides sur l'hématopoïèse et les cellules sanguines (hémopathies professionnelles)

Les hémopathies professionnelles sont des affections qui touchent le sang et les cellules sanguines ce qui élargit le terme des hémopathies aux atteintes médullaires et périphériques. Les hémopathies sont de plus en plus fréquentes de nos jours en raison de l'emploi plus étendu des substances chimiques notamment les pesticides et de certains agents physiques dans différents travaux : agriculture, industrie etc. Elles posent des problèmes étiologiques liés d'une part à la diversité des agents responsables pour un même trouble à titre d'exemple les leucémies peuvent être occasionnées par les pesticides, les radiations ionisantes et par le benzène et d'autre part à la fréquence des causes extra-professionnelles : tabac, ethnie, médicaments [12].

Le diagnostic est rendu difficile par l'influence des facteurs extra professionnelles (tabagisme, alcool, agents infectieux, aromatisants alimentaires tels que 1, 1,3-triéthoxypropane et 2 – acétyle butyrate) et génétiques de prédisposition (pour les hémopathies malignes) et de susceptibilité aux toxiques [12].

Deux groupes d'hémopathies professionnelles ont été identifiés [12] :

- Les hémopathies toxiques caractérisées par une cytotoxicité prépondérante directe ou indirecte des pesticides sur les hématies, l'hémoglobine, la biosynthèse de l'hème (anémies) et la moelle osseuse (hypoplasies).
- Les hémopathies malignes dues à une génotoxicité prépondérante (dysmyélopoïèses, leucémies, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens et myélomes).

La NFS permet actuellement à la fois le dépistage précoce et la surveillance. Toutefois certains auteurs doutent de la fiabilité de cet indicateur pour le dépistage précoce d'une hémopathie [12].

L'atteinte des organes hématopoïétiques peut être centrale ou périphérique.

I. ATTEINTES CENTRALES

Le trouble peut être quantitatif ou qualitatif :

I.1. Trouble quantitatif

C'est un trouble de la production des cellules souches, il peut s'agir :

- Blocage de l'hématopoïèse ou inhibition de la production des cellules souches donnant un syndrome hypo ou aplasiant :

Cette inhibition de l'hématopoïèse a été retrouvée expérimentalement chez des grenouilles aquatiques dont l'espèce *Fejervarya limnocharis* [26]. Ces grenouilles ont été exposées à une concentration de 0,006 ppm de malathion 50 EC à plusieurs périodes 24, 48, 72, 96 et 240 heures. Les effets toxiques du malathion au niveau de la moelle osseuse des spécimens étaient observés jusqu'aux 240 heures d'exposition entraînant une anémie aplasique avec une diminution significative du nombre des globules rouges, du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, du VGM par rapport aux grenouilles témoins non exposés [36]. Cette anémie aplasique due au malathion fut aussi noté chez des rats mâles de wistar assujettis à une exposition aiguë au Fénitrothion [43] et à une exposition subléthale au chloropham [17].

Une anémie microcytaire hypochrome a été aussi observée chez des rats mâles soumis à une exposition prolongée et continue de phosphorothionate à des

concentrations subchroniques (0,033 ; 0,066 et 0,099 mg/kg) pendant 90 jours de traitement [43]

L'anémie aplasique démontrée expérimentalement a été retrouvée dans des études menées chez des ouvriers agricoles exposés aux pesticides [23] [37].

Les organochlorés peuvent être la cause d'une aplasie médullaire (hexachlorohexane, chlordane). Leur cytotoxicité a été également étudiée. Ainsi Sobti et collaborateurs ont mis en évidence la cytotoxicité, la dépression mitotique et la perturbation du cycle cellulaire des cellules lymphoïdes humaines de la lignée LAZ-007, causées par l'Endosulfan [39].

- Une exagération des mitoses ainsi la production des cellules souches est augmentée donnant un syndrome myéloprolifératif :

Les pesticides sont à l'origine d'une hyper prolifération de la lignée granuleuse avec présence de cellules immatures comme les myéloblastes, promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes dans la moelle et le sang périphérique (myélémie) déterminant ainsi un syndrome myéloprolifératif ou LMC comme la montre une étude antérieure réalisée chez des agriculteurs exposés à ces produits [24].

Il semble exister un excès de mortalité par lymphome et par myélome chez les agriculteurs utilisateurs de pesticides organochlorés [12].

Un risque élevé de leucémies lymphoïdes chroniques serait en rapport avec une surexposition aux organochlorés et / ou aux organophosphorés [12].

I.2 Trouble qualitatif

C'est un trouble au niveau de la maturation avec passage dans le sang de cellules dystrophiques. Le pesticide stimule l'hématopoïèse. Toutefois, on assiste à la production d'érythrocytes de taille variable avec des anomalies nucléaires (micronoyaux par exemple).

Le carbofuran (carbamate) induit des aberrations chromosomiques et la formation de micronoyaux chez les souris exposées [9, 29] et la N - nitroso carbofuran dérivée de la nitrosation du carbofuran, a démontré des propriétés mutagènes [56].

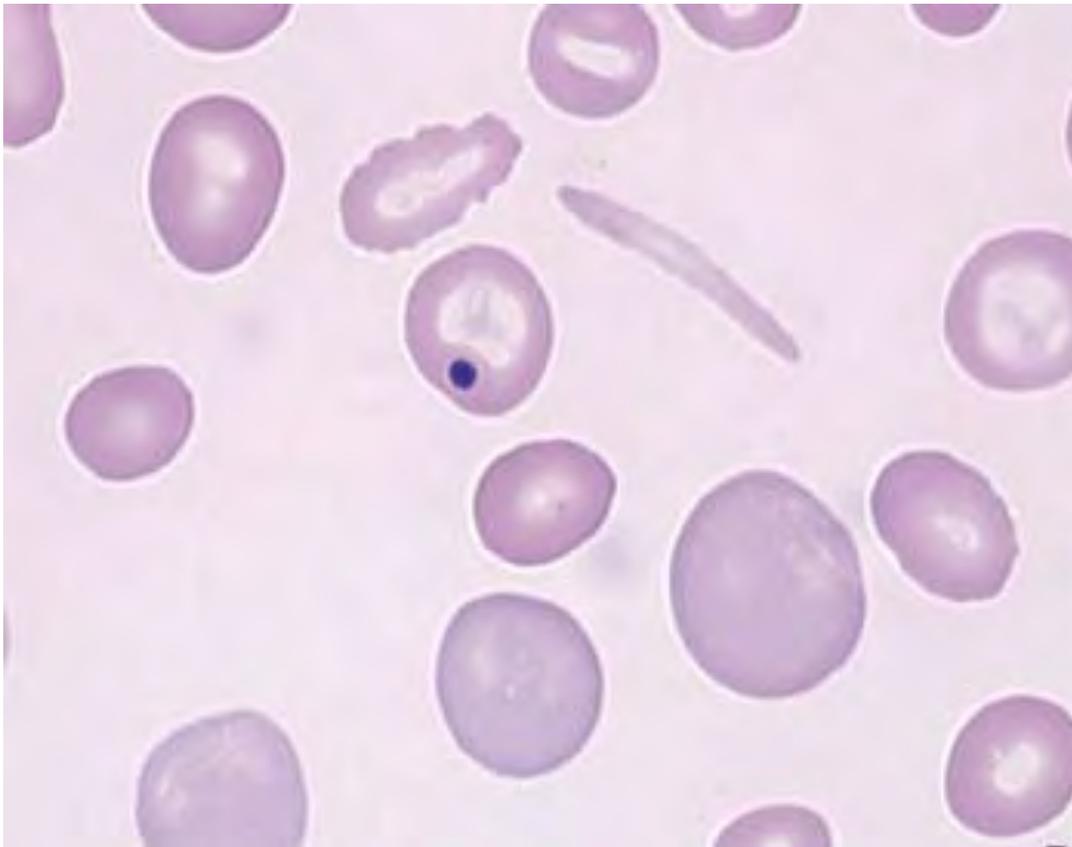


Figure 13 : Micronoyaux sur frottis sanguin

Les micronoyaux, également appelés corps de Howells-Jolly par les hématologistes, peuvent être soit le témoin d'une instabilité génétique, soit un bio marqueur d'effet mettant en évidence des interactions précoces avec l'ADN d'agents mutagènes / cancérigènes lors d'expositions professionnelles par exemple.

Ce sont de petits noyaux présents en plus du noyau principal des cellules et séparés de ce dernier [36].

Ils sont générés au cours d'une division cellulaire lorsque l'ADN présente des cassures double brin (directes ou issues d'une réplication d'un ADN non ou mal réparé) ou lorsque l'appareil mitotique présente des anomalies de fonctionnement entraînant la perte de chromosomes entiers [18].

✓ Mécanismes de formation des micronoyaux

Les micronoyaux ont pour origine des fragments chromosomiques acentromériques ou des chromosomes entiers qui ne migrent pas lors de l'anaphase. Ces deux types de contenu correspondent à des mécanismes de formation fondamentalement différents (Fig.14).

Les fragments chromosomiques peuvent être directement induits par des agents génotoxiques dits clastogènes, les plus connus d'entre eux étant les rayonnements ionisants et les composés chimiques, tels que la bléomycine.

La formation des micronoyaux constitués de chromosomes entiers est consécutive à l'action d'agents aneugènes ceux-ci induisent des dysfonctionnements au niveau des systèmes protéiques en charge de la disjonction, de la ségrégation et de la migration des deux lots de chromosomes fils. Ces systèmes protéiques sont représentés par l'appareil mitotique, constitué de diverses catégories de microtubules gérant l'alignement des chromosomes sur la plaque métaphasique puis la migration des chromosomes à l'anaphase, les centrosomes, à partir desquels se structure l'ensemble des microtubules. Des anomalies de la formation de l'enveloppe nucléaire à la télophase pourraient également induire l'isolement d'un ou de plusieurs chromosomes entiers et donc conduire à la formation d'un micronoyau [18].

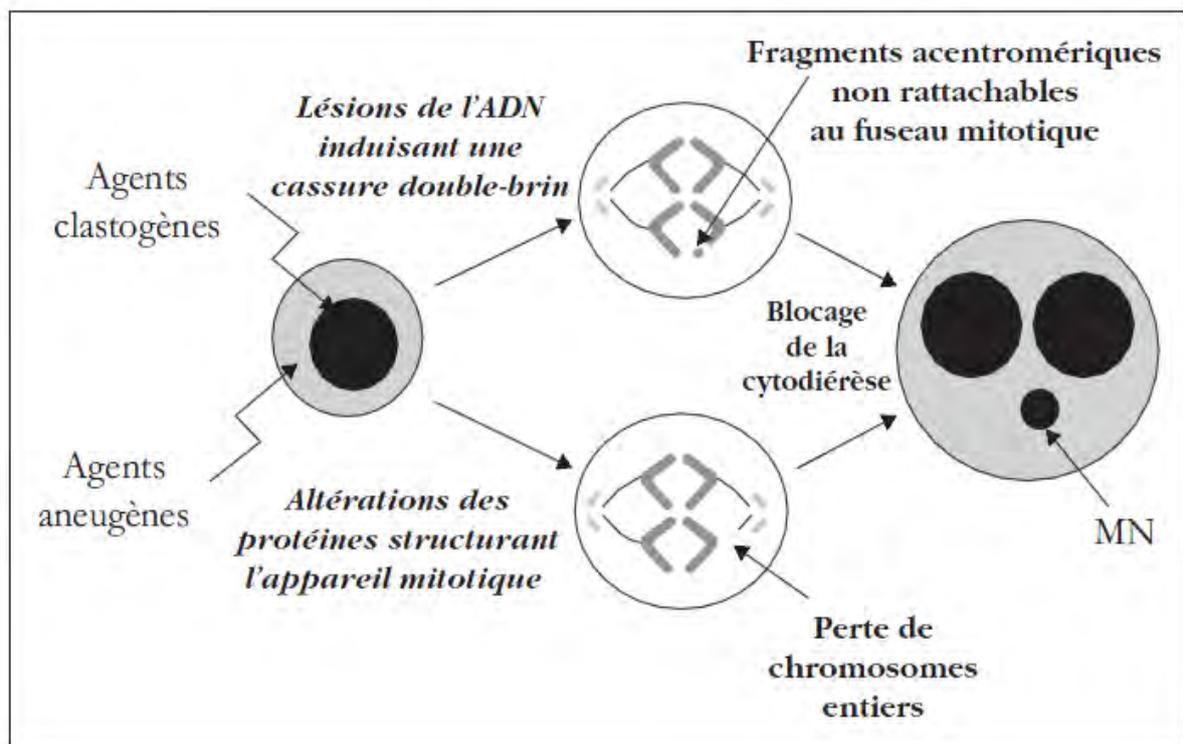


Figure 14 : Mécanismes de formation des micronoyaux (MN) [18].

Des anomalies qualitatives des cellules sanguines ont été retrouvées chez des grenouilles exposées au malathion [26]. Cette étude expérimentale a montré divers effets cytotoxiques du malathion à des temps différents d'exposition. Chez les grenouilles traitées au malathion, beaucoup d'érythrocytes, de leucocytes et de thrombocytes étaient de différentes formes et de différentes tailles. Les érythrocytes étaient typiquement des cellules aplaties plus ou moins elliptiques (elliptocytose) en forme et sont apparus biconvexe lorsqu'on les voit le long de la côte. Leur taille était nettement réduite induisant une microcytose progressive en fonction de la durée d'exposition (24, 48, 72 et 96h). Quelques hématies isolés avaient un cytoplasme en couleur de paille et contenant au centre un micronoyau défini en rond et coloré en bleu. Les leucocytes étaient des cellules nucléées et semi-transparentes. Les neutrophiles en plus grand nombre étaient de grande taille et ovale en forme ayant un cytoplasme hypo granulé. Les lymphocytes avaient un cytoplasme réduit et un noyau à

chromatine faiblement dense. Les éosinophiles, en nombre augmenté étaient agranulaires. Les thrombocytes étaient les plus petites cellules du sang d'amphibien et semblaient posséder peu de cytoplasme et apparaissaient être allongés et arrondies en forme et localisés en quelques endroits montrant une tendance à l'agrégation plaquettaire [26].

II. ATTEINTES PERIPHERIQUES

Les atteintes périphériques regroupent les atteintes des cellules sanguines en périphérie et les atteintes fonctionnelles de l'hémoglobine. Elles peuvent être directes ou indirectes.

II.1. ATTEINTES DES CELLULES SANGUINES

II.1.1. LIGNEE BLANCHE

➤ Leuco neutropénie

Les pesticides organochlorés (HCH) et organophosphorés (parathion) sont reconnus comme étant des causes potentielles de leuco neutropénie au même titre que le benzène et ses dérivés [12].

Une leuco neutropénie a été retrouvée dans une étude expérimentale sur des poissons Brésiliens (*Ancistrus multispinis*) exposés à une faible concentration de deltaméthrine (0,1 mg/kg) [49].

➤ Hyperleucocytose neutrophile

Les pesticides sont à l'origine d'une hyperleucocytose dont la sévérité est fonction de la dose et de la durée d'exposition et qui a été démontré dans diverses études expérimentales [20, 43].

Concernant le mécanisme de toxicité de l'hyperleucocytose, il a été signalé une réponse immunitaire généralisée suite à une activation des mécanismes de défense des animaux et à un état de santé réduit [20, 43].

Cette hyperleucocytose a aussi été retrouvée chez l'homme chez des ouvriers exposés aux pesticides : [8, 30].

➤ **Hyperleucocytose éosinophile**

L'éosinophilie a été rapportée dans une étude expérimentale portant sur des grenouilles exposées au Malathion 50 EC [26].

➤ **Monocytoses**

Une augmentation du nombre des monocytes a été rapportée chez des agriculteurs exposés aux pesticides [7, 54].

II.1.2. LIGNEE ROUGE

Les hémolyses liées au travail sont extra corpusculaires, générées par des toxiques à mécanisme complexe et associant souvent plusieurs modes d'actions (action antienzyme, directe ou indirect sur la membrane).

II.1.2.1. Hémolyse par action antienzyme

En dehors de l'acétylcholinestérase, bio marqueur d'effet dans l'exposition aux pesticides organophosphorés et carbamates, d'autres enzymes sont présents dans les cellules sanguines et les organes de détoxification (foie, rein) ou ils assurent des mécanismes de protection cellulaire en intervenant dans le métabolisme des xénobiotiques. C'est l'exemple des mono oxygénases à cytochrome P450 et du système du glutathion. Il a été décrit dans diverses études [8, 49, 53] que les pesticides interfèrent avec le système du glutathion

qui joue un rôle primordial dans la détoxification des peroxydes à travers ses propriétés anti oxydantes.

Les pesticides, en interférant avec le système du glutathion induisent une diminution du glutathion réduit et une augmentation des glutathions peroxydase et réductase avec comme conséquence une accumulation d'hydro peroxydes toxiques et donc une altération cellulaire. Cet effet a été observé chez des rats exposés à différentes doses d'alpaméthrine (80, 170 et 225 mg/kg de poids corporel) pendant 7 jours [53]. D'après cette étude expérimentale, la baisse du taux de glutathion réduit est en concordance avec l'augmentation de l'activité enzymatique de glutathion peroxydase (première enzyme dans le cycle d'oxydoréduction du glutathion). Ceci est probablement dû à l'apparition d'une grande quantité de peroxydes sous l'influence de l'alpaméthrine. La capacité du glutathion réduit à réduire les hydro peroxydes formés lors du métabolisme de l'alpaméthrine, sous l'action de la glutathion peroxydase, conduit à l'oxydation massive du glutathion en glutathion oxydé menant à un déséquilibre du rapport GSH/GSSG. Une relation inversement proportionnelle apparaît entre la baisse du contenu du glutathion et l'augmentation des activités enzymatiques de GPx et de GRz chez les rats traités avec l'alpaméthrine. Cela pourrait être simplement expliqué par la participation du système d'oxydoréduction de glutathion dans les réactions de détoxification des peroxydes. Enfin, nous pouvons dire que l'alpaméthrine en tant que pyréthrinoïdes de synthèse a un effet toxique sur les érythrocytes, car il influence le système d'oxydoréduction du glutathion, ce qui élève la formation de peroxydes et inhibe la synthèse du glutathion réduit [53].

II.1.2.2. Hémostase par action directe

C'est l'exemple des pesticides méthémoglobinisants comme le chloropham [17] qui entraîne une anémie hémolytique extra corpusculaire chez le rat.

II.1.2.3. Hémolyse par action indirecte

Elle se fait par mécanisme immuno-allergique. Les pesticides organochlorés et l'hépatochlore sont responsables d'anémies hémolytiques auto-immunes par un mécanisme immuno-allergique [12].

Les organochlorés stimulent également l'activité des glucosidases et de la phosphatase alcaline des villosités intestinales et augmentent de manière indirecte la perméabilité de la membrane des érythrocytes [11].

II.1.3. LIGNEE PLAQUETTAIRE

Les pesticides organochlorés et organophosphorés sont responsables d'anomalies plaquettaires d'origine toxique. Ainsi, une tendance à l'agrégation plaquettaire a été observée expérimentalement chez des grenouilles traitées avec du malathion 50EC [26].

I. ATTEINTES FONCTIONNELLES DE L'HEMOGLOBINE

I.1. Méthémoglobine

Il s'agit d'une oxydation réversible du fer ferreux (Fe^{2+}) de l'hémoglobine en fer ferrique (Fe^{3+}). La méthémoglobine ainsi formée est incapable de fixer l'oxygène occasionnant alors une anoxie tissulaire.

Certains pesticides ont un effet méthémoglobinisant. C'est l'exemple du chloropham qui provoque une hyper méthémoglobinémie chez le rat [17].

I.2. Inhibition de la synthèse de l'hème

L'anémie microcytaire hypochrome résultant d'une inhibition de la synthèse de l'hème a été observée chez des rats mâles et femelles de wistar exposés au phosphorothionate à des concentrations subchroniques (0,033 ; 0,066 et 0,099 mg/kg de poids corporel) [43]. Un mécanisme similaire de l'inhibition de la synthèse de l'hème par déficit ou défaut d'incorporation du fer a été rapporté chez des grenouilles exposées à une dose de 0,006 de Malathion 50EC [26].

Cette anémie a été aussi rapportée chez des poissons (*Monopterus albus*, Anguilles des marais d'Asie) exposés à des doses croissantes d'endosulfan (0,010 ; 1,75 ; 2,40 ; 7,75 ug/l) pendant 96 heures [20]. L'anémie était probablement due à l'action de l'endosulfan qui détériorait les capacités respiratoires du poisson par une forte liaison à l'hémoglobine et le rend plus inapte à transporter l'oxygène [20].

**DEUXIEME PARTIE:
TRAVAIL EXPERIMENTAL**

I. METHODOLOGIE

I.1. Objectifs de notre étude

I.1.1. L'objectif général

L'objectif général de ce travail fut de déterminer l'impact des pesticides sur la santé des manipulateurs.

I.1.2. Les objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques consistent à :

- Déterminer l'hémogramme chez des sujets manipulant des pesticides et chez des sujets non exposés.
- Rechercher les anomalies dans ces deux types de population.
- Comparer les résultats obtenus dans ces deux groupes de sujets.

I.2. Matériels et méthodes

I.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective et comparative : exposés – non exposés qui a débuté en janvier 2011 jusqu'à juin 2012 soit une durée de 18 mois.

I.2.2. Cadre d'étude

Nous avons mené cette étude dans trois établissements :

- Une usine de formulation de pesticides : elle gère la totalité de la formulation, le conditionnement et la maintenance des machines et trois grandes catégories de pesticides sont fabriqués sur le site : les insecticides (concentrés émulsionnables) ; les poudres utilisées pour le traitement des céréales et les herbicides (concentrés émulsionnables, suspensions concentrées...).

Les principales matières actives formulées pour l'usage d'insecticides sont les suivantes:

- le méthamidophos, le chlorpyrifos et le diméthoate, des organophosphorés;
- la cyperméthrine et la deltaméthrine, des pyréthrinés ;
- l'endosulfan, un organochloré.

En ce qui concerne la formulation d'herbicides, les matières premières utilisées sont composées par l'atrazine, le fluométuron, le diuron, le trichlorpyr, le glyphosate.

- Une société agro-alimentaire exportatrice de fruits et légumes : elle constitue une zone d'application des pesticides.
- Le service d'Hématologie de l'HALD : il se situe à peu près à cinquante mètres de l'entrée de l'hôpital entre la banque de sang et le laboratoire de biochimie.

Concernant les locaux, le laboratoire est subdivisé en trois compartiments :

- le premier est constitué par la salle d'accueil à l'entrée du service, la salle de réception, le réfectoire et la salle de prélèvement ;
- le second comprend le bureau du major, le secrétariat, le bureau du chef de service et celui de son assistante ainsi que les toilettes ;
- le dernier compartiment, réservé au volet technique est composé d'une salle d'hémostase, d'une salle de cytologie et d'une salle d'immuno-hématologie et de sérologie.

Pour ce qui est du personnel, il est composé d'un Professeur en médecine, maître de conférence agrégé de la faculté de Médecine, Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'UCAD comme chef de service ; son assistant, docteur en Médecine ; une pharmacienne biologiste et quatre internes des hôpitaux ; un responsable qualité ; deux secrétaires médicaux ; cinq techniciens

supérieurs dont une comme surveillante de service ; quatre aides techniques ; un agent administratif et deux garçons de salle.

I.2.3. Population d'étude

I.2.3.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les travailleurs de l'usine de formulation de pesticides et de la société agroalimentaire citée plus haut potentiellement exposés aux pesticides lors de leurs activités professionnelles. Deux groupes d'individus ont été identifiés dans la population incluse : Ceux qui manipulent les pesticides (les exposés) et les agents de l'administration (les non exposés).

I.2.3.2. Critères d'exclusion

Les travailleurs des autres entreprises ou sociétés dont la profession n'a aucun lien avec la formulation, l'emploi et le transport des pesticides ont été exclus de l'étude.

I.2.4. Echantillonnage

Nous avons procédé à un échantillonnage systématique du personnel des usines de formulation et d'application des pesticides. Dans ces deux industries, 119 sujets adultes (hommes et femmes) ont été recrutés.

I.2.5. Méthodes

I.2.5.1. Variables étudiées

I.2.5.1.1. Variables épidémiologiques

- L'âge
- Le sexe
- Ancienneté
- Poste occupé

I.2.5.1.2. Variables biologiques

Les hémogrammes ou NFS ont été réalisés à l'aide d'un automate d'hématologie de type SYSMEX KX-21N.

I.2.5.2. Procédure de collecte des données

Nous avons saisi les responsables de l'usine de formulation de pesticides et de la société agroalimentaire qui ont mis à notre disposition la liste du personnel. La collecte des données s'est effectuée de manière simple grâce à une fiche d'enquête élaborée à cet effet (annexe).

Les données biologiques ont été obtenues après analyse au sein du laboratoire d'hématologie de l'HALD.

I.2.5.3. Etapes pré-analytiques

I.2.5.3.1. Les prélèvements

Le prélèvement sanguin a été effectué le matin à jeun. Le sang veineux est prélevé au niveau du pli du coude et recueilli dans un tube contenant comme anticoagulant l'EDTA tri potassique, agent chélateur qui complexe le calcium et empêche ainsi le sang de se coaguler. Pour chaque personne prélevée, nous avons pris deux tubes EDTA répartis en deux lots de prélèvement. Les employés ont été tous prélevés dans leur lieu de travail.

I.2.5.3.2. Transport des échantillons

Les prélèvements sont placés dans des portoirs et transportés à température ambiante dans l'heure qui suit le prélèvement. Les échantillons, envoyés au service d'hématologie de l'HALD pour l'hémogramme ont été manipulés le même jour dès leur arrivé au laboratoire.

I.2.6. Matériels et réactifs

I.2.6.1. Matériels de prélèvement

- Gants
- Cotton hydrophile
- Garrot
- Curseurs
- Aiguilles VACUTAINER
- Tubes EDTA K3
- Alcool
- Sparadrap

I.2.6.2. Matériels et réactifs de laboratoire

- Registre
- Lames de verre
- May Grunwald
- Giemsa
- Bleu de crésyl brillant
- Microscope optique
- Huile à immersion
- Agitateur
- Sysmex KX-21N (Automate d'hématologie).

La saisie et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel Spss12, Excel version 2007 et Word 2007. Les tests statistiques utilisés sont le test de Student et le test de Fischer, et le Seuil de significativité retenu P devait être < 0,05.

II. RESULTATS

Au cours de la période d'étude, 119 employés ont été recrutés et inclus dans l'étude. Ils s'agissaient de 106 hommes pour 13 femmes. Le sex-ratio est en faveur des hommes(8,15). L'âge moyen des employés était de $41,9 \pm 10,9$ ans avec des extrêmes de 20 ans et 62 ans et la durée moyenne de l'ancienneté dans l'usine était de $10,5 \pm 8,7$ ans.

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Le tableau V montre la répartition des cas selon le lieu de recrutement. 56% d'entre eux étaient exposés aux risques chimiques (fig 15).

Tableau V : Répartition des cas en fonction du site de recrutement.

USINE	NON EXPOSE		EXPOSE		TOTAL
	Homme	Femme	Homme	Femme	
Formulation	34	10	30	2	76
Application	8	0	34	1	43
TOTAL	52		67		119

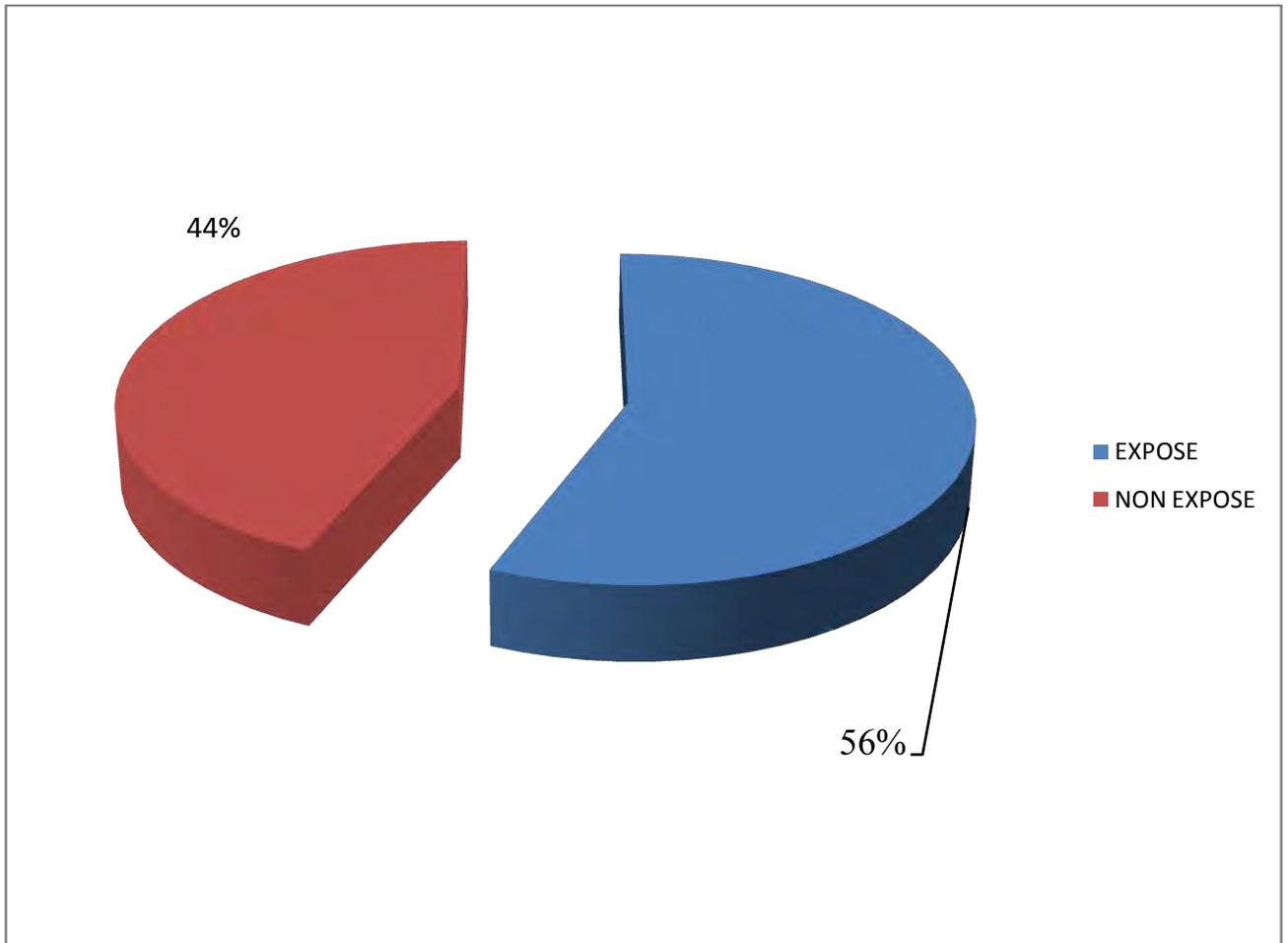


Figure 15: Répartition des employés selon l'exposition.

1. Sexe

La distribution selon le sexe montre une nette prédominance masculine avec un sex-ratio = 8,15 (fig 16).

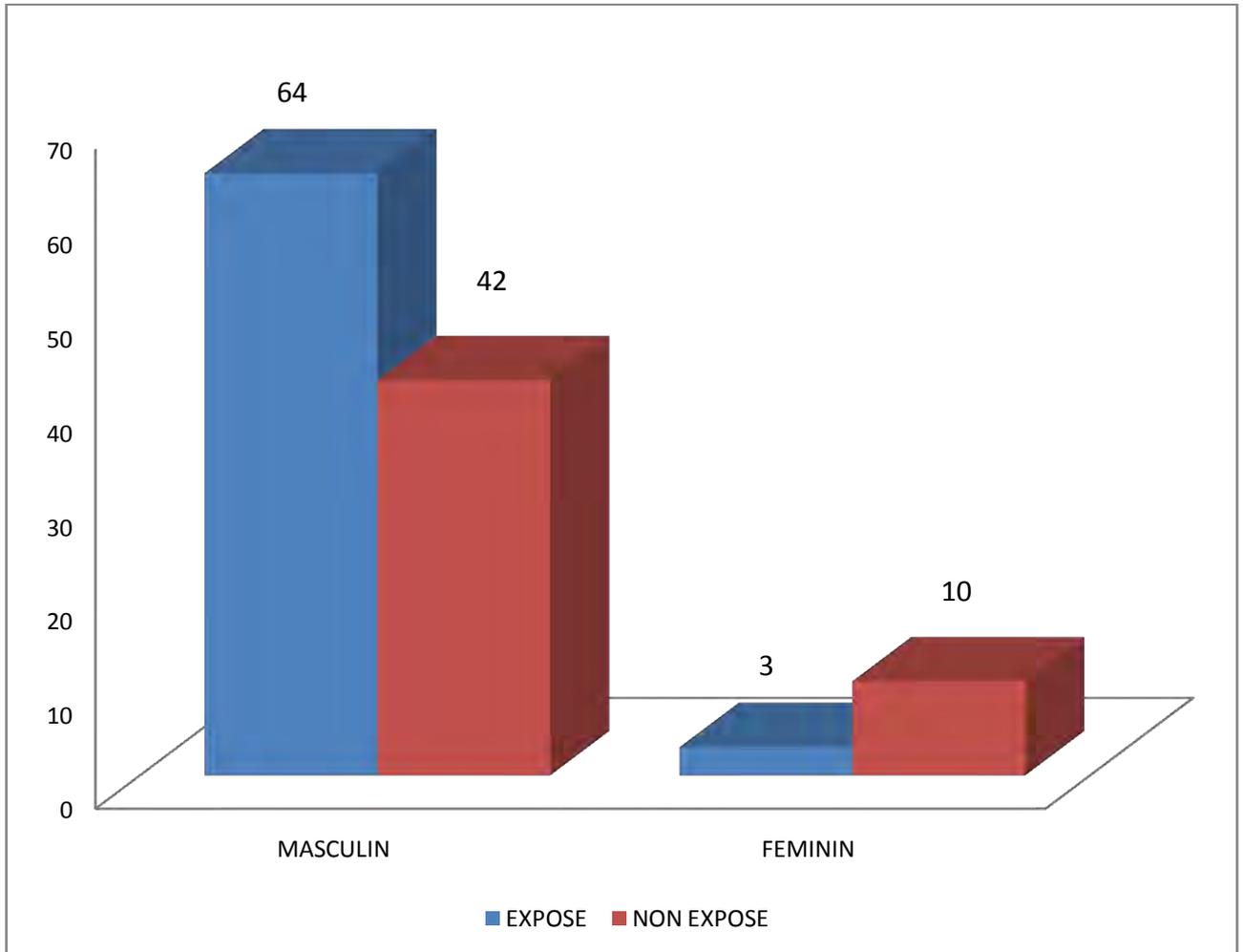


Figure 16: Répartition du sexe selon le statut non exposé, exposé.

2. Age

La majorité des sujets était âgés de plus de 35 ans (fig 17) et l'âge moyen était comparable entre les deux groupes (tableau VI).

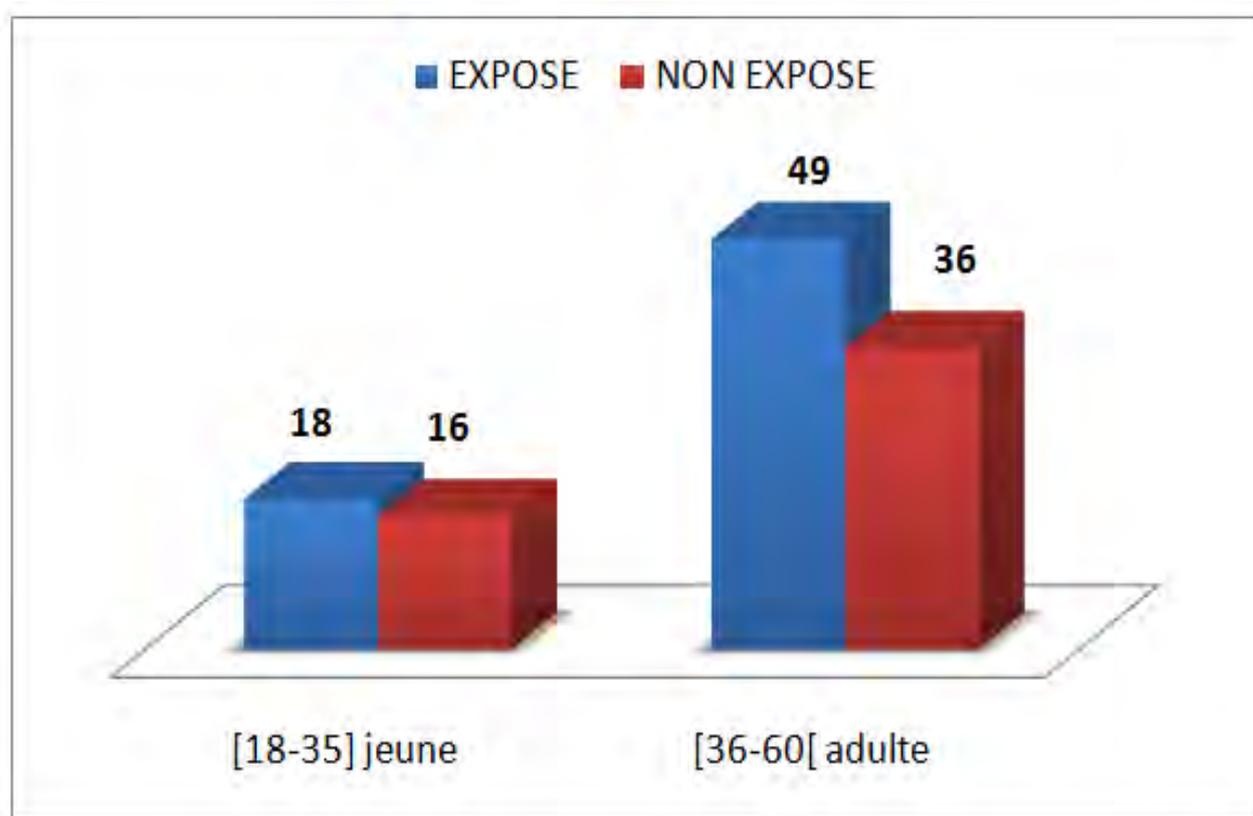


Figure 17: Répartition des employés selon la tranche d'âge et l'exposition

Le tableau VI montre la répartition de la moyenne d'âge entre les deux groupes.

Tableau VI : Répartition de la moyenne d'âge selon le statut non exposé, exposé.

STATUT	MOYENNE D'AGE	ECART TYPE	MINIMUM	MAXIMUM
NON EXPOSE	42,4	10,3	23	62
EXPOSE	41,6	11,3	20	61

3. Poste occupé

La figure 18 montre la distribution des sujets en fonction du poste occupé au sein de l'usine.

Les applicateurs des produits chimiques étaient le groupe le plus exposé au risque (fig 18).

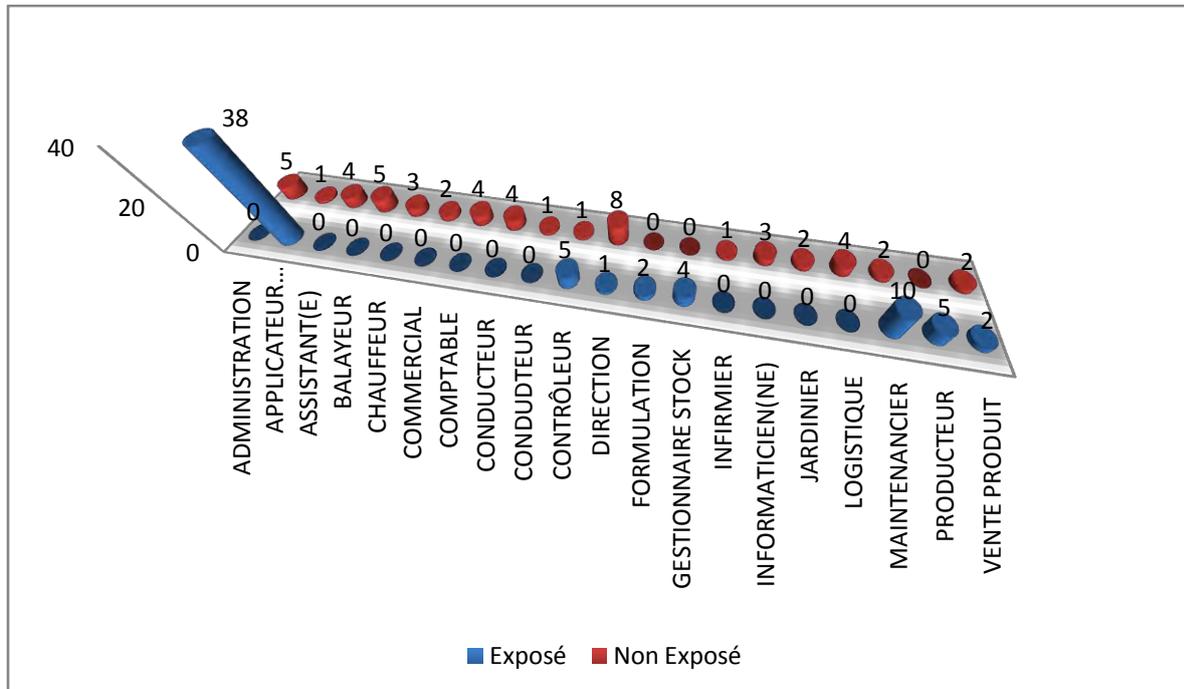


Figure 18: Répartition des postes occupés selon le statut non exposé, exposé.

4. Ancienneté

En moyenne que ce soit le groupe des exposés ou non l'ancienneté au poste était environ de 10ans (tableau VII).

Tableau VII: Durée moyenne de l'ancienneté entre les deux groupes.

	STATUT	NOMBRE	DUREE MOYENNE	ECART TYPE
ANCIENNETE EN ANNEE	NON EXPOSE	52	10,8	8,1
	EXPOSE	67	10,4	9,3

Le tableau VIII montre la récapitulation des données épidémiologiques entre les deux groupes.

Tableau VIII : Récapitulation des données épidémiologiques entre les sujets exposés et les sujets non exposés en valeur absolu.

STATUT	AGE		SEXE		ANC	POSTE DE TRAVAIL			
	[18-35]	[36-60[M	F		APP	PRO	MAIN	AUTRES
NON EXPOSE	16	36	42	10	10,8±8,1	0	0	2	50
EXPOSE	18	49	64	3	10,4±9,3	38	5	10	14

Lexique : M = masculin ; F = féminin ; ANC = ancienneté ; APP = applicateurs phytosanitaires ; PRO = producteurs ; MAIN = maintenanciers.

B. DONNEES BIOLOGIQUES

1. Analyse uni variée des résultats de l'hémogramme

Les résultats de l'hémogramme sont résumés dans les tableaux suivants.

Le tableau IX montre les résultats de l'hémogramme des sujets non exposés aux produits chimiques.

Tableau IX: Résultats de l'hémogramme chez les sujets non exposés.

PARAMETRES	VALEURS MOYENNES	ECART TYPE
GB ($10^3/\text{mm}^3$)	4,64	1,10
GR ($10^6/\text{mm}^3$)	4.88	5.74
Hb (g/dl)	13,55	1,60
Ht (%)	42,88	3,91
VGM (fl)	88,40	7,05
TCMH (pg)	28,11	3,26
CCMH (%)	31,63	1,97
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	230,35	86,17
NEUTRO ($10^3/\text{mm}^3$)	2189,59	708,95
EOSINO ($10^3/\text{mm}^3$)	0,175	0,169
BASO ($10^3/\text{mm}^3$)	0	0
LYMPHO ($10^3/\text{mm}^3$)	1,93	0,61
MONO ($10^3/\text{mm}^3$)	0,36	0,21

Le tableau X montre les résultats de l'hémogramme des sujets exposés aux pesticides.

Tableau X: Résultats de l'hémogramme chez les sujets exposés.

PARAMETRES	VALEURS MOYENNES	ECART TYPE
GB ($10^3/\text{mm}^3$)	4,60	0,85
GR ($10^6/\text{mm}^3$)	5,02	0,43
Hb (g/dl)	14,04	1,12
Ht (%)	44,10	2,64
VGM (fl)	88,29	5,78
TCMH (pg)	28,25	2,38
CCMH (%)	31,88	1,44
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	222,67	57,18
NEUTRO ($10^3/\text{mm}^3$)	2,07	0,65
EOSINO ($10^3/\text{mm}^3$)	0,39	0,31
BASO ($10^3/\text{mm}^3$)	0,03	0,02
LYMPHO ($10^3/\text{mm}^3$)	1,83	0,53
MONO ($10^3/\text{mm}^3$)	0,36	0,12

2. Analyse multi variée et comparative des résultats de l'hémogramme entre les deux groupes

Le tableau XI montre la comparaison des hémogrammes des sujets non exposés aux pesticides et ceux exposés.

Tableau XI: Comparaison des résultats des hémogrammes des sujets non exposés et ceux exposés.

PARAMETRES	VALEURS MOYENNES ET ECART TYPE				P
	NON EXPOSE		EXPOSE		
GB ($10^3/\text{mm}^3$)	4,64	1,10	4,60	0,85	0,83
GR ($10^6/\text{mm}^3$)	4.88	5.74	5,02	0,43	0,14
Hb (g/dl)	13,55	1,60	14,04	1,12	0,06
Ht (%)	42,88	3,91	44,10	2,64	0,05
VGM (fl)	88,40	7,05	88,29	5,78	0,93
TCMH (pg)	28,11	3,26	28,25	2,38	0,79
CCMH (%)	31,63	1,97	31,88	1,44	0,45
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	230,35	86,17	222,67	57,18	0,58
NEUTRO ($10^3/\text{mm}^3$)	2189,59	708,95	2,07	0,65	0,33
EOSINO ($10^3/\text{mm}^3$)	0,175	0,169	0,39	0,31	< 0,05
BASO ($10^3/\text{mm}^3$)	0	0	0,03	0,02	0,10
LYMPHO ($10^3/\text{mm}^3$)	1,93	0,61	1,83	0,53	0,34
MONO ($10^3/\text{mm}^3$)	0,36	0,21	0,36	0,12	0,91

La comparaison des résultats d'hémogramme des sujets non exposés et ceux exposés montre une différence significative pour les éosinophiles (tableau XI)

Le tableau XII montre la comparaison des hémogrammes en fonction de la tranche d'âge.

Tableau XII : Comparaison des résultats des hémogrammes des sujets non exposés et des sujets exposés en fonction de la tranche d'âge.

PARAMETRES	TRANCHE D'AGE					
	[18 – 35] jeunes			[36 – 60] adultes		
	NON EXPOSE N=16	EXPOSE N=18	P	NON EXPOSE N=36	EXPOSE N=49	P
GB ($10^3/\text{mm}^3$)	4,50 ± 0,98	4,40 ± 0,72	0,18	4,70 ± 1,16	4,67 ± 0,88	0,22
GR ($10^6/\text{mm}^3$)	5,09 ± 0,57	5,26 ± 0,43	0,09	4,77 ± 0,55	4,92 ± 0,40	0,09
Hb (g/dl)	13,76 ± 2,22	14,31 ± 1,24	0,27	13,45 ± 1,22	13,93 ± 1,06	0,22
Ht (%)	43,94 ± 5,20	44,94 ± 2,71	0,22	42,37 ± 3,07	43,77 ± 2,57	0,45
VGM (fl)	86,52 ± 7,77	86,10 ± 6,37	0,65	89,31 ± 6,60	89,16 ± 5,36	0,37
TCMH (pg)	27,23 ± 3,92	27,47 ± 2,81	0,53	28,54 ± 2,85	28,56 ± 2,15	0,41
CCMH (%)	31,35 ± 2,66	31,68 ± 1,66	0,35	31,77 ± 1,55	31,95 ± 1,35	0,11
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	214,54 ± 0,81	237,73 ± 0,51	0,10	238,02 ± 0,89	216,71 ± 0,59	0,19
NEUTRO ($10^3/\text{mm}^3$)	2,02 ± 0,72	1,79 ± 0,46	0,05	2,27 ± 0,70	2,18 ± 0,69	0,83
EOSINO ($10^3/\text{mm}^3$)	0,20 ± 0,23	0,40 ± 0,30	< 0,05	0,16 ± 0,13	0,38 ± 0,32	< 0,05
BASO ($10^3/\text{mm}^3$)	0	0,02 ± 0,01	0,06	0	0,03 ± 0,02	0,10
LYMPHO ($10^3/\text{mm}^3$)	1,93 ± 0,43	1,91 ± 0,55	0,40	1,93 ± 0,68	1,80 ± 0,52	0,11
MONO ($10^3/\text{mm}^3$)	0,41 ± 0,31	0,36 ± 0,71	0,05	0,34 ± 0,14	0,30 ± 0,14	0,83

Le tableau XIII montre la comparaison des hémogrammes en fonction de l'ancienneté.

Tableau XIII : Comparaison des hémogrammes des sujets non exposés et des sujets exposés en fonction de l'ancienneté.

PARA METRES	ANCIENNETE EN ANNEE								
	[0 – 10]			[11-20]			[21-30[
	NON EXPOSE N=29	EXPOSE N=42	P	NON EXPOSE N=17	EXPOSE N=17	P	NON EXPOSE N=6	EXPOSE N=8	P
GB (10³/mm³)	4,61 ± 1,01	4,53 ± 0,83	0,15	4,57 ± 1,32	4,78 ± 0,94	0,55	4,95 ± 0,96	4,5 ± 0,75	0,34
GR (10⁶/mm³)	4,95 ± 0,58	5,06 ± 0,45	0,07	4,77 ± 0,61	4,97 ± 0,45	0,28	4,86 ± 0,48	4,94 ± 0,26	0,30
Hb (g/dl)	13,62 ± 1,84	14,11 ± 1,06	0,06	13,58 ± 1,37	13,94 ± 1,19	0,34	13,16 ± 0,98	13,87 ± 1,35	0,33
Ht (%)	43,17 ± 4,49	44,07 ± 2,84	0,19	42,58 ± 3,42	44,29 ± 2,59	0,16	42,33 ± 2,16	43,87 ± 1,80	0,49
VGM (fl)	87,62 ± 7,30	87,66 ± 5,68	0,25	89,94 ± 6,94	89,64 ± 6,71	0,91	87,83 ± 6,55	88,75 ± 4,06	0,47
TCMH (pg)	27,86 ± 3,64	28,21 ± 2,42	0,13	28,82 ± 2,94	28,41 ± 2,23	0,22	27,33 ± 1,26	28,12 ± 2,79	0,32
CCMH (%)	31,58 ± 2,26	32,07 ± 1,33	0,05	31,88 ± 1,69	31,64 ± 1,27	0,28	31,16 ± 1,16	31,37 ± 2,19	0,24
PLT (10³/mm³)	239,90±10,44	220,506±67,05	0,20	215,06± 59,36	218,65 ± 36,82	0,06	227,50± 44,75	242,62 ± 29,60	0,21
NEUTRO (10³/mm³)	2,11 ± 0,66	1,99 ± 0,64	0,77	2,17 ± 0,86	2,24 ± 0,70	0,77	2,59 ± 0,16	2,05 ± 0,61	0,15

EOSINO (10 ³ /mm ³)	0,18 ± 0,20	0,38 ± 0,28	< 0,05	0,16 ± 0,19	0,34 ± 0,31	< 0,05	0,17 ± 0,11	0,48 ± 0,45	< 0,05
BASO (10 ³ /mm ³)	0	0,03 ± 0,16	0,05	0	0,03 ± 0,14	0,05	0	0	
LYMPHO (10 ³ /mm ³)	1,96 ± 0,55	1,84 ± 0,54	0,92	1,92 ± 0,66	1,84 ± 0,55	0,56	1,85 ± 0,79	1,78 ± 0,48	0,17
MONO (10 ³ /mm ³)	0,39 ± 0,25	0,36 ± 0,11	0,05	0,33 ± 0,19	0,33 ± 0,15	0,46	0,32 ± 0,21	0,37 ± 0,11	0,28

Ces résultats restent valables quelque soit la tranche d'âge (tableau XII) et quelque soit l'ancienneté (tableau XIII).

DISCUSSIONS

L'hématotoxicité des produits chimiques a été prouvée par de nombreuses études essentiellement effectuées dans les pays développés [24, 25, 28, 37, 41, 44, 46, 48].

En Afrique, à notre connaissance, nous n'avons pas pu trouver d'études menées dans ce sens.

Au Sénégal, j'ai fait ce travail chez 119 employés professionnels qui sont exposés aux pesticides dans leur lieu de fonction.

Le but de cette étude est de rechercher les anomalies de l'hémogramme dues aux pesticides chez les sujets exposés et chez les témoins non exposés à ces produits chimiques puis d'en comparer les résultats entre les deux groupes.

Certaines limites ont été notées :

➤ Biais de sélection

- La petitesse de l'échantillonnage donnant un nombre peu représentatif de l'ensemble des travailleurs ;
- Les retraités qui ont longtemps servi dans l'usine et exposés aux produits sur une très longue période n'ont pu être recrutés. Il serait donc intéressant de les inclure dans l'étude pour mieux évaluer les effets chroniques des pesticides chez ces populations professionnellement exposées.

➤ L'effet dose

La relation dose-effet, déterminée par l'appréciation du risque relatif en fonction du niveau d'exposition et non de l'incidence n'a pas été bien définie du fait que le moment, la période et la durée de l'exposition de même que les composés et les doses des différents pesticides manipulés n'ont pas été bien maîtrisés.

- L'activité de l'acétylcholinestérase érythrocytaire et plasmatique principal bio marqueur de l'exposition aux pesticides organophosphorés et carbamates et la présence de résidus de pesticides dans le sang n'ont pas été étudiées.

Malgré ces limites, nous avons pu obtenir des résultats suffisamment représentatifs pour nous permettre de les comparer à d'autres.

Dans notre étude, nous allons avoir d'abord les données sociodémographiques et enfin les données biologiques.

- Données sociodémographiques :

En ce qui concerne les données sociodémographiques, nous pouvons dire que 89% des travailleurs recrutés étaient des hommes. Cette prédominance masculine est retrouvée dans la plupart des études menées dans ce sens.

64% des travailleurs ont été recrutés dans l'usine de formulation de pesticides et 36% dans une société agroalimentaire, zone d'application de produits chimiques.

L'âge moyen des employés était de $41,9 \pm 10,9$ ans avec des extrémités de 20 ans et 62ans.

56% des sujets étaient exposés aux pesticides dont 73% sont des adultes âgés de 36 à 60 ans. Les non exposés (44%), pris comme témoins sont des agents de l'administration.

La durée moyenne de l'ancienneté dans était de $10,8 \pm 8,1$ ans pour les témoins et $10,4 \pm 9,3$ pour les exposés. Une différence significative de l'ancienneté a été notée suivant la tranche d'âge. Les adultes âgés de 35 à 60 ans ont une ancienneté particulièrement plus importante ($13,3 \pm 9,0$ ans) que ceux âgés de 18 à 35 ans ($4,2 \pm 3,1$ ans).

En fonction des postes occupés, les applicateurs phytosanitaires étaient les plus représentés (33%) suivis des maintenanciers (10%) et les producteurs (5%).

Les travailleurs étaient exposés à différentes classes de pesticides (organochlorés, organophosphorés, carbamates et herbicides) durant leur travail. L'absorption des pesticides pouvait se faire par inhalation et par voie cutanée (ce sont les deux principales voie d'absorption de pesticides en milieu professionnel) ; par voie oculaire lors de projections ou par ingestion accidentelle.

- Données biologiques :

Quant aux données biologiques, nous pouvons dire que l'analyse des résultats n'a montré aucune modification ou variation des paramètres de l'hémogramme des sujets exposés et des témoins. Le profil hématologique était donc normal.

Aucune anomalie quantitative ou qualitative de l'hémogramme n'a été trouvée dans notre étude. Les numérations étaient normales :

- ✓ Pour les leucocytes : pas d'hyperleucocytose, pas de leucopénie ;
- ✓ Concernant la lignée rouge : aucune anémie n'a été décelée, ni même de polyglobulie. Les taux d'hémoglobine et les valeurs des constantes érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH) étaient normaux.
- ✓ L'analyse des plaquettes n'a montré ni thrombopénie, ni thrombocytose.

La formule leucocytaire établie à l'examen du frottis n'a montré aucune perturbation : polynucléose neutrophile, neutropénie, agranulocytose, lymphocytose, lymphopénie, monocytoses, éosinophilie et basophilie n'ont pas été détectés.

La recherche de micronoyaux érythrocytaires et lymphocytaires, de cellules immatures ou blastiques par l'examen approfondi du frottis n'ont rien donné.

Comparativement, les résultats des hémogrammes entre les exposés et les témoins étaient quasi identiques pour chaque paramètre avec des p-values \geq à 0,05 à l'exception d'une différence statistiquement significative pour les éosinophiles (**p = 0,00**).

Cette différence concernant les éosinophiles apparaît dans la comparaison des hémogrammes selon le statut exposé, non exposé et dans la comparaison des résultats en fonction de l'ancienneté.

L'analyse des résultats en fonction de l'ancienneté avait permis de catégoriser trois groupes de sujets :

- ✓ les sujets avec moins de 10 ans d'exposition ;
- ✓ ceux avec 11 à 20 ans d'exposition ;
- ✓ et les travailleurs avec 21 et 30 ans d'exposition.

Les observations étaient toujours les mêmes dans chacun de ces groupes c'est-à-dire qu'aucune modification des paramètres n'a été notée exceptée une différence statistiquement significative concernant les éosinophiles.

Cette différence statistiquement significative des éosinophiles sans hyperéosinophilie entre les exposés et les témoins pourrait être liée à des facteurs environnementaux, individuels ou cliniques qui n'ont pas été pris en compte dans notre étude.

La comparaison des résultats en fonction de l'âge reste sans effet.

D'après nos travaux, aucune anomalie de l'hémogramme due aux pesticides n'a été décelée chez les sujets exposés comme chez les témoins dans la population étudiée. La numération des leucocytes était normale dans les deux groupes [$4,64.10^3/\text{mm}^3$ (non exposés) et $4,60.10^3/\text{mm}^3$ (exposés) pour $p = 0,83$], et il en est de même pour les érythrocytes ($4,88.10^6/\text{mm}^3$ (non exposés) et $5,02.10^6/\text{mm}^3$ (exposés) pour $p = 0,14$) et les plaquettes ($230,35.10^3/\text{mm}^3$ (non exposés) et $222,67.10^3/\text{mm}^3$ (exposés) pour $p = 0,58$). Les taux d'hémoglobine [$13,55 \text{ g/dl}$ (non exposés) et $14,04 \text{ g/dl}$ (exposés) pour $p=0,06$] ; VGM [$88,40 \text{ fl}$ (non exposés) et $88,29 \text{ fl}$ (exposés) pour $p=0,93$] ; TCMH [$28,11\text{pg}$ (non exposés) et $28,25$ (exposés) pour $p=0,79$] ; CCMH [$31,63\%$ (non exposés) et $31,88\%$ (exposés) pour $p=0,45$] étaient normaux et aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée.

L'étude cytologique des éléments figurés du sang réalisée sur frottis coloré au Giemsa et lu au microscope optique n'a montré aucune anomalie qu'elle soit cytoplasmique, nucléaire ou de granulation. Les hématies, leucocytes et plaquettes étaient morphologiquement normaux de taille et de forme. Les globules rouges avaient une forme biconcave et un halo clair au centre ; les neutrophiles étaient bien granulés au noyau polylobé, les éosinophiles au noyau bilobé contenaient de grosses granulations orangées. Les lymphocytes étaient de morphologie normale avec un noyau régulier à chromatine dense avec un rapport nucléocytoplasmique > 1 .

Il en ressort de notre observation un profil hématologique normal concernant les paramètres de l'hémogramme dans notre population d'étude. Par ailleurs, il a été signalé que l'exposition chronique aux pesticides entraîne des modifications sur les paramètres de l'hémogramme comme l'ont montré certaines études [24, 25, 37, 44, 46, 48, 54]. En effet, des anomalies de l'hémogramme dues aux pesticides ont été signalées précédemment chez des agriculteurs exposés aux pesticides agricoles [41, 44].

Des anomalies regroupant leucopénie, hyperleucocytose, lymphopénie, neutropénie, monocytoses, anémie et thrombopénie ont été trouvées dans l'étude réalisée chez 52 pulvérisateurs professionnels exposés à un mélange de pesticides organochlorés, organophosphorés et carbamates dans une plantation de manguiers à Lucknow en Inde [35]. 20 résidents vivant à proximité de ces plantations de mangues mais ne participant pas à la pulvérisation de pesticides ont été pris comme témoins. D'après cette étude [35], les perturbations des paramètres de l'hémogramme cités ci dessus étaient quantitativement plus fréquentes chez les pulvérisateurs avec 5 ans d'exposition. Cette étude appuie les conclusions antérieures de l'hyperleucocytose avec un nombre anormal de lymphocytes et de monocytes chez des sujets exposés aux pesticides [7, 54].

L'anémie aplasique associée à l'exposition aux pesticides a été rapportée chez des ouvriers agricoles [23]. Cette étude a également montré une augmentation des globules blancs avec présence de cellules immatures comme les promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes et des cellules blastiques avec une diminution de la population lymphocytaire déterminant ainsi une leucémie myéloïde chronique (LMC) [23].

L'anémie aplasique avec agranulocytose, neutropénie et thrombopénie a été aussi retrouvée dans l'étude de Parent et al [37].

La LMC chez les sujets exposés à des pesticides a été observée dans une autre étude antérieure [24]. Cette étude réalisée sur 200 ouvriers agricoles exposés aux pesticides et diagnostiqués Philadelphie négatif a en plus montré une anémie

avec baisse du taux d'hémoglobine et du nombre des globules rouges, une hyperleucocytose avec présence de cellules immatures par rapport aux témoins (200 sujets non exposés) [24].

Ces diverses études ont démontré que la toxicité hématologique des pesticides est bien réelle chez les populations professionnellement exposées avec comme conséquences biologiques des modifications sur les paramètres de l'hémogramme.

Aucune anomalie de l'hémogramme ne ressort de notre étude. Ce qui fait que nos résultats ne concordent pas avec ceux des études décrites ci-dessus. Cette contradiction peut être attribuée à des types de pesticides utilisés (différents niveaux de toxicité), les conditions de l'exposition et la taille de la population étudiée (400 ouvriers dans l'étude de Jamil et al [24] ; 119 employés dans notre étude). D'autant plus que dans ces études menées chez les ouvriers agricoles et les pulvérisateurs ou vaporisateurs de pesticides, l'utilisation de ces produits chimiques est mal contrôlée et les mesures d'hygiène sûres et de protection individuelle n'ont pas été observées du fait d'une manque de formation et de sensibilisation comme le montre l'étude menée à Lucknow en Inde chez les 52 pulvérisateurs exposés aux pesticides dans les plantations de manguiers [35]. D'après cette étude, les pulvérisateurs s'adonnaient à des pratiques agricoles non réglementées comme ne pas utiliser des équipements de protections individuelles (gants, bottes, masques, tenus appropriés...) au cours des opérations de pulvérisations dans les plantations en plus de la susceptibilité à l'exposition aux pesticides.

Cette utilisation aveugle de mélange de pesticides dans les plantations pour l'éradication d'organismes nuisibles explique en grande partie la discordance de nos résultats avec ceux de ses études.

Concernant le mode de prélèvement du sang veineux (tube hépariné pour certains et EDTA pour d'autres) et l'automate d'hématologie utilisé pour la réalisation de l'hémogramme, il n'y avait pas de différences particulières.

Dans notre étude, l'emploi des pesticides est bien réglementé dans l'usine de formulation et dans la société agroalimentaire. Les travailleurs sont bien formés et bien sensibilisés sur les mesures d'hygiène et de protection individuelle. Ces informations nous ont été parvenues lors de nos enquêtes ou les travailleurs nous faisaient part de leurs équipements comme le port de masque, de gants, de vêtements protecteurs, de bottes etc. et les mesures d'hygiènes entreprises après manipulation ou traitement de pesticides.

Ces mesures d'hygiène et de protection constituaient une barrière à la pénétration de produits chimiques et limitent l'absorption des pesticides par inhalation et ou par voie cutanée. Ce qui fait que les doses absorbées étaient très faibles dans notre population d'étude pour atteindre un seuil de toxicité pouvant déclencher les effets observés dans ces diverses études mentionnées ci dessus.

L'exposition aux organochlorés a été considérée comme l'une des raisons majeures pour les modifications des paramètres de l'hémogramme comme l'ont soutenues certaines études antérieures [4, 46, 48].

Des effets hématologiques ont été rapportés dans l'exposition aigüe par inhalation ou à long terme au gamma HCH (hexachlorocyclohexane) mais un lien de causalité entre l'exposition au gamma HCH et les effets hématologiques chez les humains n'a pas été établi [4].

Cette exposition au HCH a été déclarée comme facteur causal de la variation des taux d'hémoglobine dans une étude antérieure [46].

Nos résultats concordent avec ceux des études de Lebailly et al 2003 [28] ; Pastor et al 2002 [38] ; Remor et al 2009 [45]. Ces rapports ont démontré que l'exposition professionnelle aux pesticides n'a pas entraîné de modifications sur les paramètres hématologiques. Il en découle de notre étude ces mêmes observations. Nous admettons que la concordance de nos résultats avec ceux de ces études [28, 38, 45] peut s'expliquer du faite que l'échantillonnage était peu

représentatif et les concentrations absorbées étaient très faibles du faite d'une bonne application des règles de protection.

Les résultats de notre étude supposent que les réglementations officielles sur l'utilisation des pesticides sont en vigueur dans l'usine de formulation et bien appliquées et les interventions concernant le nettoyage et l'élimination des résidus de pesticides pour réduire la surexposition des employés et la pollution de l'environnement sont bien menées.

Néanmoins, les efforts doivent être multipliés pour mieux protéger les travailleurs exposés professionnellement et pour éviter toute contamination de ce précieux environnement par les pesticides.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude qui a duré 18 mois, portant sur les anomalies de l'hémogramme dues aux pesticides concernant 119 travailleurs dont 67 exposés aux produits et 52 non exposés, nous pouvons retenir que :

Le sex ratio est en faveur des hommes qui représentaient 89%.

64% des employés ont été recrutés dans une usine de formulation de pesticides et 36% dans une zone d'application de ces produits.

La tranche d'âge des employés était de 20 à 62 ans avec un âge moyen de $41,9 \pm 10,9$ ans.

56% des employés étaient exposés aux pesticides dont 73% sont des adultes âgés de 36 à 60 ans. Les non exposés (44%), agents de l'administration ont été pris comme témoins.

La durée moyenne de l'ancienneté dans l'usine était de $10,8 \pm 8,1$ ans pour les témoins et $10,4 \pm 9,3$ pour les exposés.

Les applicateurs phytosanitaires étaient les plus représentés (33%) suivis des maintenanciers (10%) et les producteurs (5%).

L'objectif visé était de rechercher les anomalies de l'hémogramme dues aux pesticides chez des sujets professionnellement exposés et chez des témoins puis d'en comparer les résultats entre les deux groupes.

Chacun des paramètres de l'hémogramme a été analysé et une comparaison des résultats a été effectuée entre les exposés et les témoins.

Après exploitations des résultats, il en ressort de notre étude qu'aucune modification des paramètres de l'hémogramme n'a été retrouvée, aucune anomalie n'a été décelée chez les exposés comme chez les témoins.

L'analyse des frottis sanguins pour l'étude morphologique des cellules n'a rien donné : aucune anomalie qualitative cytoplasmique, granulaire et nucléaire n'a été trouvée (idem pour les micronoyaux ou corps de Jolly) dans les deux groupes.

L'application des mesures d'hygiène et de protection individuelle et collective ainsi que la non contamination de l'environnement d'exposition ont été au cœur de ce constat.

RECOMMANDATIONS

Cette étude menée à terme nous a permis de véhiculer les recommandations suivantes :

- ✓ Multiplier les efforts pour garantir une meilleure protection des employés professionnellement exposés aux pesticides ;
- ✓ Renouveler périodiquement les équipements de protections individuelles ;
- ✓ Améliorer les mécanismes de récupérations et d'élimination des résidus de pesticides ;
- ✓ Mettre en place une commission de réflexion pour pallier à toute contamination ou pollution de l'environnement par les pesticides ;
- ✓ Etablir un bilan sanguin complet pour l'ensemble des employés au minimum chaque année.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. A. DAMIEN ET AL.

Estimation des expositions de la population générale aux insecticides.

Ecole des hautes études en santé publique (EHESP). IGS PERSAN 2009 – 2010.
Organochlorés, organophosphorés, pyréthriinoïdes. 77 pages.

2. ADHIKARI SARKAR CHATTERJEE MAHAPATRA AYYAPPAN

Effects of cypermethrin and carbofuran on certain hematological parameters and prediction of their recovery in a freshwater teleost, *Labeo rohita* (Hamilton).

Ecotoxicology and Environmental Safety: 2004: vol 58: 220 – 226, 7 pages

3. A. SAMEUT BOUHAÏK.

Modélisation de dépôt des pesticides sur les plans d'eau

Université Paris-Est Marne la-Vallée ; Laboratoire de Géo matériaux et Environnement ; 2009-2010. 39 pages.

4. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2005. Toxicological profile for alpha, beta, gamma and delta - hexachlorocyclohexanes. Ministry of the public Health and the human services, of the public health, Atlanta, GA, United States, August.

5. BALDI et al.

Effets retardés des pesticides sur la santé: Etats des connaissances épidémiologiques. Revue Epidémiologie et Santé Publique 1998 ; 46 ; 134 – 142.

6. BROUILLET T, SYLVIE G.

Anomalies de l'hémogramme. Compte-rendu de soirée; SFTG PARIS – NORD. [On-line] Février 2000. Consulté en 16 Août 2005. Available from internet [http:// www.paris-nord-stfg.com/cr.hemogramme.002.htm](http://www.paris-nord-stfg.com/cr.hemogramme.002.htm)

7. BROWN, BLAIR, NOSE, AND GIBSON, R.

The exhibition to the pesticides and to other factors of risk for the leukemia agricultural among the men in Iowa and the Minnesota. Research cancer, 1990. 50. 6585-9.

8. CHANDRASEKHARAN NAIR KESAVACHANDRAN, SUBHODH KUMAR RASTOGI, NEERAJ MATHUR, MOHAMMED KALEEM JAVED SIDDIQUI, VIPUL KUMAR SINGH, VIPIN BIHARI, RAM SHANKAR BHARTI

Health Status Among Pesticide Applicators at a Mango Plantation in India. Journal of Pesticide Safety Education 2006, Volume 8.

9. CHAUHA LK, PANT N, SK GUPTA, SRIVASTAVA SP.

L'induction d'aberrations chromosomiques, la formation de micronoyaux et des anomalies du sperme chez la souris après une exposition au carbofuran. Mutat Res. 2000; 465 . (1-2) :123-129

10. CHEIKH FAYE.

Les anomalies de l'hémogramme chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA. Thèse Pharmacie, UCAD, Dakar : 2011 ; n°145.

11. CORBETT (J.R.)

The biochemical mode of action of pesticides. Acad. Press., 1975.

12. DOCUMENT ANONYME

Hémopathies professionnelles

Disponible sur :

http://www.dematice.org/ressources/DCEM3/medecine%20de%20travail/D3_mTrav_005/Web/co/Module_hemopathie_1.html. Consulté le 24 juin 2012

13. EDDLESTON M, BUCKLEY NA, EYER P, DAWSON AH.

Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. Lancet 2008; 371: 597 - 607.

14. EDDLESTON M, PHILLIPS MR.

Self-poisoning with pesticides. BMJ 2004; 328: 42 – 4

15. F. VALENSI

Morphologie des cellules sanguines normales.

EMC-Hématologie 2 (2005) 1 – 13.

16. FATOU SECK.

Contribution à une meilleure connaissance des pesticides

Thèse Pharmacie ; Dakar, UCAD, FMPOS 2010.

17. FUJITANI TADA NOGUCHI YONEYAMA

Effects of chlorprofan (CIPC) on the hemopoietic system of rats.

Food and Chemical Toxicology: 2001: vol 39: 253 – 259, 7 pages.

18. G. LARMARCOVAI et coll.

Anomalies chromosomiques de nombre, instabilité génétique et expositions professionnelles. Bulletin du Cancer Avril 2007 ; vol 94 ; n°4 : 381-8.

19. GOCKOWSKI J.

Intensification of horticulture production in the urban periphery of Yaoundé.

Acte atelier Cirad-Coraf, Montpellier, 1998, 278p.

20. HII YII SIANG LEE MUN YEE CHUAH TSE SENG

Acute toxicity of organochlorine insecticide endosulfan and its effect on behaviour and some hematological parameters of Asian swamp eel (*Monopterus albus*, Zuiew). *Pesticide Biochemistry and Physiology*: 2007: vol 89: 46 – 53, 8 pages.

21. 21. HISTORIQUE DES PESTICIDES

www.wikipedia.org; consulté le 27/11/11.

22. HOARSK et coll.

Pesticides and non Hodgkins lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52; 5485S – 8S.

23. ISSARAGRISIL, S, CHANSUN, K, KAUFMAN, DW, SIRIJIRACHAI, J, THAMPASIT, T AND OF YOUNGSTERS, NS.

The anemia aplasique in farming Thailand: His/her/its association with the culture of the cereals and the exhibition to the agricultural pesticides. *American Newspaper of Public Health*, 1997. 87. 1551-4.

24. JAMIL, K, DAS, GP, SHAIK, AP, DHARMI, SS AND MURTHY, S.

The epidemiological studies of the individuals exposed to the pesticides and their clinical implications. *Current Science*, 340, 3-10. 2007.

25. JOSHAGHANI, RH, AHMADI, AR AND MANSOURIAN, MR.

Effects of the professional exhibition in the factory of pesticides on the workers of serum and the activity cholinestérasique érythrocytaire. *International newspaper of Medicine of Work and the environmental health*, 20: 381-85. 2007.

26. KUNDU ROYCHOUDHURY

Malathion-induced sublethal toxicity on the hematology of cricket frog (*Fejervarya limnocharis*). *Journal of Environmental Science and Health. Part:* 2009: vol 44: 673 – 680, 8 p.

27. LAUWERYS (R.).

Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Masson, 4eme édition, Paris, 1982, 1999, 2000, 2003, 766 – 767.

28. LEBAILLY, PA, DEVAUX, D, POTTIE, M, MEO, D, ANDRE, V AND OF BALDI, ME.

Mutagenicité urinaires and damages to the DNA of the lymphocytes among the producers of fruits professionally expositions to the fungicide captane. *Occupational and Environmental Medicine*, 2003, 60, 910-17.

29. MATTHEW R. BONNER, WON JIN LEE, [...], AND Michael C. R. ALAVANJA

Occupational Exposure to Carbofuran and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study

Environ Health Perspect. 2005 May; 113(5): A297.

30. MC KNIGHT RH, SPILLER HA

Green tobacco sickness in children and adolescents. *Public Health Rep.* 2005 Nov-Dec; 120 (6):602-5.

31. M. AL OUSSEYNOU KEITA

Utilisation des pesticides et perception de leurs risques par les agriculteurs : enquête menée dans le département de Dagana. Thèse pharmacie, Dakar, UCAD, FMPOS 2012.

32. M MARONI ET AL:

Introduction. Toxicology 143; (2000), 61 – 75.

33. M MARONI ET AL:

Introduction. Toxicology 143 ; (2000), 47-51.

34. MICHAEL WOROBEY ET JEAN-LOUIS SANTINI.

« *Haïti a été un tremplin de l'épidémie du Sida* », Agence France Presse mise en ligne le 29 octobre 2007 consulté le 30 octobre 2008. Disponible sur. www.wikipédia.org.

**35. MOHAMMED FAREED, MANOJ KUMAR PATHACK, VIPIN BIHARI,
MOHANA KRISHNA REDDY MUDIAM, DEVENDRA KUMAR PATEL,
NEERAJ MATHUR,
MOHAMMED KUDDUS AND CHANDRASEKHARAN NAIR
KESAVACHANDRAN**

Hematological and biochemical alterations in sprayers occupationally exposed to mixture of pesticides at a mango plantation in Lucknow, India

Toxicological & Environmental Chemistry

Vol. 92, No. 10, November 2010, 1919–1928

36. OCDE/OECD.

Le test de micronoyaux sur les érythrocytes de mammifère. Ligne directrice de l'OCDE pour les essais de produits chimiques; 474 Adoptée : 21 juillet 1997 ; 1-10.

37. PARENT-MASSIN, D AND THOUVENOT, D.

In the in vitro survey of the hématotoxicité of pesticides in human progénitrices and rat. Reviewed of the pharmacological and toxicological methods, 1993. 30. 203-7.

38. PASTOR, S, LUCCRO, L, GUTIENEZ, S, DURBAIN, R, GOMEZ, C, PARRON, T, CREUS, TO AND MARCOS, R.

Survey of follow-up on the frequency of the micronoyaux in Spanish agricultural workers exposed to the pesticides mutagenèse, 2002, 17, 79-82.

39. PERRIQUET (A.).

Toxicité des pesticides. Toxicologie et sécurité des aliments. Ed. Lavoisier, Paris, 1986.

40. PIMPAO ZAMPRONIO SILVA DE ASSIS

Effects of deltamethrin on hematological parameters and enzymatic activity in *Ancistrus multispinis* (Pisces, Teleostei). *Pesticide Biochemistry and Physiology* : (PRINT): 2007: vol 88: 122–127, 6 pages.

41. PRADO-READ Del, JL.

The exhibition to the pesticides, the factors of risk and the problems of health among the agriculturists of flowers gangways: A transverse survey. *Newspaper of work medicine and in toxicology*, 2: 9. 2007.

42. PROGRAMME AFRICAÏN RELATIF AUX STOCKS DE PESTICIDES OBSOLETES (PASP-MALI).

Définition de pesticide 2002. Hamdallaye ACI 2000. Consulté le 18 juin 2012.

Disponible sur :

http://www.environnement.gov.ml/uploads/pasp/Dangers_risques_pesticides_Final.pdf.

43. RAHMAN SIDDIQUI

Hematological and clinical chemistry changes induced by sub chronic dosing of a novel phosphorothionate (RPR-V) in wistar male and female rats. Drug and Chemical Toxicology: 2006: vol 29: 95 – 110, 16 pages.

44. RASTOGI, SK, SINGH, VK, KESAVACHANDRAN, C, JYOTI, SIDDIQUI, MKJ, MATHUR, N AND OF BHARTI, RS.

Consistent of the activity butyrylcholinestérase plasmatique and of the hematological parameters at atomizers of pesticides. Indian Newspaper Occupational of and Environmental Medicine, 2008, 12, 29-32.

45. REMOR, AP, TOTTI, CC, MOTEIRA, DA, DUTRA, GP, HEUSER, VD AND BOEIRA, JM.

The professional exhibition of the agricultural workers to the pesticides: the biochemical parameters and the assessment of the génotoxicité. Internationale of the environment, 2009, 35: 273-8.

46. RUGMAN, FO AND THE COSSTICK, R.

The anemia aplasique associated to pesticides organochlorés: Of the reports of case and the exam of the proofs. Newspaper of Clinical Pathology, 1990, 43, 98-101.

47. SENANAYAKE N, KARALLIEDDE L.

Neurotoxic effects of organophosphorus Insecticides: An intermediate syndrome. N Eng J Med 1987; 316: 761-3.

48. SHOUCHE, S AND RATHORE, HS.

The hematological effects of the hexachlorocyclohexane (HCH) among the mouse - the results and the possibilities. Indian Newspaper of Medical Sciences, 1997, 51, 120-2.

49. THERY (D.) Chercheur au CIRED.

Révolution dans les insecticides : les pyréthriinoïdes de synthèse moins polluants. Nouvelles de l'éco-développement, 1978, L4 : 72-73.

50. THIAM A.

Les pesticides au Sénégal.

PAN Africa, 2ème édition, 2003 : 43p.

51. THIAM A.

Les pesticides chimiques : historiques, classification, mode d'action, effets toxiques.

PAN Africa, 2004 : 12p.

52. UNDEGER INSTITORIS SIROKI NEHEZ DESI

Simultaneous Geno-and Immunotoxicological investigations for Early Detection of Organophosphate Toxicity in Rats. Ecotoxicologie and Environmental Safety: 2000: vol 45: 43 – 48, 6 pages.

53. WASSIL AOUACHERIL, SAAD SAKAL, RACHID DJAFER

The toxic effect of an insecticide (alphamethrin) on the activity of detoxifying glutathione enzymatic system

Ann Toxicol Anal. 2009; 21(3): 125-129.

54. WESSELING, C, MC CONNELL, R AND PARTANEN, T.

The use of the agricultural pesticides in the countries in development: effects on health and the needs of research. International magazine of the health services: scheduling, administration, assessment, 1997, 27, 273-308.

55. W. MASRI ET AL.

Incidence et caractéristique des intoxications aux inhibiteurs de cholinestérase :
Revue Francophone des Laboratoires. Février 2011, n°429, 41 – 46.

56. YOON JY, OH SH, YOO SM, LEE SJ, LEE SH, CHOI SJ, et al

N-nitrosocarbofuran, mais pas carbofuran, induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire dans les cellules de la LCH. toxicologie.2001; 169 (2): 153 - 161.

ANNEXE

FICHE D'ENQUETE

TOXICITE HEMATOLOGIQUE DES PESTICIDES

ETAT CIVIL

Prénom :

Nom :

Date et lieu de naissance :

Situation matrimoniale :

Adresse :

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

Age :

Sexe : M : F :

Ethnie :

DONNEES LIEES A LA PROFESSION

Agent administratif : Oui : Non :

Exposé aux pesticides : Oui : Non :

Poste exercé :

Ancienneté :

- Date d'embauche :
- Heures de travail : / 24 H

Produit manipulé :

DONNES BIOLOGIQUES

Hémogramme

Numération		Formule sanguine	
GB		Neutrophiles	
GR		Eosinophiles	
HB		Basophiles	
HT		Monocytes	
PL		lymphocytes	
VGM			
TCMH			
CCMH			

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ce qui m'ont instruit dans les principes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la sante publique, ma profession avec conscience

et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président de jury

Vu :

Pour le doyen

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Et par délégation

Le doyen

RESUME

Introduction : les pesticides sont des produits chimiques largement utilisés dans le monde particulièrement dans le domaine de l'agriculture et de la santé publique. Leurs effets sur les organes hématopoïétiques et les cellules sanguines ont été démontrés dans de nombreux travaux essentiellement effectués dans les pays développés. C'est dans le cadre de l'évaluation de cette hémato toxicité que s'inscrit cette étude qui vise à rechercher les anomalies de l'hémogramme dues aux pesticides dans une usine de formulation et une zone d'application de ces produits à Dakar.

Matériels et méthodes : l'objectif général fut de déterminer l'impact des pesticides sur les paramètres de l'hémogramme. Les objectifs spécifiques consistent à : déterminer l'hémogramme chez les sujets manipulant les pesticides et chez les sujets non exposés ; rechercher les anomalies dans ces deux types de population et à comparer les résultats obtenus dans ces deux groupes de sujets. Il s'agit d'une étude prospective et comparative (cas / témoins) qui a débuté en janvier 2011 jusqu'à juin 2012 soit une durée de 18 mois. 119 sujets hommes et femmes ont été recrutés et inclus dans l'étude. Les hémogrammes ou NFS ont été réalisés grâce à un automate d'hématologie type Sysmex KX-21N complétées par l'examen du frottis au microscope optique.

Résultats : aucune perturbation ou anomalie de l'hémogramme n'a été observé chez les cas comme chez les témoins exceptée une différence statistiquement significative concernant les éosinophiles sans hyper éosinophilie entre les deux groupes.

Commentaire : Des anomalies de l'hémogramme ont été rapportées dans diverses études chez des agriculteurs et pulvérisateurs de pesticides qui utilisaient ces produits sans équipements de protection. D'autres études n'ont pas pu mettre en évidence ces perturbations de l'hémogramme. Nos résultats collent avec ceux de ces dernières du fait d'une bonne application des mesures d'hygiène et de sécurité dans la population d'étude.

Conclusion : les réglementations officielles sur l'usage des pesticides sont en vigueur et bien appliquées dans notre population d'étude. Néanmoins, les exposés doivent être suivis dans le temps du fait de cette différence statistiquement significative pour les éosinophiles.