

Préface

A la demande des ministères en charge de la Santé et de la Recherche, l'Institut de la Santé et de la Recherche médicale a réalisé une expertise collective rassemblant un collège pluridisciplinaire d'experts pour analyser l'ensemble des travaux scientifiques et médicaux relatifs aux effets du plomb sur la santé des populations et aux contextes d'exposition. A mes yeux, entreprendre un tel travail de synthèse des connaissances disponibles était la meilleure façon pour l'INSERM de s'inscrire dans la lutte contre le saturnisme en France. En tant que directeur général, je ne pouvais que souhaiter encourager et appuyer cette demande.

Métal entrant dans la composition de divers produits, en particulier les carburants automobiles, et rejeté dans l'atmosphère, le plomb, par son caractère indestructible, est un polluant qui s'accumule dans la couche superficielle du sol, n'épargnant aucune région. Pour l'individu exposé, le plomb stocké dans l'os est une source rémanente de contamination endogène, dont les effets nocifs touchent différents organes.

Constatés tout d'abord pour de fortes expositions en milieu professionnel, les effets délétères du plomb ont soulevé débats et polémiques après que des études menées dans les années 1970-1980 ont montré qu'une exposition plus faible était associée à une baisse du quotient intellectuel chez les enfants.

Il n'est pas inutile de rappeler que des intoxications massives se rencontrent encore de nos jours en France chez les jeunes enfants. Les premiers cas de saturnisme infantile, diagnostiqués par le Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris en 1986, ont attiré l'attention sur les dangers des peintures contenant du plomb dans l'habitat ancien dégradé, et ont déclenché la mise en place d'une surveillance du saturnisme infantile en France ainsi que la mobilisation des secrétariats d'Etat à la Santé et au Logement. Je m'associe au groupe d'experts pour souligner l'urgence à régler les problèmes sociaux du risque d'exposition, afin d'éviter les conséquences sanitaires graves de l'intoxication.

Cette expertise s'est attachée à évaluer les conséquences à long terme d'expositions prolongées des populations à de faibles doses de plomb, par les différentes voies de contamination possibles: air, eau, alimentation. On peut rappeler à cet égard qu'une étude menée par une unité de l'INSERM en collaboration avec le Réseau national de Santé publique a attiré l'attention fin 1997 sur le risque hydrique dans certaines régions françaises.

Même si le plomb fait partie de notre histoire, il semble possible de soustraire les populations les plus vulnérables, nourrissons, enfants et femmes enceintes, aux sources majeures de contamination, et de réduire l'exposition de l'ensemble de la population en accord avec les normes établies par l'Europe en matière de pollution hydrique et atmosphérique.

Par ailleurs, cette expertise a mis en lumière qu'un certain nombre de points doivent être approfondis par des travaux de recherche, en particulier quant aux conséquences sur le développement de l'enfant d'une exposition chronique à de faibles doses de plomb, ainsi que sur les potentialités cancérogènes et tératogènes du plomb chez l'homme.

Claude Griscelli
Directeur général de l'INSERM

Groupe d'experts et auteurs

Olivier CHANEL, groupement de recherche en économie quantitative d'Aix-Marseille (GREQAM), CNRS UMR 6579, Marseille

Catherine DOLLFUS, hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Paris

Jean-Marie HAGUENOER, centre de recherches en santé - travail - environnement et Faculté de pharmacie, Université Lille 2

Philippe HARTEMANN, hygiène et santé publique, Faculté de médecine, Université Henri Poincaré, Nancy 1, INSERM U 420, Vandœuvre

Guy HUEL, épidémiologie et biostatistique, INSERM U 472, Villejuif

Béatrice LARROQUE, recherches épidémiologiques sur la santé des femmes et des enfants, INSERM U 149, Villejuif

Dominique LISON, toxicologie industrielle et médecine du travail, Université catholique de Louvain, Belgique

Stéphane MARRET, médecine néonatale, CHU Charles Nicolle, Rouen

Ghislaine PINON-LATAILLADE, laboratoire de génétique de la radiosensibilité (LGR), CEA, Fontenay aux Roses

Joël PRÉMONT, neuropharmacologie, INSERM U 114, Paris

Hubert de VERNEUIL, pathologie moléculaire et thérapie génique, Université Victor Ségalen, Bordeaux

Denis ZMIROU, santé publique, Faculté de médecine, Université Joseph Fourier, Grenoble

Ont présenté une communication

Sylvie COULON, ministère de l'Agriculture et de la Pêche, Paris

Thomas MATTE, épidémiologie, *Medical Center for Environmental Health*, New-York, USA

Arlette PELTIER, institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), Nancy

Jenny PRONCZUK, programme international sur la sécurité des produits chimiques, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, Suisse

Fahien SQUINAZI, laboratoire d'hygiène de la ville de Paris

Rémy STROEBEL, agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME), Paris

Christian THIRIOT, agence nationale pour l'amélioration de l'habitat (ANAH), Paris

Coordination scientifique et éditoriale

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, INSERM SC 14

Jeanne ETIEMBLE, directeur du centre d'expertise collective, INSERM SC 14

Michel GARBARZ, chargé d'expertise, INSERM SC 14

Assistance bibliographique et technique

Chantal GRELLIER et Florence LESECQ, INSERM SC 14

Iconographie

INSERM SC 6

Avant-propos

Le plomb est un métal lourd largement utilisé dans les activités métallurgiques dès l'Antiquité et redécouvert au moment de la révolution industrielle. Les intoxications massives aiguës et chroniques par le plomb ont été bien documentées en milieu professionnel. Mais le plomb est également un polluant environnemental, surtout dans les sols et l'atmosphère au voisinage de sites industriels (fonderies, usines de fabrication et de recyclage de batteries...) et dans les zones de fort trafic automobile, en particulier avant l'entrée en vigueur de la législation sur l'essence plombée. Les poussières et les peintures des habitats anciens et dégradés, mais aussi l'eau de boisson et, à un degré moindre, l'alimentation, sont des sources rémanentes, souvent insidieuses, d'exposition des populations au plomb.

Les ministres en charge de la Santé et de la Recherche ont souhaité interroger l'INSERM, dans le cadre de l'Expertise Collective, sur les conséquences en termes de santé publique de l'exposition des populations au plomb, en particulier les jeunes enfants soumis à de faibles doses. La Direction générale de la Santé, partenaire de l'INSERM pour cette expertise, en a suivi le déroulement et l'avancée de la réflexion. Cette expertise collective s'inscrit dans le cadre plus large du plan gouvernemental de lutte contre le saturnisme: limitation du plomb dans les carburants, préparation de l'application de la directive européenne sur le taux de plomb dans l'eau d'alimentation, gestion du risque lié aux peintures anciennes dans l'habitat et, plus récemment, mesures d'urgence contre le saturnisme prévues par la loi d'orientation contre les exclusions du 29 juillet 1998.

Le groupe pluridisciplinaire d'experts mis en place par l'INSERM, constitué de chercheurs et de cliniciens spécialistes en toxicologie, biochimie, neurobiologie, neuropharmacologie, pédiatrie, biologie de la reproduction, épidémiologie, hygiène et santé publique, économie a structuré sa réflexion autour des points suivants:

- Quelles sont les données biologiques et physiopathologiques récentes sur l'imprégnation par le plomb et ses conséquences ? Quels sont les mécanismes d'action du plomb au niveau des différents organes cibles, en particulier le système nerveux central ?
- Comment la toxicocinétique du plomb détermine-t-elle son impact au niveau de ces différents organes ? Quels sont les marqueurs biologiques d'exposition et leur intérêt diagnostique ?
- Quelles sont les manifestations cliniques et subcliniques de l'intoxication à fortes et faibles doses ? Quelles sont les modalités de prise en charge thérapeutique ?
- Quelles sont, en France, les différentes sources d'exposition environnementales - industrielles et domestiques au plomb ? Comment se situe la France par rapport aux autres pays ?

- Quelles sont les connaissances épidémiologiques actuelles concernant l'imprégnation par le plomb des populations ? Comment se situe la France par rapport aux autres pays ? Quelles sont les stratégies de dépistage utilisées ?
- Quelles sont les différents dispositifs de prévention mis en place pour soustraire les populations au risque toxique et les résultats concrets obtenus dans ce domaine ? Quelles sont les données d'une approche socio-économique ?

L'interrogation des bases bibliographiques Medline, Environline, MBUS a permis de sélectionner 1 600 articles, se répartissant globalement en deux grands domaines: les publications traitant de la toxicocinétique et des effets biologiques du plomb, et celles traitant des sources et des contextes de contamination.

Au cours de sept séances de travail organisées entre février et octobre 1998, les experts ont présenté, selon leur champ de compétence, une analyse critique et une synthèse des travaux publiés sur les différents aspects du thème traité. Les deux dernières séances ont également été consacrées à l'élaboration des principales conclusions et des recommandations.

L'analyse critique de la littérature internationale par le collège d'experts a permis de dégager les lignes de force, les points de consensus et ceux sur lesquels il y a débat ou absence de données validées. Cette analyse et cette synthèse devraient aider au réajustement des politiques de prévention du risque d'intoxication par le plomb en France, et proposent quelques axes de recherche pour répondre aux questions non encore résolues.

I

Plomb, données biologiques et cliniques

Introduction

Le plomb est un métal utilisé par l'homme depuis des millénaires. La production et l'utilisation du plomb ont augmenté de façon spectaculaire durant la Révolution Industrielle entraînant une libération intense de ce métal indestructible et son accumulation massive dans l'environnement. L'utilisation des pigments au plomb dans les peintures depuis la fin du XIXe siècle et jusqu'à une époque récente constitue une source de dispersion importante, encore très présente dans de nombreux revêtements intérieurs d'une fraction élevée de l'habitat ancien non réhabilité. De même, l'utilisation du plomb pour les canalisations du réseau de distribution publique de l'eau est une source non négligeable d'apport de plomb par ingestion d'eau contaminée. Depuis l'introduction des alkyls de plomb dans l'essence au cours de la première moitié du XXe siècle, la diffusion de ce polluant non seulement autour des voiries des grands centres urbains, mais aussi à longue distance, est devenue un phénomène planétaire. L'accumulation massive dans les sols de ce métal indestructible et peu mobile, demeurant dans les couches superficielles où il reste très accessible au contact de l'homme, surtout des enfants, représente une menace permanente pour la santé des populations.

C'est d'abord l'existence d'intoxications massives chez les travailleurs professionnellement exposés au plomb qui a attiré l'attention sur les effets délétères de ce toxique sur l'organisme humain et sur les conséquences organiques graves, en particulier neuropsychiques. D'autres études ont montré par la suite que l'intoxication par le plomb pouvait être insidieuse, voire cliniquement inapparente, ne révélant que secondairement ses effets délétères, en particulier sur les fonctions cognitives. Ces observations ont ensuite conduit à étudier les effets du plomb *in vitro* ou chez l'animal, afin de préciser les mécanismes d'action de ce polluant. Ce n'est que plus récemment que l'existence d'effets toxiques des faibles doses de plomb sur le système nerveux en développement des jeunes enfants a été démontrée par la mise en évidence de déficits cognitifs et de troubles du comportement.

Le plomb pénètre essentiellement dans l'organisme par voie digestive et pulmonaire. La voie pulmonaire est surtout importante pour les personnes exposées en milieu professionnel, qui inhalent le plomb sous forme particulaire. En population générale, le plomb peut être ingéré avec les aliments contaminés et l'eau de boisson émanant de canalisations contenant du plomb.

Le plomb est d'abord transporté par le sang où l'on peut le doser facilement (dosage de la plombémie). Il se fixe ensuite dans les différents tissus et en particulier au niveau de l'os où il est majoritairement stocké (80 à 90 % du plomb total présent dans l'organisme).

La demi-vie du plomb dans le tissu osseux est longue, de 10 à 20 ans. Ce toxique ainsi accumulé pourra par exemple être mobilisé à partir du squelette chez la femme enceinte, passer la barrière placentaire et venir contaminer le fœtus.

Le plomb modifie la biologie de la cellule en perturbant de nombreuses voies métaboliques et différents processus physiologiques. Il inhibe les enzymes de la biosynthèse de l'hème, catalyse des réactions de peroxydation des lipides et interfère avec les processus médiés par le calcium au niveau membranaire et cytosolique. Le plomb peut ainsi altérer certains mécanismes neurobiologiques jouant un rôle essentiel dans le développement cérébral. Ces éléments peuvent être mis en regard des effets du plomb sur le développement cognitif de l'enfant et des déficits d'apprentissage observés lors d'intoxications systémiques expérimentales. Les études de comportement chez l'animal ont permis d'affirmer le lien de cause à effet entre l'imprégnation par de faibles doses de plomb pendant la période de maturation cérébrale et les troubles neuropsychologiques ultérieurs.

Les conséquences de l'intoxication chronique par de faibles doses de plomb ont pu être mises en évidence par les études épidémiologiques évaluant le retentissement à long terme sur le développement intellectuel et le comportement scolaire des enfants. Cependant, ces travaux nécessitent une analyse et une interprétation particulièrement rigoureuses du fait de l'existence de nombreux facteurs de confusion intervenant également sur le développement de l'enfant.

Rapportés il y a plus d'un siècle en milieu professionnel, les effets de l'exposition au plomb sur la reproduction se manifestent par une infertilité, la naissance d'enfants mort nés, des avortements spontanés ou des malformations. Les effets du plomb sur l'ovulation, la fécondation et la gestation ont été très largement examinés chez l'animal. Les effets sur l'appareil reproducteur mâle concernent la spermatogénèse, la fonction leydigienne et le système neuro-endocrinien. Le temps d'exposition semble jouer un rôle important dans l'apparition de ces effets.

Chez l'adulte, les manifestations de l'intoxication sur le système nerveux central et périphérique, qui concernaient essentiellement des sujets professionnellement exposés, sont devenues aujourd'hui exceptionnelles du fait de la surveillance médicale. Certaines études environnementales suggèrent que le plomb, même à des niveaux faibles, pourrait exercer un effet délétère sur la fonction rénale, alors que l'effet sur la tension artérielle pourrait être négligeable et difficile à différencier d'un effet de l'environnement socio-économique défavorable.

Le plomb et ses composés inorganiques sont possiblement cancérogène pour l'homme professionnellement exposé, mais la question d'une association avec d'autres cancérogènes venant potentialiser l'effet du plomb n'est actuellement pas résolue.

Si dans le cadre des intoxications massives chez l'adulte ou l'enfant on peut observer encore exceptionnellement une encéphalopathie aiguë gravissime, il n'y a pas, en fait, de parallélisme entre le degré de l'intoxication et les manifestations cliniques. Dans les intoxications chroniques, les signes cliniques sont inconstants et peu spécifiques. Face à une symptomatologie peu évocatrice, le diagnostic repose aujourd'hui sur la mesure de la plombémie. La prise en charge thérapeutique d'un sujet intoxiqué est déterminée par le niveau de cette plombémie. Le traitement médical est basé sur l'utilisation de chélateurs, dont le bénéfice clinique en cas d'intoxication sévère a été amplement prouvé. En tout état de cause, la réussite d'un traitement implique l'identification et l'éviction de la source de contamination.

1

Toxicocinétique et dosage

Du fait de ses propriétés physiques (densité élevée, point de fusion bas, malléabilité, résistance à la corrosion et imperméabilité), le plomb est un métal largement utilisé depuis la période antique. Extrait de minerais pour la production d'ustensiles, de récipients, de conduites, de soudure et de monnaies, le plomb a connu son apogée à l'époque romaine, avant de reprendre son envol avec la révolution industrielle où une demande sans précédent s'est accompagnée d'une augmentation exponentielle de l'intensité des émissions dans l'atmosphère. Ainsi, le plomb est un polluant qui s'accumule au cours du temps. Très peu mobile, le plomb déposé sur les sols demeure dans les couches superficielles où il reste accessible au contact de l'homme, surtout des enfants, et représente une source rémanente d'envol de poussières légères pénétrant l'habitat. Cette exposition conduit à une symptomatologie de l'intoxication par le plomb souvent moins parlante que celle de l'exposition massive professionnelle. Le plomb, même à faible dose, demeure toutefois responsable d'effets graves sur la santé, en particulier chez la population "à risque" des enfants de moins de 6 ans. Il est donc indispensable pour établir un diagnostic de disposer de mesures fiables de la teneur en plomb dans différents compartiments de l'organisme.

Propriétés physico-chimiques du plomb

Les principales données concernant les propriétés physico-chimiques du plomb et de ses dérivés proviennent des ouvrages de Pascal (1963) et de Baillar et coll. (1973).

Plomb métal

Le plomb métal présente les caractéristiques suivantes:

Symbole	N°atomique	Poids-atomique	Densité	Point de fusion	Point d'ébullition
Pb	82	207,2	11,34	327,43°C	1740°C

Il existe 20 isotopes, dont 16 sont radioactifs et 4 naturels: ²⁰⁴Pb, ²⁰⁶Pb, ²⁰⁷Pb et ²⁰⁸Pb. Leur abondance relative est respectivement de 1,48 %, 23,6 %, 22,6 % et 52,3 %. Le rapport ^{206/204} varie selon l'âge géologique des sols. Ainsi, dans les

massifs les plus anciens (1 700 millions d'années), le rapport est d'environ 16, alors que dans les massifs les plus récents (400 millions d'années), il est de 18,1. Le plomb est un métal gris bleuté qui se ternit à l'air. Il est mou, malléable, flexible, facile à laminier et à tréfiler. Le plomb a une faible conductivité électrique. Sa masse élevée lui confère un important pouvoir d'absorption des rayonnements électromagnétiques, X et γ . Il s'oxyde à la température ordinaire. En présence d'eau, d'air et de gaz carbonique, il se forme une couche protectrice d'oxy-carbonate de plomb.

Ce métal est lentement dissous par l'acide chlorhydrique, beaucoup plus rapidement par l'acide nitrique. Les acides organiques, acétique, citrique ou tartrique, souvent présents dans l'alimentation, l'attaquent facilement pour donner des sels solubles. Les solutions de bases fortes, comme la soude et la potasse, donnent des plombites solubles $[\text{Pb}(\text{ONa})_2 \text{ ou } \text{Pb}(\text{OK})_2]$. Le plomb n'est pas attaqué par l'eau en absence d'air. Sa solubilité dans l'eau en absence d'air est de 311 $\mu\text{g/l}$ à 24 °C. La dissolution du plomb dans l'eau distillée atteint une valeur minimale à un pH de 7 et augmente fortement de part et d'autres de la zone des pH compris entre 6 et 8. Le pouvoir de dissolution du plomb par l'eau est fortement diminué par la présence de faibles quantités de carbonates et de silicates.

Les carions du plomb sont sous deux valences, les dérivés divalents, qui sont les plus stables, et les dérivés tétravalents. Les divalents prédominent dans la chimie inorganique et les tétravalents dans les dérivés organiques.

Composés minéraux du plomb

Parmi les dérivés du plomb, les oxydes de plomb et certains sels présentent un intérêt dans le cadre des sources d'intoxication.

- La litharge, ou monoxyde de plomb (PbO), est préparée industriellement par oxydation à l'air du plomb fondu. C'est aussi un produit intermédiaire de la métallurgie du plomb, ainsi que le produit de combustion du plomb tétraéthyle dans les moteurs de véhicules. La litharge est très peu soluble dans l'eau, 0,28 g/100 g (0,28 %) et 0,51 g/100 g à 22 °C pour les formes α et β , respectivement. Par contre, elle est très soluble dans l'acide acétique. Elle forme des systèmes avec d'autres oxydes comme la silice et l'anhydride borique, utilisés dans la fabrication des produits céramiques, des émaux et des verres ou du cristal. Les silicates formés ne sont pratiquement pas attaqués par l'eau.

- Le bioxyde de plomb, ou oxyde puce (PbO_2), se décompose lentement sous l'effet de la lumière. Il est insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'acide chlorhydrique et l'acide oxalique.

- Le minium, ou sesquioxyde de plomb (Pb_3O_4), est presque insoluble dans l'eau ($7 \cdot 10^{-4}$ à 170 °C). Il est soluble dans l'acide acétique et dans l'acide 8 nitrique dilué. C'est aussi un oxydant.

8

- Le sulfure de plomb, ou galène (PbS), est une forme naturelle du plomb qui constitue le minéral principal. Il est très peu soluble dans l'eau. En considérant un pH stomacal de 1,3 chez l'homme, la dissolution moyenne du minéral dans l'estomac serait, d'après Roy (1977), de 0,94 %. Par la suite, une neutralisation à

un pH de 7,2 provoquerait la précipitation de 99,98 % du plomb restant. L'acide chlorhydrique attaque donc le sulfure avec libération d'H₂S. L'oxygène de l'air oxyde la galène lentement selon la réaction $\text{PbS} + 2 \text{O}_2 \rightarrow \text{PbSO}_4$.

- Le sélénure de plomb (PbSe): l'affinité du plomb pour le sélénium est démontrée par sa présence naturelle dans un minéral, la clausthalite. Le sélénure est très peu soluble dans l'eau et sa dissolution dans l'acide chlorhydrique est difficile.
- Le sulfate de plomb (PbSO₄), ou anglésite, est rencontré dans la nature. Il est assez peu soluble dans l'eau (0,045 g/l à 25 °C), beaucoup plus dans les solutions aqueuses d'acide chlorhydrique. C'est un produit d'oxydation du sulfure que l'on rencontre sur les sols pollués par certaines usines de première fusion du plomb.
- Le carbonate basique, ou céruse Pb(OH)₂, 2PbCO₃: ce sel est soluble dans les acides, même très faibles. Il a été particulièrement utilisé dans la fabrication des peintures avant 1948. Au contact de l'eau, le gaz carbonique le transforme en carbonate neutre.
- Le carbonate neutre, ou cérusite (PbCO₃) est un composé naturel, très peu soluble dans l'eau (1,75 mg/l), mais la moindre trace de gaz carbonique accroît fortement sa solubilité. Il est très soluble dans les acides faibles et l'acide chlorhydrique.
- Les acétates de plomb: l'acétate trihydraté Pb (CH₃COO)₂, 3H₂O, le plus courant, est préparé en attaquant le plomb métallique par l'acide acétique en présence d'air. La solubilité des acétates de plomb est très importante. Elle varie de 19,7 g/l à 0 °C à 221 g/l à 50 °C pour le produit anhydre, et de 45,6 g/l à 15 °C à 200 g/l à 100 °C pour l'acétate trihydraté.

Composés organiques

Le plomb possède une aptitude remarquable à se lier au carbone pour donner des dérivés organiques. Le plomb tétraéthyle, Pb(C₂H₅)₄, utilisé comme antidétonant dans l'essence, est très volatil car il a un point d'ébullition de 200 °C. Il est très soluble dans les huiles et les graisses. Sa combustion, par exemple dans un moteur à essence, conduit à la formation d'oxyde de plomb PbO. Le plomb tétraméthyle, Pb(CH₃)₄, possède les mêmes propriétés de volatilité et de solubilité.

Les propriétés physico-chimiques du plomb sont très importantes pour la compréhension des mécanismes de biodisponibilité et d'action de ce métal. L'oxydation du sulfure en sulfate dans les particules des émissions industrielles augmente l'hydrosolubilité et donc la biodisponibilité du plomb. Les variations de pH au niveau des sols comme au niveau des liquides biologiques peuvent expliquer les différences de biodisponibilité: ainsi, il y a solubilisation dans l'acide chlorhydrique de l'estomac et précipitation au-delà de l'estomac (figure 1.1).

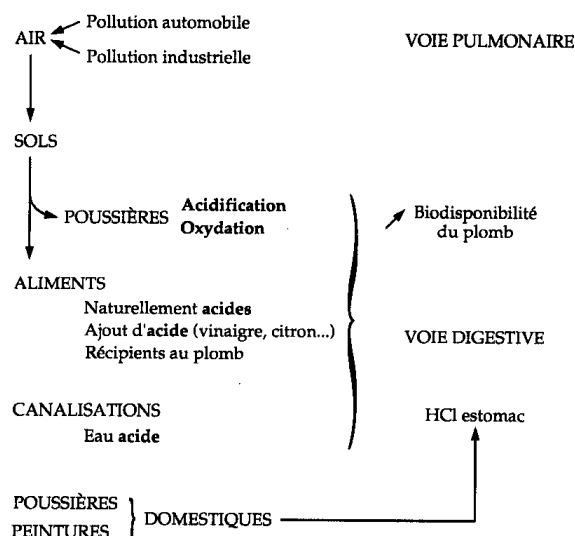


Figure 1.1 : Rôle des propriétés physico-chimiques du plomb dans sa biodisponibilité.

De même, l'affinité du plomb pour le soufre peut expliquer sa fixation sur certaines enzymes ou sur les groupements thiols de molécules comme le glutathion réduit, à l'origine de quelques mécanismes d'action. Son affinité pour le sélénium explique aussi les déficits en sélénium observés dans les populations exposées. L'affinité du plomb pour les dérivés dicarboxyliques permet de comprendre son transport par l'ostéocalcine et autorise l'utilisation de complexants comme l'EDTA (*ethylene diamine tetraacetic acid*) dans le traitement des intoxications.

Malheureusement, en dehors de la céruse des peintures, la spéciation du plomb est rarement connue. Or la nature du dérivé à l'origine des intoxications est extrêmement importante pour relativiser les risques encourus.

Le plomb possède aussi une densité de charge, c'est-à-dire un rayon ionique et une charge de valence, identique à celle du calcium. Cette analogie structurale est à l'origine des interactions avec cet élément.

Méthodes de dosage du plomb

Du fait de la limitation des utilisations du plomb, les teneurs en plomb à mesurer sont de plus en plus faibles dans tous les milieux. Il importe donc d'utiliser des procédures analytiques adéquates comme l'utilisation de réactifs, de matériels de prélèvement et d'analyse non contaminés. La présence de plomb d'origine extérieure au milieu analysé est une source très importante d'imprécision dans les mesures de faibles teneurs en plomb du sang.

Ainsi, pour des taux sanguins de l'ordre de 10,µg/l, les sources de contamination peuvent représenter plus de 50 % de la valeur trouvée. Ces biais gêneront ensuite l'interprétation des relations doses-effets.

L'utilisation de réactifs de qualité " pour analyse de traces de métaux " et de récipients en quartz, en téflon ou en polyéthylène de basse densité permettent de n'apporter que des traces négligeables de plomb. Le travail sous hotte à flux laminaire et sous air filtré permet de compléter l'arsenal des mesures préventives de la contamination des échantillons dans les laboratoires (Flegal et Smith, 1995).

Colorimétrie

Les méthodes colorimétriques, en particulier celles basées sur la formation d'un complexe coloré avec la diphénylthiocarbazone ou dithizone, ne sont pas très sensibles et nécessitent une concentration préalable des échantillons après minéralisation. Elles apportent en plus des sources de contamination importantes. Pour ces raisons, elles sont considérées comme inadéquates.

Spectrométrie d'absorption atomique

La spectrométrie d'absorption atomique (SAA) est la technique la plus utilisée actuellement. Elle est très bien adaptée à toutes les matrices environnements mentales et biologiques. Son principe est basé sur la mesure des concentrations en plomb à partir de l'absorbance du spectre du plomb émis par une lampe par des atomes de plomb vaporisés dans le faisceau lumineux de la lampe (Delves, 1970). La vaporisation peut être obtenue dans une flamme: dans ces techniques, le rendement d'atomisation est faible, elles ne sont donc adéquates que pour des concentrations relativement élevées, de l'ordre du mg/l. La vaporisation peut aussi être obtenue à l'aide de méthodes sans flamme: il s'agit des méthodes électrothermiques (ET-SAA) qui utilisent le chauffage électrique d'un four en graphite (Subramanian, 1989; Bannon et coll., 1994; Helfrich et Wingerd, 1994; Yee et coll., 1994). Cette technique est parfaitement adaptée aux faibles concentrations en plomb, de l'ordre du ,µg/l (Qiao et coll., 1995). La limite de détection peut être augmentée en utilisant des plates-formes de L'vov et la correction du bruit de fond par effet Zeeman (Parsons et Slavin, 1993). On peut ainsi atteindre des limites inférieures à 1,µg/l dans le sang, avec des manipulations réduites.

Atmosphère

Les prélèvements de poussières, effectués sur filtres, peuvent être minéralisés en milieu acide oxydant (nitrique) avant dosage en SAA (Andersson et coll.,1988). En France, l'arrêté du 11 avril 1988 relatif au contrôle de l'exposition des travailleurs au plomb métallique et à ses dérivés fixe les conditions techniques d'échantillonnage et d'analyse (J.O. du 19 avril 1988).

Il existe une norme AFNOR (1988) relative au prélèvement et au dosage du plomb dans les aérosols présents dans l'air des lieux de travail. Elle sert de base de

référence à la réglementation française prise en application de la directive CEE correspondante (1982).

Sang

Le dosage du plomb sanguin correspond à une évaluation directe du risque qu'il faut privilégier aux évaluations indirectes comme le dosage des protoporphyrine érythrocytaire (Noble, 1993). Une revue critique des méthodes de dosage du plomb sanguin a été publiée par Cézard et Haguenoer (1992), Parsons (1997) et Flegal et Smith (1995).

Lors du prélèvement, des précautions doivent être prises pour éviter toute contamination des échantillons. Les plombémies sont généralement réalisées sur sang veineux, dans des tubes sous vide contenant un anticoagulant, héparine ou EDTA, évitant ainsi toute contamination du sang à analyser. Certains auteurs préconisent le dosage sur sang capillaire prélevé au doigt ou à l'oreille, le pipetage du sang pouvant être évité en réalisant des taches de sang sur papier filtre séché à l'air, sur lequel sont prélevés des disques de 4 mm de diamètre (Cernik, 1974; Yee et Holtrop, 1997). Toutefois, les risques de contamination du sang capillaire sont élevés. Le CDC a développé de 1991 à 1994 des évaluations de la performance du dosage du plomb sanguin capillaire par comparaison avec celui du plomb sanguin veineux. Les taux de faux positifs à 150,µg/l variaient de 1 à 9 %, et même de 11 à 42 %, si des erreurs étaient commises dans la technique de nettoyage (Sargent et coll., 1994; Parsons et coll., 1997). Pour éviter des erreurs de classification des plombémies dues aux contaminations, Sargent et Dalton (1996) ont préconisé d'utiliser une valeur coupe (*cut off*) de 150,µg/l au lieu de 100,µg/l, permettant ainsi d'éviter la plupart des résultats faussement positifs. Ces études ont montré que si un protocole très strict de nettoyage est suivi, le sang total capillaire obtenu au bout du doigt est un échantillon valable pour le dépistage en pédiatrie (VereLey et coll., 1991). Sargent et coll. (1994) ont proposé d'appliquer un adhésif autour du doigt pour éviter la contamination du sang capillaire, les prélèvements capillaires dans les locaux connus pour leur contamination atmosphérique par le plomb devant être évités.

Cependant, seul le plomb sanguin veineux est à prendre en compte avant des investigations environnementales ou avant une thérapie. Les échantillons de sang veineux conservés sur EDTA ou sur héparine sont stables pour le dosage de la plombémie sur des périodes jusqu'à 10 semaines, s'ils sont conservés à + 4 °C. Le transport peut se faire à température ordinaire.

Les méthodes de dosage utilisées sont très variées pour éliminer l'effet de ~2 matrice, mais aussi pour les conditions de minéralisation, d'atomisation et de correction d'absorption non spécifique.

12

Différents procédés de modification de matrice ont été décrits dans la littérature (pour revue, voir Cézard et Haguenoer, 1992).

Il existe une polémique concernant l'expression des résultats en fonction de l'hématocrite. Pour De Silva (1984), la plombémie ajustée sur l'hématocrite donnerait un meilleur reflet de l'état du plomb, car elle tient compte de l'anémie fréquemment présente au cours de l'intoxication. Cet auteur contre dit deux articles antérieurs de Kochen et Greener (1973) et de Rosen et coll. (1974) qui montraient que l'accumulation du plomb dans les hématies ne variait pas avec l'hématocrite, en raison d'une suraccumulation de plomb dans les hématies des sujets anémiés. Toutefois, De Silva note l'imprécision des dosages de plomb lors de la période d'étude et rapporte une baisse des plombémies de chiens intoxiqués après hémorragie, sans suraccumulation dans les hématies restantes.

L'annexe II de l'arrêté du 11 avril 1988 relatif au contrôle de l'exposition des travailleurs au plomb métallique et à ses composés indique que la plombémie doit être dosée en SAA (J.O. du 19 avril 1988). L'existence de disparités considérables dans les résultats des laboratoires d'analyse (Sargent et coll., 1996) impose la mise en œuvre de contrôles de qualité externes. En France, depuis 1992, l'Agence du Médicament organise des contrôles inter laboratoires en distribuant chaque bimestre trois échantillons de sang. Sur la base des résultats, les laboratoires qui ont des résultats satisfaisants sont agréés pour le dosage de la plombémie dans le cadre de la surveillance du risque professionnel et font l'objet d'un arrêté publié au Journal Officiel (Guillard et coll., 1996). Il n'y a pas de démarche équivalente pour la surveillance du saturnisme infantile alors que les valeurs limites sont plus basses et les risques d'erreur beaucoup plus grands.

Plasma et sérum

Puisque seulement 5 % du plomb sanguin se trouvent dans le plasma, des techniques plus sensibles que la SAA sont nécessaires. Frigieri et coll. (1983) ont néanmoins proposé de doser le plomb plasmatique en utilisant l'effet Zeeman.

Urines

Le dosage du plomb urinaire peut se faire dans des conditions similaires à celles du dosage sanguin. L'utilisation d'un modificateur de matrice nitrate d'ammonium-acide nitrique donnerait la meilleure sensibilité (Subramanian et coll., 1983). Le dosage en four graphite avec correction par effet Zeeman est la méthode la plus couramment utilisée (Jahr, 1985). L'intérêt du dosage du plomb urinaire est faible, sauf après chélation ou pour la surveillance des ouvriers exposés au plomb organique.

Cheveux

Le problème majeur est la contamination externe, qui nécessite un lavage préalable des cheveux avec un solvant, du triton X ou par des ultrasons, suivi ou non d'une combustion à 480°C (Cheng et coll., 1996; Tracqui et coll., 1994; Grandjean, 1984; Hac et Krechniak, 1996; Tuthill, 1996). La solubilisation est effectuée en milieu acide nitrique-acide perchlorique ou acide nitrique, et le dosage effectué en SAA avec effet Zeeman.

Autres tissus biologiques

Le plomb peut être dosé en SAA dans les dents de lait (Keating et coll., 1987; Brockhaus et coll., 1988). Le problème de ce dosage est la présence de caries, mais aussi d'autres facteurs qui interfèrent avec l'accumulation du plomb comme la plaque dentaire, le pH de la salive, l'abrasion dentaire, le nombre de *Lactobacilli salivaris* et la couleur des dents (Gil et coll., 1996). La solubilisation se fait toujours avec l'acide nitrique. Il en est de même pour les échantillons d'os (Hac et Krechniak, 1996). Le dosage en SAA a également été appliqué aux poumons (Stegavic et coll., 1976) et au foie (Koizumi et Yashuda, 1976).

Sturgeon et coll. (1989) ont décrit une méthode originale consistant à générer du plomb tétraéthyle piégé ensuite dans un four graphite à 400°C. Ils ont appliqué cette méthode à différents tissus biologiques et aux eaux naturelles, avec une limite de détection de 14 pg. Cette limite de détection était plus basse que celle obtenue par Hadeishi et McLaughlin (1976) qui, également dans le foie, obtenaient une limite de détection de 50 pg par dosage en four graphite par effet Zeeman.

Spectrométrie d'émission atomique (AES)

Il s'agit d'une méthode semblable à la SAA, mais dans laquelle le plomb est mesuré par le spectre des ions excités dans l'analyte. L'inconvénient de son utilisation découle de sa moindre sensibilité par rapport à la méthode ETSAA (Flegal et Smith, 1995): c'est pourquoi peu d'auteurs utilisent l'AES couplée à l'ICP (*Inductively Coupled Plasma*), qui permet l'excitation des ions du plomb. Par contre un avantage de l'ICP AES est de permettre le dosage simultané d'autres métaux. Des applications ont néanmoins été décrites pour l'urine (Lo et Arai, 1989), les cheveux et le sang (Franzblau et coll., 1988), les cheveux (Tuthill, 1996) ou dans des tissus humains (Al-Saleh et Al-Doush, 1996).

Spectrométrie de masse

Cette méthode très sensible est utilisée aussi bien pour l'analyse des concentrations en plomb dans divers milieux que pour celle de la composition isotopique du plomb.

14

Thermal ionisation Mass Spectrometry (TIMS)

C'est sans aucun doute la méthode de référence par sa précision dans les analyses élémentaires, surtout en utilisant la technique de dilution isotopique (IDMS ou

Isotonic Dilution Mass Spectrometry), réputée pour sa précision ($\pm 0,05 \%$) à des limites de détection très basses, de l'ordre du picogramme. Mais c'est une technique dont l'appareillage est très onéreux. Elle permet de distinguer le plomb des faux signaux par mesure simultanée des abondances relatives de ses quatre isotopes stables, ^{204}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb , ^{208}Pb . Elle a été appliquée au dosage du plomb dans les dents (Gulson, 1996).

Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (ICP-MS)

Le développement de l'ICP MS ou torche à plasma couplée à la spectrométrie de masse a permis des progrès considérables dans la connaissance de la toxicologie du plomb. C'est une méthode rapide, l'une des plus sensibles pour l'analyse multi-élémentaire et peu coûteuse en fonctionnement. Néanmoins, elle reste beaucoup moins précise que les méthodes TIMS. Couplée à la chromatographie liquide, elle a permis d'évaluer la spéciation biomoléculaire du plomb dans le sérum humain (Gercken et Barnes, 1991). De même des mesures de dilution isotopique ou des mesures de composition isotopique ont permis d'évaluer les sources environnementales d'intoxication d'enfants (Vicizian et coll., 1990). Appliquée au sang total et au plasma, elle permet d'obtenir des limites de détection de $0,015 \mu\text{g/l}$ avec une bonne précision ($\text{CV} = 5 \%$) (Schultz et coll., 1996).

Couplage à la chromatographie en phase gazeuse

Toujours en utilisant l'étalonnage interne par la méthode de dilution isotopique, Baird et coll. (1996) ont décrit une technique de dosage du plomb sanguin, après dérivatisation avec le bromure de 4 fluorophénylmagnésium. Ce dérivé du plomb est ensuite séparé par chromatographie en phase gazeuse et analysé par spectrométrie de masse en mode ionisation chimique négative. La méthode est précise ($\text{CV} = 0,5 \%$ pour les isotopes les plus abondants, à 5 ng). Elle donne des valeurs proches de 2 à 3 % des valeurs de référence du bureau des standards.

Fluorescence X

L'intérêt majeur des méthodes de dosage du plomb par fluorescence X réside dans leur caractère non invasif, et applicable à des analyses *in vivo* de l'accumulation du plomb dans les os. Ces techniques consistent à exciter les atomes de plomb généralement à l'aide d'une source de photons émis à partir d'une source de ^{57}Co ou de ^{109}Cd . Les caractéristiques des rayons X émis par le plomb sont détectées à l'aide d'un détecteur au germanium de haute pureté. Deux types d'instruments peuvent être utilisés:

15

- les appareils L-XRF utilisent des énergies faiblement pénétrantes: leurs mesures reflètent le plomb de surface de l'os subpériostal, c'est-à-dire le compartiment facilement mobilisable de l'os. Rosenet coll. (1993) donnent une limite de détection de 5 ppm ;

- les appareils K-XRF permettent des mesures dans toute l'épaisseur de l'os et leurs résultats représentent la charge corporelle en plomb (Hoppin et coll., 1997).

Pour Rosen (1997), la L-XRF qui dose le plomb cortical de l'os permettrait d'évaluer l'efficacité des thérapies par chélateur chez l'enfant. Néanmoins, les dosages par L-XRF et K-XRF représentent des approches complémentaires (Nas, 1993). Ahlgren et coll. (1976) et Shapiro et coll. (1978) ont les premiers décrit une technique de dosage dans les os et dans les dents des enfants, respectivement. Cette mesure a ensuite été appliquée également aux mesures *in vivo* dans les reins (El Sharkawi et coll., 1986; Todd et coll., 1993).

Le dosage dans les os peut être pratiqué au niveau des doigts. Borjesson et coll. (1997) utilisent la deuxième phalange de l'index gauche. Des procédés de calibration et de corrections en fonction du diamètre individuel des doigts sont nécessaires (Ahlgren et Mattson, 1979; Christofferson et coll., 1984). La limite de détection est de l'ordre de 20, µg/g de tissu, et le coefficient de variation est de 15 % avec les méthodes utilisant pour l'excitation des atomes de Pb une source de ⁵⁷Co; les performances ont été améliorées avec l'excitation par des sources de ¹⁰⁹Cd. Plus généralement, le dosage dans les os s'effectue dans la zone médiane du tibia pour évaluer le plomb de l'os cortical ou au niveau du calcanéum pour l'os trabéculaire, métaboliquement plus actif. L'imprécision dans le premier cas est de 2,9, µg/g chez l'homme et 4,2, µg/g chez la femme, et dans le deuxième cas de 8, µg/g dans les deux sexes. Les différences observées chez la femme sont sans doute liées à une plus grande épaisseur de tissu mou autour de l'os que chez l'homme (Gamblin et coll., 1994). Pour Gordon et coll. (1993), les limites de détection sont de 5,6, µg/g chez l'homme et 7,0, µg/g chez la femme au niveau du tibia. D'après Hoppin et coll. (1995), des différences de 2 à 3, µg Pb/g d'os minéral peuvent être identifiées dans des groupes de 100 individus ou moins, avec une puissance statistique de 80 %. Certains auteurs ont aussi utilisé la K-XRF pour le dosage dans le tibia et la rotule: Kim et coll. (1996) ont pu montrer qu'une augmentation de 10pg Pb/g de dentine était prédictive d'une augmentation de 1 pg/g dans le tibia et de 5 pg/g dans la rotule, chez les enfants. Wedeen et coll. (1995) utilisent la K-XRF pour évaluer les différences de concentration du Pb dans l'os et tester ainsi l'efficacité des tests de chélation. Hu et coll. (1994) ont montré que les teneurs en plomb dans la rotule étaient associées à une diminution de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine, et suggéré que cette mesure pourrait servir de marqueur biologique de toxicité du plomb en épidémiologie. Roy et coll. (1997) ont utilisé la mesure du plomb dans le calcanéum pour évaluer l'exposition au plomb d'une population canadienne.

16

Il est également possible d'évaluer le plomb directement dans les peintures murales à l'aide d'un appareil portable, relativement facile à utiliser et de façon non destructive. Il peut aussi servir au dépistage des teneurs en plomb des sols (Holmes, 1995).

Activation photonique

Chattopadhyay et coll. (1977) ont décrit une méthode de dosage du plomb dans les cheveux. Cette méthode consiste en une irradiation des échantillons dans un accélérateur linéaire d'électrons suivie de la détection de la raie gamma 899 keV du ^{204}Pb (de demi-vie 67 minutes), pour les analyses non destructrices. Pour les échantillons de moins de 3 ppm, les cheveux sont dissous, les nucléides du plomb séparés et le dosage effectué, à l'aide d'un détecteur au NaI, de la raie gamma 279 keV, ce qui permet de déterminer des quantités de l'ordre du nanogramme avec une précision de 5 à 7 %.

Spectrométrie de fluorescence atomique

Le plomb est excité par un rayon laser à 283,3 nm et la fluorescence atomique résultante est détectée à 405,8 nm, après atomisation dans un four électrothermique. Cette méthode a été appliquée au sang total, après simple dilution dans l'eau, avec une limite de détection de 100 fg/litre (Wagner et coll., 1996).

Méthodes électrochimiques

Elles consistent à mesurer le courant produit lorsque le plomb est réduit ou oxydé, en faisant varier le potentiel d'une électrode dans une cellule électro-chimique contenant l'échantillon. Le problème principal pour éviter les sous-évaluations reste la préparation des échantillons.

Parmi les principales méthodes électrochimiques utilisées pour le dosage du plomb, on trouve essentiellement:

- les techniques potentiométriques appliquées à l'urine (Huiliang et coll., 1987), au plasma (Jagner et coll., 1981) et au sang total (Jagner et coll., 1981; Almestrand et coll., 1988).
- la voltamétrie à redissolution anodique, qui a été appliquée à l'urine (Hoyer et Florence, 1987), aux os après calcination (Kisser, 1977), aux dents (Needleman et coll., 1979; Kim et coll., 1996), au sang total (Hoyer et Florence, 1987; Nedeljkovic et coll., 1987; Costantini et coll., 1987; Roda et coll., 1988). L'utilisation de micro-électrodes au carbone donne une meilleure réponse signal-bruit et permet le dosage de valeurs plus basses qu'avec les méthodes traditionnelles, comprises entre 120 et 300, µg/l de sang, en utilisant l'indium comme étalon interne (Liu et coll., 1997). Un appareil pratique et maniable (LeadCare®), mesurant le taux de plomb dans le sang capillaire prélevé au bout du doigt, a récemment été mis sur le marché aux Etats-Unis.

Cet appareil posséderait d'excellentes performances rendant inutile la confirmation par prise de sang veineux (Zink et coll., 1997 et communication de Matte, 1998). Les limites de détection sont plus élevées qu'en SAA, 15 à 21, µg/l contre 7, µg/l d'après Costantini et coll. (1987). Cependant, la précision et la limite de détection sont moins bonnes qu'avec la technique de référence en ETAAS, ce qui n'empêche

pas Plotkin et coll. (1997) d'avoir une excellente corrélation ($r^2 = 0,9951$) sur du sang veineux.

Actuellement, des méthodes directes sans préparation sur sang capillaire ou veineux se développent pour le dépistage du saturnisme.

Méthodes de dosage des paramètres de la synthèse de l'hémoglobine

L'activité de certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse de l'hème est modifiée lors d'une exposition au plomb (figure 1.2). Il est possible d'exercer une surveillance en mesurant l'activité de l'acide delta-amino-lévulinique déhydratase (ALAD) ou en dosant les produits intermédiaires de la synthèse de l'hème que sont l'ALA et la protoporphyrine.

Acide delta-amino-lévulinique déhydratase (ALAD) érythrocytaire

L'ALAD catalyse la condensation de deux molécules d'acide delta-amino-lévulinique pour former une molécule de porphobilinogène. Elle est très sensible aux métaux (Pb, Cd, Hg). La plupart des techniques de dosage préconisées sont basées sur l'addition d'acide delta-aminolévulinique au milieu d'incubation, et au suivi de sa transformation en porphobilinogène dosé sous la forme d'un composé coloré obtenu avec le réactif d'Erlich (Bonsignore et coll., 1965; Niosh, 1980; Luo et coll., 1996).

Les difficultés méthodologiques proviennent essentiellement de la conservation des échantillons de sang. Selon les auteurs, le dosage doit être effectué dans l'heure suivant le prélèvement (Miller et coll., 1970), dans les deux heures (Polo et coll., 1995), dans les trois heures (Hernterg et coll., 1970) ou dans les 24 à 48 heures (NIOSH, 1980). Il a été démontré que l'ALAD était stable 2 heures, qu'après 4 heures on observait déjà une baisse d'activité significative et qu'après 24 heures, cette différence était de 9 % à + 1 °C et de 13 % à + 25 °C. Burus et coll. (1994) ont amélioré la conservation des échantillons sanguins par ajout de glycérol et de dithiothréitol avant stockage à -20 °C. Après 21 jours de stockage, l'activité est très bien corrélée à celle observée sur des échantillons frais non conservés.

Les conditions opératoires posent également un problème, du fait de leur non standardisation. Trevisan et coll. (1981) ont ainsi observé des résultats 2,5 fois

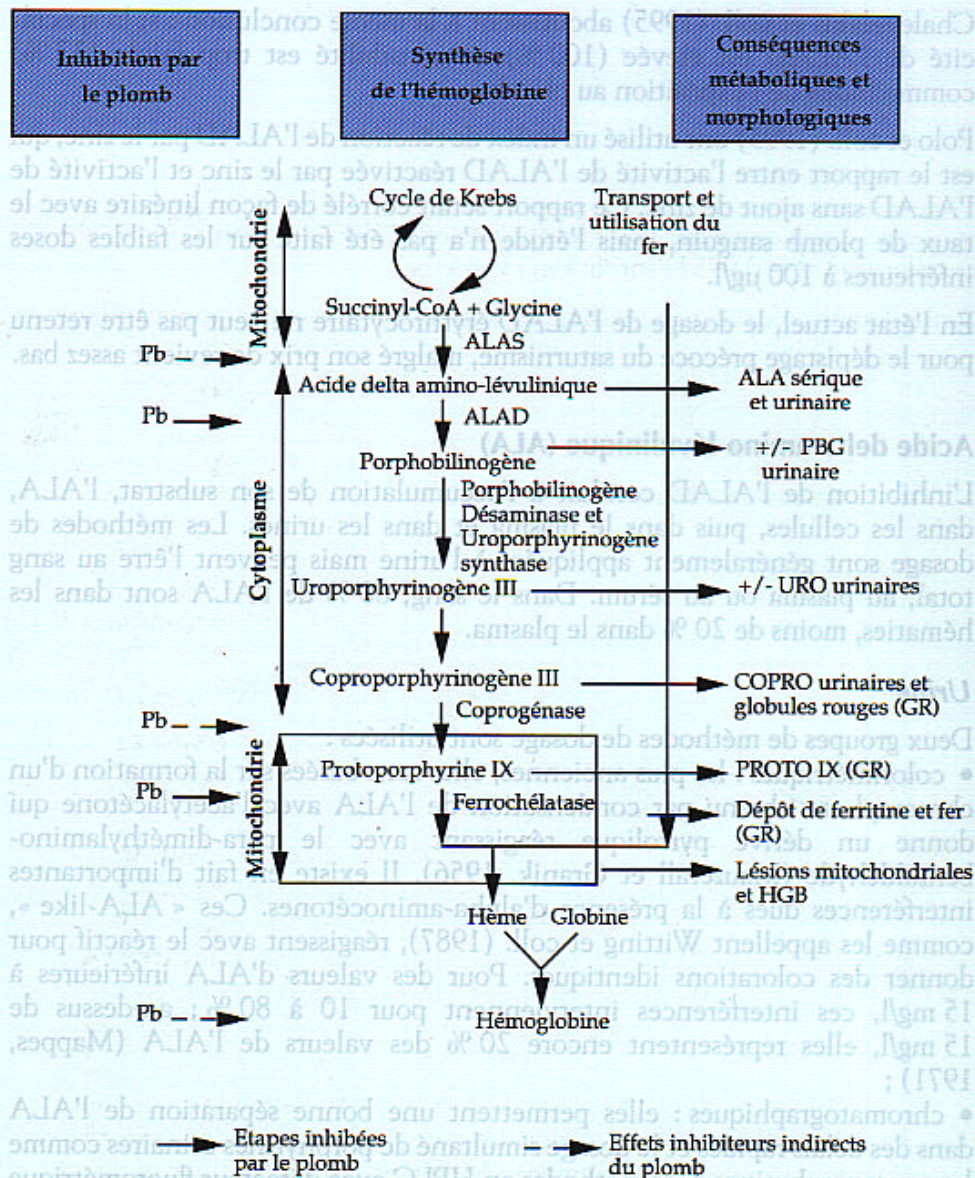


Figure 1.2 : Action du plomb sur la biosynthèse de l'hème.

supérieurs avec la méthode européenne (Berlin et Schaller, 1974) par rapport à la méthode de Bonsignore et coll. (1965), les méthodes différant par leur pH de réactions, respectivement de 6,4 et 7,0. De plus, à pH 7,0, le dosage de l'ALAD ne permet pas d'obtenir de bonnes prédictions pour des plombémies inférieures à 600 µg/l, tandis qu'à pH 6,4, la valeur prédictive est bonne jusqu'à 1 000 µg/l. Dans une étude expérimentale sur des chiens, Ambrogi et coll. (1996) concluent à l'absence de corrélation entre l'ALAD et les plombémies basses, et écartent le dosage de l'ALAD dans le dépistage du saturnisme.

Chalevelakis et coll. (1995) aboutissent à la même conclusion: si la spécificité de l'ALAD est élevée (100 %), sa sensibilité est trop faible (37 %) comme index de l'exposition au plomb.

Polo et coll. (1995) ont utilisé un index de réaction de l'ALAD par le zinc, qui est le rapport entre l'activité de l'ALAD réactivée par le zinc et l'activité de l'ALAD sans ajout de zinc. Ce rapport serait corrélé de façon linéaire avec le taux de plomb sanguin, mais l'étude n'a pas été faite sur les faibles doses inférieures à 100,µg/l.

En l'état actuel, le dosage de l'ALAD érythrocytaire ne peut pas être retenu pour le dépistage précoce du saturnisme, malgré son prix de revient assez bas.

Acide delta-amino-lévulinique (ALA)

L'inhibition de l'ALAD conduit à l'accumulation de son substrat, l'ALA, dans les cellules, puis dans le plasma et dans les urines. Les méthodes de dosage sont généralement appliquées à l'urine mais peuvent l'être au sang total, au plasma ou au sérum. Dans le sang, 80 % de l'ALA sont dans les hématies, moins de 20 % dans le plasma.

Urine

Deux groupes de méthodes de dosage sont utilisées:

- colorimétriques: les plus anciennes, elles sont basées sur la formation d'un chromophore obtenu par condensation de l'ALA avec l'acétylacétone qui donne un dérivé pyrrolique réagissant avec le para-diméthylamino benzaldéhyde (Mauzerall et Granik, 1956). Il existe en fait d'importantes interférences dues à la présence d'alpha-aminocétones. Ces " ALA-like ", comme les appellent Witting et coll. (1987), réagissent avec le réactif pour donner des colorations identiques. Pour des valeurs d'ALA inférieures à 15 mg/l, ces interférences interviennent pour 10 à 80 %; au dessus de 15 mg/l, elles représentent encore 20 % des valeurs de l'ALA (Mappes, 1971);

- chromatographiques: elles permettent une bonne séparation de l'ALA dans des délais rapides et le dosage simultané de porphyrines urinaires comme les coproporphyrines. Ces méthodes en HPLC avec détecteur fluorométrique peuvent faire appel à la formation préalable d'un dérivé pyrrolique avec l'acétoacétate d'éthyle (Ogata et Tagushi, 1987) ou avec l'acétylacétone et le formol (Tomokuni et coll., 1987; Miyajima et coll., 1994). Ces dérivés sont très fluorescents et permettent d'obtenir des limites de détection très basses. Miyajima et coll. (1994) ont ainsi une limite dans le plasma de 0,01 µg/ml. L'augmentation de la spécificité des résultats permet également d'obtenir de meilleures corrélations avec le taux de plomb sanguin pour des taux d'ALA urinaire faibles.

Pour des taux d'ALA urinaire élevés, les corrélations avec le plomb sanguin restent bonnes avec les deux méthodes, alors que pour des taux bas, les valeurs obtenues par chromatographie sont inférieures aux valeurs par colorimétrie (Tomokuni et coll., 1988, 1993).

20

L'expression des résultats d'ALA urinaire est une source de controverse. Pour Ong et coll. (1985), il n'y a pas d'avantage à corriger les taux d'ALA en fonction de la

créatinine ou de la densité urinaire. La valeur prédictive de l'ALA urinaire sur la plombémie n'est pas améliorée par une correction (Dell'Orto et coll., 1987). Le seul intérêt concerne les urines hyperdiluéées ou hyperconcentrées.

Plasma

Les valeurs de l'ALA plasmatique de populations non exposées sont, après dosage HPLC, de 8,7 µg/l (intervalle de confiance: 6,0 à 12,5) d'après Morita et coll. (1996). D'après Sakai (1995), l'ALA plasmatique serait un meilleur discriminateur de l'exposition au plomb, des niveaux de base jusqu'à des niveaux élevés, que l'ALA urinaire, la protoporphyrine-zinc ou l'ALAD. Mais le procédé est quand même plus complexe que dans l'urine (Miyajima et coll., 1994) et les teneurs y sont inférieures.

Protoporphyrine érythrocytaire

Selon les techniques utilisées, il est possible de doser la protoporphyrine érythrocytaires libre (PPE), la protoporphyrine ayant séquestré le zinc (PPZ) ou les diverses porphyrines présentes. Le dosage des PPE ou des PPZ est très utilisé pour la surveillance des personnes exposées professionnellement. Il l'était également quand la valeur de plombémie donnée comme seuil par le CDC était de 250 µg/l. Toutefois, avec la valeur actuelle de 100 µg/l, la valeur prédictive des PPZ n'est pas suffisante pour dépister les enfants à risque (Leung et coll., 1993; Rolfe et coll., 1993; Simmonds et coll., 1995). De plus, la spécificité du dosage des PPZ n'est pas bonne, en particulier vu les risques d'anémie, surtout chez les enfants (Ambroggi et coll., 1996; Carvalho et coll., 1995). Le dosage de la PPZ ne s'applique donc qu'aux expositions élevées, mais aussi comme index de l'efficacité des thérapies par chélation (Zhang, 1993).

Les méthodes de dosage sont réparties en deux groupes:

- méthodes par extraction, considérées comme les méthodes de référence. Elles consistent en une extraction de la PPE et d'autres dérivés de l'hème par un mélange d'acétate d'éthyle et d'acide acétique, puis d'une extraction de la protoporphyrine dans l'acide chlorhydrique. Le dosage est effectué à partir de standards de protoporphyrine IX (Parsons, 1997). Le dosage est praticable en HPLC après extraction à la diméthylformamide (Sakai et coll., 1988), une séparation tridimensionnelle permettant d'améliorer la précision du dosage (Sato et coll., 1994). Kumar et coll. (1994) ont également dosé la PPZ en ICP MS;
- méthodes directes par hématofluorimétrie: l'intérêt du dosage de la protoporphyrine a augmenté avec la possibilité de dosage direct de la PPE chélatée avec le zinc (PPZ). Cette méthode est très rapide et peut être réalisée sur sang capillaire ou veineux à l'aide d'un hématofluorimètre portable.

Ces méthodes directes sont bien corrélées aux méthodes par extraction (Alessio et coll., 1978a; Trevisan et coll., 1979).

Toxicocinétique

Le métabolisme du plomb est important à connaître pour comprendre certains aspects de l'intoxication et plus particulièrement les différences existant entre enfants et adultes, ou encore chez la femme enceinte et le fœtus. Il importe d'évaluer les différentes phases de ce métabolisme de l'absorption à l'élimination en passant par les mécanismes de transfert dans les différents tissus et le stockage dans certains organes, pour en tirer des réponses quant à l'évaluation des risques et la surveillance biologique des personnes exposées.

Absorption

Les voies de pénétration du plomb sont pulmonaire, digestive et secondairement cutanée.

Absorption pulmonaire

Elle joue un rôle important pour les personnes exposées en milieu industriel ou qui vivent sous les rejets atmosphériques, dans l'environnement des entreprises polluantes. Les mécanismes et facteurs d'efficacité de l'absorption mis en jeu lors de l'inhalation d'un air contaminé par le plomb ont été envisagés par Friberg et coll. (1986). Le plomb atmosphérique peut exister sous forme de vapeurs, de gaz ou de particules. Les vapeurs et gaz des composés métalliques étant peu solubles dans l'eau, ils migrent jusqu'aux alvéoles pulmonaires où ils passent dans le sang. Quant aux particules métalliques, elles se déposent dans le tractus respiratoire selon plusieurs procédés:

- impact au niveau du nez, de la trachée et des grandes bronches pour les particules les plus grosses soumises à un flux d'air important;
- sédimentation au niveau des voies aériennes de plus faible diamètre et des alvéoles pour les poussières d'assez grande taille véhiculées par un flux d'air faible;
- diffusion pour les particules les plus fines.

Les particules déposées sur les voies aériennes ciliées et non absorbées sont généralement éliminées en 24 heures. Celles qui ont atteint la zone non ciliée profonde des poumons peuvent remonter vers les zones ciliées, être éliminées par voie lymphatique ou être dissoutes puis transportées au niveau sanguin. journalière de 30,µg de plomb provoque une absorption de 20 à 30 % de cette dose, soit 6 à 9,µg (Thompson, 1971). Pour 1 ,µg Pb/m³ d'air, l'apport est compris entre 3,µg et 20,µg/1 (Azar et coll., 1975; Griffin et coll., 1975; Chamberlain 1975 in Nriagu, 1978). Gartside et coll. (1982) considèrent que les variations du plomb dans l'air ne permettraient d'expliquer que 9 % des variations des plombémies.

22

Parmi les principaux facteurs favorisant l'absorption pulmonaire, on peut citer:

- la spéciation du plomb: les particules d'oxyde de Pb, plus petites, sont inhalées jusqu'aux alvéoles dans une plus grande proportion que celles de sulfure de Pb (Dossing et Paulev, 1983);
- la taille des particules (Botta et coll., 1976);

- la solubilité dans l'eau des particules (Friberg et coll., 1986).

D'autres facteurs sont liés à l'individu:

- les habitudes de travail (UlenDelt et coll., 1990);
- le type de manipulation des composés (Gartside et coll., 1982);
- l'état de la muqueuse respiratoire (Borghetti et coll., 1973);
- le rythme et la profondeur de la respiration, en relation avec la charge physique du travail (Borghetti et coll., 1973);
- les habitudes tabagiques (Gartside et coll., 1982).

Absorption digestive

Les sources de plomb peuvent également être constituées par les aliments contaminés, le lait, les boissons et l'eau du robinet, de même que les écailles de peinture, les poussières domestiques ou les sols.

La biodisponibilité du plomb dépend de sa solubilité dans le tractus gastro-intestinal. Le pH des muqueuses digestives est très variable: de très acide au niveau de l'estomac, il devient faiblement acide dans le jéjunum et neutre ou légèrement alcalin dans le duodénum. Le plomb doit être solubilisé pour être absorbé. Or l'acide chlorhydrique, même concentré, l'attaque difficilement. Ainsi, le plomb métallique ne serait assimilable au maximum qu'à 20 % (Botta et coll., 1976). Des tests de solubilisation reproduisant les conditions rencontrées aux différents niveaux du tractus gastro-intestinal ont été réalisés *in vitro* par Roy (1977): à pH 1,3, dans un liquide stomacal artificiel, la solubilité du sulfure de plomb n'est que de 0,94 %; à pH 7,2, représentant l'alcalinité duodénale, le plomb précipite à 99,82 %, et serait donc *in vivo* éliminé dans les fécès. Par ailleurs, la formation d'ions complexes du type PbOH^+ , PbCl^+ ou PbNO_3^+ augmenterait la biodisponibilité du plomb à des pH supérieurs au pH stomacal (Simons, 1986a).

Rully et coll. (1992) ont évalué la biodisponibilité du plomb contenu dans des particules minérales provenant du sol de mines de plomb, dans des conditions gastriques contrôlées. Ils ont montré une diminution de la biodisponibilité du plomb par rapport à du PbSO_4 (ou anglésite pur), sans doute à cause de l'encapsulation des surfaces des particules par divers matériaux ou des phases inertes comme les silicates. Ainsi, après 2 heures de contact avec un liquide gastrique, seulement 4 % du plomb sont dissous à partir des particules de sols miniers. La vitesse de dissolution du plomb de ces particules est 7 fois plus faible qu'avec le PbSO_4 pur, ce qui pourrait expliquer les taux sanguins beaucoup plus faibles chez les enfants des districts miniers que chez des enfants exposés aux mêmes concentrations de plomb dans un environnement urbain.

23

Le taux de dissolution du Pb de ces particules n'est pas affecté par leur taille, sauf à 2,4, μm . L'ordre de biodisponibilité dans l'étude de Rully et coll. (1982) est la suivante: Pb acétate > PbSO_4 > Pb sols miniers.

Des modèles *in vivo* ont permis de comparer les taux tissulaires en plomb à la fin d'une période d'ingestion aux taux obtenus par injection de la même dose par voie

intraveineuse, ou de comparer des concentrations tissulaires pour différentes doses de plomb dans des matrices environnementales. Le pourcentage de Pb biodisponible augmente quand la dose de Pb ingérée diminue. Pour des sols miniers, il varie ainsi de 1,6 à 0,25 % pour des doses comprises entre 1 et 24mg/kg/jour (Polak et coll., 1996). Ces données sont importantes à considérer pour l'évaluation des risques.

Plusieurs études chez des adultes volontaires ont tenté de déterminer dans quelles proportions le plomb ingéré est absorbé au niveau gastro-intestinal. Kehoe (1961) a fait ingérer du plomb sous forme d'acétate ou de chlorure à quatre jeunes hommes volontaires, pendant des périodes de quelques mois à 9 ans. Cette supplémentation du régime alimentaire s'effectuait sous forme de sel de plomb au cours des repas:

- l'ingestion totale de 0,6 mg de plomb par jour pendant un an n'a pas fait augmenter le plomb sanguin, mais légèrement le plomb urinaire;
- l'ingestion de 1,3 mg/jour entraîne une augmentation des plomb sanguin et urinaire;
- l'ingestion de 2,3 mg/jour et 3,3 mg/jour permet de dépasser la dose de 800 µg Pb/l de sang. Dans cette expérience, les taux d'absorption étaient de 5 à 10 %.

La plupart des autres études donnent des taux d'absorption à peu près identiques: 5 à 10 % pour Hursh et Somela (1968, in Nriagu, 1978) avec du plomb radioactif, 6 à 14 % pour Nriagu (1978) et 5 à 10 % pour Demichele (1984) pour des quantités de 0,1 à 0,4 mg/jour.

En utilisant la méthode de dilution isotopique, Graziano et coll. (1996) ont montré qu'environ 70 % du plomb dissous à partir du cristal d'un verre dans du cherry était absorbé chez l'homme. La concentration de plomb dans le cherry atteignait 14,2,µmol/litre, et l'absorption du liquide a entraîné une augmentation de la plombémie des volontaires se prêtant à l'étude de 0,10 à 0,18,µmol/litre, tandis que les rapports isotopiques $^{206}\text{Pb}/^{207}\text{Pb}$ chutaient de 1,202 à 1,137, signant ainsi l'origine du plomb.

A l'aide de ^{210}Pb , O'Flaherty et coll. (1996) ont administré par voie orale au singe macaque adulte du nitrate de plomb à la dose de 750 ou 1 500,µg/kg. Pour la dose la plus faible, les taux d'absorption ont été de 44 %, tandis qu'il n'était que de 22 à 28 % pour la dose la plus élevée.

24

On dispose d'un petit nombre d'études chez les enfants, mais il est acquis que les taux d'absorption digestive du plomb sont beaucoup plus élevés que chez l'adulte. Alexander (1974) a trouvé un pourcentage d'absorption de 53 % chez des enfants de 3 mois à 8 ans et demi. Les valeurs de Ziegler et coll. (1978) en sont assez proches, en moyenne 42 % pour des enfants de 15 jours à 2 ans.

D'après Demichele (1984), il y aurait deux mécanismes de transport gastro-duodénal:

- passif, qui nécessite une solubilité dans les lipides et une ionisation permettant la liaison à des macromolécules; cette situation est rare dans le cas du plomb;
- actif, beaucoup plus important, qui emprunte les voies d'absorption du calcium, du magnésium et du fer. Cette composante est saturable, comme le prouve la baisse du taux d'absorption quand la quantité de plomb présente dans l'estomac augmente.

De nombreux facteurs peuvent favoriser l'absorption du plomb:

- composition du régime alimentaire en acides organiques (Demichele, 1984): citrate de sodium des agrumes, acide ascorbique (vitamine C), acides aminés et protéines, graisses, lactose;
- carences en fer, calcium, magnésium entraînant une diminution de la compétition avec le plomb;
- carences en vitamine B1 et en fibres végétales (Ito et coll., 1987).

D'autres facteurs interviennent dans l'absorption:

- la grossesse et la lactation, qui augmentent les besoins en Ca^{2+} , favorisent l'absorption du plomb ainsi que sa résorption osseuse, comme l'ont montré expérimentalement Maldonado-Vega et coll. (1996) sur des rats;
- l'état de jeûne, qui augmente le taux d'absorption digestive jusqu'à 35 % chez l'adulte (Demichele, 1984);
- la fonction chlorhydrique gastrique du sujet;
- la taille des particules ingérées;
- la spéciation du plomb, dont dépend sa biodisponibilité.

Le facteur le plus important est le mécanisme de compétition avec le calcium. Toute carence ou tout besoin supplémentaires en Ca^{2+} favorise l'absorption du plomb.

Absorption cutanée

Seuls les composés organiques du plomb, liposolubles, utilisent cette voie, sauf si la peau est lésée (Botta et coll., 1976). Néanmoins, Lilley et coll. (1988) et Florence et coll. (1988) pensent que cette voie pourrait s'avérer importante pour des sujets manipulant des composés inorganiques du plomb. Ils se basent sur les résultats obtenus après maintien d'un filtre imprégné de nitrate ou d'oxyde de plomb sur les bras de volontaires.

25

Transport sanguin

Après absorption pulmonaire ou digestive, le plomb passe dans le sang où il se répartit dans les hématies, sous une forme non diffusible, et dans le plasma (en partie sous forme diffusible), avant d'aller se fixer dans les tissus ou d'être éliminé dans les urines. Le sang est donc le “ carrefour ” de tous les trajets du plomb dans

l'organisme, ce qui complique l'interprétation des taux sanguins. Le plomb sanguin représente environ 2 % du pool total de l'organisme (figure 1.3).

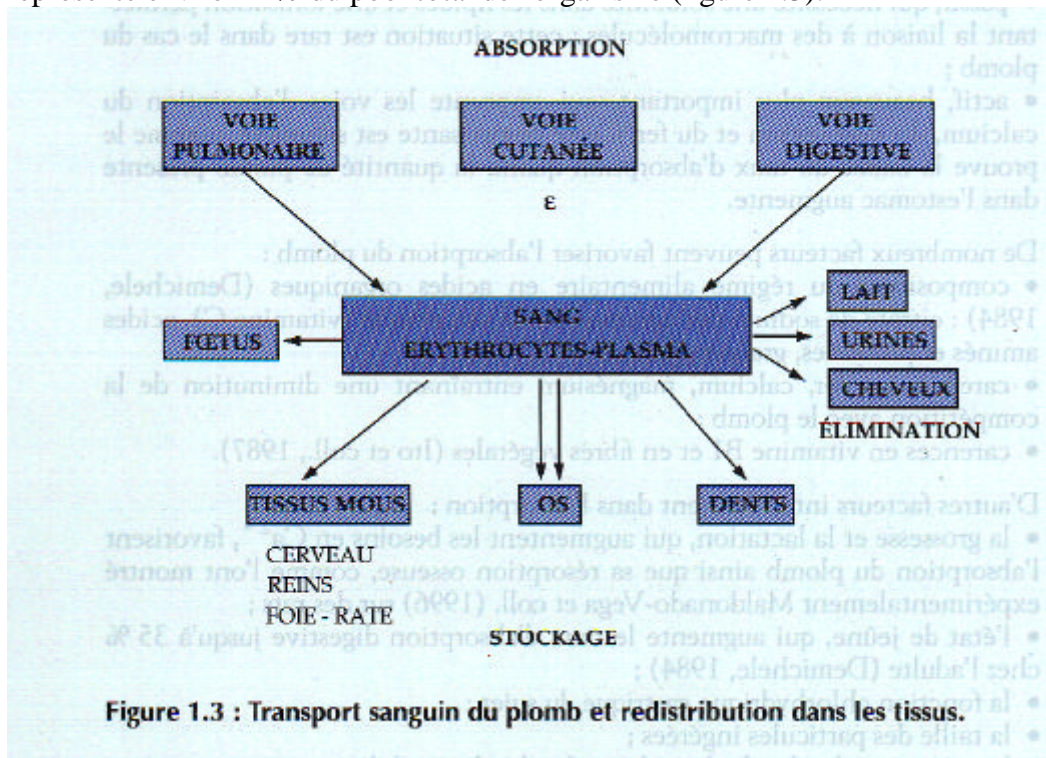


Figure 1.3 : Transport sanguin du plomb et redistribution dans les tissus.

Rapport érythro-plasmatique (ou érythro-sérique)

Selon diverses études, 90 à 95 % du plomb sanguin seraient liés aux érythrocytes (Baloh, 1974; Ong et Lee, 1980a; Alessio et coll., 1978b). Il est identique chez les primates (O'Flaherty et coll., 1996).

Dans les hématies, le plomb membranaire, qui représente environ 14 % du plomb sanguin, est lié à 88 % au niveau des protéines et moins de 10 % au niveau des phospholipides. Les groupements carboxyliques sont responsables d'environ 68 % de ces liaisons et les groupements thiols de 18 %. A l'aide de tests effectués *in vitro* avec du ^{203}Pb , Ong et Lee (1980a et b) ont montré par électrophorèse des protéines membranaires que le pic de concentration du plomb se situait au niveau du polypeptide II qui adhère à la surface interne de la membrane. Les polypeptides III, IV et V en fixent des quantités plus faibles.

26

Lolin et O'Gorman (1988) considèrent que le plomb est d'abord lié aux fractions membranaires avant d'être redistribué dans l'hématie. A l'équilibre, 52 % du Pb intracellulaire est fixé à l'hémoglobine, 24 % aux sites de liaison plus faible, le reste étant sous forme libre. Le système d'accumulation du plomb dans l'hématie est saturable.

Des études *in vitro* ont exploré les mécanismes du transport du plomb dans les hématies: elles ont montré que la pénétration est très rapide, dans les 5 premières minutes de contact, puis qu'il y a un ralentissement. Après 15 minutes, 97 % du plomb est fixé (Lolin et O'Gorman, 1986). La vitesse serait liée à la quantité d'hémoglobine susceptible de fixer le plomb (Barton, 1989). Le transport s'effectue à 90 % par un mécanisme passif, aussi bien pour l'entrée que pour la sortie de l'hématie. La vitesse d'entrée est directement proportionnelle à la quantité de plomb et d'ions HCO_3 et l'addition de HCO_3 diminue la quantité de plomb libre. Ces résultats suggèrent que le transport de ce métal dépend de la formation de PbCO_3 et passe par un système échangeur d'anions (Simons, 1986a, b et c).

Dans le plasma, les molécules responsables du transport du plomb sont l'albumine (88,2 %) et les gammaglobulines (11,8 %) (Ong et Lee, 1980b). Une partie du plomb plasmatique est libre et diffusible.

L'évolution du rapport érythro-plasmatique en fonction du taux sanguin de plomb a été étudiée: selon Manton et coll. (1983, 1984), l'augmentation du taux de plomb plasmatique en fonction de l'élévation du taux de plomb sanguin n'est pas linéaire, mais exponentielle:

- pour une plombémie de 100, $\mu\text{g}/1$, 0,2 % du plomb sanguin total se trouve dans le plasma;
- pour une plombémie de 500, $\mu\text{g}/1$, le plomb plasmatique représente 0,4 %;
- pour une plombémie de 1 000, $\mu\text{g}/1$, cette fraction augmente jusqu'à 1,5 à 2%.

Ainsi, lorsque l'apport de plomb augmente, une plus grande proportion de plomb diffusible peut se fixer dans les différents tissus de l'organisme (figure 1.4).

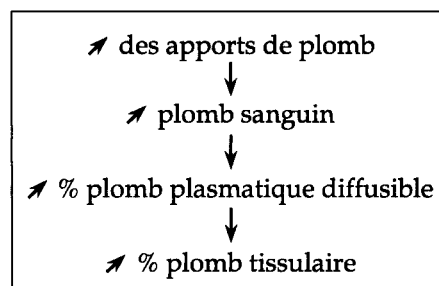


Figure 1.4 : Conséquences de l'augmentation des apports en plomb sur la quantité disponible dans les organes.

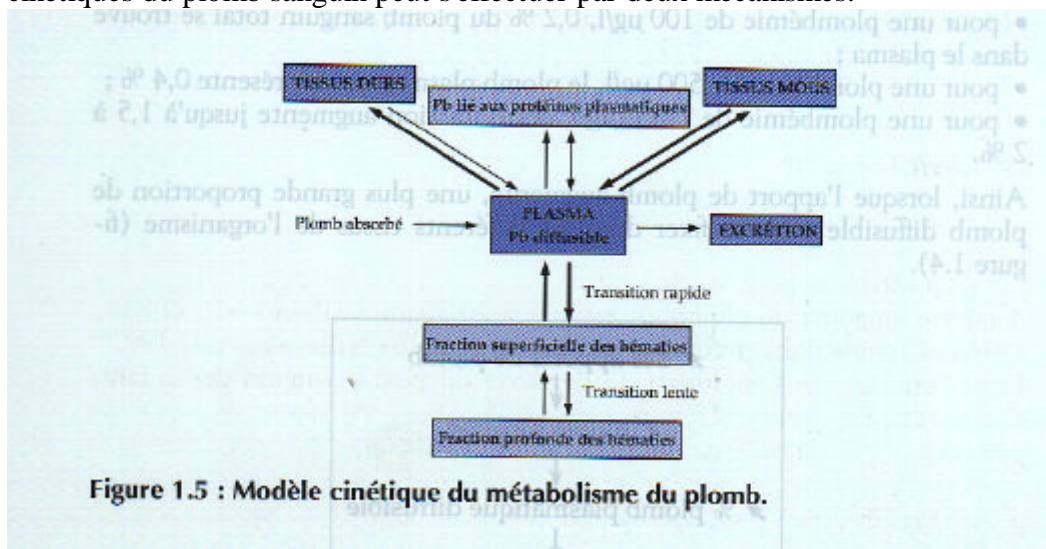
Les valeurs des taux plasmatiques ou sériques rapportées dans la littérature sont très variables. Cavalleri et coll. (1978) donnent une gamme de 3 à 120, $\mu\text{g}/1$ de sérum chez des sujets incluant des ouvriers du plomb, de Silva (1981) des valeurs de 1,4 à 39,6, $\mu\text{g}/1$ y compris pour des ouvriers, tandis que Manton et Cook (1984) donnent des valeurs de 0,32 à 1,20, $\mu\text{g}/1$ pour des témoins et une gamme de 2,37 à 33,3, $\mu\text{g}/1$ chez des ouvriers. Dans le plasma, des valeurs de 0,02, $\mu\text{g}/1$ ont été

données chez un individu normal, avec des taux sanguins de 110,µg/l, tandis que chez un individu exposé professionnellement, les taux étaient respectivement de 2 et 800,µg/l. Mais Everson et Patterson (1980) pensent que l'héparine fixe une partie du plomb plasmatique et que les taux réels étaient de 1,1 ,µg/l et 5,3,µg/l de plasma chez l'individu normal et exposé.

L'existence d'une anémie a une certaine influence sur le rapport érythroplasmatique: ainsi, en cas de diminution du taux de globules rouges, les taux plasmatiques augmentent. Cela peut être le cas notamment pendant la grossesse, au cours de laquelle l'hématocrite a tendance à baisser.

Régulation des échanges érythro-plasmatiques et distribution tissulaire

Après absorption, le plomb passe dans le compartiment plasmatique de plomb diffusible, à partir duquel il sera distribué dans les autres compartiments (figure 1.5). Selon Marcus (1985a et b), lors des conditions d'équilibre, le contrôle des cinétiques du plomb sanguin peut s'effectuer par deux mécanismes:



- contrôle par le taux de plomb plasmatique, qui peut soit réduire la vitesse de transfert du plomb plasmatique vers les hématies, soit réduire de façon linéaire le transfert du plomb érythrocytaire vers le plasma quand le taux plasmatique augmente;

28

- contrôle par les concentrations en plomb érythrocytaire, soit par réduction de la vitesse de passage du plomb plasmatique vers les hématies, soit par augmentation de cette vitesse de passage lorsque la concentration érythrocytaire approche de sa valeur maximale.

Plus la quantité de plomb est élevée dans les hématies, plus faibles sont les forces de liaison. Le pool plasmatique est continuellement rechargé par le plomb relargué par les érythrocytes du fait de l'équilibre dynamique entre les deux compartiments, mais il est aussi en équilibre avec les autres compartiments, même si la fixation dans les tissus durs a tendance à déplacer l'équilibre. Lorsque l'absorption dépasse les capacités d'excrétion du plomb, il y a alors accumulation du plomb.

Relations entre le rapport érythro-plasmatique et d'autres marqueurs

Pour Cake et coll. (1996), le rapport taux sérique/taux sanguin total augmente de façon significative avec la concentration en plomb dans les os chez des ouvriers actifs, et varierait de 0,8 à 2,5 %. La corrélation est meilleure avec le taux sérique qu'avec le taux sanguin. D'après les auteurs, lorsque la capacité de fixation du plomb par les hématies commence à saturer, le taux sérique augmente. Bergdahl et Skerfving (1997), à l'inverse, n'ont pas trouvé de corrélation entre le rapport taux sanguin/taux plasmatique et le taux de plomb osseux chez des ouvriers actifs ou retraités, et contestent la relation trouvée par Cake et coll. (1996).

Demi-vie sanguine

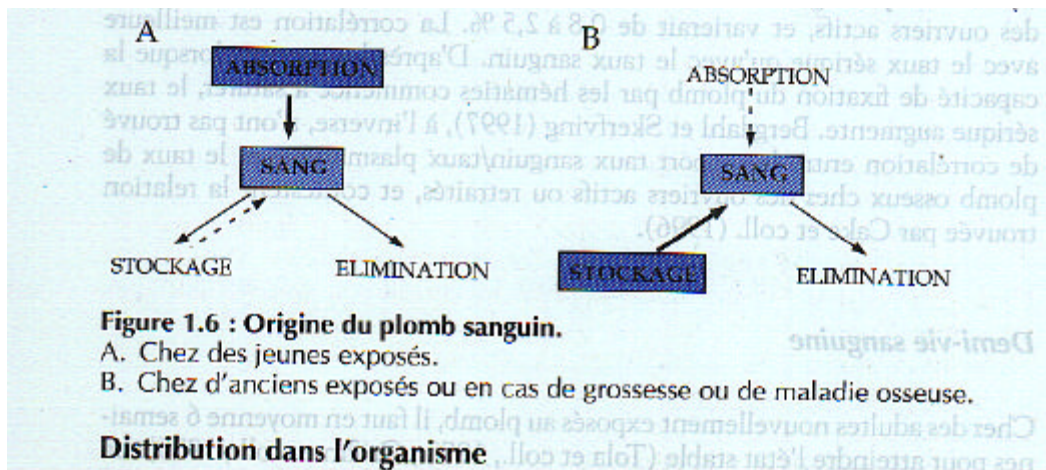
Chez des adultes nouvellement exposés au plomb, il faut en moyenne 6 semaines pour atteindre l'état stable (Tola et coll., 1973; Griffin et coll., 1975). La demi-vie sanguine du plomb est estimée à 20-30 jours (Rabinowitz et coll., 1976a; Chamberlain et coll., 1973 in Nriagu, 1978; Nillson et coll., 1991). Dans l'enquête de Cincinnati, la demi-vie du plomb sanguin des enfants étudiés était d'environ 10 mois, ce que l'on peut interpréter par une ou plusieurs explications: diminution de l'élimination, naissance avec une charge élevée en plomb expliquant le relargage et présence d'un taux de plomb exogène élevé pendant les deux premières années de la vie (Mushak, 1993).

Après retrait de l'exposition au plomb, la plombémie diminue de façon constante jusqu'à peu près la 182^{me} semaine, puis subit une légère remontée pour atteindre un plateau (Hesley et Wimbish, 1981).

Facteurs toxicocinétiques corrélés aux taux de plomb sanguin et plasmatique

En ce qui concerne le plomb sanguin, plusieurs cas peuvent être pris en considération:

- jeunes exposés (figure 1.6A): l'absorption est plus importante que le stockage, il y a alors une meilleure corrélation entre plomb sanguin et absorption ou sources externes;
- retraités, femmes enceintes, maladies osseuses chez des sujets anciennement exposés (figure 1.6B): l'absorption est devenue négligeable. Dans ce cas, le plomb sanguin est exclusivement corrélé à la résorption du stock de l'organisme. Inskip et coll. (1996) ont d'ailleurs montré chez le primate qu'en dehors des périodes d'apport, le plomb sanguin provient d'un relargage constant du plomb osseux. Smith et coll. (1996), en utilisant le dosage des isotopes stables du plomb, ont démontré chez l'homme faiblement exposé (10 à 60, $\mu\text{g Pb/l}$ et avec des taux osseux faibles (0,6 à 7, $\mu\text{g Pb/g}$) que le squelette contribue pour 40 à 70 % du plomb sanguin;
- dans les situations intermédiaires, le plomb sanguin reflète pour une part l'absorption et pour l'autre la résorption du plomb stocké.



La quantité totale de plomb contenue dans l'organisme de sujets non exposés a été évaluée de 22 mg (Sumino et coll., 1975) à 174 mg (Barry et Mossman, 1970). Selon ces derniers, l'organisme des hommes en contiendrait de 33 à 40 % de plus que celui des femmes. Il semble que les teneurs actuelles des organismes humains soient corrélées avec l'activité industrielle. D'après Patterson et Settle (1993), la dissémination du plomb dans l'environnement a fait monter les teneurs dans les organes de sujets témoins, ce qui empêche d'observer des effets délétères à très faibles doses. Dans les os d'indiens d'Amérique du Nord retrouvés dans des tombes anciennes, les teneurs en plomb étaient de l'ordre de 15 ng/g d'os (Patterson et coll., 1991). Ces valeurs seraient aujourd'hui 1 000 fois supérieures. Globalement, il faut séparer deux 30 compartiments de distribution très différents: les tissus mous et les tissus durs.

30

Tissus mous

Différents facteurs influencent la distribution du plomb dans les tissus mous. Comme au niveau des hématies, il existe une légère accumulation qui peut

s'expliquer si on suppose qu'il existe dans chaque organe un compartiment superficiel et un compartiment profond au niveau duquel le plomb est fortement lié aux protéines (Sugita, 1978).

La répartition du plomb varie avec le mode d'absorption. Ainsi, les taux hépatiques et intestinaux sont trois fois plus importants en cas d'absorption digestive que par voie pulmonaire (Barthelemy et coll., 1975). L'accumulation varie avec l'âge, jusqu'à 90 ans dans les poumons (Stringer et coll., 1974), jusqu'à 20-30 ans dans le cerveau (Zaworski et Oyasu, 1973) et jusqu'à 40-50 ans dans le cortex rénal (Piscator et Lind, 1972). La labilité du plomb dans le sang et les tissus mous a été démontrée chez le singe par l'étude cinétique d'isotopes du Pb (^{204}Pb puis ^{206}Pb puis ^{207}Pb), la décroissance survenant immédiatement après la fin de l'administration (Inskip et coll., 1996).

Le plomb passe facilement la barrière hémato-méningée. Dans une expérimentation avec du ^{203}Pb administré par voie intraveineuse, Bradhury et Deane (1993) ont observé une absorption linéaire dans les différentes régions cérébrales de rats adultes pendant une période de 4 heures. En l'absence de ligand organique, le plomb entre très vite dans le cerveau, mais la présence d'albumine, de cystéine ou d'EDTA inhibe cette absorption. Par contre, l'ajout de Ca^{2+} , Mg^{2+} ou de méthoxyvérapamil (bloquant du calcium) n'a pas d'effet, ce qui montrerait, d'après les auteurs, que le passage du plomb ne dépend pas des canaux calcium ou des échanges d'anions. Le fait que l'absorption soit diminuée par ajout de K^+ et par variations du pH conforte les auteurs dans l'hypothèse que l'espèce qui passe l'endothélium capillaire est PbOH^+ . Certains inhibiteurs métaboliques comme le vanadate ou les sels stanniques augmentent par 2 à 3 les taux de plomb dans l'endothélium capillaire en bloquant la pompe à Ca^{2+} ATP dépendante; une partie du plomb accumulé dans cet endothélium peut donc normalement retourner dans la lumière capillaire par l'intermédiaire de cette pompe à Ca^{2+} . La figure 1.7 résume ces mécanismes de transport du plomb au niveau cérébral.

Bradhury et Deane (1993) ont également étudié l'état d'expérimentations chez des rats immatures de 16-17 jours ou de 26 jours, au cours desquelles ils ont observé des accumulations dans le cortex frontal après 1 minute de perfusion de ^{203}Pb , qui étaient égales respectivement à 205 % et 242 % des valeurs chez le rat adulte.

Widzowski et Cory Slechta (1994) ont montré que l'accumulation du plomb chez des rats consommant des solutions de 100 à 2000 ppm de Pb sous forme d'acétate et sacrifiés à 7, 14, 21, 40 ou 60 jours se produisait de la même manière dans les 12 régions cérébrales. De même, la demi vie d'élimination cérébrale (environ 20 jours) était identique dans toutes les régions.

Il n'y aurait donc pas d'accumulation sélective dans certaines zones du cerveau, en

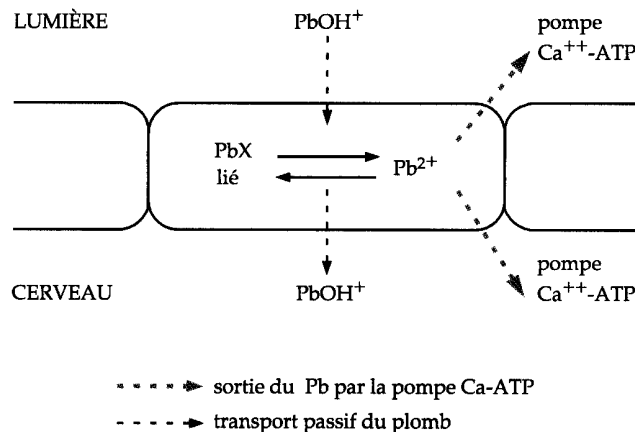


Figure 1.7 : Mécanisme de transport du plomb au niveau de l'endothélium capillaire cérébral (d'après Bradbury et Deane, 1993).

particulier l'hippocampe, à l'inverse des conclusions issues d'autres études effectuées chez le rat (Scheuhammer et Cherian, 1982; Collinset coll., 1982) ou l'homme (Grandjean, 1978).

Tissus durs

Selon les auteurs, le plomb osseux représente de 80 à 90 % (Demichele, 1984; Wedeen, 1988), et jusqu'à 95 % (Alleman et coll., 1986; Hu et coll., 1989) du plomb stocké dans l'organisme.

La concentration osseuse augmente avec l'âge jusqu'à 50-60 ans, puis diminue en raison de changements alimentaires, métaboliques et hormonaux. Les quantités accumulées peuvent atteindre 40 à 50 mg avec des expositions environnementales modérées, 200 mg lorsqu'elles sont élevées et même beaucoup plus dans les expositions professionnelles (Barry, 1981; Drash et coll., 1987; Drash et Ott, 1988; Wittmers et coll., 1988). Elle est plus élevée chez l'homme que la femme, qu'ils exercent ou non une activité professionnelle qui les expose (Yoshinaga et coll., 1989).

Deux pools osseux doivent être distingués:

- l'os trabéculaire, dans lequel le *turnover* du plomb est plus rapide, avec une demi-vie biologique de 2,4 ans (Christofferson et coll., 1986). Ce plomb, fixé par des liaisons relativement labiles, est mobilisable par administration d'EDTA calcique (Schutz et coll., 1987). Il reste biologiquement actif, comme on peut en juger d'après les réactions enzymatiques stimulées par sa libération (Teisinger, 1971);
- l'os cortical, ou dense, dans lequel la demi-vie moyenne du plomb est de 9,5 ans (Christofferson et coll., 1986), en fait très variable selon les os: 16 ans dans le calcaneum et 27 ans dans le tibia (Nilsson et coll., 1991).

Cette fraction corticale, qui représente environ les 3/4 du plomb total de l'os, ne peut pas être mobilisée par l'EDTA (Baloh, 1974). Sa présence serait la

conséquence d'une précipitation du plomb à l'état de phosphate insoluble (Botta et coll., 1976; Alleman et coll., 1986) par remplacement des ions calcium. Ce phosphate de plomb serait donc inclus dans le réseau cristallin d'hydroxyapatite.

Il a été démontré que le plomb inhibe l'activité ostéoblastique en réduisant la synthèse de l'ostéocalcine (Long et coll., 1990, Markowitz et coll., 1988, Klein et Wirren, 1993), ce qui conduit aux modifications morphométriques ou densitométriques décrites par Escribano et coll. (1997) sur le rat. L'ostéopénie est significative dès le 12ème mois d'exposition de l'animal même à de faibles doses (Gruber et coll., 1997).

Il existe un équilibre entre les taux de plomb osseux et sanguin, qui peut être rompu en diverses circonstances, en particulier toutes celles à l'origine d'une déminéralisation osseuse ou de modifications de l'absorption. La résorption massive du plomb depuis ses zones de stockage peut avoir pour conséquence une exposition endogène d'autres tissus suivie de l'apparition de signes de toxicité (Mushak, 1993). Elle peut être provoquée par des causes multiples, incluant la nutrition minérale, l'exercice physique et toutes les modifications de la physiologie osseuse, dans laquelle interviennent (Pounds et coll., 1991; Silbergeld et coll., 1993):

- des facteurs de croissance et des hormones: facteurs de croissance fibroblastiques, TGF β et β 2, IGF I et II, β 2 microglobuline, PDGF, vitamine K, 1.25-dihydroxycholecalciferol (vitamine D), calcitonine, hormone parathyroïdienne β -œstradiol, prolactine, hormone de croissance;
- des protéines dérivées de l'os: ostéocalcine, ostéonectine, sialoprotéines osseuses I et II, glycoprotéine acide de l'os;
- d'autres protéines: osteogénine, chondrocalcine, collagen-binding protein, calbindines, ATPase spécifique de l'os.

Des modifications de ces paramètres surviennent dans les états d'ostéoporose, lors de fractures ou après la ménopause. Sur des bases toxicocinétiques, Rabinowitz (1991) a estimé qu'une modification de 2 à 4,5 % par an du *turn-over* du plomb et des minéraux de l'os, pour un stock osseux de 200 mg, conduisait à une élévation de la plombémie de 80, μ g/l.

Chez des ouvriers en retraite ou transférés à des travaux les exposant très faiblement (Nilsson et coll., 1991; Chettle et coll., 1991; Alessio et coll., 1976), la diminution très lente du plomb sanguin est le témoin de cette lente résorption. Une étude expérimentale réalisée par McNeill et coll. (1997) chez des singes d'environ 30 ans, qui n'avaient plus été exposés depuis une dizaine d'années, confirme le relargage avec une demi-vie osseuse du plomb de l'ordre de $3,0 \pm 1,0$ ans.

La survenue de fractures peut conduire à une augmentation du métabolisme osseux et à une mobilisation du plomb telle que des signes cliniques peuvent se produire. Berlin et coll. (1995) l'ont observé chez un adulte exposé professionnellement qui

dut entreprendre une cure de chélation. Markowitz et Weinberger (1990) ont rapporté deux cas d'enfants ayant une plombémie élevée après fracture osseuse et immobilisation, conditions connues pour augmenter le flux de minéraux de l'os.

Un cas de thyrotoxicose a montré que l'hyperthyroïdisme, en augmentant le métabolisme osseux d'une femme de 37 ans qui avait stocké du plomb pendant l'enfance, pouvait augmenter le taux sanguin de plomb (530,µg/l) et produire des signes d'intoxication (Goldman et coll., 1994). Après traitement, la plombémie a diminué en même temps que le taux d'ostéocalcine.

La ménopause peut également déclencher ces modifications osseuses (Riggs et Melton, 1986). Silbergeld et coll. (1988) ont d'ailleurs observé dans le cadre de l'enquête NHANES II que les femmes ménopausées avaient une plombémie plus élevée que les femmes avant la ménopause, de l'ordre de 25 %.

Les dents constituent un autre site de stockage du plomb, principalement au niveau de la dentine, dans les zones adjacentes à la pulpe. Les dents de lait ont ainsi été pendant longtemps utilisées comme marqueurs rétrospectifs d'exposition cumulée dans les enquêtes épidémiologiques ou comme des équivalents de biopsies osseuses. Pourtant, les dents n'ont pas un *turn-over* aussi rapide que l'os et elles possèdent une teneur minérale plus élevée. Les taux de plomb dans les différents compartiments de la dent sont très différents. Ils diminuent de la racine vers la couronne. Pour Rabinowitz et coll. (1993), les relations entre le plomb sanguin et le plomb de la dentine sont plus liées aux expositions proches de l'âge de la chute des dents que du premier âge. En effet, seul le taux sanguin à 57 mois "prédit" le taux de plomb dans la dentine.

Le plomb provenant de l'émail peut être considéré comme provenant d'une exposition *in utero*, tandis que celui de la dentine serait lié à une exposition au cours des premières années de la vie et augmente jusqu'à la chute des dents de lait. Sur cette base, Thompson et coll. (1985) ont rapporté le cas d'une femme qui avait souffert de léthargie et de crampes abdominales au cours de ses trois grossesses. Ses taux de plomb dans le sang et le lait étaient élevés après sa troisième grossesse, et l'enfant avait lui même une plombémie élevée. La mère ayant fait une encéphalopathie dans sa jeunesse, les auteurs ont pensé à une mobilisation de plomb osseux pendant la grossesse. Les trois enfants ont été revus quelques années plus tard: le fait que les deux premiers avaient des taux faibles dans les dents, aussi bien dans l'émail (exposition *in utero*) que dans la dentine (exposition post-natale), et que le troisième présentait des taux, traduisant une exposition *in utero*, très élevés a permis aux auteurs de conclure à une exposition aiguë plutôt qu'à une mobilisation des stocks osseux.

Transfert transplacentaire pendant la grossesse

Différentes études ont montré que le plomb traverse le placenta, dès le premier trimestre, et donne des plombémies maternelles et dans le cordon ombilical à peu près identiques (Bellinger et coll., 1987; Goyer, 1990; Wan et coll., 1996). La grande sensibilité du fœtus aux effets toxiques du plomb est liée au faible

développement de la barrière hémato-encéphalique et à la susceptibilité du système nerveux pendant sa période de développement. D'autres auteurs (Thompson et coll., 1985; Manton, 1992) ont démontré une mobilisation du plomb osseux pendant la grossesse. Lorsque des femmes enceintes ont été exposées professionnellement, les taux de plomb sanguin, élevés au départ, ne diminuent pas de façon significative malgré l'arrêt de l'exposition 60 jours avant l'accouchement, c'est-à-dire deux fois environ la demi-vie sanguine du plomb (Wan et coll., 1996).

Gulson et coll. (1997) ont mis à profit les différences de rapport isotopique entre le plomb originaire d'Europe de l'Est et celui trouvé en Australie, respectivement de 18,1 et 16,0 pour le rapport $^{206}\text{Pb}/^{204}\text{Pb}$ pour étudier la contribution de plomb maternel à l'intoxication du fœtus. Ils ont ainsi suivi des femmes enceintes récemment immigrées d'Europe de l'Est, qu'ils ont comparées à deux groupes témoins, l'un composé de femmes d'Europe de l'Est non enceintes et l'autre de femmes enceintes australiennes. Pendant les grossesses, les plombémies ont augmenté d'environ 20 %. La contribution du squelette à la plombémie a été de 31 à 19 %. L'augmentation des plombémies, généralement observée au cours de la deuxième moitié de la grossesse, a été détectée dans les deux premiers mois. Cette étude est importante car ses résultats démontrent l'importance de la mobilisation du plomb osseux au cours de la grossesse. Même après 800 jours de résidence en Australie, la contribution du plomb squelettique européen vis-à-vis du plomb sanguin était encore de l'ordre de 50 %. L'étude de ces rapports isotopiques a également permis d'affirmer que 45 à 70 % du plomb sanguin est d'origine osseuse (Gulson et coll., 1995) et de mieux évaluer l'importance des expositions passées vis-à-vis des risques encourus (Peinrano, 1995).

La mobilisation du plomb des stocks accumulés avant la grossesse a été établie chez l'animal dès 1977 par Buchet et coll. En utilisant des isotopes stables du plomb et l'analyse TIMS chez des singes femelles, Franklin et coll. (1997) ont montré que 7 à 39 % du plomb du squelette fœtal provenait du squelette de la mère, le transfert étant plus important au cours des deuxième et troisième trimestres. De plus, les taux de plomb osseux du fœtus dépassaient le plus souvent les taux osseux maternels, en moyenne de 150 %. Après administration intra-veineuse à des mini-porcs en cours de gestation, Lu et coll. (1997) ont observé que le rapport plomb fœtal/plomb maternel devenait stable après 24 heures, le métal atteignant le fœtus après 81 minutes. La demi-vie de disparition du plomb était de 92 minutes. Les organes accumulant le plus de plomb chez la mère et le fœtus étaient le foie et le rein, mais les taux cérébraux n'avaient pas été modifiés. Néanmoins, les expérimentations étaient de courte durée, 300 minutes au maximum.

35

O'Flaherty et coll. (1995) ont développé un modèle sur les variations de la plombémie pendant la grossesse, en tenant compte de toutes les modifications physiologiques, hémodynamiques et métaboliques pouvant intervenir. Dans la figure 1.8, quelques courbes prédictives des modifications de la plombémie sont présentées en fonction du niveau des expositions passées ou présentes.

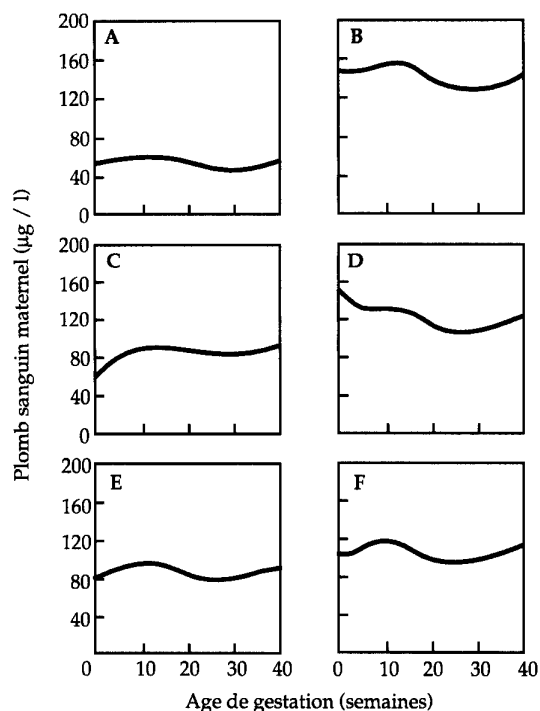


Figure 1.8 : Changements prédictifs des taux sanguins en plomb chez la mère au cours de la grossesse, suivant diverses conditions d'exposition (d'après O'Flaherty et coll., 1995).

- A : Faible exposition pendant toute la vie.
- B : Forte exposition pendant toute la vie.
- C : Faible exposition jusqu'à la grossesse, puis forte exposition.
- D : Forte exposition jusqu'à la grossesse, puis faible exposition.
- E : Forte exposition jusqu'à 18 ans, puis faible exposition.
- F : Forte exposition jusqu'à 25 ans, puis faible exposition.

Allaitement

L'exposition au plomb de femmes en âge de procréer peut représenter un risque toxique pour les enfants allaités. Pendant la lactation, il existe un besoin accru de calcium pour la mère et une mobilisation du calcium osseux peut survenir en même temps qu'une augmentation de son absorption intestinale. Etant donné les interactions du plomb avec le métabolisme calcique, il est possible d'observer une mobilisation du plomb des stocks osseux et une augmentation de l'absorption du plomb des sources externes lors de la lactation, l'essentiel du plomb sanguin des enfants allaités provenant du squelette de la mère et de son régime alimentaire (Gulson et coll., 1998a).

36

Cette mobilisation du plomb durant la lactation pourrait même être supérieure à celle observée au cours de la grossesse (Gulson et coll., 1998b). Une étude de Maldonado Vega et coll. (1996) effectuée chez le rat a montré que le plomb présent chez les rats allaités provenait essentiellement d'une mobilisation à partir des os de la mère, à laquelle s'ajoutait une absorption intestinale augmentée. Cette

étude a également montré que l'accumulation du plomb dans les os intervenait dans ce même laps de temps.

D'après des études cinétiques effectuées chez la souris, un tiers de la dose administrée in vivo est excrétée dans le lait. Les rapports plomb dans le lait/plomb sanguin total augmentent avec les taux sanguins et sont par ailleurs beaucoup plus élevés (de l'ordre de 50 à 100) que ceux observés dans les études humaines, démontrant que l'excrétion du plomb dans le lait est plus efficace chez la souris que chez l'homme (Palming-Hallen et coll., 1996a). Le plomb excrété est associé aux micelles de caséine à la fois à l'intérieur de la cellule alvéolaire et dans la lumière des canaux, ce qui indique que le plomb est excrété, lié à la caséine, via l'appareil de Golgi (Palming-Hallen et coll., 1996b). D'ailleurs, il existe un facteur limitant le taux d'absorption digestive du plomb chez les jeunes souris allaitées, sans doute dû à sa forte liaison avec la caséine du lait. Une extrapolation de ces résultats au nourrisson est toutefois difficile à effectuer car son tractus gastro intestinal est plus mature que celui des jeunes souris (Palming-Hallen et coll., 1996c).

Elimination

D'après Sugita (1978), le plomb serait éliminé de l'organisme selon trois phases:

- une première, rapide, correspondrait à l'élimination du plomb non fixé;
- une seconde, lente, représenterait la fraction du plomb faiblement liée;
- une troisième, très lente, pourrait n'intervenir que plusieurs années après les deux premières, car elle correspond au plomb fortement fixé notamment au niveau osseux.

L'excrétion du plomb peut s'effectuer par plusieurs voies: l'urine, qui est la voie principale, mais aussi les fèces, la salive, la sueur, les cheveux et les ongles.

Urines

Elles comprennent environ 75 % du plomb éliminé. Selon Alessio et coll. (1978a), le plomb est éliminé uniquement par filtration glomérulaire quand les plombémies sont dans des limites normales. Le plomb est alors sous forme ionisée libre. Si les taux sont anormaux, le pourcentage de plomb lié à des molécules organiques de faible poids moléculaire augmente, en même temps que le taux de plomb urinaire: 26 % pour des plombémies inférieures à 50,µg/l et 52 % pour des plombémies supérieures à 150,µg/l (Kawai, 1976).

37

Avec l'augmentation du taux de plomb urinaire, plusieurs auteurs ont observé une réabsorption tubulaire partielle. L'importance de cette réabsorption dépend du pH urinaire, un pH acide amplifiant le phénomène (Waldron et Stofen, 1974).

Plusieurs facteurs peuvent influencer la plomburie:

- l'âge, avec lequel elle augmente parallèlement (Staessen et coll., 1984);

- le sexe: les différences observées sont effacées quand on corrige la plomburie en fonction de la créatinine;
- l'état rénal du sujet: toute lésion augmente la rétention de plomb dans les tissus, tandis que la plomburie peut rester normale (Botta et coll., 1976).

Quelques auteurs ont préconisé de doser la plomburie pour la surveillance biologique des personnes exposées au plomb. Des arguments positifs sont en faveur de cet usage: il évite les prélèvements sanguins et il existe une corrélation positive et significative entre plomberies et plombémies (Waldron, 1971). Des arguments négatifs doivent néanmoins être pris en considération. En effet, la plomburie:

- dépend de l'état rénal du sujet et ne reflète pas les niveaux d'absorption (Botta et coll., 1976).
- peut être constante alors que la répartition du plomb entre le sang, les tissus mous et les os est totalement modifiée (Waldron, 1971). On peut donc, pour une même plomburie, observer ou non des effets nocifs au niveau de certains organes cibles (Botta et coll., 1976);
- ne reflète pas la quantité de plomb accumulée dans l'organisme (Alessio et coll., 1978a). On ne peut donc pas l'utiliser pour déceler une exposition antérieure.

Pour pallier ce dernier inconvénient, il est possible d'effectuer le dosage de la plomburie après administration d'agents chélateurs qui permet d'évaluer le plomb accumulé dans les tissus mous et l'os trabéculaire (Alessio et coll., 1978a). En dehors de cet usage, les taux de plomb urinaire restent difficiles à interpréter.

Autres voies

L'élimination du plomb par les fécès, chez le sujet non exposé, varierait de 207 à 271, µg par jour et représenterait surtout le plomb non assimilé par voie digestive (Thompson, 1971). Par contre, la fraction journalière de ²⁰³Pb excrétée par les fécès après administration intraveineuse de chlorure de Pb est de 0,5 % de la dose administrée (Campbell et coll., 1984), par l'intermédiaire de la bile, même s'il existe une circulation entéro-hépatique (Friberg et coll., 1986).

Le plomb éliminé par la salive emprunte la voie digestive et se comporte comme le plomb alimentaire. La quantité de plomb éliminée par la sueur s'élèverait à 12, µg par jour chez les sujets non exposés (Thompson, 1971).

38

En cas d'exposition à la chaleur, l'élimination sudorale pourrait être supérieure à l'élimination urinaire (Asayama et coll., 1975). Le dosage du plomb dans la sueur apparaît inutilisable pour des raisons pratiques, d'autant plus qu'il n'y a aucune corrélation avec les plombémies (Lilley et coll., 1988).

En ce qui concerne l'élimination par les cheveux, Watt et coll. (1995) ont retrouvé une teneur en plomb de 14,µg/g (au lieu de 2,µg/g chez un contrôle) chez un individu dont la plombémie avait été initialement mesurée à 800,µg/l. Les teneurs en plomb le long du cheveux allaient décroissant, traduisant l'impact du traitement par l'EDTA administré. Toutefois, Rabinowitz et coll. (1976b) n'ont observé d'élévation du taux dans les cheveux qu'à partir du 352^{me} jour chez des volontaires ayant absorbé par ingestion du ²⁰⁴Pb pendant 100 jours. De plus, les taux de plomb varient de façon importante d'un cheveu à l'autre, pour un même individu (Grandjean, 1978). Pour un individu ayant une plomberie de 100,µg/l, seuls 12,µg de plomb seraient éliminés par jour dans les cheveux. Il ne semble donc pas souhaitable de recommander l'utilisation des cheveux comme marqueurs de l'exposition au plomb, d'autant qu'il existe une possibilité de contamination externe non négligeable. De même, bien que le plomb soit éliminé par les ongles, ceux-ci ne peuvent être utilisés pour une surveillance biologique.

En conclusion, le métabolisme du plomb inorganique comporte une étape d'absorption au cours de laquelle le métal emprunte essentiellement les voies digestive et respiratoire. Celle-ci est suivie d'un transport sanguin avec stockage transitoire du plomb dans les hématies, puis d'une distribution aux divers tissus de l'organisme. La fixation du plomb dans les organes de stockage provoque un phénomène d'accumulation, en particulier au niveau de l'os cortical, et détermine l'existence d'un pool de métal susceptible d'être libéré dans le sang. Ceci peut se produire plusieurs années après l'arrêt d'une exposition importante, lors d'événements particuliers provoquant une modification de la trame osseuse (ostéoporose, fractures...) et au cours des diverses situations où les besoins en calcium augmentent (grossesse, allaitement...).

BIBLIOGRAPHIE

- ADELOJU S. Comparison of some wet digestion and dryashing methods for voltammetric trace element analysis. *Analyst* 1989, **114**: 455-461
- AFNOR. Prélèvement et dosage du plomb dans les aérosols. Norme NF X43-256, sept.1988
- AHLGREN L, LIDEN K. MATTSSON S. TEIJNING S. X-ray fluorescence analysis of lead in human skeleton in vivo. *Scand J Work Environ Health* 1976, **2**: 82-86
- AHLGREN L, MATTSSON S. An X-Ray fluorescence technique for in vivo determination of lead concentration in a bone matrix. *Phys Med Bio* 1979, **24**: 136-145
- AL SALEH A, AL-DOUSH I. Sequential multielement analysis of Cd, Cr, Ni and Pb in human tissues by inductively coupled plasma spectrometry. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996, **57**: 511-516
- ALESSIO L, BERTAZZI PA, MONELLI O, TOFFOLETTO F. Free erythrocyte protoporphyrin as an indicator of the biological effect of lead in adult males. III. Behavior of free erythrocyte protoporphyrin in workers with past lead exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1976, **38**: 77-86
- ALESSIO L, BERTAZZI PA, CORTONA G. Monitoraggio biologico di lavoratori esposti al piombo. Utilità e limiti degli indicatori di dose interna e di effetto biologico precoce. *Med Lav* 1978a, **69**: 4-25
- ALESSIO L, CASTOLDI MR, BURATTI M, CALZAFERRI G, ODORE P, IVANA C. Confronto fra metodo estrattivo ed un metodo a lettura diretta per la determinazione fluorimetrica della protoporfirina eritrocitaria. *Med Lav* 1978b, **69**: 563-575
- ALEXANDER FW. The uptake of lead by children in differing environments. *Environ Health Perspect* 1974, **7**: 155-159
- ALLEMAN MH, COSENDEY B, LOB M, SAEGESSER F. Sotumismo par résorption cutanée médicamenteuse. *Schweiz Med Wschr* 1986, **116**: 888-891
- ALMESTRAND L, BETTI M, HUA C, JAGNER D, RENMAN L. Determination of lead in whole blood with simple injection system and computerized stripping potentiometry. *Anal Chem Acta* 1988, **209**: 339-343
- AMBROGI C, CARDINI G, BALDI SB, CINI CC, BUZZIGOLI G et coll. Delta-aminolevulinic acid dehydratase and zinc protoporphyrin in very low lead exposed pets: a community study. *Veterinary Human Toxicol* 1996, **38**: 336-339
- ANDERSSON M, ERICZON C, OLIN A. Determination of lead in the fly ash from a garbage incinerator by atomic absorption and X ray fluorescence spectrometry. *Talanta* 1988, **35**: 337-341
- ANDERSSON DL, CUNNINGHAM WC. Nondestructive determination of lead, cadmium, tin, antimony and barium in ceramic glazes by radio isotope x-ray fluorescence spectrometry. *J AOAC Intern* 1996, **79**: 1141-1157
- ASAYAMA M, OGAWA T, MORIMOTO T. Excretion of heavy metals in sweat. *J Aichi Med Univ Assoc* 1975, **3**: 230-235
- ASHFORD N, HATTIS D. Dynamics of medical removal protection for lead - A reappraisal, CPA - 81-25. Center for Policy Alternatives Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, 1981
- AZAR A, SNEE RD, HABIBI K. An epidemiologic approach to community air lead exposure using personal air samplers. *Environ Qual Saf Sup* 1975, **2**: 254-290

BAIRD GS, FITZGERALD RL, AGGARWAL SK, HEROLD DA. Determination of blood lead by electron-capture negative chemical ionization gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem* 1996, **42**: 286-291

BAILLAR JC, EMELEUS H), NYHOLM R. TROTMEN-DICKENSON AF. Comprehensive inorganic chemistry. Pergamon Press ed., Oxford, 1973

BALOH RW. Laboratory diagnosis of increased lead absorption. *Arch Environ Health* 1974, **28**: 198-208

BANNON BI, MURASHCHILK C, ZAPF CR, FARFEL MR, CHILSOM JI Graphite furnace atomic absorption spectroscopic measurement of blood lead in matrix-matched standards. *Clin Chem* 1994, **40**: 1730-1734

BARRY PS, MOSSMAN DB. Lead concentration in human tissues. *Br J Ind Med* 1970, **27**: 339-351

BARRY PSI. Concentrations of lead in the tissues of children. *Br J Ind Med* 1981, **38**: 61-71

BARTHELEMY C, PROST G. TOLOT F. NEULAT G. A propos d'un cas de pancréatite au cours d'une crise de colique de plomb. *Arch Mal Prof* 1975, **36**: 357-360

BARTON JC. Retention of radiolead by human erythrocytes in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **99**: 314-322

BELLINGER DA, LEVITON A, WATERNAUX C, NEEDLEMAN H. RABINOWITZ M. Longitudinal analysis of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 1987, **316**: 1037- 1043

BERGDAHL IA, SKERFVING S. Partition of circulating lead between plasma and red cells does not seem to be different for internal and external sources of lead. *Am J Ind Med* 1997, **32**: 317-318

BERLIN A, SCHALLER KH. European standardized method for the determination of delta aminolevulinic acid dehydratase activity in blood. *Z Klin Chem Klin* 1974, **12**: 389-395

BERLIN K. GERHARDSSON L, BORJESSON J. LINDH E. LUNDSTROM N et coll. Lead intoxication caused by skeletal disease. *Scand J Work Environ Health* 1995, **21**: 296-300

BERT JL, VAN DUSEN LJ, GRACE JR. A generalized model for the prediction of lead body burdens *Environ Res* 1989, **48**: 117-127

BONSIGNORE D, CALISANO P. CARTASEGNA C. Un semplice metodo per la determinazione della delta - aminolevulinico - deidrataasi nel sangue. *Med Lav* 1965, **56**: 199-205

BORGHETTI A, FRANCHINI I, CAVATORTA A, GUARIGLIA A, NERI TM, BIAVA TM. Significato e limiti degli indici biologici urinari di esposizione al piombo. *Med Lav* 1973, **64**: 250-263

BORJESSON J. MATTSSON S. STROMBERG U. GERHARDSSON L, SCHUTZ A, SKERFVING S. Lead in fingerbone: a tool for retrospective exposure assessment. *Arch Environ Health* 1997, **52**: 104-112

BOTTA A, POYEN D, SIGOURET M, MATHIAS A. Les différents tests de dépistage d'une imprégnation saturnine applicables en médecine du travail. *Arch Mal Prof* 1976, **37**: 437-443

BRADBURY MWB, DEANE R. Permeability of the blood-brain barrier to lead. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 131-136

BROCKHAUS A, COLLET W, DOLGNER R, ENGELKE R, ENERS U et coll. Exposure to lead and cadmium of children living in different areas of North-West Germany: results of biological monitoring studies 1982-1986. *Int Arch Occup Environ Health* 1988, **60**: 211-222

BRUHN GG, PINONKA JM, JERARDINO MO, NAVARETTE GM, MATURANA PC. Direct determination of lead in blood by electrothermal atomic absorption spectrometry with L'VOV platform and matrix modification. *Anal Chem Acta* 1987, **198**: 113-123

BUCHET JP, LAUWERYS R, ROELS H, HUBERMONT G. Mobilization of lead during pregnancy in rats. *Int Arch Occup Environ Health* 1977, **40**: 33-36

BURNS CB, SRIPRAKASH KS, POWERS JR, CURRIE BJ. Method for preserving erythrocytic delta-aminolevulinic acid dehydratase activity that facilitates population studies on lead intoxication. *J Appl Toxicol* 1994, **14**: 365-368

CAKE KM, BOWINS RJ, VAILLANCOURT C, GORDON CL, MCNUTT RH et coll. Partition of circulating lead between serum and red cells is different for internal and external sources of lead. *Am J Ind Med* 1996, **29**: 440-445

CAMPBEU BC, MEREDITH PA, MOORE MR, WATSON NS. Kinetics of lead following intravenous administration in man. *Toxicol Lett* 1984, **21**: 231-235

CARVALHO FM, SILVANY-NETO AM, BARBOSA AC, COTRIM CR, TAVARES TM. Erythrocyte protoporphyrin versus blood lead: relationship with iron status among children exposed to gross environmental pollution. *Environ Res* 1995, **71**: 11-15

CAVALLERI A, MINOIA C, POZZOLI L, BARUFFINI A. Determination of plasma lead levels in normal subjects and in lead-exposed workers. *Br J Ind Med* 1978, **35**: 21-26

CERNIK AA. Determination of lead chelated with ethylenediaminetetra acetic acid in blood after precipitation of protein with perchloric acid. *Br J Ind Med* 1970, **27**: 40-42

CERNIK AA. Determination of blood lead using a 4.0mm paper punched disc carbon sampling cup technique. *Br J Ind Med* 1974, **31**: 239-244

CEZARD C, HAGUENOER JM. Toxicologie du plomb chez l'homme. *Technique et Documentation* Paris 1992, 348 pages

CHALEVELAKIS G, BOURONIKOU H, YALOURIS AG, ECONOMOPOULOS T, ATHANASELIS S, RAPTIS S. delta-Aminolaevulinic acid dehydratase as an index of lead toxicity. Time for a reappraisal ? *Eur J Clin Invest* 1995, **25**: 53-58

CHATTOPADHYAY A, ROBERTS TM, JERVIS RE. Scalp hair as a monitor of community exposure to lead. *Arch Environ Health* 1977, **32**: 226-236

CHENG PC, SAITO S, KOJIMA Y. Lead content in human scalp hair of rural and urban residents in Taiwan. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996, **57**: 952-956

CHETTLE DR, SCOTT MC, SOMMERVILLE LJ. Lead in bone: sampling and quantitation using K X-ray excited by ¹⁰⁹Cd. *Environ Health Perspect* 1991, **91**: 45-55

CHRISTOFFERSSON JO, SCHUTZ A, AHLGREN L. Lead in fingerbone analyzed in vivo in active and retired lead workers. *Am J Ind Med* 1984, **6**: 447-457

CHRISTOFFERSON JO, AHLGREN L, SCHUTZ A, SKERFVING S, MATTSSON S. Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health* 1986, **41**: 312-318

COLLINS MF, HRDINA PD, WHITTLE E, SINGHAL RL. Lead in blood and brain regions of rats chronically exposed to low doses of the metal. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982, **65**: 314-322

COSTANTINI S, GIORDANI R, RUBBIANI M. Comparison of flameless atomic absorption spectrometry and anodic voltametry for the determination of blood lead. *Microchem J* 1987, **35**: 70-82

DE SILVA PE. Determination of lead in plasma and studies on its relationship to lead on erythrocytes. *Br J Ind Med* 1981, **38**: 209-217

DE SILVA PE. Blood lead levels and the hematocrit correction. *Ann Occup Hyg* 1984, **28**: 417-428

DELL'ORTO A, BERLIN A, IOFFOLETTO F, LOSITO B, ALESSIO L. Creatinine and specific gravity adjustment of ALA in urinary spot samples: is there any need ? *Am Ind Hyg Assoc J* 1987, **48**: A331-A332

DELVES HT. A micro-sampling method for the rapid determination of lead in blood by atomic-absorption spectrophotometry. *Analyst* 1970, **95**: 431-438

DEMICHELE SG. Nutrition of lead. *Comp Biochem Physiol* 1984, **78**: 401-408

DOSSING M, PAULEV PE. Blood and hair lead concentrations during five years of occupational exposure: the effectiveness of an occupational hygiene program and problems due to welding operations. *Ann Occup Hyg* 1983, **27**: 367-372

DRASCH GA, BOHM J, BAUER C. Lead in human bones. Investigations on an occupationally non-exposed population in southern Bavaria (F.R.G.) I Adults. *Sci Total Environ* 1987, **64**: 303-315

DRASCH GA, OTT J. Lead in human bones. Investigations on an occupationally non-exposed population in southern Bavaria (F.R.G.) 11 Children. *Sci Total Environ* 1988, **68**: 61-69

EATON DK, HOLCOMBE JA. Oxygen ashing and matrix modifiers in graphite furnace atomic absorption spectrometric determination of lead in whole blood. *Anal Chem* 1983, **55**: 946-950

EL SHARKAWI AM, MORGAN WD, COBBOLD S, JAIB MB, EVANS CJ et coll. Unexpected mobilisation of lead during cisplatin chemotherapy. *Lancet* 1986, **2**: 249-250

ESCRIBANO A, REVILLA M, HERNANDEZ ER, SECO C, GONZALEZ RIOLA J et coll. Effect of lead on bone development and bone mass: amorphometric, densitometric, and histomorphometric study in growing rats. *Calcif Tissue Int* 1997, **60**: 200-203

EVERSON RJ, PARKER HE. Effect of hydrogen ion concentration on the determination of lead by solvent extraction and atomic absorption spectrometry. *Anal Chem* 1974, **46**: 1966-1970

EVERSON J, PATTERSON CC. Ultra-clean isotope dilution/mass spectrometry analysis for lead in human blood plasma indicate that most reported values are artificially high. *Clin Chem* 1980, **26**: 1603-1607

FLORENCE TM, LILLEY SG, STAUBER JL. Skin absorption of lead. *Lancet* 1988, **2**: 157-158

FRANKLIN CA, INSKIP MJ, BACCANALE CL, EDWARDS CM, MANTON WI et coll. Use of sequentially administered stable lead isotopes to investigate changes in blood lead during pregnancy in a non human primate. *Fundam Appl Toxicol* 1997, **39**: 109-119

FRANZBLAU A, ROSENSTOCK L, EATON DL. Use of inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy in screening for trace metal exposures in an industrial population. *Environ Res* 1988, **46**: 15-24

- FREGAL AR, SMITH DR. Measurements of environmental lead contamination and human exposure. *Rev Environ Contamin Toxicol* 1995, **143**: 1-45
- FRIBERG L, NORDBERG GF, VOUK VB. Handbook on the toxicology of metals- 2nd edition, Elsevier Publ, Amsterdam, 1986
- FRIGIERI P, CROCE E, PIOLTINI F, BURATTI M, CAMBIAGHI G, BERTELLI G. Applicazione di una metodica in AAS ad effetto per la determinazione del piombo plasmatico. *Med Lav* 1983, **74**: 231-238
- FROINES JR, LIU WV, WEGMAN DH, HINDS WC. Prediction of blood lead levels in occupationally exposed workers using toxicokinetic modelling and empirically derived size distribution data: regulatory implications. *Occup Hyg* 1995, **1**: 279-292
- GAMBLIN C, GORDON CL, MUIR DC, CHETTLE DR, WEBBER CE. In vivo measurements of bone lead content in residents of southern Ontario. *Appl Radiation Isotopes* 1994, **45**: 1035-1038
- GARTSIDE PS, BUNCHER CR, LERNER S. Relationships of air lead and blood lead for workers at an automobile battery factory. *Int Arch Occup Environ Health* 1982, **50**: 1-10
- GERCKEN B, BARNES RM. Determination of lead and other trace elements species in blood by size exclusion chromatography and inductively coupled/mass spectrometry. *Anal Chem* 1991, **63**: 283-287
- GIL F, FACIO A, VILLANUEVA E, PEREZ ML, TOJO R, GIL A. The association of tooth lead content with dental health factors. *Sci Total Environ* 1996, **192**: 183-191
- GOLDMAN RH, WHITE R, KALES SN, HU H. Lead poisoning from mobilization of bone stores during thyrotoxicosis. *AmJ Ind Med* 1994, **25**: 417-424
- GORDON CL, CHETTLE DR, WEBBER CE. An upgraded ¹⁰⁹Cd K X-ray fluorescence bone Pb measurement. *Basic Life Sciences* 1993, **60**: 285-288
- GOYER RA. Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect* 1990, **89**: 101-105
- GRANDJEAN P. Regional distribution of lead in human brains. *Toxicol Lett* 1978, **2**: 65-69
- GRANDJEAN P. Lead poisoning: hair analysis shows the calendar of events. *Hum Toxicol* 1984, **3**: 223-228
- GRAZIANO JH, BLUM CB, LOLACONO NJ, SLAVKOVICH V, MANTON WI et coll. A human in vivo model for the determination of lead bioavailability using stable isotope dilution. *Environ Health Perspect* 1996, **104**: 176-179
- GRIFFIN TB, COULSTON F, GOLDBERG L, WILLS H, RUSSEL JC, KNELSON JH. Clinical studies on men continuously exposed to airborne particulate lead. In: Lead vol 2, suppl. GRIFFIN TB, KNELSON JH, Eds. Stuttgart, Germany, George Thieme Publ., 1975, 221-240
- GRUBER HE, GONICK HC, KHALIL MANESH F, SANCHEZ TV, MOTSINGER S et coll. Osteopenia induced by a long-term, low and high-level exposure of the adult rat to lead. *Min Electr Metab* 1997, **23**: 65-73
- GUILLARD O, PORIOU A, PINEAU A. French external quality assessment schemes for lead in blood and aluminium in plasma and dialysis water. *Ann Ist Super Sanita* 1996, **32**: 241-245
- GULSON BL, MAHAFFEY KR, MIZON KL et coll. Contribution of tissue lead to blood lead in adult female subjects based on stable lead isotope methods. *J Lab Clin Med* 1995, **125**: 703-712

GULSON BL. Tooth analyses of sources and intensity of lead exposure in children. *Environ Health Perspect* 1996, **104**: 306-312

GULSON BL, JAMESON CW, MAHAFFEY KR, MIZON KL, KORSH MJ, VIMPANI G. Pregnancy increases mobilization of lead from maternal skeleton. *J Lab Clin Med* 1997, **130**: 51-62

GULSON BL, JAMESON CW, MAHAFFEY KR, MIZON KL, PATISON N et coll. Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine and diet of the infant and mother. *Environ Health Perspect* 1998a, **106**: 667-674

GULSON BL, MAHAFFEY KR, JAMESON CW, MIZON KL, KORSCH MJ et coll. Mobilisation of lead from the skeleton during the postnatal period is larger than during pregnancy. *J Lab Clin Med* 1998b, **131**: 324-329

HAC E, KRECHNIAK J. Lead levels in bone and hair of rats treated with lead acetate. *Biol Trace Element Res* 1996, **52**: 293-301

HADEISH I T, MC LAUGHLIN RD. Zeeman atomic absorption de termination of lead with a dual chamber furnace. *Anal Chem* 1976, **48**: 1009-1011

HELFRICH JP, WINDERG MA. A workstation-based quick furnace method for the determination of lead in whole blood. *Am Clin Lab* 1994, **4**: 14-15

HERNBERG S, NIKKANEN J, MELLIN G, LILIUS H. Delta aminolevulinic acid dehydratase as a measure of lead exposure. *Arch Environ Health* 1970, **21**: 140-145

HESLEY KL, WIMBISH GH. Blood lead and zinc protoporphyrin in lead industry workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1981, **42**: 42-46

HOLMES MC. Identifying lead sources by x ray fluorescence spectrum analysis. *J Tennessee Med Ass* 1995, **88**: 191-192

HOPPIN JA, ARO AC, WILLIAMS PL, HU H, RYAN PB. Validation of K-XRF bone lead measurement in young adults. *Environ Health Perspect* 1995, **103**: 78-83

HOPPIN JA, ARO A, HU H, RYAN PB. In vivo bone lead measurement in suburban teenagers. *Pediatrics* 1997, **100**: 365-370

HOYER B, FLORENCE TM. Application of polymer-coated glassy carbon electrodes to the direct determination of trace metals in body fluids by anodic stripping voltammetry. *Anal Chem* 1987, **59**: 2839-2842

HU H, HILDER FL, BURGER DE. X ray fluorescence issues surrounding the application of a new tool for measuring burden of lead. *Environ Res* 1989, **49**: 295-317

HU H, WANATABE H, PAYTON M, KORRICK S, ROTNITZKY A. The relationship between bone lead and hemoglobin. *JAMA* 1994, **272**: 1512-1517

HUILIANG H, JAGNER D, RENMAN L. Automated determination of lead in urine by means of computerized flow potentiometric stripping analysis with a carbon filter electrode. *Talanta* 1987, **34**: 539-542

INSKIP MJ, FRANKLIN CA, BACCANALE CL, MANTON WI, O'FLAHERTY E] et coll. Measurement of the flux of lead from bone to blood in a non human primate (*Macaca fascicularis*) by sequential administration of stable lead isotopes. *Fund Appl Toxicol* 1996, **33**: 235-245

ITO Y, NIIYA Y, OTANI M, SARAI S, SHIMA S. Effect of food intake on blood lead concentration in workers occupationally exposed to lead. *Toxicol Lett* 1987, **37**: 105-114

JAGNER D, JOSEFSSON M, WESTERLUND S, AREN K. Simultaneous determination of cadmium and lead in whole blood and in serum by computerized potentiometric stripping analysis. *Anal Chem* 1981, **53**: 1406-1410

JAHR K. Klinische Bedeutung und Technik der Blutbleibbestimmung mit Zeeman AAS Fres. Z. *Anal Chem* 1985, **322**: 736-738

KAWAI M. Urinary non precipitable lead in lead workers. *Br J Ind Med* 1976, **33**: 187-192

KEATING AD, KEATING JL, HALLS DJ, FELL GS. Determination of lead in teeth by atomic absorption spectrometry with electrothermal atomisation. *Analyst* 1987, **112**: 1381-1385

KEHOE RA. The metabolism of lead in health and disease. *J Roy Inst Public Health Hyg* 1961, **24**: 81-96

KIM R, HU H, ROTNITZKY A, BELLINGER D, NEEDLEMAN H. Longitudinal relationship between dentin lead levels in childhood and bone lead levels in young adulthood. *Arch Environ Health* 1996, **51**: 375-382

KISSER W. Biochemische Methoden zum Nachweis der Bleivergiftung. *Arch Toxicol* 1977, **37**: 173-193

KLEIN RF, WIREN KM. Regulator of osteoblastic gene expression by lead. *Endocrinology* 1993, **132**: 2531-2537

KOCHEN JA, GREENER Y. Levels of lead in blood and hematocrite: implications for the evaluation of the newborn and anemic patient. *Pediatr Res* 1973: 937-944

KOIZUMI H, YASHUDA K. Determination of lead, cadmium and zinc using the Zeeman effect in atomic absorption spectrometry. *Anal Chem* 1976, **48**: 1178-1182

KUMAR U, DORSEY JG, CARUSO JA, EVANS EH. Metalloporphyrin speciation by liquid chromatography and inductively coupled plasma-mass spectrometry. *J Chromato* 1994, **32**: 282-285

LEUNG FY, BRADLEY C, PELLAR TG. Reference intervals for blood lead and evaluation of zinc protoporphyrin as a screening test for lead toxicity. *Clin Biochem* 1993, **26**: 491-496

LILLEY SG, FLORENCE TM, STABER JL. The use of sweat to monitor lead absorption through the skin. *Sci Total Environ* 1988, **76**: 267-278

LIU WV, LANDAW EM, FROINES JR. Comparison of the dynamic behavior of compartmental models for lead distribution in the human body. *Occup Hyg* 1995, **1**: 293-304

LIU TZ, LAI D, OSTERLOH JD. Indium as internal standard in square wave anodic stripping analysis of lead in blood with microelectrode arrays. *Anal Chem* 1997, **69**: 3539-3543

LO FB, ARAI DK. Biological monitoring of toxic metals in urine by simultaneous inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989, **50**: 245-251

LOLIN Y, O'GORMAN P. An intra-erythrocytic low molecular weight lead binding protein in acute and chronic lead exposure and its possible protective role in lead toxicity. *Ann Clin Biochem* 1988, **25**: 688-697

LONG GJ, ROSEN JF, POUNDS 1G. Lead impairs the production of osteocalcin by rat osteosarcoma (ROS 17/2.8) cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990, **106**: 270-277

LU J PETROIANU G, WIDJAJA B, RUFER R. Transplacental kinetics of lead in pregnant mini-pigs. *Arch Toxicol* 1997, **71**: 187-192

LUO JL, DEKA J, LIM CK. Determination of 5 aminolaevulinic acid dehydratase activity in erythrocytes and porphobilinogen in urine by micellar electrokinetic capillary chromatography. *J Chroma A* 1996, **722**: 353-357

MALDONADO-VEGA M, CERBON-SOLORZANO J, ALBORES-MEDINA A, HERNANDEZLUNA CN, CALDERON-SALINAS JV. Lead: intestinal absorption and bone mobilization during lactation. *Hum Exper Toxicol* 1996, **15**: 872-877

MANTON W, MALLOY CR. Distribution of lead in body fluids after ingestion of soft solder. *Br J Ind Med* 1983, **40**: 51-57

MANTON WI, COOK JD. High accuracy (stable isotope dilution) measurements of lead in serum and cerebrospinal fluid. *Br J Ind Med* 1984, **41**: 313-319

MANTON WI. Postpartum changes to maternal blood lead concentrations. *Br J Ind Med* 1992, **49**: 671-672

MAPPE R. Photometric determination of coproporphyrin in urine with special regard to coproporphyrinogen. *Int Arch Arbeitsmed* 1971, **28**: 26-31

MARCUS A. Multicompartment kinetics models for lead II. Linear kinetics and variable absorption in humans without excessive lead exposure. *Environ Res* 1985a, **36**: 359-372

MARCUS AH. Multicompartment kinetic model for lead III. Lead in blood, plasma and erythrocytes. *Environ Res* 1985b, **36**: 473-489

MARKOWITZ ME, GUNBERG CM, ROSEN JF. Sequential osteocalcin sampling as a biochemical marker of the success of treatment in moderately lead poisoned children. *Pediatrics Res* 1988, **23**: 393A

MARKOWITZ ME, WEINBERGER HL. Immobilization-related lead toxicity in previously lead-poisoned children. *Pediatrics* 1990, **86**: 455-457

MAUZERALL D, GRANIK S. The occurrence and determination of 6aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. *J Biol Chem* 1956, **212**: 435-440

MCDONALD C, TESSMER D. Solubility of blood samples during blood lead analysis by graphite furnace - atomic absorption spectrophotometry. *Microchem J* 1987, **35**: 227-231

MCNEILL FE, LAUGHLIN NK, TODD AC, SONAWANE BR, VAN DE WAL KM, FOWLER BA. Geriatric bone lead metabolism in a female non human primate population. *Environ Res* 1997, **72**: 131-139

MILLAR JA, BATTISTINI V, CUMMING RL, CARSWELL F, GOLDBERG A. Lead and delta aminolevulinic acid dehydratase levels in mentally retarded children and in lead poisoned suckling rats. *Lancet* 1970, **2**: 695-698

MILLER DT, PASCHAL DC, GUNTHER EW, STROUD PE, D'ANGELO J. Determination of lead in blood using electrothermal atomisation atomic absorption spectrometry with a L'vov platform and matrix modifier. *Analyst* 1987, **112**: 1701-1704

MIYAJIMA K, HIRATA M, YOSHIDA T, KOSAKA H, OKAYAMA A. Study on measurement of delta-aminolevulinic acid in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromat B: Biomed Appl* 1994, **654**: 165-169

MORITA Y, SAKAI T, ARAKI T, SUZUKI K, ODA K, ARAKI S, MASUYAMA Y. A reference value for delta aminolevulinic acid in plasma in the population occupationally unexposed to lead. *Ind Health* 1996, **34**: 57-60

MUSHAK P. New directions in the toxicokinetics of human lead exposure. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 29-42

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES (NAS). Measuring lead exposure in infants, children and other sensitive population. National Academy of Sciences, National Research Council, National Academy Press, Washington D.C, 1993

NEDELJKOVIC M, STOJADINOVIC L, MATOVIC V, KORIKANAC Z. Direct determination of lead in blood by differential pulse stripping voltammetry. *Clin Chem Acta* 1987, **168**: 169-175

NEEDLEMAN HL, GUNNOE C, LEVITON A. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979, **300**: 689-695

NILLSON U, ATTEWELL R, CHRISTOFFERSSON JO, SCHUTZ A, AHLGREN L et coll. Kinetics of lead in bone and blood after end of occupational exposure. *Pharmacol Toxicol* 1991, **69**: 477-481

NIOSH. Delta-aminolevulinic acid dehydratase in blood. Method 8000 (issued 2-15-84). NIOSH manual of analytical methods - 2nd edition v.6 Part CAM328, US Department of Health and Human Serv. Publ. (NIOSH), 1980, 80-125

NOBLE D. Blood lead measurement takes the direct approach [published erratum appears in *Anal Chem* 1993, 65: 551A]. *Anal Chem* 1993, **65**: 265A-267A

NRIAGU IO. The biogeochemistry of lead in the environment, Part B. - Topics in environmental health, 1 B. Elsevier Publ. Amsterdam, 1978.

O'FLAHERTY E), POLAK J, ANDRIOT MD. Incorporation of temporal factors into physiologically based kinetic models for risk assessment. *Inhal Toxicol* 1995, **7**: 917-925

O'FLAHERTY EJ, INSKIP MJ, YAGMINAS AP, FRANKLIN CA. Plasma and blood lead concentrations, lead absorption, and lead excretion in non human primates. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, **138**: 121-130

OGATA M, TAGUCHI T. High performance liquid chromatographic procedure for quantitative determination of urinary delta aminolevulinic acid as indice of lead exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1987, **59**: 385-391

ONG CN, LEE WR. Interaction of calcium and lead in human erythrocytes. *Br J Ind Med* 1980a, **37**: 70-77

ONG CN, LEE WR. Distribution of lead 203 in human peripheral blood in vitro. *Br J Med* 1980b, **37**: 78-84

ONG CN, LEE BL, FOO SC, ONG HY, CHUA LH. Specific gravity adjustment for urinary analysis of delta aminolevulinic acid. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985, **46**: B10

OSBERGHAUS U, KURFURST U, STOEPLER M. Determination of lead in whole blood by three versions of atomic absorption spectrometry. *Fres. Z. Anal Chemi* 1985, **322**: 739-742

PALMINGER HALLEN I, JONSSON S, KARLSSON MO, OSKARSSON A. Toxicokinetics of lead in lactating and nonlactating mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996a, **136**: 342-247

PALMINGER-HALEN I, NORRGREN L, OSKARSSON A. Distribution of lead in lactating mice and suckling offsprings with special emphasis on the mammary gland. *Arch Toxicol* 1996b, **70**: 237-243

PALMINGER HALLEN I, JONSSON S, KARLSSON MO, OSKARSSON A. Kinetic observations in neonatal mice exposed to lead via milk. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996c, **140**: 13-18

PARSONS PJ, SLAVIN W. A rapid Zeeman graphite furnace atomic absorption spectrometric method for the determination of lead in blood. *Spectrochim Acta* 1993, **48B**: 925-939

PARSONS PJ. The lead laboratory. NCEH CDC 1997, 1-15

PARSONS PJ, REILLY AA, ESERNO JENSSEN D. Screening children exposed to lead: an assessment of the capillary blood lead fingerstick test. *Clin Chem* 1997, **43**: 302-311

PASCAL P. Nouveau traité de Chimie Minérale. Tome VIII, 3è fascicule, Masson et Cie, ed., Paris, 1963

PATTERSON C, SETTLE D. New mechanisms in lead biodynamics at ultra-low levels. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 291-302

PATTERSON C, ERICSON J, MANEA-KRICHTEN M, SHIRAHATA H. Natural skeleton levels of lead in Homo sapiens sapiens uncontaminated by technological lead. *Sci Total Environ* 1991, **107**: 205-236

PEIRANO WB. Importance of lead body stores to contemporaneous blood lead levels. *J Lab Clin Med* 1995, **125**: 677-678

PISCATOR M, LIND B. Cadmium, zinc, copper and lead in human renal cortex. *Arch Environ Health* 1972, **24**: 426-431

PLOTKIN E, MCALEER JF, CORDEIRO ML, ACKLAND MR, SHEEHAN TM, BRAITHWAITE RA. Convenient, rapid test for lead in blood with use of disposable electrodes. *Clin Chem* 1997, **43**: 2187-2189

POLAK J, O'FLAHERTY EJ, FREEMAN GB, JOHNSON JD, LIAO SC, BERGSTROM PD. Evaluating lead bioavailability data by means of a physiologically based lead kinetic model. *Fund Appl Toxicol* 1996, **23**: 63-70

POLO CF, AFONSO SG, NAVONE NM, ROSSETTI MV, DEL C, BATLLE AM. Zinc aminole-vulinic acid dehydratase re activation index as a tool for diagnosis of lead exposure. *Ecotoxicol Environ Safety* 1995, **32**: 267-272

POUNDS JG, LONG GJ, ROSEN JF. Cellular and molecular toxicity of lead bone. *Environ Health Perspect* 1991, **91**: 17-32

QIAO H, PARSONS PJ, SLAVIN W. Transferability of blood lead determinations by furnace atomic absorption spectrophotometry and continuum background correction. *Clin Chem* 1995, **41**: 1451-1454

RABINOWITZ MB, WETHERHILL GW, KOPPLE JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 1976a, **58**: 260-270

RABINOWITZ M, WETHERHILL G, KOPPLE J. Delayed appearance of tracer lead in facial hair. *Arch Environ Health* 1976b, **32**: 220-223

RABINOWITZ MB, BELLINGER D, LEVITON A, WANG JD. Levels of lead in teeth. *Bull Environ Contam Toxicol* 1991, **47**: 602-608

RABINOWITZ MB. Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect* 1991, **91**: 33-37

RABINOWITZ MB, LEVITON A, BELLINGER D. Relationships between serial blood lead levels and exfoliated tooth dentin lead levels: models of tooth lead kinetics. *Calcif Tissue Int* 1993, **53**: 338-341

RIGGS BL, MELTON LJ. Involution osteoporosis. *N Eng J Med* 1986, **314**: 1676-1684

RODA SM, GREENLAND RD, BORNSCHEIN RL, HAMMOND PB. Anodic stripping voltametry procedure modified for improved accuracy of blood lead analysis. *Clin Chem* 1988, **34**: 563-567

ROLFE PB, MARCINAK JF, NICE AJ, WILLIAMS RH. Use of zinc protoporphyrin measured by the Protofluor Z hematofluorometer in screening children for elevated blood lead levels. *Am J Dis Child* 1993, **147**: 66-68

ROSEN JF, ZARATE SALVADOR C, TRINIDAD EE. Plasma lead levels in normal and lead intoxicated children. *J Pediatr* 1974, **84**: 45-48

ROSEN JF, CROCETTI AF, BALBI K, BALBI J, BAILEY C et coll. Bone lead content assessed by L-line X-ray fluorescence in lead-exposed and non-lead-exposed suburban populations in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90**: 2789-2792

ROSEN J F. Clinical applications of L- line X- ray fluorescence to estimate bone lead values in lead -poisoned young children and in children , teenagers , and adults from lead-exposed and non-lead exposed suburban communities in the United States. *Toxicol Ind Health* 1997, **13**: 211-218

ROY BR. Effects of p article sizes and solubilities of lead sulphide dust on mill workers . *Am Ind Hyg Assoc J* 1977, **38**: 327-332

ROY MM, GORDON CL, BEAUMONT LF, CHETTLE DR, WEBBER CE. Further experience with bone lead content measurements in residents of southern Ontario. *Appl Radiat Isot* 1997, **48**: 391-396

RUBY MV, DAVIS A, KEMPTON J, DREXLER JW, BERGSTROM PD. Lead bioavailability: dissolution kinetics under simulated gastric conditions. *Environ Sci Technol* 1992, **26**: 1242-1246

SAKAI T, TAKEUCHI Y, ARAKI T, USHIO K. Determination of erythrocyteporphyrins by reverse phase high performance liquid chromatography using capsule type silica gels coated with silicone polymet *J Chromat* 1988, **433**: 73-79

SAKAI T. Reviews on biochemical markers of lead exposure with special emphasis on heme and nucleotide metabolisms. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 1995, **37**: 99-112

SALMON SG, DAVIS RH, HOLCOMBE JA. nme shifts and double peaks for lead caused by chemisorbed oxygen in electrothermally heated graphite atomizers. *Anal Chem* 1981, **53**: 324-330

SARGENT JD, DALTON M, STUKEL TA, RODA S, KLEIN R. Easily applied barrier method reduces lead contamination of capillary blood specimens. *Clin Chem* 1994, **40**: 341-342

SARGENT JD, DALTON MA. Rethinking the tEreshold for an abnormal capillary blood lead screening test. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, **150**: 1084-1088

SARGENT JD, JOHNSON L, RODA S. Disparities in clinical laboratory performance for blood lead analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, **150**: 609-614

SATO H, IDO K, KIMURA K. Simultaneous separation and quantification of free and metal-chelated protoporphyrins in blood by three-dimensional HPLC. *Clin Chem* 1994, **40**: 1239-1244

SCHEUHAMMER AM, CHERIAN MG. The regional distribution of lead in normal rat brain. *Neurotoxicology* 1982, **3**: 85-92

SCHUTZ A, SKERFVING S. CHRISTOFFERSSON JO, TELL I. Chelatable lead versus lead in human trabecular and compact bone. *Sci Total Environ* 1987, **61**: 201-209

SCHUTZ A, BERGDAHL IA, EKHOLM A, SKERFVING S. Measurement by ICP-MS of lead in plasma and whole blood of lead workers and controls. *Occup Environ Med* 1996, **53**: 736-740

SHAPIRO IM, BURKE A, MITCHELL G. BLOCH P. X-ray fluorescence analysis of lead in teeth of urban children in situ: correlation between the tooth lead level and the concentration of blood lead and freeerythroporphyrins. *Environ Res* 1978, **17**: 46-52

SILBERGELD EK, SCHWARTZ J. MAHAFFEY K. Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in post-menopausal women. *Environ Res* 1988, **47**: 79-94

SILBERGELD EK, SAUK J. SOMERMAN M, TODD A, MCNEILL F et coll. Lead in bone: storage site, exposure source, and target organ. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 25-236

SIMONS TJB. Cellular interactions between lead and calcium. *Br Med Bull* 1986a, **42**: 431-434

SIMONS TJB. Passive transport and binding of lead by human red blood cells. *J Physiol* 1986b, **378**: 267-286

SIMONS TJB. The role of anion transport in the passive movement across the human red cell membrane. *J Physiol* 1986c, **378**: 287-312

SIMMONDS PL, LUCKHURST CL, WOODS JS. Quantitative evaluation of heme biosynthetic pathway parameters as biomarkers of low-level lead exposure in rats. *J Toxicol Environ Health* 1995, **44**: 351-367

SMITH DR, OSTERLOH JD, FLEGAL AR. Use of endogenous, stable lead isotopes to determine release of lead from the skeleton. *Environ Health Perspect* 1996, **104**: 60-66

STAESSEN J. BULPITT CJ, ROELS H. BERNARD A, FAGARD R et coll. Urinary cadmium and lead concentrations and their relation to blood pressure in a population with low exposure. *Br J Ind Med* 1984, **41**: 241-248

STEGAVIC K. MIKALSEN G. OPHUS EM, MYLIUS EA. Determination of lead in human lungs by direct flameless atomic absorption analysis of small tissue samples. *Bull Environ Contamin Toxicol* 1976, **15**: 734-738

STRINGER CA, ZINGARO RA, CREECH B. KOLAR FL. Lead concentration in human lung samples. A statistical analysis. *Arch Environ Health* 1974, **29**: 268-270

STURGEON RE, MITCHELL DE, BERMAN SS. Atomization of lead in graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Anal Chem* 1983, **55**: 1059-1064

STURGEON RE, WILLIE SN, BERMAN SS. Atomic absorption determination of lead at picogram per gram levels by ethylation with in situ concentration in a graphite furnace. *Anal Chem* 1989, **61**: 1867-1869

SUBRAMANIAN KS, MERANGER JC, MC KEEN JE. Graphite furnace atomic absorption spectrometry with matrix modification for determination of cadmium and lead in human urine. *Anal Chem* 1983, **55**: 1064-1067

SUBRAMANIAN KS. Determination of lead in blood by graphite furnace atomic absorption spectrometry. A critique. *Sci Total Environ* 1989, **89**: 237-250

SUGITA M. The biological half-time of heavy metals. the existence of a third "slowest" component. *Int Arch Occup Environ Health* 1978, **41**: 25-40

SUMINO K. HAYAKAWA K. SHIBATA T, KITAMURA S. Heavy metals in normal Japanese tissues. Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. *Arch Environ Health* 1975, **30**: 487-494

TEISINGER J. Biochemical responses to provocative chelation by edetate disodium calcium. *Arch Environ Health* 1971, **23**: 280-283

THOMPSON JA. Balance between intake and output of lead in normal individuals. *Br J Ind Med* 1971, **28**: 189-194

THOMPSON GN, ROBERTSON EF, FITZGERALD S. Lead mobilization during pregnancy. *Med JAustr* 1985, **143**: 131

TODD AC, CHETTLE DR, SCOTT MC, SOMERVILLE LJ, BRAITHWAITE RA et coll. A pilot study using ^{99m}Tc to measure lead and platinum in the human kidney. *Nucl Med Biol* 1993, **20**: 589-595

TOLA S, HERNBERG S, ASP S, NIKKANEN J. Parameters indicative of absorption and biological effect in new lead exposure: a prospective study. *Br J Ind Med* 1973, **70**: 134-141

TOMOKUNI K, ICHIBAMA M, HIRAI Y, HASEGAWA T. Optimized liquid chromatographic method for fluorometric determination of urinary delta aminolevulinic acid in workers exposed to lead. *Clin Chem* 1987, **33**: 1665-1667

TOMOKUNI K, ICHIBAMA M, HIRAI Y, SUGIMOTO K, YOSHIDA T, HIRATA M. Comparison between the fluorometric HPLC method and the conventional method for the determination of urinary delta aminolevulinic acid and coproporphyrin as indices of lead exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1988, **61**: 153-156

TOMOKUNI K, ICHIBAMA M, FUJISHIRO K. Interrelation between urinary δ -aminolevulinic acid (ALA), serum ALA, and blood lead in workers exposed to lead. *Ind Health* 1993, **31**: 51-57

TRACQUI A, BOSQUE MA, COSTA V, KINTZ P, SIEGEL F, MANGIN P. Lack of relationship between hair lead level and some usual markers (blood lead levels, ZPP, urinary ALA-D) in occupationally exposed workers. *Ann Biol Clin* 1994, **52**: 769-773

TREVISAN A, GORI GP, BUZZO A. Applicazione del metodo di piomelli e dell'ematofluorimetro (Zn PP) per il dosaggio della protoporfirina IX eritrocitaria in maschi adulti. *Med Lav* 1979, **70**: 180-184

TREVISAN A, BUZZO A, SCARPA FM. Studio comparativo delle metodiche di determinazione dell'attività aminolevulinica deidratasi eritrocitaria. *Med Lav* 1981, **72**: 113-117

TUTHILL RW. Hair lead levels related to children's classroom attention deficit behavior. *Arch Environ Health* 1996, **51**: 214-220

ULENBELT P, LUMENS ME, GERON HM, HERBER RF, BROERSEN S, ZIELHUIS RL. Work hygienic behaviour as modifier of the lead air-lead blood relation. *Int Occup Environ Health* 1990, **38**: 327-332

VEREBEY K, ENG Y, DAVIDOW B, RAMON A. Rapid, sensitive micro blood lead analysis: a mass screening technique for lead poisoning. *J Anal Toxicol* 1991, **15**: 237-240

VICZIAN M, LASZTITY A, BARNES R. Identification of potential environmental sources of childhood lead poisoning by inductively coupled plasma mass spectrometry. Verification and case studies. *J Anal Atom Spectrom* 1990, **5**: 293-300

WAGNER EP, II, SMITH BW, WINEFORDNER JD. Ultratrace determination of lead in whole blood using electrothermal atomization laser excited atomic fluorescence spectrometry. *Anal Chem* 1996, **68**: 3199-3203

WALDRON HA . Correlation between some parameters of lead absorption and lead intoxication. *BrJ Ind Med* 1971, **28**: 195-199

WALDRON HA, STOFEN D. Subclinical lead poisoning. *Academic Press ed. London*, 1974

WAN BJ, ZHANG Y, TIAN CY, CAI Y, JIANG HB. Blood lead dynamics of lead-exposed pregnant women and its effects on foetus development. *Biomed Environ Sci* 1996, **9**: 41-45

WATT F, LANDSBERG JP, POWELL JJ, EDE R, THOMPSON R, CARGNELLO JA. Analysis of copper and lead in hair using the nuclear microscope; results from normal subjects and patients with Wilson's disease and lead poisoning. *Analyst* 1990, **120**: 789-791

WEDEEN RR Bone lead, hypertension and lead nephropathy. *Environ Health Perspect* 1988, **78**: 57-60

WEDEEN RP, TY A, UDASIN I, FAVATA EA, JONES KW. Clinical application of in vivo tibial K-XRF for monitoring lead stores. *Arch Environ Health* 1995, **50**: 355-361

WIDZOWSKI DV, CORY-SLECHTA DA. Homogeneity of regional brain lead concentrations. *Neurotoxicology* 1994, **15**: 295-307

WITTING U, BINDING N, MULLER G. Evaluation of a new specific analysis of urinary delta aminolevulinic acid in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1987, **59**: 375-383

WITTMERS LE, WALLGREN A, ALICH AC, AUFDERHEIDE AC, RAPP G. Lead in bone. IV Distribution of lead in the human skeleton. *Arch Environ Health* 1988, **43**: 381-391

YEE HY, NELSON JD, JACKSON B. Measurement of lead in blood by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *J Anal Toxicol* 1994, **18**: 415-418

YEE HY, HOLTROP TG. An improved capillary blood-filter paper graphite furnace atomic absorption spectrometric method for lead screening. *J Anal Toxicol* 1997, **21**: 142-148

YOSHINAGA J, SUZUKI T, MORITA M. Sex-and age-related variation in elemental concentrations of contemporary Japanese ribs. *Sci Total Environ* 1989, **79**: 209-221

ZHANG J. Investigation and evaluation of zinc protoporphyrin as a diagnostic indicator in lead intoxication. *Am J Ind Med* 1993, **24**: 707-712

ZAWORSKI RE, OYASU R. Lead concentration in human brain tissue - An autopsy study. *Arch Environ Health* 1973, **27**: 383-386

ZIEGLER EH, EDWARDS BB, JENSEN RL, MAHAFFEY KR, FOMON SJ. Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res* 1978, **12**: 29-34

ZINK E, CULLISON J, BOWERS ML, WEGNER SE, NASER N, O'DALY J, WOJCIECHOWSKI M. Review of the performance characteristics of the LeadCare® blood lead testing system. *Clin Rev*, 1997

Toxicité cellulaire

A l'inverse d'autres métaux et métalloïdes, le plomb ne constitue pas un élément nécessaire à la vie des cellules eucaryotes. Par contre, son introduction modifie la biologie de la cellule en perturbant une myriade de voies métaboliques et de processus physiologiques.

C'est à l'état libre ionisé que le plomb exerce ses effets toxiques dans la cellule selon plusieurs mécanismes: interaction avec de nombreuses protéines par l'intermédiaire de leurs groupements thiols et inhibition de l'initiation de la synthèse protéique au niveau des ribosomes; effet oxydant direct ou indirect par l'intermédiaire de l'accumulation de précurseurs de l'hème; perturbation de l'homéostasie calcique et interférence sur de nombreux processus cellulaires cytoplasmiques ou membranaires médiés par le calcium.

Action sur la biosynthèse de l'hème

Le plomb libre ionisé modifie les propriétés de nombreuses protéines cytosoliques et membranaires, en se liant de façon réversible avec les groupements thiols. Il inhibe ainsi l'activité de nombreuses enzymes. Un point d'impact majeur se situe au niveau des enzymes de la biosynthèse de l'hème (figure 2.1). L'hème est synthétisé à partir de succinyl-CoA et de glycine au terme de huit réactions enzymatiques. Les précurseurs des porphyrines, δ -aminolévulinate (ALA) et porphobilinogène (PBG) sont d'abord formés, puis les porphyrinogènes et porphyrines et, enfin, l'hème par incorporation de fer (Fe^{2+}) dans la protoporphyrine IX. L'enzyme la plus sensible au plomb est l'acide δ -aminolévulinique déshydratase (ALAD) qui catalyse la condensation de deux molécules d'ALA pour donner le PBG. L'ALAD est la cible privilégiée du plomb dans l'érythrocyte, alors qu'il a longtemps été considéré que cette cible était l'hémoglobine (Bergdahl et coll., 1997b). Pour son activité, cette enzyme requiert du zinc (Zn^{2+}) qui empêcherait l'auto-oxydation des groupements thiols du site actif. En prenant la place du Zn^{2+} , le Pb^{2+} permettrait cette oxydation, empêchant ainsi la condensation des deux molécules d'ALA (Goering, 1993). L'addition de Zn^{2+} en excès et/ou d'un agent réducteur, comme le dithiothréitol (DTT), restaure complètement l'activité enzymatique (Sassa et coll., 1975; Satija et Vil, 1995; Munoz et coll., 1993). En agissant sur les groupements thiols, la S adénosylméthionine (SAM) a été utilisée avec succès dans certaines intoxications saturnines (Batlle, 1986). Un nouveau traitement par l'acide dimercaptosuccinique (DMS), qui chélate préférentiellement le Pb^{2+} , est en cours d'évaluation (Schwartz et coll., 1997a et À).

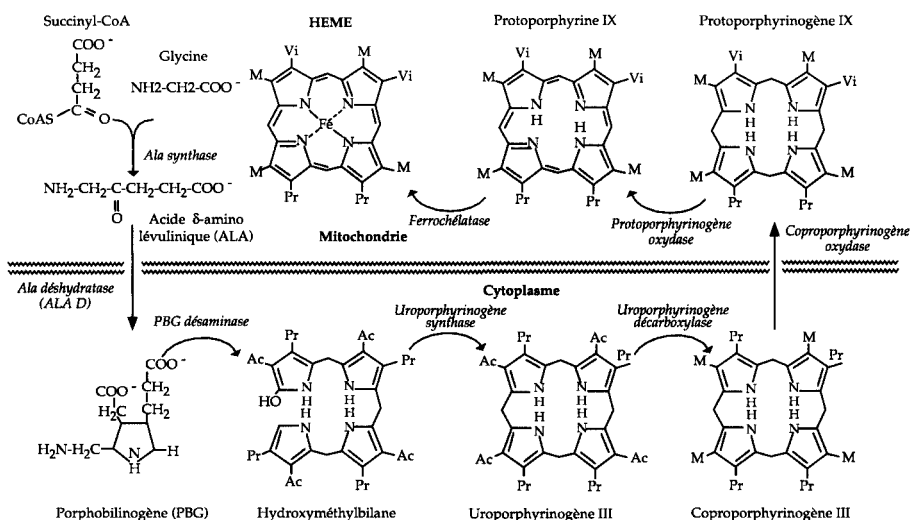


Figure 2.1 : Synthèse de l'hème (d'après Kaminsky et coll., 1993).

L'inhibition de l'ALAD entraîne une accumulation d'ALA dans le plasma et une excrétion urinaire augmentée de ce composé. L'inhibition de l'ALAD érythrocytaire a été proposée comme test sensible d'exposition au plomb. Le rapport de l'activité de l'ALAD, en absence et en présence de dithiothréitol et de zinc, serait le paramètre le mieux corrélé au taux de plomb dans le sang (Chisolm et coll., 1985). Cependant, compte tenu de l'abaissement de la valeur limite acceptable de la plombémie de 250 à 100, µg/l, une publication récente a démontré que le test d'inhibition de l'ALAD aurait, pour ces valeurs, une faible sensibilité (37 %), d'autant plus qu'il peut exister, de manière concomitante, un déficit en fer (Chalevelakis et coll., 1995).

L'atteinte neurologique retrouvée dans l'intoxication saturnine ressemble à celle des porphyries aiguës, en particulier la porphyrie aiguë intermittente (déficit en porphobilinogène désaminase ou PBGD) et la très rare porphyrie de Doss (déficit en acide δ-aminolévulinique déshydratase). Elles sont toutes deux caractérisées par une accumulation très importante d'ALA dans le plasma et une excrétion urinaire très élevée (Kappas et coll., 1995). Le mécanisme physiopathogénique responsable des signes cliniques communs au saturnisme et à la porphyrie aiguë (vomissements, constipation, douleurs abdominales, neuropathie périphérique, troubles neuropsychiatriques) est certainement en relation avec l'accumulation d'ALA.

56

Ce dernier est un analogue structural du neurotransmetteur GABA et pourrait donc exercer son effet neurotoxique par l'intermédiaire de cette voie (Silbergeld et coll., 1982; Muller et Snyder, 1977; Brennan et Cantrill, 1979). D'autre part,

l'ALA, en tant qu'agent pro-oxydant, exerce un "stress oxydatif" sur de nombreuses organelles de la cellule, et induit le relargage de fer à partir de la ferritine (Oteiza et coll., 1995).

La deuxième enzyme inhibée par le plomb est la ferrochélatase. Cette enzyme est capable de former différentes métalloporphyrines en utilisant comme substrat Fe^{2+} (hème), Co^{2+} (Co-protoporphyrine IX) et Zn^{2+} (Zn-protoporphyrine IX). L'inhibition de l'enzyme par Pb^{2+} et la non disponibilité de Fe^{2+} aboutit à l'accumulation de zinc-protoporphyrine IX (ZPP), caractéristique de l'intoxication chronique.

Les cytochromes P450 sont des hémoprotéines qui jouent un rôle important dans le métabolisme oxydatif d'un grand nombre de composés endogènes et exogènes. L'inhibition de la biosynthèse de l'hème par le plomb peut interférer avec la biogenèse de ces hémoprotéines, quantitativement les plus importantes dans le foie. La diminution du cytochrome P450 dans le saturnisme est la conséquence de deux mécanismes: une diminution de la transcription de l'apoprotéine (indépendante de l'hème) et une baisse de la saturation en hème de celle-ci par la limitation du pool d'hème (Jover et coll., 1996).

La plombémie plasmatique (PbP) est un meilleur indicateur que celle du sang total (PbB) en ce qui concerne le plomb disponible interagissant avec les enzymes de la biosynthèse de l'hème. Les corrélations sont meilleures avec l'ALA urinaire (ALAU), la co-proporphyrine urinaire (CPU) et la plomburie (PbU) (Hirata et coll., 1995).

En résumé, les effets du plomb sur le métabolisme de l'hème entraînent une augmentation de l'ALA et de la co-proporphyrine urinaires, ainsi que de la protoporphyrine érythrocytaire. L'arrêt de l'exposition au plomb se traduit par une diminution rapide des taux d'ALA et de co-proporphyrine urinaires et une diminution lente de la protoporphyrine érythrocytaire.

Susceptibilité génétique

D'une manière globale, la plombémie est nettement plus élevée chez les hommes que chez les femmes et varie significativement avec l'âge, montrant une tendance générale à l'augmentation de celle-ci (Awad et coll., 1981).

Nombre de réponses biologiques aux facteurs environnementaux sont modulées par l'existence d'un polymorphisme génétique. Une telle relation a donc été recherchée au niveau du gène ALAD, susceptible de retentir sur le niveau de plombémie chez les individus. L'ALAD possède deux allèles, ALAD^1 et ALAD^2 , responsables de trois iso-enzymes différant par leur charge:

ALAD1-1, ALAD1-2 et ALAD2 2.

Dans la population caucasienne, la fréquence génique est de 0,89 pour ALAD^1 et 0,11 pour ALAD^2 , aboutissant à une fréquence de 80 % pour le phénotype ALAD1 1, 19 % pour le phénotype ALAD1-2 et 1 % pour le phénotype ALAD2 2. D'un point de vue biochimique, ces trois iso-enzymes ont la même activité

enzymatique dans les érythrocytes humains (Battistuzzi et coll., 1981). L'hypothèse de travail stipulait que les individus ayant un allèle ALAD² seraient plus sensibles aux effets toxiques du plomb, du fait d'une liaison plus importante du plomb à la sous-unité ALAD2. Les résultats des différentes études effectuées sont résumés dans le tableau 2.I.

Tableau 2.I : Résumé des statistiques sur la corrélation entre phénotype ALAD et plombémie.

Auteurs	Population totale	Phénotype		p	
		ALAD 1-1	ALAD 1-2 et 2-2		
Astrin et coll., 1987, USA	1 278	1 136	142	< 0,001	
	PbS (µg/l)	195 ± 116*	271 ± 152		
Wetmur et coll., 1991b, Allemagne	202	160	42	< 0,01	
	PbS (µg/l)	384 ± 168	470 ± 180		
Smith et coll., 1995, USA	688	592	96	0,89	
	PbS (µg/l) 78 ± 36	78 ± 36	77 ± 35		
Cohorte plomb osseux	122	101	21	0,85	
	PbS (µg/l) 80 ± 39	80 ± 41	82 ± 32		
	Rotule (µg/g)	13,1 ± 14,1	16,4 ± 9,2		0,18
	13,7 ± 13,4	13,4 ± 12,6	16,0 ± 6,5		0,17
	Rotule ajustée ¹	9,8 ± 9,1	7,8 ± 8,1		0,36
	13,8 ± 11,8	9,9 ± 8,2	7,5 ± 7,7		0,22
	Tibia 9,4 ± 8,9				
Tibia ajusté ¹ 9,5 ± 8,1					
Schwartz et coll., 1995, Corée	307	273 ²	34 ³	0,50	
	PbS (µg/l)	290 ± 117	305 ± 175		
Bergdahl et coll., 1997 b					
Travailleurs exposés	89	82	7	> 0,20	
	PbS (µg/l)	310,5 (76,6 à 931,5)	288 (159,4 à 496,8)		> 0,20
	Plomb osseux (µg/g)	28 (-11 à 101)	28 (8 à 90)		> 0,20
Travailleurs non esposés	34	24	10	> 0,20	
	PbS (µg/l)	37,3 (8,3 à 62,1)	37,3 (31,1 à 70,4)		> 0,20
	Plomb osseux (µg/g)	4 (-19 à 16)	6 (-3 à 18)		0,18

* : moyenne ± SD ; PbS : plombémie ; ¹ : sur l'âge des individus ; ² : durée moyenne d'exposition 4,7 ± 3,1 ans ; ³ : durée moyenne d'exposition 5,1 ± 3,3 ans (p = 0,48)

La première étude, effectuée au *Mount Sinai Medical Center*, a consisté à déterminer la plombémie et les iso-enzymes de l'ALAD chez 1278 individus (*New York City blood lead screening program*). Les individus homozygotes ou hétérozygotes pour l'ALAD2 avaient une plombémie moyenne significativement supérieure aux individus homozygotes ALAD¹ (Astrin et coll., 1987).

58

La seconde étude, aboutissant à la même conclusion, avait analysé un groupe de 202 travailleurs allemands, plus ou moins exposés au plomb, dans une usine (Wetmur et coll., 1991a et b).

Deux études plus récentes d'une population américaine non exposée (Smith et coll., 1995) et d'une population coréenne exposée (Schwartz et coll., 1995) n'ont pas

confirmé ces premiers résultats. Un dernier article très récent, cosigné par une équipe suédoise et les auteurs des premiers articles cités (Bergdahl et coll., 1997b), ne retrouve finalement pas d'association entre le génotype ALAD et la plombémie ou le taux de plomb osseux. De la même manière, l'éventuel effet de l'allèle ALAD² sur les paramètres de la fonction rénale n'est pas significatif (Smith et coll., 1995; Bergdahl et coll., 1997b).

Une étude effectuée sur un modèle de souris dupliquant le gène ALAD a montré que les animaux présentaient une fixation du plomb deux fois plus importante dans le sang et au niveau du foie et des reins, par rapport aux animaux ne possédant qu'une seule copie du gène. Parallèlement, cette duplication protégeait les souris contre l'accumulation de PPZ. Ce modèle animal, bien que ne reproduisant pas exactement le polymorphisme génétique de l'ALAD observé chez l'homme, pourrait toutefois permettre d'étudier l'influence du génotype sur l'accumulation du plomb dans l'organisme (Claudio et coll., 1997).

Dans le cadre de la susceptibilité génétique à l'intoxication par le plomb, McIntire et Angle (1972) ont mis en évidence parmi des enfants noirs exposés à une source industrielle de plomb, une plombémie et une concentration érythrocytaire en plomb plus élevées chez les sujets porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Par ailleurs, une équipe (Church et coll., 1993a et b) a étudié chez des travailleurs exposés professionnellement au plomb la présence d'une protéine intra-érythrocytaire de type métallothionine (protéine M). Chez l'un des sujets, cliniquement asymptomatique malgré une plombémie très élevée (1800,µg/l), un composant de la protéine M (composant M5) liait spécifiquement le plomb. Les auteurs suggéraient que cette protéine pourrait séquestrer le plomb dans l'érythrocyte sous une forme non biologiquement toxique et constituer un facteur de protection vis-à-vis de l'intoxication.

Il faut mentionner enfin les très rares cas décrits, dans la littérature, de déficit génétique en ALAD (à l'état hétérozygote ou homozygote), conduisant à une toxicité neurologique sévère pour des expositions au plomb dans les limites du seuil acceptable lors de la surveillance des travailleurs exposés (400,µg/l) (Dyer et coll., 1993).

Inhibition de la synthèse protéique

La carence en hème induit également l'activation de la protéine kinase R (PKR) conduisant à la phosphorylation de la sous-unité α de l'un des facteurs d'initiation de la synthèse protéique, eIF-2 (Hurst et coll., 1987). Cette modification covalente inhibe très fortement la synthèse protéique (80 % pour une concentration en plomb de 10^{-4} M).

59

Cette phosphorylation est également observée à la suite d'une déplétion des réserves de calcium intracellulaire. La synthèse de transferrine est également inhibée le plomb (Barnum Huckins et coll., 1997).

Effets sur les oxydations cellulaires

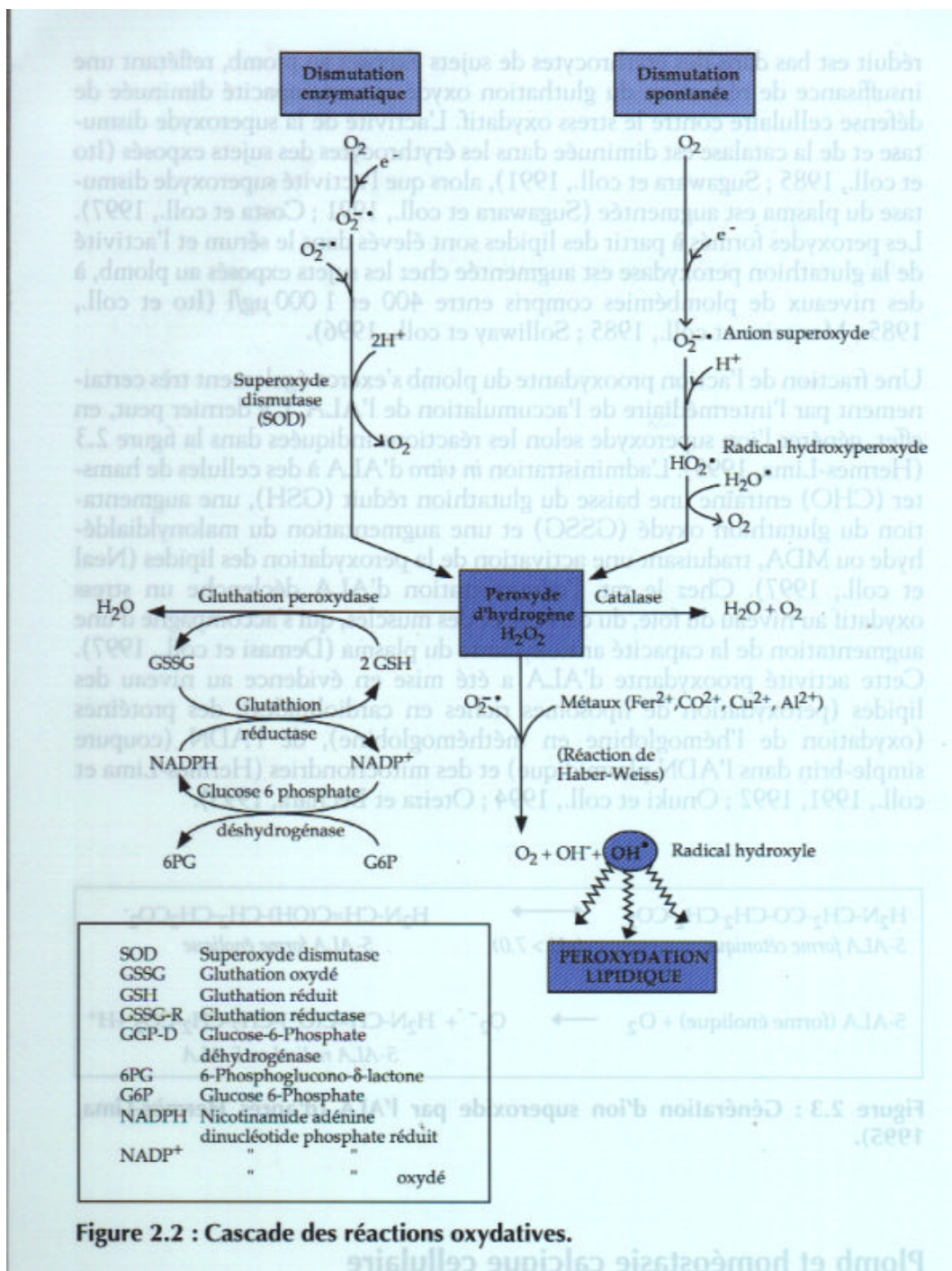
Dans les années récentes, le rôle des dérivés actifs de l'oxygène (DAO ou ROS, *reactive oxygen species*) a été mis en évidence dans de très nombreux processus toxiques. La chaîne des réactions est résumée sur la figure 2.2. Le premier DAO produit de manière constante *in vivo* est l'anion superoxyde. Ce radical est à l'origine de la formation de radicaux beaucoup plus toxiques comme le peroxyde d'hydrogène ou le radical hydroxyle, l'un des radicaux libres les plus réactifs. Ce radical réagit avec des molécules biologiques à l'endroit même où il est produit, en particulier au niveau des structures lipidiques des membranes cellulaires. La peroxydation lipidique conduit à une désorganisation cellulaire. Cet effet délétère sera d'autant plus prononcé que les systèmes de défense anti-oxydante sont absents, insuffisants ou dépassés.

L'activité pro-oxydante du plomb a été étudiée et démontrée dans de nombreuses études. Le plomb joue *in vitro* un rôle de catalyseur des réactions de peroxydation des lipides (Christie et Costa, 1984; Yiin et Lin, 1995; Shafiqur Rehman et coll., 1995; Sandhir et Gill, 1995; Gurer et coll., 1998), potentiellement responsable de la toxicité du plomb sur différents organes. Ainsi, Dominguez et coll. (1995) ont pu mettre en évidence sur les fibroblastes humains l'effet cytotoxique du plomb à des concentrations très élevées: la durée de vie des cellules exposées était diminuée et la peroxydation des lipides augmentée.

L'exposition prolongée au plomb s'accompagne d'une augmentation de la production des dérivés actifs de l'oxygène (Vaziri et coll., 1997) et d'une diminution en glutathion et en groupements sulfhydriles (Skoczynska, 1997). Parallèlement, une baisse de l'excrétion urinaire d'oxyde nitrique est observée dans un modèle d'hypertension induite par le plomb chez le rat (Vaziri et coll., 1997; Ding et coll., 1998). Cette production accrue de dérivés oxydants a également été démontrée *in vivo* dans le sperme de rat (Hsu et coll., 1997), corrélée à une perturbation fonctionnelle des spermatozoïdes.

Bondy et Guo (1996) ont montré que le plomb potentialisait *in vitro* la formation de DAO induite par le fer, suggérant ainsi que le niveau de fer *in vivo* pourrait être un facteur intervenant dans la sévérité de l'intoxication par le plomb.

Parallèlement à l'augmentation de la peroxydation des lipides, l'activité de la plupart des enzymes anti-oxydantes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase et glutathion réductase) est expérimentalement inhibée par l'exposition au plomb (Sandhir et Gill, 1995).



Chez des sujets exposés en milieu professionnel, l'activité de la G6PD est diminuée, tandis que celle de la glutathion réductase est élevée, suggérant un mécanisme compensateur à la perte de radicaux sulfhydriles (Howard, 1974).

Pourtant, le taux de glutathion réduit est bas dans des érythrocytes de sujets exposés au plomb, reflétant une insuffisance de réduction du glutathion oxydé et une capacité diminuée de défense cellulaire contre le stress oxydatif. L'activité de la superoxyde dismutase et de la catalase est diminuée dans les érythrocytes des sujets exposés (Ito et coll., 1985; Sugawara et coll., 1991), alors que l'activité superoxyde dismutase du plasma est augmentée (Sugawara et coll., 1991; Costa et coll., 1997). Les peroxydes formés à partir des lipides sont élevés dans le sérum et l'activité de la glutathion peroxydase est augmentée chez les sujets exposés au plomb, à des niveaux de plombémies compris entre 400 et 1 000, µg/l (Ito et coll., 1985; Monteiro et coll., 1985; Solliway et coll., 1996).

Une fraction de l'action prooxydante du plomb s'exerce également très certainement par l'intermédiaire de l'accumulation de l'ALA. Ce dernier peut, en effet, générer l'ion superoxyde selon les réactions indiquées dans la figure 2.3 (Hermes-Lima, 1995). L'administration *in vitro* d'ALA à des cellules de hamster (CHO) entraîne une baisse du glutathion réduit (GSH), une augmentation du glutathion oxydé (GSSG) et une augmentation du malonyldialdéhyde ou MDA, traduisant une activation de la peroxydation des lipides (Neal et coll., 1997). Chez le rat, l'administration d'ALA déclenche un stress oxydatif au niveau du foie, du cerveau et des muscles, qui s'accompagne d'une augmentation de la capacité anti-oxydante du plasma (Demasi et coll., 1997). Cette activité pro-oxydante d'ALA a été mise en évidence au niveau des lipides (peroxydation de liposomes riches en cardiolipides), des protéines (oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine), de l'ADN (coupure simple-brin dans l'ADN plasmidique) et des mitochondries (Hermes-Lima et coll., 1991, 1992; Onuki et coll., 1994; Oteiza et Bechara, 1993).

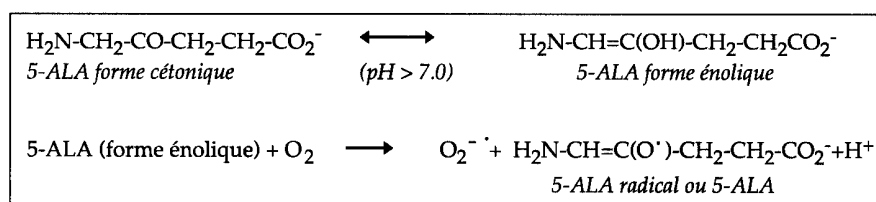


Figure 2.3 : Génération d'ion superoxyde par l'ALA (d'après Hermès-Lima, 1995).

Plomb et homéostasie calcique cellulaire

Le plomb altère l'homéostasie calcique et interfère sur les processus cellulaires et moléculaires médiés par le calcium aux niveaux membranaire et cytoplasmique.

Tableau 2.II : Actions du plomb sur l'homéostasie calcique et les processus cellulaires et moléculaires médiés par le calcium (d'après Pounds et coll., 1991).

Interaction	Transduction du signal Ca^{2+} et homéostasie	Récepteur Ca^{2+} et systèmes de réponse
Directe	Canaux Ca^{2+} de la membrane plasmique	Troponine C Ostéocalcine Calbindine Oncomoduline
Indirecte	Adénylate cyclase $\text{Na}^+, \text{K}^+ / \text{ATPase}$	Adénylate cyclase
Secondaire	Hydrolyse de l'ATP Diminution de l'hème Liaison groupements thiols des protéines	Liaison groupements thiols des protéines

Au niveau de la membrane cellulaire, le plomb entre en compétition avec le calcium au niveau des systèmes de transports membranaires comme les canaux calciques voltage dépendants, (Busselberg et coll., 1994) et les Ca^{2+} ATPases membranaires (Bettaiya et coll., 1996) qui sont des éléments importants dans le maintien de l'homéostasie calcique.

Au niveau intracytoplasmique, le calcium ionisé joue un rôle majeur de messenger intracellulaire en se liant sur divers récepteurs et effecteurs. Le plomb interfère avec ces processus dépendants du calcium en prenant sa place sur des sites spécifiques au niveau de protéines liant spécifiquement le calcium (Simons, 1986). Le plomb active la calmoduline (Goldstein, 1993) et la protéine kinase C (Goldstein, 1993; Schanne et coll., 1997) et pourrait ainsi altérer les mécanismes de signalisation intracellulaire (Simons, 1993). De plus, le plomb inhibe les mécanismes de captation et de stockage mitochondrial du calcium qui sont également des éléments régulateurs de l'homéostasie calcique (Pounds et coll., 1991).

En conclusion, les mécanismes à l'origine de la toxicité du plomb sont multiples et touchent potentiellement toutes les cellules de l'organisme. Toutefois, les mécanismes modulés par le plomb seront différemment évoqués dans les divers systèmes étudiés. L'altération de l'homéostasie calcique et l'intervention dans les processus cellulaires et moléculaires médiés par le calcium sont vraisemblablement à l'origine des effets du plomb au niveau du système nerveux central. Les interactions avec des protéines cellulaires, en particulier l'inhibition de l'activité des enzymes impliquées dans la biosynthèse de l'hème comme l'ALAD, touchent plus spécifiquement le système hématopoïétique. L'induction de la production de radicaux libres avec peroxydation des lipides directement ou par l'intermédiaire de l'accumulation d'ALA représente un des mécanismes de la toxicité cellulaire du plomb particulièrement évoqué à propos des troubles des fonctions de reproduction.

BIBLIOGRAPHIE

- ASTRIN KH, BISHOP DF, WETMUR JG, KAUL B, DAVIDOW B, DESNICK RJ. Delta-Aminolevulinic acid deshydratase iso-enzymes and lead toxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1987, 514: 23-29
- AWAD L, HUEL G, LAZAR P, BOUDENE C. Factors of interindividual variations of blood lead levels (author's transl). *Rev Epidemiol Santé Publique* 1981, 29: 113-124
- BARNUM-HUCKINS KM, MARTINEZ AO, RIVERA EV, ADRIAN EK JR et coll. A comparison of the suppression of human transferrin synthesis by lead and lipopolysaccharide. *Toxicology* 1997, 118: 11-22
- BATTISTUZZI G, PETRUCCI R, SILVAGNI L, URBANI FR, CAIOLA S. Delta-Aminolevulinic acid: a new genetic polymorphism in man. *Ann Hum Genet* 1981, 45: 223-229
- BATTLE AM. Lead intoxication and acute porphyria: development and positive experience in their therapy. In: *Porphyrias and porphyrias*, NORDMANN Y, Ed., Colloque INSERM/J. Libbey Eurotext Ltd, 1986, 134: 189-200
- BERGDAHL IA, GRUBB A, SCHUTZ A, DESNICK RJ, WETMUR JG et coll. Lead binding to delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) in human erythrocytes. *Pharmacol Toxicol* 1997a, 81: 153-158
- BERGDAHL IA, GERHARDSSON L, SCHUTZ A. Delta-aminolevulinic acid deshydratase polymorphism: influence on lead levels and kidney function in humans. *Arch Environ Health* 1997b, 52: 91-96
- BETTAIYA R, YALLAPRAGADA PR, HALL E, RAJANNA S. In vitro effect of lead on Ca^{2+} ATPase in synaptic plasma membranes and microsomes of rat cerebral cortex and cerebellum. *Ecotoxicol Environ Safety* 1996, 33: 157-162
- BONDY SC, GUO SX. Lead potentiates iron-induced formation of reactive oxygen species. *Toxicol Lett* 1996, 87: 109-112
- BRENNAN MJ, CANTRILL RC. Delta-aminolevulinic acid is a potent agonist for GABA auto-receptors. *Nature* 1979, 280: 514-515
- BUSSELBERG D, MICHAEL D, PLATT B. pb^{2+} reduces voltage and N-methyl-D-aspartate (NMDA)-activated calcium channel currents. *Cell Mol Neurobiol* 1994, 14: 711-722
- CHALEVELAKIS G, BOURONIKOU H, YALOURIS AG, ECONOMOPOULOS T, ATHANASELIS S, RAPTIS S. Delta-Aminolevulinic acid dehydratase as an index of lead toxicity. Time for a reappraisal? *Eur J Clin Invest* 1995, 25: 53-58
- CHISOLM JJ JR, THOMAS DJ, HAMILL TG. Erythrocyte porphobilinogen synthase activity as an indicator of lead exposure in children. *Clin Chem* 1985, 31: 601-605
- CHRISTIE NT, COSTA M. In vitro assessment of the toxicity of metal compounds. *Biol Trace Elem Res* 1984, 6: 139-158
- CHURCH HJ, DAY JP, BRAITHWAITE RA, BROWN SS. Binding of lead to a metallothionein-like protein in human erythrocytes. *J Inorg Biochem* 1993a, 49: 55-68
- CHURCH HJ, DAY JP, BRAITHWAITE RA, BROWN SS. The speciation of lead in erythrocytes in relation to lead toxicity: case studies of two lead-exposed workers. *Neurotoxicology* 1993b, 14: 359-364
- CLAUDIO L, LEE T, WOLFF MS, WETMUR JG. A murine model of genetic susceptibility to lead accumulation. *Fundam Appl Toxicol* 1997, 35: 84-90

- COSTA CA, TRIVELATO GC, PINTO AMP, BECHARA EJH. Correlation between plasma δ -aminolevulinic acid concentrations and indicators of oxidative stress in lead exposed workers. *Clin Chem* 1997, **43**: 1196-1202
- DEMASI M, COSTA CA, PASCUAL C, LLESUY S. BECHARA EJH. Oxidative tissue response promoted by δ -aminolevulinic acid promptly induces the increase of plasma antioxidant capacity. *Free Rad Res* 1997, **26**: 235-243
- DING Y, VAZIRI ND, GONICK HC. Lead-induced hypertension II. Response to sequential infusions of L-arginine, superoxide dismutase and nitroprusside. *Environ Res* 1998, **76**: 107-113
- DOMINGUEZ MC, SOLE E. GONI C, BALLABRIGA A. Effect of aluminum and lead salts on lipid peroxidation and cell survival in human skin fibroblasts. *Biol Trace Elem Res* 1995, **47**: 57-67
- DYER J. GARRICK DP, INGLIS A PYE IF. Plumboporphyria (ALAD deficiency) in a lead worker: a scenario for potential diagnostic confusion. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 1119-1121
- GOERIN G RL. Lead -protein interactions as a basis for lead toxicity. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 45-60
- GOLDSTEIN G. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 97-102
- GURER H. OZGUNES H. NEAL R. SPITZ DR, ERCAL N. Antioxidant effects of N acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats. *Toxicology* 1998, **128**: 181-189
- HERMES-LIMA M, VALLE VGR, VERCESI AE, BECHARA EJH. Damage to rat liver mitochondria promoted by δ -aminolevulinic acid-generated reactive oxygen species connections with acute intermittent porphyria and lead poisoning. *Biochim Biophys Acta* 1991, **1056**: 57-63
- HERMES-LIMA M, CASTILHO RF, VALLE VGR, BECHARA EJH, VERCESI. Calcium-dependent mitochondrial oxidative damage promoted by δ -aminolevulinic acid. *Biochim Biophys Acta* 1992, **1180**: 201-206
- HERMES-LIMA M. How do Ca^{2+} and δ -aminolevulinic acid-derived oxyradicals promote injury to isolated mitochondria? *Free Radic Biol Med* 1995, **19**: 381-390
- HIRATA M, YOSHIDA T, MIYAJIMA K. KOSAKA H. TABUCHI T. Correlation between lead in plasma and other indicators of lead exposure among lead exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1995, **68**: 58-63
- HOWARD JK. Human erythrocyte glutathione reductase and glucose 6phosphate dehydrogenase activities in normal subjects and in persons exposed to lead? *Clin Sci Mol Med* 1974, **47**: 515-520
- HSU PC, LIU MY, HSU CC, CHEN LY, LEON GUO Y. Lead exposure causes generation of reactive oxygen species and functional impairment in rat sperm. *Toxicology* 1997, **122**: 133-143
- HURST R. JEFFREY R. MATTS RL. Inhibition of rabbit reticulocyte lysate protein synthesis by heavy metal ions involves the phosphorylation of the ϵ -subunit of the eukaryotic initiation factor 2. *J Biol Chem* 1987, **25**: 15939-15945
- ITO Y, NIIYA Y, KURITA H. SHIMA S. SARAI S. Serum lipid peroxide level and blood superoxide dismutase activity in workers with occupational exposure to lead. *Int Arch Occup Environ Health* 1985, **56**: 119-127

JOVER R, LINDBERG RL, MEYER UA. Role of heme in cytochrome P450 transcription and function in mice treated with lead acetate. *Mol Pharmacol* 1996, **50**: 474-481

KAMINSKY P, KLEIN M, DUC M. Physiopathologie de l'intoxication par le plomb inorganique. *Rev Med Interne* 1993, **14**: 163-170

KANEMATSU M, TAKAGI K, MASUDA N, SUKETA Y. Lead inhibits nitric oxide production transiently by mRNA level in murine macrophage cell lines. *Biol Pharm Bull* 1996, **19**: 949-951

KAPPAS A, SASSA S, GALBRAITH RA, NORDMANN Y. The Porphyrrias. In: The Metabolic and molecular bases of inherited disease. SCRIVER CR, BEAUDET AL, SLY WS VALLE D, Eds vol II, 7th edition 1995: 2103-2159

MC INTIRE MS, ANGLE CR. Air lead: relation to lead in blood of black school children deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Science* 1972, **77**: 520-522

MONTEIRO HP, ABDALLA DS, ARCURI AS, BECHARA EJ. Oxygen toxicity related to exposure to lead. *Clin Chem* 1985, **31**: 1673-1676

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

MULLER WE, SNYDER SH. Delta-Aminolevulinic acid influences on synaptic GABA receptor binding may explain CNS symptoms of porphyria. *Ann Neurol* 1977, **2**: 340-342

MUNOZ JJ, ROCA C, SANTOS JL, ARROYO M, DE SALAMANCA RE. Effect of zinc or S adenosyl-L-methionine on long term administration of low doses of lead to rats. *Pharmacol Toxicol* 1993, **73**: 189-191

NEAL R, YANG P, FIECHTL J, YILDIZ D, GURER H, ERCAL N. Pro-oxidant effects of delta-aminolevulinic acid (delta ALA) on Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol Lett* 1997, **91**: 169-178

ONUKI J, MEDEIROS MHG, BECHARA EJH, DI MASCIO P. o-Aminolevulinic acid induces single-strand breaks in plasmid pBR322DNA in the presence of Fe²⁺ ions. *Biochim Biophys Acta* 1994, **1225**: 259-263

OTEIZA P, BECHARA EJH. 6-Aminolevulinic acid induces lipid peroxidation in cardiolipin-rich liposomes. *Arch Biochem Biophys* 1993, **305**: 282-287

OTEIZA PI, KLEINMAN GC, DEMASI M, BECHARA EJH. δ-Aminolevulinic acid induces iron release from ferritin. *Arch Biochem Biophys* 1995, **316**: 607-611

POUNDS JG, LONG GJ, ROSEN JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Health Perspect* 1991, **91**: 17-32

SANDHIR R, GILL KD. Effect of lead on lipid peroxidation in liver of rats. *Biol Trace Element Res* 1995, **48**: 91-97

SASSA S, GRANICK S, KAPPAS A. Effect of lead and genetic factors on heme biosynthesis in the human red cell. *Ann N Y Acad Sci* 1975, **244**: 419-440

SATIJA NK, VIJ AG. Preventive action of zinc against lead toxicity. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995, **39**: 377-382

SCHANNE FA, LONG GJ, ROSEN JF. Lead induced rise in intracellular free calcium is mediated through activation of protein kinase C in osteoblastic bone cells. *Biochim Biophys Acta* 1997, **1360**: 247-254

SCHWARTZ BS, LEE BK, STEWART W, AHN KD, SPRINGER K, KELSEY K. Associations of delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype with plant, exposure

duration, and blood lead and zinc protoporphyrin levels in Korean lead workers. *Am J Epidemiol* 1995, **142**: 738-745

SCHWARTZ BS, LEE BK, STEWART W. AHN KD, KELSEY K. BRESSLER J. Associations of subtypes of hemoglobin with delta aminolevulinic acid dehydratase genotype and dimercaptosuccinic acid-chelatable lead levels. *Arch Environ Health* 1997a, **52**: 97-103

SCHWARTZ BS, LEE BK, STEWART W. STTHISARANKUL P. STRICKLAND PT et coll. Delta-Aminolevulinic acid dehydratase genotype modifies four hour urinary lead excretion after oral administration of dimercaptosuccinic acid. *Occup Environ Med* 1997b, **54**: 241-246

SHAFIQ UR-REHMAN S. CHANDRA O, ABDULLA M. Evaluation of malondialdehyde as an index of lead damage in rat brain homogenates. *Biometals* 1995, **8**: 275-279

SILBERGELD EK, HRUSKA RE, BRADLEY D, LAMON JM, FRYKHOLM BC. Neurotoxic aspects of porphyriopathies: lead and succinylacetone. *Environ Res* 1982, **29**: 459-471

SIMONS TJB. Cellular interactions between lead and calcium. *Br Med Bull* 1986, **42**: 431-434

SIMONS TJ. Lead-calcium interactions in cellular lead toxicity. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 77-86

SKOCZYNSKA A. Lipid peroxidation as a toxic mode of action for lead and cadmium. *Med Pr* 1997, **48**: 197-203

SMITH CM, WANG X, HU H et coll. A polymorphism in the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene may modify the pharmacokinetics and toxicity of lead. *Environ Health Perspect* 1995, **103**: 248-253

SOLLIWAY BM, SCHAFFER A, PRATT H. YANNAI S. Effects of exposure to lead on selected biochemical and haematological variables. *Pharmacol Toxicol* 1996, **78**: 18-22

SUGAWARA E. NAKAMURA K. MIKAYE T, FUKUMURA A, SEKI Y. Lipid peroxydation and concentration of glutathione in erythrocytes from workers exposed to lead. *Br J Ind Med* 1991, **48**: 239-242

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

WETMUR JG, KAYA AH, PLEWINSKA M. Molecular characterization of the human delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD2) allele: implication for molecular screening of individuals for genetic susceptibility to lead poisoning. *Am J Human Genet* 1991a, **49**: 757-763

WETMUR JG, LEHNERT G. DESNICK RJ. The delta-aminolevulinic acid dehydratase polymorphism: higher blood lead levels in lead workers and environmentally exposed children with the 1-2 and 2-2-isozyms. *Environ Res* 1991b, **56**: 109-119

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

Neurotoxicité cellulaire

Le système nerveux est particulièrement vulnérable aux effets toxiques du plomb, notamment chez l'enfant où une exposition même à de faibles doses peut entraîner des anomalies du développement psychomoteur (Needleman et Bellinger, 1991). En témoignent, chez les enfants intoxiqués, la présence de modifications de l'humeur et de l'attention, ou la diminution des performances intellectuelles perceptibles par exemple lors de l'apprentissage de la lecture ou des mathématiques (Banks et coll., 1997 pour revue).

Les mécanismes moléculaires par lesquels le plomb exerce ses effets toxiques sur le système nerveux ne sont pas encore bien compris. Un grand nombre de mécanismes a été proposé: inhibition du métabolisme énergétique aérobie (Holtzman et coll., 1980), substitution du calcium par le plomb (Markovac et Goldstein, 1988), inhibition de l'activité Na^+/K^+ -ATPase (Chanez et coll., 1986), blocage des canaux calciques voltage dépendants (Audesirk, 1993), blocage des récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Ujibara et Albuquerque, 1992b). L'influence du plomb sur la croissance, la survie et la différenciation neuronale pourrait également dépendre d'une action toxique sur les cellules gliales (Iffani-Castiglioni et coll., 1989).

De nombreuses études ont montré les effets du plomb sur la capacité fonctionnelle des systèmes de neurotransmetteurs GABAergique, cholinergique, adrénergique, glutaminergique, dopaminergique, sérotoninergique et peptidergique (Minnema et coll., 1986, 1988; Minnema et Michaelson, 1986; Nagata et coll., 1997; Kala et Jadhav, 1995a et b; Jadhav et Ramesh, 1997; Kitchen, 1993; Luo et Berman, 1997; Pokora et coll., 1996; Sun et coll., 1997).

Les altérations provoquées par le plomb sur les systèmes de neurotransmetteurs ont été mises en évidence dans différentes régions du cerveau (noyau accumbens, hippocampe, septum...). Ces effets sont parfois dépendants de la concentration de plomb présente. Ils peuvent également varier en fonction du stade de développement cérébral.

Effets sur les concentrations en calcium intracellulaire

Beaucoup des effets du plomb ont été attribués à la capacité de ce cation à perturber l'homéostasie calcique dans la cellule (Simons, 1993; Goldstein, 1993; Finkelstein et coll., 1998). On connaît le rôle majeur du calcium dans nombre de processus biologiques, dont ceux impliqués dans l'apprentissage et la mémorisation (Simons, 1988).

Alors que les concentrations en calcium extracellulaire sont de l'ordre de 10^{-3} M, celles en calcium intracellulaire (environ 10^{-8} M) sont étroitement régulées par des systèmes de transport actif et des mécanismes de stockage. Au moins deux groupes principaux de canaux permettent l'entrée du calcium dans les neurones: les canaux calciques voltage dépendants et les récepteurs canaux du glutamate de type NMDA. Plusieurs études ont montré que le plomb inhibait l'activité de ces canaux (Busselberg et coll., 1994). Ceci peut être un élément important dans la compréhension des effets du plomb sur le développement du système nerveux central et des apprentissages, puisque l'on sait que les canaux calciques voltage dépendants et les récepteurs NMDA jouent un rôle essentiel dans la plasticité neuronale (potentialisation à long terme - LTP) et dans la communication neuronale. Des études chez l'animal ont montré que le plomb affectait les phénomènes de LTP qui, dans l'hippocampe, sous tendent les processus d'apprentissage et de mémoire (Altmann et coll., 1991).

Canaux calciques voltage-dépendants

Plusieurs études indiquent que le plomb libre ionisé à très faibles concentrations (de l'ordre du nanomolaire) peut traverser certains canaux calciques voltage dépendants, comme les canaux de type L (sensibles aux dihydropyridines, s'ouvrant à la suite d'une dépolarisation relativement importante et s'inactivant lentement) (Audesirk, 1993). Le plomb libre ionisé s'oppose à l'influx de calcium par ces canaux, mais ne semble pas pénétrer dans le cytosol par cette voie. L'effet du plomb est rapide, réversible et spécifique (Busselberg et coll., 1994).

L'étude de Domann et coll. (1997) souligne l'importance de la détermination précise de la concentration de plomb libre ionisé. En effet, cet élément, comme le calcium, existe aussi sous forme liée à des protéines, et sous forme de sels dont le taux de dissociation peut varier fortement. Ainsi, à l'instar du calcium, il est très probable que seule la forme libre ionisée du plomb est physiologiquement active. Il est important de noter que la connaissance de cette variable fait défaut dans de nombreuses études, en particulier celles réalisées *in vivo*. Cela rend difficile, par conséquent, les comparaisons des concentrations de plomb affectant les différents paramètres mesurés. A l'aide d'une sonde fluorescente (FURA-2), Domann et son équipe ont montré qu'une dépolarisation des neurones de rat en culture isolés de DRG (ganglions racines dorsales), obtenue par l'application de KCl 50 mM, induit une ouverture des canaux calciques voltage dépendants conduisant à une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium. Cet effet est totalement supprimé par l'application simultanée de $5\mu\text{M}$ de pb^{2+} . Les auteurs soulignent que les concentrations de pb^{2+} libre ionisé actif sont probablement inférieures aux concentrations de sel de plomb (PbCl_2) ajoutées. La sonde fluorescente utilisée étant très sensible au plomb (K_d du plomb pour le Fura2 = $4,2\text{ pM}$), les auteurs en concluent que si le plomb traverse les canaux calciques, seules de très faibles quantités de pb^{2+} pénètrent dans le cytosol.

70

Récepteurs glutamatergiques NMDA

Les multiples effets du plomb sur les différents systèmes neuro-transmetteurs conduisent à penser que l'altération par le plomb de certaines fonctions cérébrales ne résulterait pas de la modification d'un type bien défini de neurotransmission. Cependant, des études particulièrement convaincantes ont mis en évidence une action du plomb sur la transmission neuroexcitatrice glutamatergique, notamment sur les récepteurs canaux glutamatergiques de type NMDA (Alkondon et coll., 1990; Ujihara et Albuquerque, 1992a; Ishihara et coll., 1995a). Ces récepteurs sont particulièrement impliqués pendant le développement dans la synaptogénèse et participent aux mécanismes élémentaires de mémorisation et d'apprentissage, tels que la potentialisation à long terme (LTP) (Altman et coll., 1991).

Les récepteurs NMDA sont en fait des canaux ioniques physiologiquement activés par la liaison conjointe du glutamate et de la glycine sur deux sites distincts, et dont l'ouverture permet un influx important de sodium et de calcium. L'équipe d'Alkondon avait d'abord montré sur des neurones d'hippocampe de rat que le plomb inhibait l'activation des récepteurs NMDA à des concentrations de l'ordre de 10, μ M. *In vitro*, l'effet inhibiteur direct sur les récepteurs NMDA d'une exposition brève au plomb est réversible; par contre, une inhibition continue de ces récepteurs, telle qu'elle pourrait se produire *in vivo* lors d'une intoxication chronique, pourrait diminuer la croissance neuronale, la synaptogénèse et les phénomènes de plasticité synaptique (Alkondon et coll., 1990).

Dans une étude récente, l'équipe de Marchioro a montré que le plomb interfère avec la transmission glutamatergique selon un mécanisme biphasique dépendant de sa concentration. Le plomb à faible concentration ($< 1, \mu$ M) potentialise la réponse glutamatergique NMDA en présence de concentration non saturante de glycine (0,01-0,05 μ M). A plus forte concentration (1-10, μ M), le plomb exerce un effet inhibiteur à concentration saturante (10, μ M) de glycine (Marchioro et coll., 1996).

Ces résultats suggèrent que le plomb exercerait ses effets potentialisateurs en augmentant l'affinité du récepteur pour la glycine. Son effet inhibiteur pourrait provenir de son interaction avec les sites susceptibles d'être occupés par le calcium. Une libération de glutamate trop importante ou trop prolongée provoque une mort neuronale par un mécanisme nécessitant un influx de calcium. Ce mécanisme neurotoxique pourrait avoir un rôle physiologique durant les étapes précoces de l'ontogénèse en éliminant les neurones surnuméraires. Cependant, durant la vie postnatale, le glutamate libéré de façon prolongée, après un épisode ischémique par exemple, est partiellement responsable de la perte neuronale observée.

L'effet inhibiteur du plomb sur les récepteurs NMDA semble dépendre du stade de maturation cellulaire et de développement. Une application de NMDA et de glycine à des neurones immatures (7 jours) en culture d'hippocampe de rat se traduit par l'apparition d'un courant désensibilisant rapide et d'une composante plus

petite et tardive; dans les mêmes conditions, le courant obtenu avec des neurones plus matures (30 jours) présente une composante rapide suivie d'une composante lente plus importante (Ujihara et Albuquerque, 1992a). Le composant rapide dans les neurones immatures et matures est inhibé par le plomb, alors que le composant tardif est beaucoup plus résistant au plomb dans les neurones matures (Ujihara et Albuquerque, 1992a et b; Ishihara et coll., 1995a et b). Ces observations suggèrent que certaines sous-unités des récepteurs NMDA, dont la nature ou les proportions varient avec l'âge, pourraient avoir des sensibilités différentes au plomb (Omelchenko et coll., 1996).

Ainsi, selon les mécanismes décrits, le plomb en augmentant ou en diminuant l'efficacité de la transmission glutamatergique (selon la concentration de plomb et celle du cotransmetteur, la glycine) pourrait provoquer des anomalies du développement du système nerveux central durant son ontogenèse et avoir des effets variables sur la toxicité induite par le glutamate. L'activation des récepteurs NMDA joue un rôle prépondérant dans la neurotoxicité du glutamate. L'influx de Ca^{2+} par le canal NMDA, qui entraîne l'augmentation soutenue de la concentration de Ca^{2+} cytosolique, est à l'origine de l'activation d'enzymes sensibles au Ca^{2+} (NO-synthase, protéases, lipases, oxydases, protéines kinases), probablement responsables de la mort neuronale.

D'autres récepteurs comme les récepteurs AMPA (alpha-amino 3-hydroxy-5 méthyl-4-isoxazole propionate)/kainate (Nakanishi et coll., 1998 pour revue) pourraient également contribuer à certains phénomènes de neurotoxicité. Comme pour les récepteurs NMDA, un blocage ou une activation selon la concentration ont été mis en évidence pour différents types de canaux ioniques: canaux calciques voltage dépendants, canaux potassium activés par le calcium, récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR), récepteurs 5HT₃, récepteurs GABA α . Un exemple de sensibilité sélective au plomb est illustré par les récepteurs nicotiniques qui sont également impliqués dans les fonctions de cognition et de mémoire: le plomb pourrait ainsi stimuler ou bloquer les récepteurs de type nAChR selon leur composition en sous-unité α ou β (Oortgiesen et coll., 1995, 1997). Ishihara et coll. (1995b) montrent que le plomb inhibe les courants nicotiniques de type IA médiés par les récepteurs comportant les sous unités α -7, alors qu'il a peu d'effets sur les autres types de récepteurs nicotiniques. Ces effets de stimulation ou d'inhibition obtenus avec le plomb selon les différents types de récepteurs nicotiniques pourraient également rendre compte des conséquences sur le système nerveux central observées pour de faibles expositions au plomb, en particulier chez les enfants.

72

L'hippocampe semble jouer un rôle important dans les processus d'apprentissage et de mémorisation et pourrait être la structure cible pour les effets neurotoxiques du plomb. Le Pb^{2+} s'accumule préférentiellement dans l'hippocampe, lors d'une intoxication modérée et chronique chez le rat (Ma et coll., 1997; Lasley et coll., 1993). Plusieurs études utilisant des techniques électrophysiologiques et

autoradiographiques ont montré que le plomb bloque les canaux activés par le NMDA de l'hippocampe et perturbe l'induction de la potentialisation à long terme chez le rat (Alkondon et coll., 1990; Lasley et coll., 1993, 1996). La période néonatale apparaît la plus sensible à l'action inhibitrice du plomb sur les récepteurs glutamatergiques de type NMDA (Rajanna et coll., 1997).

Effets neurotoxiques du plomb

Les mécanismes de mort cellulaire peuvent être grossièrement répartis en deux catégories: la nécrose correspond à une altération passive de la membrane plasmique, tandis que l'apoptose correspond plutôt à un phénomène actif résultant de l'expression de gènes spécifiques conduisant à la mort cellulaire. Une stimulation excessive et prolongée des récepteurs NMDA du glutamate provoque une nécrose neuronale. L'apoptose est une forme de mort neuronale qui apparaît durant le développement et peut être provoquée expérimentalement par des drogues ou des toxines. Il a été montré que le plomb pourrait être impliqué dans le phénomène d'apoptose des cellules granulaires du cervelet (Oberto et coll., 1996). En effet, le plomb à faible concentration (1 μM) potentialise l'apoptose induite par une déprivation en potassium de ces cellules. Cet effet est bloqué par des inhibiteurs de la synthèse protéique, tels que le cycloheximide. Cependant, des concentrations plus élevées de plomb (50-100 μM), bien que toxiques par elles mêmes, diminuent les effets délétères du glutamate. De plus, un agoniste des canaux calciques voltage dépendants (le Bay 8644) diminue les effets neurotoxiques du plomb. Les auteurs avancent l'hypothèse selon laquelle l'élévation du calcium intracellulaire dans les cellules granulaires du cervelet inhiberait l'enclenchement du mécanisme apoptotique. Au contraire, le plomb le faciliterait en inhibant cet influx de calcium.

En conclusion, le plomb peut agir sur de multiples cibles pré-et post-synaptiques. Parmi celles-ci, l'action sur les récepteurs du glutamate de type NMDA doit être particulièrement soulignée. En effet, l'activation de ces récepteurs constitue l'une des étapes initiales dans l'installation de la potentialisation à long terme. Un blocage de cette activation dépendant de la concentration locale en plomb peut être préjudiciable au développement du système nerveux central. Ces observations peuvent être mises en regard des effets du plomb sur le développement cognitif de l'enfant et les déficits de la capacité d'apprentissage, observés lors de l'intoxication systémique par le plomb.

BIBLIOGRAPHIE

- ALTMANN L, SVEINSSON K, WIEGAND H. Long-term potentiation in rat hippocampal slices is impaired following acute lead perfusion. *Neurosci Lett* 1991, **128**: 109-112
- ALKONDON M, COSTA AC, RADHAKRISHNAN V, ARONSTAM RS, ALBUQUERQUE EX. Selective blockade of NMDA-activated channel currents may be implicated in learning deficits caused by lead. *FEBS Lett* 1990, **261**: 124-130
- AUDESIRK G. Electrophysiology of lead intoxication: effects on voltagesensitive ion channels. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 137-147
- BANKS E, FERRETTI L, SHUCARD D. Effects of low level lead exposure on cognitive function in children: a review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. *Neurotoxicology* 1997, **18**: 237-282
- BIELARCZYK H, TOMSIG JL, SUSZKIW JB. Perinatal low-level lead exposure and the septo-hippocampal cholinergic system: selective reduction of muscarinic receptors and cholineacetyltransferase in the rat septum. *Brain Res* 1994, **643**: 211-217
- BIELARCZYK H, TIAN X, SUSZKIW JB. Cholinergic denervation like changes in rat hippocampus following developmental lead exposure. *Brain Res* 1996, **708**: 108-115
- BRESSLER JP, BELLONI-OLIVI L, FORMAN S, GOLDSTEIN GW. Distinct mechanisms of neurotransmitter release from PC 12 cells exposed to lead. *J Neurosci Res* 1996, **46**: 678-685
- BUSSELBERG D, MICHAEL D, PLATT B. Pb²⁺ reduces voltage- and N-methyl-D-aspartate (NMDA) activated calcium channel currents. *Cell Mol Neurobiol* 1994, **14**: 711-722
- CHANEZ C, GIGUERE JF, FLEXOR MA, BOURRE JM. Effect of lead on Na⁺, K⁺ + ATPase activity in the developing brain of intra-uterine growth-retarded rats. *Neurochem Pathol* 1986, **5**: 37-49
- CHEN HH, MA T, PAUL IA, SPENCER JL, HO IK. Developmental lead exposure and two-way active avoidance training alter the distribution of protein kinase C activity in the rat hippocampus. *Neurochem Res* 1997, **22**: 1119-1125
- CORY-SLECHTA DA, POKORA MJ. Lead-induced changes in muscarinic cholinergic sensitivity. *Neurotoxicology* 1995, **16**: 337-347
- CORY-SLECHTA DA, POKORA MJ, FOX RA, O'MARA D). Lead-induced changes in dopamine D1 sensitivity: modulation by drug discrimination training. *Neurotoxicology* 1996, **17**: 445-457
- CORY SLECHTA DA, POKORA MJ, PRESTON RA. The effects of dopamine agonists on fixed interval schedule-controlled behavior are selectively altered by low-level lead exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18**: 565-575
- CORY-SLECHTA DA, MCCOY L, RICHFIELD EK. Time course and regional basis of Pb induced changes in MK-801 binding: reversal by chronic treatment with the dopamine agonist apomorphine but not the D1 agonist SKF 82958. *J Neurochem* 1997, **68**: 2012-2023
- DOMANN R, WUNDER L, BUSSELBERG D. Lead reduces depolarization-induced calcium entry in cultured DRG neurons without crossing the cell membrane: fura₂ measurements. *Cell Mol Neurobiol* 1997, **17**: 305-314

FINKELSTEIN Y, MARKOWITZ ME, ROSEN JF. Low-level lead-induced neurotoxicity in children: an update on central nervous system effects. *Brain Res Brain Res Rev* 1998, **27**: 168-176

GILBERT ME, MACK CM, LASLEY SM. Chronic developmental lead exposure increases the threshold for long-term potentiation in rat dentate gyrus *in vivo*. *Brain Res* 1996, **736**: 118-124

GOLDSTEIN GW. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 97-104

HEGG CC, MILETIC V. Acute exposure to inorganic lead modifies high-threshold voltage-gated calcium currents in rat PC12 cells. *Brain Res* 1996, **738**: 333-336

HOLTZMAN D, OBANA K, OLSON J. Ruthenium Red inhibition of *in vitro* lead effects on brain mitochondrial respiration. *J Neurochem* 1980, **34**: 1776-1778

ISHIHARA K, ALKONDON M, MONTES JG, ALBUQUERQUE EX. Ontogenetically related properties of NMDA receptors in rat hippocampal neurons and the age specific sensitivity of developing neurons to lead. *J Pharmacol Exp Ther* 1995a, **273**: 1459-1470

ISHIHARA K, ALKONDON M, MONTES JG, ALBUQUERQUE EX. Nicotinic responses in acutely dissociated rat hippocampal neurons and the selective blockade fast-desensitizing nicotinic currents by lead. *J Pharmacol Exp Ther* 1995b, **273**: 1471-1482

JADHAV AL, RAMESH GT. Pb induced alterations in tyrosine hydroxylase activity in rat brain. *Mol Cell Biochem* 1997, **175**: 137-141

JADHAV A, KALA S. Mechanism of attenuation of dopaminergic activity in nucleus accumbens of rats exposed to low levels of lead. *Int J Biol Med* 1996, **4**: 320-322

KALA SV, JADHAV AL. Region-specific alterations in dopamine and serotonin metabolism in brains of rats exposed to low levels of lead. *Neurotoxicology* 1995, **16**: 297-308

KALA SV, JADHAV AL. Low level lead exposure decreases *in vivo* release of dopamine in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. *J Neurochem* 1995, **65**: 1631-1635

KITCHEN I. Lead toxicity and alteration in opioid systems. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 115-124

LASLEY SM, POLAN-CURTAIN J, ARMSTRONG DL. Chronic exposure to environmental levels of lead impairs *in vivo* induction of long-term potentiation in rat hippocampal dentate. *Brain Res* 1993, **614**: 347-351

LASLEY SM, GILBERT ME. Presynaptic glutamatergic function in dentate gyrus *in vivo* is diminished by chronic exposure to inorganic lead. *Brain Res* 1996, **736**: 125-134

LUO ZD, BERMAN HA. The influence of Pb²⁺ on expression of acetylcholinesterase and the acetylcholine receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997, **145**: 237-245

MA T, CHEN HH, CHANG HL, HUME AS, HO IK. Effects of chronic lead exposure on [3H]MK-801 binding in the brain of rat. *Toxicol Lett* 1997, **92**: 59-66

MARCHIORO M, SWANSON KL, ARACAVA Y, ALBUQUERQUE EX. Glycine and calcium-dependent effects of lead on N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **279**: 143-153

MARKOVAC J, GOLDSTEIN GW. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C. *Nature* 1988, **334**: 71-73

MINNEMA DJ, GREENLAND RD, MICHAELSON IA. Effect of *in vitro* inorganic lead on dopamine release from superfused rat striatal synaptosomes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986a, **84**: 400-411

MINNEMA DJ, MICHAELSON IA. Differential effects of inorganic lead and delta-aminolevulinic acid in vitro on synaptosomal gamma-aminobutyric acid release. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986b, **86**: 437-447

MINNEMA DJ, MICHAELSON IA, COOPER GP. Calcium efflux and neurotransmitter release from rat hippocampal synaptosomes exposed to lead. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **92**: 351-357

NAGATA K, HUANG CS, SONG JH, NARAHASHI T. Lead modulation of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor in PC12 cells. *Brain Res* 1997, **754**: 21-27

NAKANISHI S, NAKAJIMA Y, MASU M, UEDA Y, NAKAHARA K et coll. Glutamate receptors: brain function and signal transduction. *Brain Res Brain Res Rev* 1998, **26**: 230-235

NEEDLEMAN HL, BELLINGER D. The health effects of low level exposure to lead. *Annu Rev Public Health* 1991, **12**: 111-140

OBERTO A, MARKS N, EVANS HL, GUIDOTTI A. Lead (pb2) promotes apoptosis in newborn rat cerebellar neurons: pathological implications. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **279**: 435-442

OMELCHENKO IA, NELSON CS, MARINO JL, ALLEN CN. The sensitivity of N-methyl-D-aspartate receptors to lead inhibition is dependent on the receptor subunit composition. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **278**: 15-20

OORTGIESEN M, ZWART R, VAN KLEEF RG, VIJVERBERG HP. Subunit-dependent action of lead on neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995, **22**: 364-365

OORTGIESEN M, VAN KLEEF RG, VIJVERBERG HP. Dual, non-competitive interaction of lead with neuronal nicotinic acetylcholine receptors in NIE115 neuroblastoma cells. *Brain Res* 1997, **747**: 1-8

POKORA MJ, RICHFIELD EK, CORY-SLECHTA DA. Preferential vulnerability of nucleus accumbens dopamine binding sites to low-level lead exposure: time course of effects and interactions with chronic dopamine agonist treatments. *J Neurochem* 1996, **67**: 1540-1550

RAJANNA B, RAJANNA S, HALL E, YALLAPRAGADA PR. In vitro metal inhibition of N methyl-D-aspartate specific glutamate receptor binding in neonatal and adult rat brain. *Drug Chem Toxicol* 1997, **20**: 21-29

RAJAT-SANDHIR, KIRAN DIP GILL. Lead perturbs calmodulin-dependent cyclic AMP metabolism in rat central nervous system. *Biochem Mol Biol Int* 1994, **33**: 729-742

SIMONS TJ. Calcium and neuronal function. *Neurosurg Rev* 1988, **11**: 119-129

SIMONS TJ. Lead calcium interactions in cellular lead toxicity. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 77-86

SINGH AK, JIANG Y. Comparative effects of age and chronic low-level lead exposure on calcium mobilization from intracellular calcium stores in brain samples obtained from the neonatal and the adult rats. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1997, **117**: 89-98

SUN X, TIAN X, SUSZKIW JB. Reduction of vesicular acetylcholine transporter mRNA in the rat septum following lead exposure. *Neuroreport* 1997, **8**: 891-894

TIFFANYCASTIGLIONI E, SIERRA E, WU JN, ROWLES T. Lead toxicity in neuroglia. *Neurotoxicology* 1989, **10**: 417-444

UJIHARA H, ALBUQUERQUE EX. Ontogeny of N-methyl-D-aspartate-induced current in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1992a, **263**: 859-867

UJIHARA H. ALBUQUERQUE EX. Developmental change of the inhibition by lead of NMDA-activated currents in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1992b, **263**: 868-875

WASKIEWICZ J. Alterations of GABA binding caused by acute and chronic lead administration. *Acta Neurobiol Exp* 1996, **56**: 227-231

Effets sur le développement cérébral

Redécouverte en France en 1985, l'intoxication saturnine aiguë ou subaiguë en rapport avec l'ingestion d'écailles de peinture (pica) chez l'enfant est considérée comme un problème de santé publique aux Etats-Unis depuis plusieurs années. Il fait régulièrement l'objet de publications du Centre de contrôle des maladies (CDC) d'Atlanta. Les études épidémiologiques des dernières années ont montré qu'une exposition à de faibles doses de plomb dans l'environnement (eau, aliments, poussières atmosphériques par l'industrie et la circulation automobile) pouvait être responsable de troubles tardifs du développement neuro-psychique de l'enfant, même en l'absence de signes initiaux pouvant évoquer un saturnisme. Bien que ces études n'aient pu déterminer de " seuil " toxique, un taux de plomb de plus de 100, µg/l est actuellement admis par la plupart des spécialistes comme facteur de risque de troubles neuropsychologiques ultérieurs. Il est ainsi observé des déficiences intellectuelles globales mais modérées (avec une baisse des facultés verbales et perceptivo-motrices), des troubles de la motricité fine, de l'attention, de la mémoire et du comportement, et des déficits sensoriels auditifs modérés, à l'origine de taux d'échecs scolaires importants. Pour une augmentation de plombémie de 100, µg/l, on observe une chute moyenne du quotient intellectuel de 2 à 3 points. Malgré des études épidémiologiques bien conduites, l'établissement des liens de cause à effet entre l'imprégnation par le plomb et le retentissement neuro-psychique ultérieur est controversé. Une analyse des études de comportement chez l'animal ainsi que des études anatomo-cliniques et cellulaires des effets du plomb au cours du développement est nécessaire pour mieux les appréhender.

Mécanismes du développement cérébral

Le développement cérébral est un processus long et continu qui, dans l'espèce humaine, débute dès la conception et se poursuit bien au delà de la naissance. Les principales étapes de ce développement sont rappelées dans plusieurs revues récentes de la littérature (Evrard et coll., 1996; Expertise collective de l'INSERM " Grande prématurité ", 1997; Marret et coll., 1998a et b) (figure 4.1). Pendant la grossesse, le développement comprend schématiquement plusieurs étapes successives ou simultanées: individualisation de la plaque neurale et fermeture du tube neural jusqu'à 7 semaines post-conceptionnelles; production des cellules neurales puis constitution des différentes couches neuronales corticales par migration des neurones le long des fibres gliales radiaires (à partir de la zone germinative) jusqu'à 20-23 semaines postconceptionnelles; gliogenèse, croissance des neurites, synaptogenèse, maturation fonctionnelle des neurones et myélinisation dans la deuxième moitié de la grossesse.

Après la naissance, le développement se poursuit par la persistance des processus de croissance et de différenciation (axonogenèse, dendritogenèse, synaptogenèse et myélinisation) ainsi que des processus de stabilisation initiés *in utero* (mort cellulaire, régression neuritique et élimination des synapses redondantes).

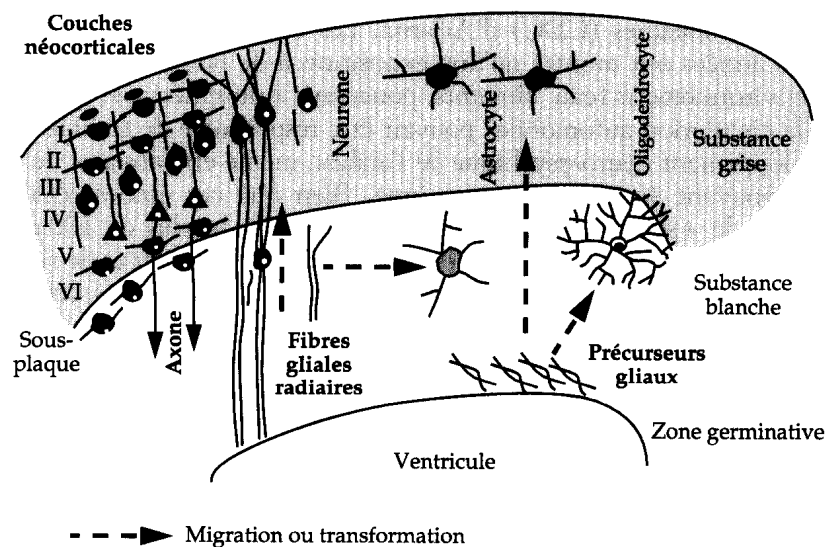


Figure 4.1 : Représentation schématique des principales étapes du développement cérébral humain sur une coupe coronale de cerveau.

Le développement cérébral normal peut aujourd'hui être considéré comme la résultante d'une inter-relation étroite entre un programme génétique de croissance d'expression transitoire et des facteurs de l'environnement (facteurs de croissance d'origine placentaire-maternelle, hormones, neurotransmetteurs qui jouent au cours du développement le rôle de morphogènes, matrice extracellulaire). Certains facteurs de l'environnement (alcool, accident infectieux ou hypoxique-ischémique) peuvent cependant avoir une action " toxique " et agir sur l'expression des gènes ou des facteurs de l'environnement précédemment cités. Selon le stade du développement cérébral, il en résulte la survenue de malformations cérébrales, de processus clastiques ou destructifs voire de troubles de la mise en place des circuits neuronaux. Le plomb a ainsi des effets potentiellement négatifs directs et indirects sur le développement cérébral.

L'information génétique et les facteurs épigénétiques façonnent le cerveau pendant son développement. La plasticité neurale et la modulation cérébrale sont les bases du mécanisme normal des apprentissages et des processus de récupération et de compensation en cas de lésions cérébrales. Le développement cérébral et les apprentissages normaux sont ainsi sous la dépendance de facteurs innés, génétiques et épigénétiques, mais aussi de facteurs de l'environnement: affectifs, sociaux, éducatifs, nutritionnels et biologiques. La physiopathologie des troubles spécifiques du développement est complexe et encore largement incomprise compte tenu de la multiplicité des facteurs intervenant dans les processus d'apprentissage. L'analyse de quelques troubles du développement s'accompagnant de conséquences neuropsychologiques et les outils neurobiologiques et neuro-psychologiques dont on dispose maintenant permettent toutefois une meilleure compréhension des mécanismes intervenant dans leur genèse.

Deux exemples de trouble du développement paraissent intéressants pour étudier ultérieurement les données de la littérature concernant les effets propres du plomb: le syndrome de l' " alcoolisation fœtale " et le syndrome hyperkinétique de l'ancien prématuré.

Sous l'effet de l'alcool, plusieurs troubles de l'architecture corticale ont été décrits qui pourraient expliquer les troubles du comportement et des apprentissages observés: des ectopies neuronales dans les méninges (Evrard et coll., 1989), une augmentation de la mort des cellules germinatives, une transformation prématurée des fibres gliales radiaires (Gressens et coll., 1993) et des agénésies du corps calleux (Lemoine, 1968).

Les difficultés d'apprentissage et le syndrome hyperkinétique de l'ancien prématuré sont constatés à des fréquences de 30 % dans certaines études de suivi d'anciens prématurés (Ross et coll., 1992; Lou, 1996). En pathologie humaine comme en expérimentation animale, plusieurs types d'anomalies pourraient expliquer au moins en partie les troubles spécifiques du développement de ces enfants:

- les études autopsiques (Fuller et coll., 1983) trouvent fréquemment dans les cerveaux d'anciens prématurés des lésions de structures possiblement impliquées dans les processus d'apprentissage et de la mémoire: thalami, hippocampe, corps calleux, cervelet et tronc cérébral;

81

- une hypoperfusion du striatum en tomographie par émission de positon est détectée par Lou (1996) chez les enfants atteints de déficit attentionnel et d'hyperactivité;

- les hémorragies de la zone germinative observées chez les grands prématurés pourraient diminuer la production de cellules filiales ou gêner leur migration, entraînant une mort neuronale secondaire par défaut d'astrocytes (en particulier au niveau des aires associatives) et une mauvaise myélinisation par défaut d'oligodendrocytes (Gressens et coll., 1992a; Evrard et coll., 1996).

Dans ces situations à risque de troubles spécifiques du développement ante et périnatal (syndrome d'alcoolisme fœtal, prématurité mais aussi syndrome de la cocaïne fœtale, infection à cytomégalo virus ou dysplasies corticales) sont rapportées des anomalies corticales souvent mineures plus ou moins facilement détectables par les techniques d'imagerie actuelles. Ces anomalies semblent être des signes d'accompagnement ou des marqueurs de troubles plus diffus et plus importants de la différenciation neuronale et de la connexion des réseaux neuronaux, non identifiables par les techniques classiques d'imagerie (Huttenlocher, 1991).

Les outils neurobiologiques développés récemment montrent l'existence de dysfonctionnements de certains systèmes de neurotransmission dans le syndrome de déficit attentionnel ou lors de lésions qui leurs sont associées (striatum par exemple): dopamine impliquée dans le fonctionnement du striatum (Ferris et coll., 1972; Xu et coll., 1994) ou excès de glutamate à l'origine de troubles de la neuritogenèse, de la synaptogenèse et de perturbations dans la mise en place des circuits (Rothman et Olney, 1986; Mattson et coll., 1988; Chou et Rothman, 1990).

Effets cognitifs et comportementaux de l'exposition au plomb chez l'animal

De nombreux modèles expérimentaux ont été utilisés chez l'animal pour tester les effets cognitifs et comportementaux de l'exposition au plomb. Ces modèles développés chez le rat et chez le singe, mais aussi les oiseaux (Burger et Gochfeld, 1995, 1996), ont confirmé que le plomb est la cause de troubles des apprentissages et de la mémoire spatiale et non spatiale (tableau 4.I) (Banks et coll., 1997 pour revue). Chez le singe, Rice (1988, 1992, 1993) montre aussi des comportements de persévération, une augmentation de la distractibilité et une incapacité à inhiber les réponses inappropriées, témoignant ainsi d'un défaut d'attention.

Les études de comportement dans les modèles animaux utilisés ont aussi essayé de répondre à plusieurs questions posées par les études épidémiologiques et l'observation clinique des effets du plomb.

Tableau 4.I : Effets du plomb sur les apprentissages et les performances chez l'animal.

Auteurs	Animal	Plombémie (µg/l)	Déficits observés
Winneke et coll. (1977)	Rat-Singe	150-300	Tests de discrimination visuelle Tests d'évitement
Bushnell et Bowman (1979)	Rat	350	Tâches de recherche Tâches d'apprentissage de changement
Cory-Slechta et coll. (1985)	Rat	150-200	Tests de reconnaissance (renforcement des tâches)
Rice (1993)	Singe	110-200	Tests d'apprentissage discriminatif spatial et non spatial
Alber et Strupp (1996)	Rat	190-390	Tests d'apprentissage et de réversion des tâches
Burger et Gochfeld (1996)	Poussin	250	Comportement moteur et alimentaire Tests de reconnaissance visuelle
Rodrigues et coll. (1996)	Rat	110-500	Tests d'évitement
Hilson et Strupp (1997)	Rat	250	Tests d'apprentissage discriminatif
Jett et coll. (1997a et b)	Rat	Non dosée	Tests de mémoire visuelle spatiale

Tableau 4.II : Effets de l'exposition au plomb sur les seuils auditifs chez l'enfant (d'après Otto et Fox, 1993).

Auteurs	Population / Plombémie	Résultats
Otto et coll. (1985)	Enfants (6-12 ans)	Pas d'effet à 2 kHz
Robinson et coll. (1985)	Enfants (3-7 ans)	↗ seuils à 2 kHz avec ↗ Pb
Schwartz et Otto (1987)	Enfants (4-19 ans)	↗ seuils à 0,5, 1, 2 et 4 kHz avec ↗ Pb
Schwartz et Otto (1991)	Enfants (6-19 ans) / 60-180 µg/l	Faible ↗ seuils avec ↗ Pb

Plomb et seuil toxique

Les études animales ont permis de rechercher des arguments en faveur de l'hypothèse (suspectée à partir des études épidémiologiques de Bellinger et coll. en 1991 et de Schwartz en 1994) de l'existence d'une relation dose linéaire de l'effet du plomb et de l'absence de seuil toxique (Winneke, 1996). Cependant, les études animales effectuées avec des tâches très spécifiques (tests de discrimination visuelle, tests d'évitement) ont plutôt apporté des arguments en faveur de l'existence d'un effet seuil variable en fonction de la période d'imprégnation (avant ou après le sevrage des animaux) (Gilbert et Rice, 1987; Cory-Slechta et coll., 1985; Winneke, 1996). Ces études ne permettent cependant pas de conclure définitivement.

De plus, la limitation du nombre des tests neuropsychologiques que l'on peut utiliser en expérimentation animale rend difficile l'identification de troubles neuropsychologiques spécifiques de l'imprégnation par le plomb.

Plomb et développement cérébral

Plusieurs études ont montré le rôle du stade de développement cérébral sur les effets du plomb. La vulnérabilité du cerveau immature de rats exposés au plomb pendant la période prénatale ou prénatale et postnatale est plus grande que celle du cerveau de rats plus matures exposés seulement en postnatal (Crofton et coll., 1980; Munoz et coll., 1989; Zenick et Goldsmith, 1981). Des études plus récentes ont confirmé ces données, en montrant des effets plus délétères sur les tâches d'apprentissage des rats imprégnés par le plomb pendant l'allaitement avant le sevrage, quand ils sont comparés à ceux imprégnés après le sevrage (Cory-Slechta et coll., 1992). Ces différences n'ont pas été trouvées aussi nettement dans les rares études (épreuves de conditionnement et de spatialisation) faites chez le singe, peut-être parce que, dans cette espèce, le développement cérébral est plus avancé à la naissance (Rice et Gilbert, 1990; Levin et Bowmann, 1983). En 1993, Rice trouve que seules les tâches de mémorisation spatiale sont perturbées chez le singe exposé uniquement pendant l'enfance, alors que les tâches de mémoire spatiale et celles de la reconnaissance des objets (mémoire non spatiale) sont altérées chez le singe exposé pendant l'enfance et au delà. Dans une autre étude chez le singe, Newland et coll. (1996) constatent, outre des anomalies dans les épreuves de conditionnement et d'attention, des troubles moteurs à type d'incoordination, fatigue musculaire et des anomalies des mouvements rapides de flexion-extension. Ces anomalies de comportement sont observées chez le rat et le singe pour des plombémies basses, de 100 à 200, µg/l. Enfin, le rôle possible de l'imprégnation paternelle avant la période préconceptionnelle est envisagé par les travaux de Nelson et coll. (1996). L'ensemble de ces données chez l'animal et le résultat des études épidémiologiques permettent de suspecter chez l'homme une action prolongée de l'imprégnation par le plomb avant la conception, pendant toute la période du développement cérébral, en pré et post-natal et au delà.

Alors que les effets du plomb sur les fonctions cognitives ont été amplement étudiés, les dysfonctionnements des systèmes visuel et auditif ont fait l'objet de relativement peu de travaux. Or l'impact d'une exposition subtile au plomb sur ces fonctions sensorielles est susceptible de participer à long terme aux effets négatifs observés sur les processus d'apprentissage et de mémorisation. Un allongement de la latence des potentiels évoqués auditifs voire visuels est trouvé dans plusieurs études chez l'animal et l'humain (Otto et Fox, 1993; Rothenberg et coll., 1995; Lilienthal et Winneke, 1996). Ces anomalies témoignent de la sensibilité des systèmes auditif et visuel à l'exposition au plomb. Le tableau 4.II présente les résultats d'études effectuées chez l'enfant concernant l'élévation des seuils auditifs.

En résumé, les études de comportement animal ont permis d'affirmer un lien de cause à effet entre l'imprégnation par de faibles doses de plomb et les troubles neuropsychologiques ultérieurs et de montrer la gravité particulière de l'imprégnation pendant la période de maturation cérébrale.

Autres conséquences neurologiques de l'exposition pendant la grossesse

Le plomb a des effets pendant la grossesse sur le développement du fœtus et de son système nerveux central qui peuvent entraîner secondairement des troubles neuropsychologiques.

D'après les principes de la tératogénèse décrits par Wilson (1977), les quatre manifestations d'un développement fœtal anormal sont la mort fœtale, la malformation, le retard de croissance et le déficit fonctionnel. Cela représente un continuum, de l'anomalie congénitale létale due à un agent tératogène à des dysfonctionnements plus subtils dûs au même agent tératogène et causés par des variations dans la maturation et la différenciation des organes. Le système nerveux central est particulièrement à risque de dysfonctionnements subtils pendant la période fœtale et postnatale.

Outre les sources exogènes classiques de plomb (pollution, alimentation, eau), une des particularités de la grossesse (et de l'allaitement) tient à la mobilisation du plomb à partir du squelette maternel (Silbergeld, 1991; Lagerkvist et coll., 1996; Gulson et coll., 1997). La consommation de tabac ou d'alcool augmente aussi les concentrations de plomb dans le sang du cordon (Rhainds et Levallois, 1997). De plus, une augmentation du volume plasmatique et une diminution concomitante des protéines plasmatiques déterminent une majoration de la fraction libre du plomb. Son passage transplacentaire s'effectue par simple diffusion et est majoré en cas de carence calcique (Goyer, 1990).

Pendant la période postnatale, l'allaitement représente une source possible d'imprégnation néonatale. La teneur en plomb du lait de la mère est variable, entre 2 et 350,µg/l (Silbergeld, 1991), mais les études expérimentales chez la souris confirment la réalité d'un tel risque (Keller et Doherty, 1980).

Le plomb a été utilisé pour déclencher des avortements (Needleman et Bellinger, 1994). Une baisse de la fertilité, un risque élevé d'avortements et d'enfants mort-nés ont été observés chez des femmes exposées professionnellement à des niveaux donnant des plombémies supérieures à 500,µg/l. En dessous de ces niveaux, il ne semble pas y avoir ce type d'effet, mais une étude écologique a montré un lien entre la présence de plomb dans l'eau potable de la région et la mortinatalité (Aschengrau et coll., 1993).

Malformations congénitales

Les études épidémiologiques humaines essayant de montrer une association entre imprégnation par le plomb et malformations congénitales sont contradictoires. Pour certains il n'y aurait pas d'augmentation de l'incidence des malformations (Mushak et coll., 1989; McMichael et coll., 1988). Pour Needleman et coll. (1984), le risque de malformations essentiellement mineures et non spécifiques (mamelons surnuméraires, anomalies des doigts, cryptorchidie...) doublerait lorsque la plombémie passe de 7 à 100,µg/l. Pour Aschengrau et coll. (1993), il y aurait une tendance à l'augmentation du risque de malformations du cœur, des oreilles, de la face et du cou. Enfin une étude récente de Bound et coll. (1997) suggère un lien entre un taux de plomb dans l'eau du robinet supérieure à 10,µg/l et la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural en particulier d'anencéphalies. Le plomb pourrait agir directement sur le développement du tube neural mais aussi indirectement en entraînant une carence en zinc et un déficit secondaire en acide folique par défaut d'absorption intestinale (Tamura et coll., 1978). Ces données sur le retentissement possible du plomb sur la fermeture du tube neural sont corroborées par plusieurs études animales utilisant le modèle de culture d'embryons de souris *in toto*: la plupart montrent l'effet tératogène du plomb sur le système nerveux central (Morrissey et Mottet, 1980; Zhao et coll., 1997) et une autre la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural sous l'effet d'antagoniste du récepteur glutamatergique de type N-méthyl-Daspartate (système impliqué dans les effets neurobiologiques du plomb) (Andaloro et coll., 1998). L'ensemble de ces données ne permet cependant pas d'affirmer avec certitude que le plomb augmente significativement le risque de malformations congénitales: les études épidémiologiques sont des études comportant un trop petit nombre de malades et les études animales *in vitro* utilisent généralement de fortes doses de plomb.

Retard de croissance intra-utérin

Plusieurs études montrent une relation inverse significative entre le poids ou la taille de naissance et l'exposition au plomb mesurée par la plombémie maternelle (Shukla et coll., 1989), par la charge osseuse maternelle en plomb (Gonzalez-Cossio et coll., 1997) ou par les concentrations en plomb dans le placenta (Ward et coll., 1990). Le risque de retard de croissance intra-utérin est multiplié par 5 si le père a une exposition professionnelle au plomb (Min et coll., 1996).

Prématurité

Le risque de prématurité est augmenté d'un facteur 2,5 en cas d'exposition prénatale au plomb dans l'étude australienne de Baghurst et coll. (1987) et est corrélé à la plombémie. Il est augmenté d'un facteur 24 dans l'étude de Min et coll. (1996), seulement s'il existe un retard de croissance intra utérin associé.

86

Dans l'étude américaine de Mushak et coll. (1989), toute augmentation maternelle de la plombémie de 100,µg/l diminue la durée de gestation d'une demi semaine. Dans une revue de vingt cinq études épidémiologiques, Andrews et coll. (1994)

concluent que le plomb semble augmenter le risque de prématurité. D'après Lin et coll. (1998), le risque de retard de croissance intra-utérin et de prématurité augmente avec la durée de l'exposition paternelle au plomb.

En résumé pendant la grossesse, le plomb peut avoir des effets directs sur le cerveau fœtal. Il pourrait aussi être indirectement responsable de troubles spécifiques du développement par l'intermédiaire d'une augmentation de la fréquence des malformations congénitales et notamment du système nerveux central, ou par l'intermédiaire de situations à risque bien connues de troubles du développement tels que le retard de croissance intra-utérin et la prématurité. Les diverses études effectuées donnent souvent des résultats contradictoires fonction du degré de contrôle des facteurs confondants et, pour le moment, seul le risque de retard de croissance intra-utérin paraît très probable.

Aspects anatomo-histologiques de l'imprégnation cérébrale par le plomb

La maturation de la barrière hémato-encéphalique a été étudiée par Roussouw et coll. (1987). Ces auteurs montrent une immaturité de la barrière hémato-encéphalique et une plus grande possibilité de pénétration du plomb dans le cerveau du fœtus quand il était comparé à celui du raton allaité et du raton sevré. Une étude de Barltrop (1969) faite sur 21 cerveaux de fœtus humains de 14 à 40 semaines montre une corrélation entre le poids du cerveau fœtal et le contenu en plomb mais pas sa concentration. Une augmentation parallèle du contenu en calcium suggère que le plomb suit les mouvements calciques. Goyer (1990) trouve également des taux élevés de plomb dans des cerveaux de fœtus humain de plus de 13 semaines de gestation.

Localisations spécifiques de l'imprégnation cérébrale par le plomb

D'après plusieurs études, l'hippocampe, le système limbique, le cortex préfrontal et le cervelet sont les différentes régions du cerveau qui seraient impliquées dans les lésions induites par le plomb (Finkelstein et coll., 1998).

Hippocampe et amygdale

Certains auteurs ont avancé des arguments montrant que l'hippocampe et le système limbique, structures essentielles pour les apprentissages et la mémoire, sont la cible privilégiée du plomb dans le cerveau: accumulation sélective de plomb dans les structures limbiques (Walsh et Tilson, 1984), injection de plomb dans l'hippocampe à l'origine d'un déficit dans l'acquisition de tâches de reconnaissance spatiale (test du labyrinthe chez le rat) (Jett et coll., 1997b)

diminution de la taille et du poids de l'hippocampe (Petit et coll., 1983), retard à l'apparition des dendrites dans la couche des cellules dentelées de l'hippocampe, diminution sélective de la liaison d'un antagoniste du récepteur NMDA dans l'hippocampe en autoradiographie quantitative (Guilarte et coll., 1994; Ma et coll.,

1997). D'autres auteurs n'ont pas totalement confirmé ces données. Widzowski et Cory-Slechta (1994) montrent que le plomb s'accumule dans plusieurs régions cérébrales de façon non sélective et concluent que si certaines régions sont plus sensibles à l'effet du plomb, ce ne peut être lié qu'à des différences biochimiques. Les expériences de Munoz et coll. (1988) trouvent des différences dans l'accomplissement des tâches de mémorisation entre un groupe de rats dont l'hippocampe a été lésé par l'iboténate (agoniste glutamatergique) et un autre groupe de rats exposés au plomb. Par contre, ces différences ne sont pas constatées si c'est l'amygdale qui est lésée par l'iboténate, suggérant ainsi son rôle dans les troubles mnésiques (Munoz et coll., 1989).

Cortex préfrontal

Le cortex préfrontal est aussi très probablement impliqué dans les lésions induites par le plomb (Rice, 1993). En effet, les circuits de la mémoire spatiale se projettent, à partir des aires visuelles, à travers l'hippocampe, les thalami ou le cortex pariétal, vers le cortex préfrontal dorso-latéral. Les circuits de la mémoire de reconnaissance de l'objet se projettent, à partir des aires visuelles, à travers le cortex temporal, l'hippocampe et les thalami, vers le cortex préfrontal ventro-médian. Des déficits dans des tâches d'alternance, souvent constatés chez le singe exposé au plomb, ne sont pas observés en cas de lésions hippocampiques, mais plutôt dans des lésions du cortex préfrontal.

Cervelet

Le cervelet a un rôle important dans la coordination motrice qui est modérément atteinte chez l'homme et l'animal exposé à de faibles doses de plomb (Carlson, 1991). Des études anatomiques ont montré un développement anormal des cellules de Purkinje du cervelet et des anomalies de leur branchement dendritique chez des chats traités au plomb (Patrick et coll., 1979). Les études neurophysiologiques de Palmer et coll. (1984) ont montré une diminution de l'amplitude des potentiels dans les cellules de Purkinje du cervelet soumis à l'action du plomb.

En résumé, l'atteinte anatomo-histologique par le plomb des structures cérébrales classiquement impliquées dans les processus de mémorisation et les apprentissages est certaine.

88

Aspects neurobiologiques de l'exposition au plomb

Le plomb est directement responsable de troubles spécifiques du développement d'apparition tardive, conséquence d'une exposition prénatale et postnatale précoce au plomb. Le plomb interfère avec certains mécanismes du développement d'une manière *a priori* irréversible et avec certains systèmes de neurotransmission d'une

façon qui pourrait être réversible. Les effets cellulaires du plomb sont repris aux différents stades du développement cérébral.

Fonction neuronale

Le plomb entre en compétition avec les processus métaboliques dépendants du calcium. Plusieurs actions pharmacologiques ont été décrites: liaison avec les protéines, action sur la libération de certains neurotransmetteurs (glutamate, dopamine...), action sur les canaux calciques voltage-dépendants et liés au récepteur NMDA, action sur la protéine kinase C et sur le métabolisme énergétique au niveau de la mitochondrie.

Glutamate

Le plomb exerce une action inhibitrice sur le récepteur au glutamate de type NMDA (Alkondon et coll., 1990), plus importante dans le cerveau de rat nouveau-né comparé à celui de l'adulte (Rajanna et coll., 1997). Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central impliqué dans la transmission de l'influx nerveux dans le cerveau adulte. Au cours de la maturation, en fonction du stade de développement cérébral, le glutamate et le récepteur NMDA ont des rôles multiples: morphogenèse, prolifération cellulaire, migration, apoptose, synaptogénèse, stabilisation synaptique (Kleinschmidt et coll., 1987; McDonald et Johnston, 1990; Marret et coll., 1995, 1996). Il a été observé que l'application d'antagoniste du récepteur NMDA est responsable d'anomalies de fermeture du tube neural chez le poulet (Andaloro et coll., 1998). Le glutamate en excès est un inhibiteur de la prolifération cellulaire (LoTurco et coll., 1995), de la migration des neurones (Marret et coll., 1996) et de la synaptogénèse (Kleinschmidt et coll., 1987). Plusieurs études ont montré que le plomb à faibles doses inhibe la croissance des dendrites de neurones du cortex frontal et de l'hippocampe (Kern et coll., 1993; Cline et coll., 1996) ainsi que la synaptogénèse, soit directement par son action sur les récepteurs liés à des canaux calciques, soit indirectement en interférant avec des molécules d'adhésion telles que la NCAM (*Neural Cell Adhesion Molecule*) (Regan, 1993; Murphy et coll., 1995; Gutowski et coll., 1997). L'effet inhibiteur du plomb est plus important sur les cellules hippocampiques que sur les cellules corticales pendant la période de développement cérébral, et pas chez l'adulte (Guilarte et coll., 1992). Enfin, plusieurs auteurs ont montré que les récepteurs au glutamate de type NMDA de neurones fœtaux, localisés dans l'hippocampe et impliqués dans la potentialisation à long terme et la mémoire, sont inhibés par le plomb (Alkondon et coll., 1990; Davis, 1992; Morris et coll., 1986; Jett et coll., 1997a; Banks et coll., 1997).

Dopamine

Les taux de monoamines cérébrales (dopamine, noradrénaline et sérotonine) sont abaissés dans les cerveaux de rats exposées au plomb pendant la période prénatale (Antonio et coll., 1996). Les effets du plomb pourraient s'expliquer par des interférences négatives entre les systèmes dopaminergique et glutamatergique (Cory-Slechta et coll., 1997). Une diminution de la libération de dopamine au

niveau du noyau accumbens impliqué dans la motricité est observée chez les rats exposés au plomb (Kala et Jav, 1995).

Autres systèmes de neurotransmission

D'autres systèmes sont atteints (catécholamines, acétylcholine), ce qui conduit à penser qu'il n'y a peut être pas de systèmes de neurotransmission atteints de façon spécifique, mais que les changements observés sous l'effet du plomb sont secondaires aux modifications du métabolisme énergétique ou du métabolisme calcique liées au plomb (Banks et coll., 1997).

Fonction astrocytaire

Les études concernant les effets du plomb sur les astrocytes sont plus rares. Buchheim et coll. (1994) notent une persistance des fibres gliales radiaires et un retard de différenciation astrocytaire chez le singe et le rat. Une diminution de l'expression de la protéine S 100 est observée chez le singe exposé en pré-et post-natal à de faibles doses de plomb, et témoigne de ce retard de différenciation et de maturation de l'astroglie (Noack et coll., 1996). Pour Tiffany-Castagliani (1993), les cellules de Schwann et les oligodendrocytes seraient plus sensibles à l'action du plomb que les neurones et les astrocytes. Ces cellules seraient protégées de l'effet du plomb en présence d'astrocytes, suggérant que ceux-ci pourraient capter le plomb (Tiffany-Castagliani, 1989). Une augmentation du pic d'ARN messenger de la protéine gliale fibrillaire (GFAP), protéine spécifique de l'astrocyte, est observée après une imprégnation pré-, post-et péri-natale (Harry et coll., 1996). Cette étude suggère également des modifications dans la maturation et la différenciation des astrocytes.

En résumé, le plomb altère certains mécanismes neurobiologiques jouant un rôle essentiel dans le développement cérébral: neurotransmetteurs excitateurs, transformation des fibres gliales radiaires et différenciation astrocytaire, matrice extra-cellulaire.

En conclusion, les études de comportement chez l'animal et les études *in vitro* permettent d'incriminer avec certitude l'imprégnation directe du cerveau immature par le plomb dans l'apparition de troubles spécifiques du développement de l'enfant associée à de faibles expositions au plomb. Le retentissement sur les systèmes de neurotransmission, notamment glutamatergique, et les anomalies des fonctions astrocytaires au cours du développement cérébral sont des mécanismes plausibles des déficits cognitifs ultérieurs. Enfin, le retard de croissance généré par une exposition au plomb durant la vie fœtale pourrait expliquer indirectement les effets du plomb sur le développement cognitif, et s'ajouter aux effets directs du plomb sur le cerveau en développement.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBER SA, STRUPP BJ. An in-depth analysis of lead effects in a delayed spatial alternation task: assesment of mnemonic effects, side bias, and proactive interference. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18**: 3-15
- ALKONDON M, COSTA A, RADHAKRISHANAN V, ARONSTAM R. ALBUQUERQUE E. Selective blockade of NMDA-activated channel currents may be implicated in learning deficits caused by lead. *FEBS Lett* 1990, **261**: 124-130
- ALTMANN L, GUTOWSKI M, WIEGAND H. Effects of maternal lead exposure on functional plasticity in the visual cortex and hippocampus of immature rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1994, **81** :50-56
- ANDALORO V), MONAGHAN DT, ROSENQUIST TH. Dextromethorphan and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists are teratogenic in the avian embryo model. *Pediatr Res* 1998, **43**: 1-7
- ANDREWS KW, SAVITZ DA, HERTZ-PICCIOTTO I. Prenatal exposure in relation to gestational age and birth weight: a review of epidemiological studies. *AmJ Int Med* 1994, **26**: 13-32
- ANTONIO MT, MARTINEZ S. LERET ML, CORPAS I. Neurotoxic effects of gestational administration of low-dose lead acetate. *J Appl Toxicol* 1996, **16**: 431-436
- ASCHENGRAU A, ZIERLER S. COHEN A. Quality of Community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 1993, **48**: 105-113
- BAGHURST PA, ROBERTSON EF, MCMICHAEL AJ, VIMPANI GV, WIGGS NR, ROBERTS RR. The Port Pirie Cohort Study: lead effects on pregnancy outcome and early childhood development. *Neurotoxicology* 1987, **8**: 395-401
- BAGHURST PA, MCMICHAEL AI, WIGG N. VIMPANI G. ROBERTSON EF et coll. Life-long exposure to environmental lead and children's intelligence at age seven: the Port Pirie cohort study. *N Engl J Med* 1992, **327**: 1269-1284
- BANKS EC, FERRETTI LE, SHUCARD DW. Effects of low level lead exposure on cognitive function in children: a review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. *Neurotoxicology* 1997, **18**: 237-281
- BARLTROP D. Transfer of lead to human foetus. In: Mineral metabolism in pediatrics (BARLTROP D, BURLAND W. eds). Oxford: Blackwell scientific publications, 1969 : 135-151
- BELLINGER D, LEVITON A, RABINOWITZ M, ALLRED E. NEEDLEMAN H. SCHOENBAUM S. Weight gain and maturity in fetuses exposed to low levels of lead. *Environ Res* 1991, **54**: 151-158
- BELLINGER D. Teratogen update: Lead. *Teratology* 1994, **50**: 367-373
- BOUND JP, HARVEY PW, FRANCIS BJ, AWWAD F. GATRELL AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case control study. *Arch Dis Child* 1997, **76**: 107-112
- BRADY K. HEERARA Y, ZENICK H. Influence of parental lead exposure on subsequent learning ability of offspring. *Pharmacol Biochem Behav* 1975, **3**: 561-565
- BROWN TH , CHAPMAN PF, KAIRI SS E. KEEN AN C . Long - term synaptic potentiation. *Science* 1988, **242**: 724-728

BUCHHEIM K. NOACK S. STOLTENBURG G. LILIENTHAL H. WINNEKE G. Developmental delay of astrocytes in hippocampus of rhesus monkeys reflects the effect of pre- and postnatal chronic low level lead exposure. *Neurotoxicology* 1994, **15**: 665-669

BURGER J. GOCHFELD M. Effects of varying temporal exposure to lead on behavioral development in herring gull (*Larus argentatus*) chicks. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **52**: 601-608

BURGER J. GOCHFELD M. Lead and behavioral development: parental compensation for behaviorally impaired chicks. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **55**: 339-349

BURKEY RT, NATION JR. Brain stimulation reward following chronic lead exposure in rats. *Behav Neurosci* 1994, **108**: 532-536

BUSHNELL PJ, BOWMAN RE. Persistence of impaired reversal learning in young monkeys exposed to low levels of dietary lead. *J Toxicol Environ Hlth* 1979, **5**: 1015-1023

CARLSON NR. Physiology of behavior 1991 4th edition. Boston. Allyn and Bacon.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Preventing lead poisoning in young children: A statement by the Centers for Disease Control. 1991 Atlanta, GA: Author.

CHO[OOD8] DW, ROTHMAN SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxicischemic neuronal death. *Rev Neurosci* 1990, **13**: 171-182

CLINE HT, WITTE S. JONES KW. Low lead levels stunt neuronal growth in a reversible manner. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996, **93**: 9915-9920

CORDIER S. GOUJARD J. Exposition professionnelles à des substances chimiques et anomalies congénitales: état des connaissances. *Rev Epidemiol Sante Publ* 1994, **42**: 144-159

CORY SLECHTA D, WEISS B. COX C. Performance and exposure indices of rats exposed to low concentrations of lead. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **78**: 291-299

CORY-SLECHTA D, POKORA M, WIDZOWSKI DV. Postnatal lead exposure induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2 D3 agonist. *Brain Res* 1992, **598**: 162-172

CORY SLECHTA D, WIDZOWSKI DV, POKORA MJ. Functional alterations in dopamine systems assessed during drug discrimination procedures. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 105-114

CORY SLECHTA DA, GARCIA-OSUNA M, GREENAMYRE JT. Lead-induced changes in NMDA receptor complex binding: correlations with learning accuracy and with sensitivity to learning impairments caused by MK-801 and NMDA administration. *Behav Brain Res* 1997, **85**: 161-174

CROFTON KM, TAYLOR DH, BULL RJ, SIWLKA DJ, LUTKENHOFF SD. Developmental delays in exploration and locomotor activity in male rats exposed to low level lead. *Life Sci* 1980, **26**: 823-831

DAVID O, CLARK J. VOELLER K. Lead and hyperactivity. *Lancet* 1972, **2**: 900-903

EVARD P. MILADI N. BONNIER C, GRESSENS P. Normal and abnormal development of the brain. In: RAPIN I AND SEGALOWITZ SJ, eds. Handbook of neurophysiology, vol 6: Child neuropsychology. Amsterdam: Elsevier Science publishers, 1989: 11-44

EVARD P. GRESSENS P. VOLPE JJ. New concepts to understand the neurological consequences of subcortical lesions in the premature brain. *Biol Neonate* 1992, **61**: 1-3

EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. La grande prématurité. Collection " Expertises collectives INSERM ". Paris: Editions de l'INSERM, 1997

FERGUSON SA, FELIPA HN, BOWMAN RE. Effects of acute treatment with dopaminergic drugs on open field behavior of adult monkeys treated with lead during the first year postpartum. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18**: 181-188

FERRIS R. TANG F. MAXWELL R. A comparison of the capacities of isomers amphetamine, desoxypipradol and methylphenidate to inhibit the uptake of triated catecholamines into rat cerebral cortex slices, synaptosomal preparations of rat cerebral cortex, hypothalamus and striatum, and into adrenergic nerves of rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1972, **181**: 407-416

FINKELSTEIN Y, MARKOWITZ ME, ROSEN JF. Low-level lead induced neurotoxicity in children: an update on central nervous system effects. *Brain Res Brain Res Rev* 1998, **27**: 168-176

FREGONEZE JB, CUNHA M, BULCAO C, FERREIRA H. DE CASTRO E. SILVA E. Acute effect of intracerebroventricular administration of lead on the drinking behavior of rats induced by dehydration or central cholinergic and angiotensinergic stimulation. *Physiol Behav* 1994, **56**: 129-133

FULLER PW, GUTHRIE RD, ALVORD EC. A proposed neuropathological basis for learning disabilities in children born prematurely. *Dev Med Child Neurol* 1983, **25**: 214-231

GILBERT SG, RICE DC. Low-level lifetime lead exposure produces behavioral toxicity in adult monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **40**: 449-491

GONZALEZ-COSSIO T, PETERSON KE, SANIN LH. Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden. *Pediatrics* 1997, **100**: 856-862

GOYER R. Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect* 1990, **89**: 101-105

GOYER RA. Results of lead research: prenatal exposure and neurological consequences. *Environ Health Perspect* 1996, **104**: 1050-1054

GRESSENS P. RICHELME C, KADHIM HJ, GADISSEUX JF, EVRAD P. The germinative zone produces the most cortical astrocytes after neuronal migration in the developing mammalian brain. *Biol Neonate* 1992a, **61**: 4-24

GRESSENS P. GOFFLOT F. VAN MAELE-FABRY G. MISSION JP, GADISSEUX JF et coll. Early neurogenesis and teratogenesis in whole mouse embryo cultures. Histochemical, immunocytochemical and ultrastructural study of the premigratory neuronal glial units in normal mouse embryo and in mouse embryos influenced by cocaine and acid retinoic acid. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992b, **51**: 206-219

GRESSENS P. EVRAD P. The glial fascicle: an ontogenic and phylogenetic unit guiding, supplying and distributing mammalian cortical neurons. *Brain Res Dev Brain Res* 1993, **76**: 272-277

GUILARTE TR, MICELI RC. Age-dependant effects of lead on 3HMK801 binding on the NMDA receptor-gated ionophore: in vitro and in vivo studies. *Neurosci Lett* 1992, **148**: 1487-152

GUILARTE TR, MICELI RC, JETT DA. Neurochemical aspects of hippocampal and cortical Pb²⁺ neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1994, **15**: 459-466

GULSON BL, MAHAFFEY KR, MIZON KJ, KORSCH MJ, CAMERON MA, VIMPANI G. Contribution of tissue lead to blood lead in adulte female subjects based on stable lead isotope methods. *J Lab Clin Med* 1995, **125**: 703-712

GULSON BL, JAMESON CW, MAHAFFEY KR, MIZON KJ, KORSCH M), VIMPANI G. Pregnancy increases mobilization of lead from maternal skeleton. *J Lab Clin Med* 1997, **130**: 51-62

GUTOWSKI M, ALTMANN L, SVEINSSON K. WIEGAND H. Postnatal development of synaptic plasticity in the CA3 hippocampal region of control and lead exposed Wistar rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1997, **98**: 82-90

HARRY GJ, SCHMITT TS, GONG Z. BROWN H. ZAWIA N. EVANS HL. Lead-alterations of glial fibrillary acidic protein in the developing rat brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, **134**: 84-93

HILSON JA, STRUPP BJ. Analyses of response patterns clarify lead effects in olfactory reversal and extradimensional shift tasks: assesment of inhibitory control, associative ability, and memory. *Behav Neurosci* 1997, **111**: 532-542

HUTTENLOCHER PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychology* 1991, **28**: 517-527

JETT DA, KUHLMANN AC, GUILARTE TR. Intrahippocampal administration of lead (Pb) impairs performance of rats in the Morris water maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1997a, **57**: 263-269

JETT DA, KUHLMANN AC, FARMER SJ, GUILARTE TR. Age-dependent effects of developmental lead exposure on performance in the Morris water maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1997b, **57**: 271-279

KAJIAMA K. DOI R. SAWADA J. HASHIMOTO K. HAZAMA T et coll. Significance of subclinical entrapment of nerves in lead neuropathy. *Environ Res* 1993, **60**: 248-253

KALA SV, JADHAV AL. Low level lead exposure decreases in vivo release of dopamine in the rat nucleus accubens. *J Neurochem* 1995, **65**: 1631-1635

KELLER CA, DOHERTY RA. Bone lead moblization in lactating mice and transfer to suckling offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980, **55**: 220-228

KERN M, AUDESIRK T, AUDESIRK G. Effects of inorganic lead on the differentiation and growth of cortical neurons in culture. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 319-328

KLEIN M, KAMINSKY P. BARBE F. DUC M. Saturnisme au cours de la grossesse. *La Presse Médicale* 1994, **23**: 576-580

KLEINSCHMIDT A, BEAR MF, SINGER W. Blockade of NMDA receptors disrupts experience-dependent plasticity of kitten striate cortex. *Science* 1987, **238**: 355-358

LAGERKVIST BJ, EKESRYDH S. ENGLYST V, NORDBERG G. SODERBERG HA, WIKLUND DE. Inceased blood lead and decreased calcium levels during pregnancy: a prospective study of swedish women living near a smelter. *Am J Public Health* 1996, **86**: 1247-1252

LEMOINE P. Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées: à propos de 40 cas. *Ouest Médical* 1968, **75**: 579-580

LEVIN ED, BOWMAN RE. The effect of pre and postnatal lead exposure on Hamilton search task in monkeys. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983, **5**: 391-394

LILIENTHAL H. WINNEKE G. Lead effects in the brain stem auditory evoked potential in monkeys during and after the treatment phase. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18**: 17-32

LIN S . HUANG SA, MARSHALL EG , MARION D. Does paternal occupational lead exposure increased the risk of low birth weight or prematurity ? *Am J Epidemiol* 1998, **148**: 173-181

LOTURCO JJ, OWENS DF, HEATH MJS, DAVIS MBE, KRIGSTEIN AR. GABA and glutamate depolarize cortical progenitor cells and inhibits DNA synthesis. *Neuron* 1995, **15**: 1287-1298

LOU HC . Etiology and pathogenesis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) significance of prematurity and perinatal hypoxic haemodynamic encephalopathy. *Acta Paediatr* 1996, **85**: 1266-1271

MA T, CHEN HH, CHANG HL, HUME AS, HO IK. Effects of chronic lead exposure on [3PH]MK-801 binding in the brain of rat. *Toxicol Lett* 1997, **92**: 59-66

MCCAULEY PT, BULL RJ, TONTI AP, LUTKENHOFF SD, MEISTER MV, DOERGE JU. The effect of prenatal and postnatal lead exposure on neonatal synaptogenesis in rat cerebral cortex. *J Toxicol Environ Health* 1982, **10**: 639-651

MCDONALD JW, JOHNSTON MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory aminoacids during central nervous system development. *Brain Res Rev* 1990, **15**: 41-70

MCMICHAEL A, BAGHURST P. WIGG N. VIMPANI G. ROBERTSON E. ROBERTS R. Port Pirie Cohort Study: Environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med* 1988, **319**: 468-475

MARRET S. MUKENDI R. GADISSEUX JF, GRESSENS P. EVRARD R. Effect of ibotenate on brain development: an excitotoxic mouse model of microgyria and posthypoxic like lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995, **54**: 358-370

MARRET S. GRESSENS P. EVRARD P. Arrest of neuronal migration by excitatory amino acids in hamster developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93**: 15463-15468

MARRET S. ZUPAN V, GRESSEN P. LAGERKRANTZ H. EVRARD P. Periventricular leukomalacia.I. Histological and pathophysiological aspects. *Arch Pediatr* 1998a, **5**: 525-537

MARRET S. ZUPAN V, GRESSEN P. LAGERKRANTZ H. EVRARD P. Periventricular leukomalacia and brain protection. II. Diagnosis, sequelae and neuroprotection. *Arch Pediatr* 1998b, **5**: 538-545

MATTSON MP, KATER SB. Isolated hippocampal neurons in cryopreserved long term cultures: development of neuroarchitecture and sensitivity to NMDA. *Int J Dev Neurosci* 1988, **6**: 439-452

MIN YI, CORREA-VILLASENOR A, STEWART PA. Parental occupational lead exposure and low birth weight. *Am J Ind Med* 1996, **30**: 569-578

MORRISSEY R. MOTTET. Neural tube defects and brain anomalies: a review of selected teratogens and their possible modes of action. *Neurotoxicology* 1980, **2**: 125-162

MUNOZ C, GARBE K. LILIENTHAL H. WINNEKE G. Significance of hippocampal dysfunction in low level lead exposure of rats. *Neurotoxicol Teratol* 1988, **10**: 245-253

MUNOZ C, GARBE K. LILIENTHAL H. WINNEKE G. Neuronal depletion of the amygdala resembles the deficits induced by low level lead exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **11**: 257-264

MURPHY K), FOX GB, KELLY J. REGAN CM. Influence of toxicants on neural cell adhesion molecule-mediated neuroplasticity in the developing and adult animal: persistent effects of chronic perinatal low-level lead exposure. *Toxicol Lett* 1995, **82-83**: 271-276

MUSHAK P. DAVIS JM, CROCETTI AF, GRANT LD. Prenatal and postnatal effects of low-level lead exposure: integrated summary of a report to the US congress on childhood lead poisoning. *Environ Res* 1989, **50**: 11-36

NEEDLEMAN HL, RABINOWITZ M, LEVITON A. The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *JAMA* 1984, **25** 1: 2956-2959

NEEDLEMAN HL, BELLINGER D. The neurotoxicity of prenatal exposure to lead: kinetics, mechanisms, and expressions. In: Prenatal exposure to toxicants. JOHN HOPKINS UNIVERSITY PRESS (eds). Baltimore and London. 1994: 89-111

NELSON BK, MOORMAN WJ, SCHRADER SM. Review of experimental male-mediated behavioral and neurochemical disorders. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18**: 611-616

NEWLAND MC, YEZHOU S. LOGDBERG B. BERLIN NM. In utero lead exposure of Squirrel monkeys: motor effects seen with schedule-controlled behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18**:33-40

NOACK S. LILIENTHAL H. WINNEKE G. STOLTENBURG-DIDINGER G. Immunohistochemical localization of neuronal and glial calcium-binding proteins in hippocampus of chronically low lead level exposed monkeys. *Neurotoxicol* 1996, **17**: 679

OTTO DA, FOX DA. Auditory and visual dysfunction following lead exposure. *Neurotoxicol* 1993, **14**: 191-208

PALMER M, BJORKLUND H. TAYLOR D, SIEGER A, OLSON L, HOFFER B. Chronic lead exposure of the developing brain: Electrophysiological abnormalities of cerebellar Purkinje neurons. *Neurotoxicology* 1984, **5**: 149-166

PATRICK G. ANDERSON W. BROPHY P. Purkinje cell dendritic development in lead treated cats and rats. *Soc Neurosci Abstracts* 1979, **5**: 173

PATRICK GW, ANDERSON WJ, BROPHY P. Dendritic alterations of cortical pyramidal neurons in postnatally lead-exposed kittens: a Golgi-Cox study. *Dev Neurosci* 1995, **17**: 219-229

PETIT T, ALFARO D, LEBOUTILLIER JC. Early lead exposure and the hippocampus: A review and recent advances. *Neurotoxicology* 1983, **4**: 79-84

RAIANNA B. RAIANNA S. HALL B. VALLAPRAMDA PR. In vitro metal inhibition of N-methyl D-aspartate specific glutamate receptor binding in neonatal and adult rat brain. *Drug Chemical Toxicol* 1997, **20**: 21-29

REGAN CM. Neural cell adhesion molecules, neuronal development and lead toxicity. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 64-74

RHAINDS M, LEVALLOIS P. Effects of maternal cigarette smoking and alcohol consumption on blood levels of newborns. *Am J Epidemiol* 1997, **145**: 250-256

RICE DC. Schedule-controlled behavior in infant and juvenile monkeys exposed to lead from birth. *Neurotoxicology* 1988, **9**: 75-87

RICE DC, GILBERT SG. Lack of sensitive period for lead-induced behavioral impairment on a spatial delayed alternation task in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990, **103**: 364-373

RICE DC. Lead-induced changes in learning: evidence for behavioral mechanisms from experimental animal studies. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 167-178

RODRIGUES ALS, ROCHA JBT, MELLO CF, SOUZA DO. Effect of perinatal lead exposure on rat behaviour in open-field and two way avoidance tasks. *Pharmacol Toxicol* 1996, **79**: 150-156

ROSSG, LIPPER E. AULD PA. Hand preference, prematurity and developmental outcome at school age. *Neuropsychologia* 1992, **30**: 483-494

ROTH SC, BAUDIN), MCCORMICK DC, EDWARDS AD, TOWNSEND J et coll. Relation between ultrasound appearance of the brain of very preterm infants and neurodevelopmental impairment at eight years. *Dev Med Child Neurol* 1993, **35**: 755-768

ROTHENBERG SJ, CANSINO S. SEPKOSKI C, TORRES LM, MEDINA S et coll. Prenatal and perinatal lead exposures alter acoustic cry parameters of neonate. *Neurotoxicol Teratol* 1995, **17**: 151-160

ROTHMAN SM, OLNEY JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic braindamage. *Ann Neurol* 1986, **19**: 105-111

ROUSSOUW J. OFFERMEIER J. VAN ROOYEN JM. Apparent central neurotransmitter receptor changes induced by low level lead exposure during different developmental phases in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **91**: 132-139

SCHWARTZ J. Low-level lead exposure and children's IQ: a meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 1994, **65**: 42-55

SHUKLA R. BORNSCHEIN RL, DIETRICH KN. Fetal and infant lead exposure: Effects on growth in stature. *Pediatrics* 1989, **84**: 604-612

SILBERGELD EK. Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect* 1991, **91**: 63-70

TAMURA T, SHANE B. BAER MT, KING JC, MARGEN S. STOKSTAD ELR. Absorption of mono and polyglutamyl folates in zinc-depleted man. *Am J Clin Nutr* 1978, **31**: 1984-1987

TANG HW, YAN HL, HU XH, LIANG YX, SHEN XY. Lead cytotoxicity in primary cultured rat astrocytes and Schwann cells. *J Appl Toxicol* 1996, **16**: 187-196

TANG HW, LIANG YX, HU XH. Effects of low level lead exposure on behavior of young rats. *Chung-Kuo Yao Li Hsueh Pao - Acta Pharmacologica Sinica* 1994, **15**: 316-319

TIFFANY-CASTIGLIONI E. SIERRA E. WU JN, ROWLES T. Lead toxicity in neuroglia. *Neurotoxicology* 1989, **10**: 417-444

TIFFANY-CASTIGLIONI E. Cell culture models for lead toxicity in neuronal and glial cells. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 513-536

TILSON H. SPARBER S. Neurotoxicants and Neurobiological Function: Effects of organoheavy metals. 1987 New York: John Wiley and Sons.

WARD NI, DURRANT S. SANKEY RJ, BOUND JP, BRYCE-SDMITH D. Elements factors in human fetal development. *J Nut Med* 1990, **1**: 19-26

WALSH TJ, TILSON HA. Neurobehavioral toxicology of the organoleads. *Neurotoxicology* 1984, **5**: 67-86

WIDZOWSKI DV, CORY SLECHTA DA. Homogeneity of regional brain concentrations. *Neurotoxicology* 1994, **15**: 295-307

WILSON JG. Current status of teratology: general principles and mechanisms derived from animal studies. In: Handbook of teratology, general principles and etiology (JG WILSON AND FC FRASER (eds). New York: Plenum Press. 1977

WINNEKE G. BROCKHAUS A, BALTISSSEN R. Neurobehavioral and systemic effects of longterm blood lead-elevation in rats. 1. Discrimination learning and open fieldbehavior. *Arch Toxicol* 1977, **37**: 247-263

WINNEKE G. BROCKHAUS A, EWERS U. KRAMER U. NEUF M. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children: Implications for risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 1990, **12**: 553-559

WINNEKE G. Inorganic lead as a developmental neurotoxicant: some basic issues and the Dusseldorf experience. *Neurotoxicology* 1996, **17**: 565-580

XU M, MORATALLA R. GOLD LH, HIROL N. KOOB GF et coll. Dopamine receptor mutant mice are deficient in striatal expression of dynorphin and in dopamine-mediated behavioral responses. *Cell* 1994, **79**: 729-742

ZHAO SF, ZHANG XC, ZHANG LF, ZHOU SS, ZHANG F et coll. The evaluation of developmental toxicity of chemicals exposed occupationally using whole embryoculture. *Int J Dev Biol* 1997, **41**: 275-282

ZENICK H. GOLDSMITH M. Drug discrimination learning in lead exposed rats. *Science* 1981, **212**: 569-571

Effets sur les fonctions cognitives de l'enfant

Le plomb a été utilisé dès l'antiquité et ses effets néfastes sur la santé sont connus depuis plusieurs siècles (Gilfillan, 1965; Bellinger, 1994). Suivant la durée et le degré d'exposition, différents effets ont été décrits, les plus importants étant retrouvés sur les systèmes hématopoïétique, rénal, digestif et nerveux. La toxicité neurologique du plomb est particulièrement préoccupante chez l'enfant, du fait de la vulnérabilité du système nerveux en développement et des conséquences à long terme des atteintes précoces.

L'exposition des enfants au plomb peut être pré ou postnatale. Durant la grossesse, on observe une mobilisation du plomb contenu dans l'os, liée aux besoins augmentés en calcium. Ainsi, l'exposition du fœtus n'est pas seulement déterminée par l'exposition actuelle de la mère au plomb, mais aussi par son exposition ancienne. En postnatal, un comportement de pica (ingestion notamment d'écaillés de peinture) chez les petits enfants est le principal facteur de risque d'intoxication par le plomb. Plusieurs études se sont attachées à comparer les effets de l'intoxication selon la période d'exposition au plomb.

A la différence des intoxications massives pouvant être associées à un tableau-clinique évocateur d'encéphalopathie, et responsables de séquelles neurologiques et psychomotrices graves, la symptomatologie d'une intoxication chronique par le plomb est peu spécifique, voire absente. On peut observer des difficultés scolaires, un retard psychomoteur, des troubles du sommeil... Pour cette raison, la mise en évidence des conséquences sur le système nerveux central d'une exposition à de faibles doses de plomb n'a pu être faite que sur des études épidémiologiques, en évaluant le retentissement à long terme sur le développement intellectuel et le comportement scolaire de l'intoxication au plomb, et ce pour des plombémies considérées comme faibles, c'est-à-dire inférieures aux doses connues pour conduire à des signes cliniques permettant un diagnostic.

Méthodologie de l'étude des effets du plomb

Les études épidémiologiques relatives aux effets neurotoxiques du plomb intègrent différents aspects méthodologiques: l'évaluation de l'exposition d'après le dosage du plomb dans le sang ou les dents, l'appréciation de l'effet du plomb sur le système nerveux par l'évaluation des fonctions cognitives et l'ajustement, ou prise en compte des autres facteurs qui peuvent intervenir dans le développement de l'enfant.

Mesure de l'exposition au plomb

Le dosage du taux de plomb dans le sang total (plombémie), exprimé en, $\mu\text{g/l}$, est un marqueur ponctuel qui rend compte de l'exposition actuelle au plomb de l'individu. C'est le marqueur le plus souvent utilisé dans les enquêtes. La demi-vie sanguine du plomb est de l'ordre de 20 jours. La plombémie représente un équilibre entre l'absorption, l'élimination et la charge corporelle. Elle ne mesure donc pas la charge en plomb de l'organisme. La plombémie varie selon l'exposition, il est donc important de la mesurer à différents moments. Un enfant présentant une plombémie normale a pu être exposé auparavant. La mesure de la plombémie a l'inconvénient de nécessiter une prise de sang. La mesure de la plombémie dans le sang capillaire donne des résultats moins fiables pour des niveaux de plombémie faibles (inférieurs à 100 $\mu\text{g/l}$), en raison de la possibilité de contamination de l'échantillon (CDC, 1991).

La mesure du plomb dans les dents est une donnée cumulative de l'exposition (les dents concentrent le plomb comme l'os). Cette mesure est faite sur une dent de lait, donc pas avant l'âge de 6 ans, alors que les effets sur le développement neuropsychique de l'enfant peuvent déjà avoir eu lieu. Les méthodes de dosage diffèrent suivant la dent et la partie de celle-ci utilisée. La présence de plaque dentaire ou de caries peuvent également poser des problèmes pour le dosage.

Des études récentes ont utilisé la mesure du plomb dans l'os par fluorescence X (Needleman et coll., 1996) qui apporte également des données cumulatives sur l'exposition. La mesure se fait au niveau du tibia, du calcaneum, des doigts ou des côtes; elle a l'avantage d'être non invasive, mais nécessite d'être mieux standardisée. Pour l'exposition au cours de la grossesse, différents marqueurs de l'exposition foetale peuvent être utilisés: mesure de la plombémie de la femme enceinte ou mesure de la plombémie dans le sang de cordon. La corrélation entre la plombémie du sang maternel et celle du sang du nouveau-né est bonne, pouvant atteindre 0,9 (Graziano et coll., 1990). On peut aussi mesurer le taux de plomb dans le cheveu de la mère ou du nouveau né, car les cheveux concentrent le plomb. Cette mesure non invasive est délicate. Les méthodes de prélèvement et d'analyse ne sont pas encore bien codifiées, les risques de contamination sont importants et il y a de grandes variations dans la qualité de cette mesure (Laker, 1982; Huel et coll., 1984; Yule et Rutter, 1985; Bonithon-Kopp et coll., 1986a).

L'effet du plomb sur le système nerveux de l'enfant est évalué en mesurant les fonctions cognitives et sensorimotrices. Dans la plupart des études, les fonctions cognitives sont mesurées en utilisant les résultats des tests de développement psychomoteur ou d'intelligence (QI) comme le *Bayley* pour les enfants les plus jeunes, le *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC), le *McCarthy Scales of Children Abilities*, ou seulement certaines parties de ces tests. L'intérêt de ces tests réside dans leur reproductibilité et leur validité. Cependant, ils sont d'un intérêt limité si l'on veut étudier les fonctions en détail, car les résultats de ces tests utilisent beaucoup de fonctions cognitives différentes. Pour cette raison, des tests plus spécifiques ont été utilisés dans certaines études, en particulier des tests mesurant les fonctions sensorimotrices (temps de réaction, coordination, vitesse sensorimotrice, vitesse perceptuelle, intégration visuomotrice, capacité d'attention). Généralement, plus l'indicateur est sensible et spécifique, plus le test est long à faire passer et nécessite un examinateur entraîné, ce qui limite son utilisation à grande échelle. Les études ont donc en général un nombre limité de sujets et manquent parfois de puissance.

Facteurs de confusion-interaction

Différents facteurs peuvent avoir un effet sur le développement psychomoteur et intellectuel de l'enfant, en particulier le milieu dans lequel il vit: classe sociale, niveau d'études, intelligence des parents, environnement plus ou moins stimulant. Ces facteurs peuvent être des facteurs de confusion s'ils sont aussi associés à l'exposition. Comme l'exposition au plomb est souvent plus fréquente dans des milieux sociaux plus défavorisés, il faut pouvoir identifier la part des effets sur le développement réellement attribuables au plomb. On procède dans l'analyse à un ajustement sur les facteurs de confusion par des méthodes de régression linéaire multiple. De plus, une interaction entre facteurs sociaux et plomb est possible: les effets toxiques du plomb peuvent être en partie compensés par les stimulations de l'entourage sur l'enfant et être donc moins marqués dans certains milieux sociaux. Les techniques d'analyse prenant en compte les facteurs de confusion et les interactions étant relativement récentes, toutes les études n'ont pas considéré de la même façon les facteurs de confusion, et de ce fait certaines études anciennes sont insuffisamment ajustées.

Description des études

La littérature traitant des associations entre le plomb et le développement de l'enfant atteint un volume important. Peu d'articles antérieurs à 1980 ont été retenus à cause des limites des protocoles utilisés et des méthodes d'analyse. Ces articles sont détaillés dans une revue critique de Bonithon-Kopp (Bonithon-Kopp et coll., 1986b).

101

Ces études ont utilisé des méthodes de type exposés-non exposés, et ont donc comparé des enfants exposés à différents niveaux de plomb. Les études les plus anciennes ont eu lieu dans des zones géographiques où les enfants subissaient une

exposition environnementale connue au plomb, mais ne présentaient pas de symptômes cliniques d'intoxication aiguë par le plomb. Ces études ont montré une association entre l'imprégnation par le plomb et le développement neuropsychique de l'enfant (de la Burdé et Choate, 1972; Perino et Ernhart, 1974; Kotok et coll., 1977; Rummo et coll., 1979). Les niveaux de plombémie des enfants étaient élevés, la limite inférieure était de l'ordre de 400,µg/l. Par contre, le lien avec des troubles du comportement, en particulier une hyperactivité, est plus discuté.

Certaines études plus récentes portant sur un faible nombre d'enfants n'ont pas non plus été retenues car l'ajustement sur les facteurs de confusion est techniquement moins puissant et les biais de publication plus importants.

Les études transversales portant sur des enfants d'âge scolaire et qui étudient l'hypothèse de l'effet de l'exposition à de faibles doses de plomb sur le développement de l'enfant sont décrites en premier. Les études longitudinales, de la naissance à l'enfance, traitant du retentissement de l'exposition au plomb sur le développement, sont exposées ensuite.

Etudes transversales

L'ensemble des études retenues est présenté dans le tableau 5.I. En 1979, une étude américaine (Needleman et coll., 1979, 1985) a porté sur près de 2 000 enfants âgés de 7 à 8 ans; la mesure d'exposition utilisée était une mesure du plomb dentaire. Les 158 enfants les plus exposés et les moins exposés (> 24 ppm et $< 8,7$ ppm) ont été comparés pour le résultat du WISC. Le QI était abaissé d'environ 4 points chez les enfants exposés après ajustement sur la classe sociale et le niveau d'éducation des parents. Le comportement en classe, noté par les instituteurs comme la distractibilité, l'impulsivité était lié au taux de plomb dentaire avec une relation dose effet. Cette étude a eu un retentissement important du fait de ses implications possibles en santé publique, mais elle a été fortement critiquée en particulier pour l'utilisation des groupes extrêmes d'exposition au plomb et sur le fait que l'analyse des comportements scolaires (différente de la mesure du QI) ne prenait pas en compte l'ajustement sur le niveau social des parents (Smith, 1985; Rutter, 1980). Certains enfants ont été réexaminés 3 ans après: les enfants les plus exposés avaient un QI abaissé et un retard scolaire plus important (Bellinger et coll., 1986). Onze ans après l'étude initiale, les jeunes adultes étudiés (17 à 19 ans), qui avaient donc été soumis à une exposition durant l'enfance, présentaient plus de problèmes d'attention et de lecture (Bellinger et coll., 1994), et atteignaient un niveau d'études moins élevé (Needleman et coll., 1990).

102

Needleman et coll. (1996) ont étudié, sur une autre cohorte, l'apparition des conduites de délinquance, et le lien entre les conduites antisociales chez le jeune garçon et le taux de plomb mesuré dans le tibia par fluorescence X. Après ajustement, à 7 et 11 ans, il observait une liaison avec certains indicateurs du comportement. Cette étude a été critiquée sur la méthodologie de mesure du

plomb dans l'os qui n'était pas encore bien standardisée et sur ses conclusions. En effet, seulement certains indicateurs du développement étaient liés à l'exposition; les facteurs de confusion pris en compte dans les analyses concernaient le développement intellectuel et non la délinquance (Ernhart, 1996; Hoppin et coll., 1996).

Deux études allemandes (Winneke et coll., 1982; Winneke et coll., 1983) ont utilisé le taux de plomb dentaire comme indicateur d'exposition, dans un milieu à contamination industrielle. La première étude portait sur 26 paires d'enfants âgés de 7 à 12 ans appariés sur l'activité professionnelle du père. Le QI (diminution de 5 à 7 points pour le groupe le plus exposé par rapport au groupe non exposé) et les tests perceptivo-moteurs étaient liés au taux de plomb dentaire. Dans la deuxième étude, réalisée sur 116 enfants de 7 à 12 ans, l'exposition au plomb était liée à un score abaissé de l'échelle verbale du QI, un temps de réaction augmenté et un comportement plus distrait noté par les mères. Après ajustement, les différences n'étaient plus significatives. Cependant, l'ajustement sur le “ terrain socio-économique ” semble prendre en compte des variables qui sont en fait des conséquences possibles de l'exposition au plomb, comme le placement en école spéciale: il peut donc y avoir eu surajustement.

Une étude multicentrique portant sur 1 879 enfants âgés de 7 à 12 ans, organisée par l'OMS dans huit pays d'Europe (Winneke et coll., 1992), a montré que les enfants exposés au plomb présentaient de moins bons résultats au *Bender Visual Motor Gestalt Test* (test d'intégration visuomotrice) et un temps de réaction plus long. Une autre étude faite en Allemagne auprès de 367 enfants âgés de 6 ans a montré une corrélation négative entre le niveau de plombémie à 6 ans et les résultats au test de “ tapping ” (nombre de mouvements effectué à l'aide de l'index dans un temps donné) et à un test de comparaison de formes (Winneke et coll., 1994). Il n'y avait pas de corrélation avec la mesure du plomb dentaire. L'ajustement sur l'environnement socio-culturel de l'enfant ne prenait en compte que le nombre d'années d'étude des parents.

En Angleterre, les études de Landsdown montraient une différence de 7 points de QI chez des enfants âgés de 6 à 12 ans exposés à une source industrielle de plomb, après ajustement sur la classe sociale, entre le quartile le plus bas et le plus élevé de plombémie (Yule et coll., 1981; Landsdown et coll., 1983; Landsdown et coll., 1986).

Tableau 5.1 : Effets neuropsychologiques et comportementaux du plomb à faibles doses - Etudes transversales.

Auteurs - Année Lieu d'étude	Age (ans) N	Exposition moyenne au plomb	Indicateur d'effet	Principaux résultats après ajustement	Commentaires
Needleman et coll., 1979 Etats-Unis	7-8 2 146	Pb dent	Comportement en classe	RIS avec comportement adaptatif Liaison dose effet	Pas d'ajustement sur niveau social
	7-8 158	Pb dent (ppm) élevé > 24 bas < 8,7	WISC-R Tps de réaction	Score (Pb élevé) ↘ au WISC-R et au tps de réaction (4 points)	Ajusté sur niveau social, éducation (QI maternel ?)
Needleman et coll., 1990 Etats-Unis	17-19 132 (suiv)	Pb dent (µg/g) 14	Tests neuropsychologiques	RIS coordination, tps de réaction, finger tapping, niveau d'étude, vocabulaire	Ajusté sur QI et niveau d'études maternels, niveau social
Bellinger, 1994 Etats-Unis	17-19 79 (suiv)	Pb dent (µg/g) 13,7 Pb os (µg/g) 5,4 tibia 9,2 palette	Attention	RIS Pb dent avec attention NS Pb os	—
Needleman et coll., 1996 Etats-Unis	9-13 301 11-14 232	Pb os	Echelles de comportement WISC -R court Attention	RIS comportement à 11 ans (attention, agressivité, conduite antisociale) NS WISC	Cohorte rétrospective
Winnecke et coll., 1982 Allemagne	7-12 52	Pb dent (ppm) élevé : 24 bas : 9,2	WISC-R Test perceptivo-moteur	Score (Pb élevé) ↘ de 5-7 points au WISC-R et au test perceptivo-moteur	Appariement sur profession du père
Winnecke et coll., 1983 Allemagne	7-12 116	Pb dent (ppm) élevé > 10 bas < 4 m = 6,2 (1,9-38,5)	WISC-R, Tps de réaction Echelle de comportement	NS QI Echelle verbale ↘ de 4,6 (NS) Tps de réaction et distractibilité ↗	Ajusté sur « terrain socio héréditaire » QI moyen très élevé (115)
Winnecke et coll., 1992 Europe	7-12 1 879	Plombémie de < 50 à 600 µg/l (CC)	WISC Bender Gestalt Tps de réaction Comportement	RIS Bender Gestalt et tps de réaction Pas de seuil WISC tendance (NS)	Ajusté sur niveau d'éducation maternel et profession du père
Winnecke et coll., 1994 Allemagne	6 367	Plombémie (µg/l) 50 (13-190) (CC) Pb dent (µg/g) 2 (0,2-14)	Tapping - Tps de réaction - Comparaison de formes - Test visuel de Benton - Potentiels évoqués visuels	RIS tapping, comparaison de formes avec plombémie Pas lien avec Pb dent NS potentiels évoqués visuels	Ajusté sur éducation des parents

Auteurs - Année Lieu d'étude	Age (ans) N	Exposition moyenne au plomb	Indicateur d'effet	Principaux résultats après ajustement	Commentaires
Yule et coll., 1981 Lansdown et coll., 1983 Royaume-Uni	6-12 166	Plombémie (µg/l) 135 (70-320)	WISC-R Lecture, mathématiques, comportement à l'école	RIS QI RIS lecture, comportement	Ajusté sur classe sociale
Lansdown et coll., 1986 Royaume-Uni	6-12 194	Plombémie (µg/l) 128 (70-240)	WISC-R Tps de réaction Comportement en classe	NS QI, tps de réaction, comportement en classe	Milieu favorisé Ajusté sur classe sociale Effet sur QI chez les enfants d'ouvriers
Smith et coll., 1983 Royaume-Uni	5-7 403	Pb dent (µg/g) élevé > 8 moyen 5-5,5 bas < 2,5	WISC-R Lecture, mathématiques	NS QI	Ajusté sur niveau social, QI maternel, équivalent du HOME
Harvey, 1984 Royaume-Uni	5 187	Plombémie (µg/l) 123 (62-290) (CQ)	WPSSI	NS QI	Ajusté sur QI mère, niveau social
Silva et coll., 1988 Nouvelle-Zélande	11 579	Plombémie (µg/l) 111	WISC-R Lecture Comportement en classe	NS QI RIS lecture et comportement en classe	Ajusté sur niveau social, test verbal de la mère
Fergusson et coll., 1988 Nouvelle-Zélande	6-9 724	Pb dent	Lecture, orthographe, écriture, mathématiques	NS	Ajusté sur QI maternel
Fergusson et coll., 1993 Nouvelle-Zélande	8-12 636 (suiv)	Pb dent (ppm) élevé ≥ 8 bas < 3	Reconnaissance de mots Comportement	RIS entre groupe bas et élevé	Ajusté sur niveau d'étude de la mère, niveau social, HOME
Fergusson et coll., 1997 Nouvelle-Zélande	18 881 (suiv)	Pb dent (µg/g) 6	Lecture Niveau d'étude	RIS lecture, arrêt scolaire, niveau d'étude	Ajusté sur niveau social, éducation maternelle, HOME
Fulton et coll., 1987. Thomson, 1989 Royaume-Uni	6-9 501	Plombémie (µg/l) 115 (33-340) (CQ)	British Ability Scale Lecture, mathématiques, comportement en classe	RIS lecture, mathématiques Relation dose effet avec agressivité et hyperactivité	Ajusté sur niveau social, éducation, QI parents Relation dose effet
Lynghye 1989, 1990 Danemark	8 200	Pb dent (µg/g) cir- cum-pal élevé > 18,7 bas < 5	Scolarité WISC Comportement	RIS, intelligence verbale, coordination visuomotrice, comportement	Bon environnement socioculturel Appariement niveau social et genre, ajusté sur éducation maternelle

Tableau 5.1 (suite) : Effets neuropsychologiques et comportementaux du plomb à faibles doses - Etudes transversales.

Auteurs - Année Lieu d'étude	Age (ans) N	Exposition moyenne au plomb	Indicateur d'effet	Principaux résultats après ajustement	Commentaires
Damm et coll., 1993 Danemark	15 141 (suiv ¹)	—	WISC Test visuomoteur	NS tendance	QI verbal et coordi. visuomotrice ↘ si ictere à la naissance Interaction ?
Wolf et coll., 1994 Costa Rica	1-2 184 5 163	Plombémie (µg/l) 110 (54-370) ≤ 90 (n = 79) (CQ)	Bayley WPP SI et divers tests	NS NS	Lien entre le développement et l'anémie
Sciarillo 1992 Etats-Unis	2-5 201	Plombémie (µg/l) < 150 (n = 123) ≥ 150 (n = 75)	Comportement	RIS agressivité, hyperactivité	Expression élevée, ajusté sur éducation, niveau social
Hatzakis et coll., 1987 Grèce	6-12 509	Plombémie	WISC-R Tps de réaction, comportement	RIS QI, tps de réaction, comportement	Ajusté sur QI maternel
Landrigan et coll., 1980 Texas	3-15 122	Plombémie (µg/l) m = 483 (n = 46) m = 289 (n = 76)	WPP SI	NS QI, échelle de performance (Pb élevé) ↘	
Idaho Etats-Unis	5-9 222	> 400 (n = 183) < 400 (n = 39)	Vit. de conduction nerveuse	RIS vitesse	
Rabinowitz et coll., 1991 Tai Wan	— 518	Pb dent (µg/g) 4,4	Equivalent du QI par l'école	RIS QI, plus forte dans milieu défavorisé	Ajusté sur éducation et niveau social des parents
Wang et coll., 1989 Chine	6-14 157	Plombémie (µg/l) 211	WISC	RIS QI	Ajusté sur éducation de la mère
Bergomi, 1989 Italie	Primaire Indust. 237	Plombémie (µg/l) 110 (CQ) (12,2 % plombémie > 150) Pb dent, cheveux	Batterie de tests WISC	RIS Pb dent et WISC Peu de lien entre Pb cheveux ou plombémie	Ajusté sur niveau social et éducation des parents
Dudek et coll., 1997 Pologne	6-15 400	Plombémie (µg/l) élevé 120-270 bas < 120 (CQ)	WISC-R, coordi., mémoire, tps de réaction, comportement	RIS QI RIS attention, mémoire court terme	Ajusté sur éducation des parents et niveau social

* CQ = contrôle de qualité indiqué dans l'article ; N = nombre de sujets au début de l'enquête ; RIS = Relation inverse significative entre le dosage du plomb et le résultat du test ; NS = Relation non significative.

Cependant, une étude portant sur 194 enfants ne montrait pas de lien avec le QI ou le comportement après ajustement sur la classe sociale. Il semblait y avoir un lien uniquement parmi les enfants d'ouvriers.

Une étude anglaise portant sur 403 enfants a utilisé la mesure du plomb dentaire (Smith et coll., 1983). La différence de QI de 2,2 points entre le groupe d'exposition la plus élevée et la plus basse n'était pas significative après ajustement. L'ajustement dans cette étude était bien fait, car il comportait une bonne appréciation de l'environnement socio familial, avec la classe sociale, le QI maternel et une mesure de la qualité des stimulations de l'environnement familial. Par contre, une autre étude (Harvey et coll., 1984) étudiant 187 enfants âgés de 2

ans et demi ne montrait pas de liaison significative avec le QI après ajustement sur la classe sociale et le QI maternel.

En Nouvelle-Zélande (Silva et coll., 1988), la présence d'une plombémie élevée était associée à des difficultés en lecture, des problèmes d'attention et d'hyperactivité chez des enfants âgés de 11 ans issus d'un milieu plutôt favorisé. Le niveau moyen de la plombémie était de 110,µg/l.

Une autre étude conduite en Nouvelle-Zélande (Fergusson et coll., 1988) ne montrait pas de corrélation entre le taux de plomb dentaire à 6-9 ans et les capacités scolaires après ajustement, tandis que chez les enfants à 8-12 ans, elle montrait une différence entre les enfants exposés (Pb dentaire \geq 8ppm) et non exposés (Pb dentaire = 0-3ppm) pour un test de reconnaissance de mots, certaines capacités cognitives et le comportement (Fergusson et Horwood, 1993a; Fergusson et coll., 1993b). A 18 ans, les adolescents issus de cette cohorte, qui avaient une plombémie élevée dans l'enfance, avaient de moins bonnes capacités en lecture et une moins bonne réussite scolaire, après ajustement (Fergusson et coll., 1997). La moyenne du plomb dentaire était de 6,µg/g, donc plus faible que dans l'étude de Needleman (Needleman et coll., 1990) à 17-19 ans. L'ajustement prenait en compte le *Home Observation for Measurement of the Environment* (HOME), qui mesure les stimulations de l'environnement familial.

Dans une étude anglaise, chez 501 enfants âgés de 6 à 9 ans dont la plombémie moyenne était de 115,µg/l, une relation dose-effet entre le niveau de plombémie et les capacités en lecture, en mathématiques et l'agressivité et l'hyperactivité a pu être observée (Fulton et coll., 1987; Thomson et coll., 1989).

Une étude faite au Danemark chez des enfants âgés de 8 ans montrait un lien entre le taux de plomb dentaire et l'orientation dans des classes de rattrapage, avec un moins bon QI verbal et une moins bonne coordination motrice chez les enfants les plus exposés (Lyngbye et coll., 1989; Hansen et coll., 1989; Lyngbye et coll., 1990).

107

A l'âge de 15 ans, il n'y avait plus de liaison significative entre le plomb dentaire et le développement psychomoteur sauf pour les enfants qui avaient présenté un ictère néonatal (Damm et coll., 1993).

Aux Etats Unis, une étude a montré un comportement moins bien adapté chez les enfants de 2 à 5 ans ayant des plombémies supérieures à 150,µg/l par rapport à ceux ayant des plombémies inférieures à 150,µg/l (Sciarillo et coll., 1992). Dans cette étude le niveau d'exposition au plomb était élevé, le groupe de référence a une moyenne de plombémie de 115,µg/l.

Une étude faite au Costa-Rica ne montrait pas de lien entre la plombémie et le développement psychomoteur vers l'âge de 1 an et demi et à 5 ans, alors qu'il existait un lien avec l'anémie (Wolf et coll., 1994). Dans cette étude, 57 % des enfants avaient une plombémie supérieure à 100µg/l.

D'autres études ont été conduites près d'une source d'exposition industrielle, en Italie, en Pologne, en Grèce, aux Etats Unis, en Chine. Elles ont montré des corrélations entre la plombémie ou le taux de plomb dans les dents ou les cheveux et le QI, le temps de réaction et le comportement en classe ou les résultats scolaires (Hatzakis et coll., 1987; Bergomi et coll., 1989; Wang et coll., 1989; Landrigan et coll., 1980). En Pologne, Dudek et Merez (1997) mettent en évidence, après ajustement sur diverses variables socio-économiques, une baisse du QI de 5,3 points pour une augmentation de 100,µg/l de la plombémie.

En résumé, les résultats de plusieurs études transversales semblent montrer un effet de l'exposition au plomb sur le QI, les performances scolaires et certains aspects du comportement. Ces résultats ont été trouvés à différents âges de l'enfant, dans différents environnements, pour des niveaux d'exposition correspondant à des plombémies entre 100 et 400,µg/l. Le problème fondamental pour déterminer la causalité de cette association est l'ajustement, car peu de ces études ont pris en compte tous les facteurs de confusion, en particulier les stimulations familiales sur l'enfant.

Etudes longitudinales

L'intérêt des études longitudinales est d'essayer de déterminer si les effets sont plus importants selon la période d'exposition. La mesure des facteurs de confusion peut aussi être plus complète, car elle a lieu à différents moments. La grande majorité de ces études est plus récente, aussi la plupart d'entre elles ont été ajustées sur le QI maternel et les stimulations familiales.

Cohorte de Boston

Il s'agit d'une étude prospective sur des enfants de milieu plutôt favorisé, soumis à une exposition assez faible (plombémie moyenne de 65,µg/l à 2 ans). Les enfants ont eu des mesures de plombémie dans le sang de cordon, puis dans le sang à 6, 10, 18, 24, 57 mois et 10 ans.

Age (months)	Lead level (µg/dl)	IQ (mean)	SD	n
2	65	85	10	100
6	65	85	10	100
10	65	85	10	100
18	65	85	10	100
24	65	85	10	100
57	65	85	10	100
10	65	85	10	100

Effets neuropsychiques et comportementaux du plomb à faibles doses - Etudes longitudinales.

Age N	Exposition au plomb	Indicateur d'effet	Principaux résultats après ajustement	Commentaires
84, 1986, 1991, 1992	Pb cordon ($\mu\text{g/l}$) bas < 100 élevé > 100 Plombémie ($\mu\text{g/l}$) à 2 ans : 65	Bayley McCarthy WISC-R Acquisitions scolaires	RIS Pb cordon et Bayley MDI à 6, 12, 24 et 57 mois pour niveau défavorisé RIS plombémie à 2 ans et McCarthy, WISC et acquisitions scolaires à 57 mois et 10 ans Autres liaisons NS	Ajusté sur le Home et QI maternel Milieu favorisé
86, 1987, 1993, 1995	Pb cordon Pb maternel pdt grossesse ($\mu\text{g/l}$) : 80 Plombémie à 10 jours et de 3 à 79 mois A 2 ans : 135	Bayley K-ABC WISC-R	RIS Pb prénatal et néonatal et Bayley MDI à 6 mois. RIS plombémie à 5 et 6 ans et QI de performance à 6,5 ans. RIS plomb néonatal et motricité fine. RIS plomb 5 et 6 ans et équilibre postural à 5 et 6 ans	Ajusté sur le Home et QI maternel Milieu urbain défavorisé
86, 1987, 1992, 1993	Pb maternel pdt grossesse Pb cordon ($\mu\text{g/l}$) : 58 Plombémie (3-58 mois) A 2 ans : 167	Brazelton Bayley Stanford Binet WPSSI	RIS Pb cordon et Bayley à 6 mois. NS plombémie et plomb dentaire avec Bayley et WPPSI à 12, 24 et 36 mois après ajustement.	Ajusté sur le Home et QI maternel Milieu urbain défavorisé, mères avec « problèmes d'alcool »
88, 1994, 1992, 1995	Pb maternel Pb cordon ($\mu\text{g/l}$) : 83 Plomb capillaire à 6, 15 et 24 mois puis tous les ans A 2 ans : 210 Pb dent à 7 ans	Bayley McCarthy WISC-R Test visuomoteur	NS Pb cordon et Bayley, Mc Carthy, WISC-R RIS Pb postnatal et McCarthy à 4 ans RIS Pb dent et WISC-R à 7 ans. RIS Pb postnatal moyen et WISC à 7 ans RIS Pb pré et postnatal et test visuomoteur RIS Pb postnatal et QI à 13 ans	Ajusté sur le Home et QI maternel Près d'une zone industrielle
89, 1992, 1986,	Pb maternel Pb cordon ($\mu\text{g/l}$) : 81 Plombémie tous les 6 mois A 24 mois : exposés : 355 non exposés : 84	Bayley MDI McCarthy	RIS Pb 2 ans et Bayley MDI RIS entre Pb cordon, 12, 18 et 48 mois et McCarthy à 4 ans	Ajustement Home, QI maternel, éducation Zone industrielle exposée vs témoin
82, 1986,	Pb maternel Pb cordon ($\mu\text{g/l}$) : 81 Plombémie tous les 6 mois A 2 ans : 142	Bayley MDI McCarthy WISC-R	NS	Ajusté sur le Home, QI maternel, éducation Milieu favorisé

s au début de l'enquête ; RIS = Relation inverse significative entre la mesure du plomb et le résultat du test de développement ; NS = Relation non significative entre la mesure du plomb et de développement ; Home : Home Observation for Measurement of the Environment.

ANALYSE

Sur la base de la plombémie dans le sang de cordon, les enfants ont été classés en 3 groupes d'exposition; exposition faible ($< 30, \mu\text{g}/\text{l}$), moyenne ($30-99, \mu\text{g}/\text{l}$) et élevée ($> 100, \mu\text{g}/\text{l}$, $m = 146, \mu\text{g}/\text{l}$) (Bellinger et coll., 1987). Le test de Bayley a été utilisé à 6, 12, 18 et 24 mois et une relation a été observée entre le MDI (*Mental development index*) et la plombémie du sang de cordon considérée comme une mesure de l'exposition prénatale. On observait une baisse de 4 à 8 points pour le MDI dans le groupe de plombémie la plus élevée ($> 100, \mu\text{g}/\text{l}$) après ajustement sur la classe sociale, le QI maternel et le HOME. Aucune des mesures de la plombémie postnatale n'était liée au Bayley. A 57 mois, 148 enfants ont eu un test de McCarthy et on observait une liaison avec la plombémie à 24 mois après ajustement (Bellinger et coll., 1989, 1990, 1991). L'effet de la plombémie prénatale restait significatif seulement chez les enfants appartenant à la classe sociale la plus basse, où la plombémie actuelle était aussi la plus élevée. A 10 ans, le WISC R et le test de réussite scolaire étaient liés négativement avec la plombémie à 24 mois (Bellinger et coll., 1992; Stiles et coll., 1993). Une augmentation de $100, \mu\text{g}/\text{l}$ correspondait à une diminution de QI de 3 points. L'échelle de performance perceptive (taches visuomotrices et capacités visuospatiales) était liée à la plombémie à 24 mois.

Dans cette étude correctement ajustée, portant sur une population de milieu favorisé faiblement exposée, on observait donc un lien entre l'exposition prénatale et le développement psychomoteur à 2 ans, et entre la plombémie à 2 ans et le QI à 57 mois et à 10 ans.

Une partie des enfants de cette cohorte n'avait pas été sélectionnée sur un suivi intensif mais avait eu un dosage de plomb dans le sang de cordon (Leviton et coll., 1993). Une mesure du taux de plomb dentaire a été faite chez les enfants à 8 ans et un questionnaire envoyé aux parents et à l'instituteur. Des associations ont été retrouvées entre la plombémie du sang de cordon et les troubles du comportement. Chez les filles, une association est retrouvée entre le taux de plomb dentaire et les difficultés de lecture et d'orthographe. L'ajustement sur les stimulations familiales n'était pas fait dans cette partie de l'étude.

Cohorte de Cincinatti

Des enfants de milieu défavorisé ($n = 305$) de Cincinatti ont été suivis de 0 à 6,5 ans. La plombémie a été mesurée dans le sang maternel, dans le sang de cordon et dans le sang de l'enfant à diverses reprises jusqu'à 6,5 ans. Les plombémies postnatales ont été faites sur sang veineux ou capillaire. On observait une liaison significative entre plombémie maternelle, plombémie du sang de cordon et le score du Bayley MDI, à 3 mois et 6 mois (Dietrich et coll., 1987, 1990, 1991). Les enfants de sexe masculin issus de niveaux sociaux les plus défavorisés montraient l'association la plus forte à 6 mois. A 12 mois, la liaison entre plombémie du sang de cordon et les scores de Bayley n'était pas significative, mais une autre analyse montrait quelques effets sur les performances (Dietrich et coll., 1990).

A 24 mois, le Bayley n'était pas lié à la plombémie prénatale ou néonatale (Dietrich et coll., 1990). A 39 mois, une association significative était trouvée entre plombémie prénatale et un test de langage (Dietrich et coll., 1991). A 4 ans, les scores au K-ABC (Kaufman assessment battery for children) étaient liés au plomb néonatal mais uniquement chez les enfants les plus défavorisés (Dietrich et coll., 1991). A 5 ans, la plombémie postnatale avant ajustement était liée avec une moins bonne performance au K-ABC (Dietrich et coll., 1992), mais peu d'associations restent après ajustement sur le HOME. Cette équipe s'est intéressée à d'autres paramètres comme la mesure des processus centraux d'audition et les performances neuromusculaires, en faisant l'hypothèse que ces paramètres dépendraient moins des facteurs socioculturels et seraient donc plus sensibles. Des déficits des processus centraux d'audition étaient liés à l'exposition prénatale, néonatale et postnatale (Dietrich et coll., 1992). Des effets sur l'équilibre postural à 5 ans étaient liés avec la plombémie chez 109 enfants (Bhattacharya et coll., 1993). A 6 ans, la plombémie néonatale et postnatale étaient liées à des mesures de coordination de motricité fine (Dietrich et coll., 1993b). A 6 ans et demi (Dietrich et coll., 1993a), la plombémie postnatale était liée au QI et en particulier à l'échelle de performance du WISC-R.

On retrouve donc dans cette cohorte d'enfants défavorisés un lien entre l'exposition prénatale et le développement psychomoteur à 3 et 6 mois. Le QI à l'âge scolaire apparaissait lié à la plombémie postnatale surtout celle vers 5 à 6 ans, mais les liaisons ne sont pas très stables au cours du temps. Cette étude est bien ajustée et montre aussi des associations avec l'équilibre et la motricité de l'enfant.

Cohorte de Cleveland

Dans une étude traitant des effets de l'alcool durant la grossesse sur le développement des enfants, des mesures de plombémie ont été faites en prénatal, sur le sang de cordon et en postnatal à 1, 2, 3 ans et 4 ans 10 mois, et une mesure du taux de plomb dentaire entre 5 et 7 ans (Greene et Ernhart, 1993). L'étude portait sur un milieu défavorisé, la moitié des mères étudiées ayant des antécédents de consommation excessive d'alcool. On retrouvait une corrélation entre l'existence d'anomalies neurologiques discrètes et la plombémie prénatale (Ernhart et coll., 1986). Une liaison était aussi observée entre la plombémie prénatale et le Bayley à 6 mois (Ernhart et coll., 1987); pour la plombémie du sang de cordon, la liaison montrait une tendance, mais était non significative. Les autres mesures pré et postnatales et du taux de plomb dentaire n'étaient pas liées au développement mesuré à 1, 2, 3 ans et 4 ans 10 mois (Ernhart et coll., 1987, 1989; Ernhart et Green, 1990). Les auteurs concluaient à un effet négligeable du plomb, qui avait été mis en évidence dans d'autres études du fait d'un ajustement imparfait sur l'environnement de l'enfant (Greene et coll., 1992; Greene et Ernhart, 1993).

Le fait que cette étude ait été réalisée chez des femmes exposées à l'alcool pose le problème d'interactions éventuelles car l'alcool est un tératogène connu; de plus

l'étude, faite sur un petit nombre de sujets, manquait de puissance pour mettre en évidence de faibles effets.

Cohorte de Port Pirie

Il s'agit d'une cohorte de près de 600 enfants vivant en Australie près d'une source d'exposition industrielle au plomb avec un suivi de 0 à 13 ans. Le dosage de plombémie a été fait dans le sang maternel, le sang de cordon, et en postnatal avec des prélèvements capillaires à 6, 15, 24 mois puis tous les ans.

La plombémie prénatale n'était pas liée au développement mesuré par le Bayley et le McCarthy. On observait un lien entre plombémie à 6 mois et le Bayley à 2 ans mais cette association n'était plus significative après ajustement sur le HOME ($p = 0,07$) (Wigg et coll., 1988; Vimpani et coll., 1989). A 4 ans, une baisse de l'équivalent du QI mesuré par le McCarthy était lié à la mesure de la plombémie postnatale moyenne. Une baisse de QI de 7 points est observée entre le quartile le plus élevé et le plus bas de la plombémie. Les échelles de mémoire et de performances perceptives étaient les plus liées à la plombémie. A deux et quatre ans, les filles étaient plus sensibles que les garçons aux effets du plomb (McMichael et coll., 1992). Le QI à 7 ans révélait une baisse significative d'environ 4 points après ajustement pour une augmentation de la plombémie moyenne postnatale de 100 à 300, $\mu\text{g/l}$ (Baghurst et coll., 1992; 1995); 262 enfants avaient eu un dosage de plomb dentaire, et cette mesure était liée avec le QI à 7 ans (McMichael et coll., 1994). A 11-13 ans, 375 enfants de la cohorte avaient eu une mesure du QI (Tong et coll., 1996); un lien entre le QI et la plombémie postnatale est mis en évidence particulièrement entre 15 mois et 7 ans. La baisse de QI est de 3 points pour une augmentation de la plombémie de 100 à 200, $\mu\text{g/l}$.

Dans cette étude, bien ajustée, les auteurs concluent à un effet à long terme sur le développement psychomoteur de l'enfant d'une l'exposition au plomb en période postnatale (McMichael et coll., 1988) et mettent également en évidence un effet sur l'intégration visuomotrice mesurée à 7 ans, lié à la plombémie prénatale et postnatale (Baghurst et coll., 1995). Les auteurs pensent que ce type de test serait plus sensible aux effets du plomb qu'un test global comme le QI.

Récemment, les auteurs ont montré que les diminutions de plombémie les plus importantes, enregistrées chez les enfants suivis entre l'âge de 2 ans et l'âge de 11-13 ans, ne sont associées qu'à une amélioration partielle des fonctions cognitives (Tong et coll., 1998).

Cohorte yougoslave (Kosovo)

Dans une étude sur les effets du plomb et de l'anémie sur le développement neuropsychique, des enfants de 0 à 4 ans exposés à une source industrielle de plomb ont été comparés à des enfants non exposés (Wasserman et coll., 1992).

112

La plombémie a été mesurée dans le sang maternel, dans le sang du cordon, puis chez l'enfant tous les 6 mois. Les niveaux de plombémie étaient plus élevés que ceux des autres cohortes ($m = 355, \mu\text{g/l}$ à 2 ans dans la ville exposée). Parmi les 392 enfants ayant passé le test de Bayley à 2 ans, il existait une association entre

une augmentation de la plombémie à 2 ans de 100 à 300,µg/l et une baisse de 2,5 points de l'échelle MDI du Bayley; il n'y avait pas de liaison significative avec la plombémie mesurée à 6, 12 et 18 mois. Il y avait une liaison entre l'anémie et le développement neuropsychique, indépendamment du plomb. Le comportement des enfants décrit par la mère à 32 mois, (agressivité, problèmes de sommeil) était aussi lié à la plombémie (Wasserman, 1995). A 4 ans, 332 enfants ont eu un test de McCarthy (Wasserman et coll., 1994), la plombémie à 24 et 48 mois était liée à toutes les échelles, particulièrement l'échelle de performance perceptive, alors que l'anémie n'était plus liée au QI.

Cohorte de Sydney

Une étude australienne a suivi 318 enfants de milieu favorisé de 0 à 4 ans (Cooney et coll., 1989a). L'échantillon sélectionné comprenait des enfants en bonne santé, nés à terme de mères mariées parlant anglais. La plombémie avait été mesurée chez la mère et dans le cordon ombilical, puis tous les 6 mois. Le développement psychomoteur évalué sur les tests de Bayley et de McCarthy jusqu'à 4 ans n'était pas lié après ajustement à la plombémie. Dans cette cohorte issue de milieux favorisés, les moyennes aux tests de développement étaient élevées, ce qui peut poser le problème de la capacité de ces tests à détecter de faibles variations en rapport avec les effets du plomb.

Autres études " longitudinales "

Une étude française (Bonithon-Kopp et coll., 1986a) a concerné 26 enfants âgés de 6 ans. A la naissance, les mères et les enfants avaient eu un dosage du plomb dans les cheveux. On observait un lien entre le test de McCarthy et l'augmentation du plomb.

Dans une autre étude française (Huel et coll., 1992), 81 enfants de 6 ans ont eu un test de McCarthy. Le plomb avait été mesuré dans les cheveux de la mère et du nouveau né. Le dosage du plomb dans les cheveux de la mère était lié inversement au résultat du McCarthy, et aux échelles verbales et de mémoire.

Dans une étude allemande (Winneke et coll., 1985), des dosages de plombémie ont été effectués dans le sang maternel, le sang de cordon et à 6-7 ans chez 114 enfant. La moyenne des plombémies dans le sang de cordon était de 93 µg/l (extrêmes 40-300,µg/l); la plombémie à 6-7 ans était associée à un QI plus bas et à un test de temps de réaction augmenté. Des associations moins fortes étaient retrouvées avec la plombémie maternelle, mais pas avec la plombémie du sang de cordon. En résumé, quatre sur les cinq grandes études longitudinales montrent une association entre une exposition prénatale au plomb et un moins bon développement jusqu'à l'âge de 2 ans alors que cette exposition (mesurée par la plombémie maternelle ou celle du sang du cordon) ne semble pas entraîner de conséquences révélées par le QI à l'âge scolaire.

113

Par contre, l'exposition postnatale semble bien liée au QI de l'enfant. C'est la plombémie mesurée entre 1 et 3 ans qui semble le meilleur prédicteur du QI à l'âge scolaire. Cependant, il est très difficile de déterminer une période de vulnérabilité spécifique d'après ces études. La plombémie du cordon est généralement liée à la plombémie de l'enfant mesurée plus tard. Le pic habituel de plombémie se situe

vers 2 ans du fait du comportement des enfants qui ingèrent beaucoup de poussière en portant les mains à la bouche. Si l'on admet que ces études sont correctement ajustées, les résultats suggèrent un effet des faibles doses de plomb sur le développement cognitif de l'enfant.

Méta-analyses

L'association entre l'exposition au plomb et des perturbations du développement psychomoteur a été retrouvée dans les études transversales et longitudinales. Bien que les associations soient faibles et les liaisons pas toujours significatives, les études trouvent quasiment toujours un lien négatif entre le développement et la mesure de l'exposition au plomb. L'existence d'études ne montrant pas d'effets significatifs ne suffit pas à remettre en cause la validité des études positives. Cependant, les conclusions suivant les études diffèrent, en particulier à cause d'interprétations diverses sur la causalité de cette association: effet du plomb ou effet indirect du milieu dans lequel vivent les enfants, soulevant le problème du contrôle des facteurs de confusion.

Pour tenter de quantifier les effets du plomb sur le développement psychomoteur, plusieurs méta-analyses ont été réalisées. Needleman et Gatsonis (Needleman et Gatsonis, 1990) ont fait une méta-analyse sur 12 études sélectionnées sur leurs caractéristiques méthodologiques qui concluait à un effet du plomb (mesuré sur la plombémie et le taux de plomb dentaire) sur le QI de l'enfant. Les auteurs trouvent une baisse de 5 points de QI en cas d'une exposition prénatale et de 3 points de QI en cas d'exposition postnatale pour une augmentation de 100,µg/l de plombémie, (Needleman et Bellinger, 1994). Dans la méta-analyse de Schwartz (1994) sur 8 études, examinant la relation entre le QI à l'âge scolaire et la plombémie, une augmentation de 100 à 200,µg/l est associée à une baisse de 2,6 points de QI. Une baisse de 2 à 10 points de QI chez des enfants exposés ayant des plombémies inférieures à 250,µg/l est également retrouvée dans une méta-analyse sur les études longitudinales (Thacker et coll., 1992). Pocock a analysé séparément différents types d'études: celles avec plombémie ou dosage du plomb dentaire, études transversales ou longitudinales (Pocock et coll., 1994). Les auteurs trouvent une baisse du QI de 1 à 2 points pour une augmentation de la plombémie de 100 à 200,µg/l.

Ces différentes méta-analyses montrent une diminution de l'ordre de 1 à 3 points de QI pour une variation de la plombémie de 100,µg/l à 200,µg/l. Schwartz a recherché dans l'ensemble des études publiées s'il y avait un effet seuil ou une relation dose réponse; il conclut plutôt à une relation dose réponse avec une baisse de 0,25 point de QI par 10,µg/l de plombémie (Schwartz, 1993).

114

Discussion à propos des problèmes méthodologiques

Différents problèmes méthodologiques peuvent être soulevés à l'examen des études épidémiologiques transversales et longitudinales.

Mesure de l'exposition

Les études longitudinales ont utilisé plusieurs mesures dans le temps (plombémie, taux de plomb dentaire) ce qui donne une meilleure évaluation de l'exposition qu'une mesure unique qui peut être influencée par une contamination récente. Chez les enfants plus âgés la plombémie reflète l'exposition si celle-ci est constante (Delves et coll., 1984); chez les enfants plus jeunes, la plombémie dépend plus du comportement de l'enfant (Rabinowitz et coll., 1984). La valeur du dosage de plombémie est meilleure dans les études les plus récentes qui ont organisé des contrôles de qualité; certains dosages ont été faits dans le sang capillaire ou les cheveux et sont considérés moins fiables du fait de la possibilité d'une contamination lors du prélèvement. Les erreurs de classification pour la mesure du plomb dans une étude épidémiologique tendront à diminuer les chances de trouver une liaison entre le plomb et le développement de l'enfant.

Sélection des sujets - groupe de comparaison

Dans toutes les études épidémiologiques transversales ou longitudinales, il y a des sujets qui refusent de participer. Les différences entre les parents qui acceptent ou refusent de participer peuvent introduire des biais (Cox et coll., 1977). Dans presque toutes les études longitudinales, le nombre de perdus de vue est plus important parmi les enfants de familles défavorisées ou à problèmes que chez les enfants vivant dans un milieu favorisé. Cela a pour conséquence de réduire la probabilité de trouver des résultats significatifs associés au plomb, en diminuant la variance du test de développement et de gêner la recherche d'interactions entre l'exposition au plomb et le milieu socioculturel de l'enfant. Cela crée un biais uniquement si les perdus de vue le sont à la fois en fonction de l'exposition et du développement, ce qui devrait être limité. Toutefois, un taux de perdus de vue trop élevé dans une étude longitudinale limite la généralisation des résultats.

Le groupe de comparaison n'est pas un groupe non exposé au plomb mais le groupe le moins exposé. Si le groupe témoin est relativement exposé, la chance de trouver une relation significative pour les faibles doses est réduite. Les études qui examinent l'association entre la plombémie et le nombre de points de QI dans l'enfance (comme les méta-analyses précédemment décrites) utilisent des techniques en régression linéaire multiple, prenant la mesure de la plombémie ou son logarithme comme une variable continue, sans comparer par rapport à un groupe non exposé.

115

Spécificité des tests utilisés

Les mesures cognitives évaluant le développement psychomoteur diffèrent selon les études; beaucoup d'études ont utilisé des mesures du QI, en particulier le WISC R. Le Bayley, le WISC R. le Stanford-Binet, le McCarthy sont des outils standardisés reproductibles et leur utilisation facilite les comparaisons entre études. La meilleure mesure disponible pour l'enfant autour de 1 à 2 ans est le Bayley, mais

ce test est faiblement lié à l'intelligence ultérieure (Rubin et Barlow, 1979). On a aussi montré quelques différences de validité de contenu entre le McCarthy, le Stanford-Binet et le WISC R. Malgré ces critiques, dans les études, on observe une cohérence relativement bonne pour les liaisons entre exposition au plomb et QI.

D'autres tests neuropsychologiques, comme les tests d'intégration visuomotrice ont été utilisés. Dans les différentes études, il ne semble pas y avoir un domaine particulier où des effets soit systématiquement retrouvés. Certaines études ont observé plus d'effets sur les scores verbaux (Winneke et coll., 1983; Bellinger et coll., 1992) mais pour la plupart c'est plus souvent sur le QI de performance (Landrigan et coll., 1980) ou l'échelle de performance perceptive dans le McCarthy que s'exercent les effets du plomb (McMichael et coll., 1988; Baghurst et coll., 1992, 1995; Wasserman et coll., 1994; Bellinger et coll., 1991). Cette échelle de performance perceptive est encore assez générale: elle comporte six sous-tests (empiler des cubes, puzzle, tapping, dessin de forme, dessin d'un enfant). L'intégration visuomotrice est affectée dans plusieurs études (Winneke et coll., 1992; Baghurst et coll., 1995; Dietrich et coll., 1991; Hansen et coll., 1989; Stiles et coll., 1993; Rabinowitz et coll., 1991).

Les outils pour différencier des domaines d'atteintes très précis ne sont pas encore au point et seront peut-être moins sensibles. Il sera de toute façon difficile de mettre en évidence des domaines d'atteinte très spécifique dans les études épidémiologiques, à cause de nombreux facteurs qui jouent sur le développement (sauf si ce sont des domaines peu liés à l'environnement socioculturel telles les mesures d'intégration visuomotrice). Le plomb peut également avoir des effets différents suivant les âges d'exposition. Dans une étude (Shaheen, 1984), les déficits chez les enfants de moins de 2 ans portaient plutôt sur le langage, tandis que les enfants intoxiqués après l'âge de 2 ans étaient plutôt affectés dans leurs capacités visuospatiales. Chez les animaux, on a observé une moins bonne intégration visuomotrice, une moins bonne performance pour des apprentissages de tâches dans l'espace (Davis et coll., 1990) corrélées avec une exposition au plomb.

116

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre l'exposition au plomb et la présence de troubles du comportement de l'enfant comme une certaine impulsivité, de l'inattention (Needelman et coll., 1979; Winnecke et coll., 1983; Hansen et coll., 1989; Bergomi et coll., 1989; Silva et coll., 1988; Thompson et coll., 1989; Needleman et coll., 1996) et même à l'âge adulte (Bellinger et coll., 1994), mais ce fait n'est pas retrouvé dans toutes les études (*National Research Council*, 1993; Rabinowitz et coll., 1992). Globalement, il semble y avoir un lien avec l'hyperactivité ou un déficit de l'attention. En dehors du débat sur les facteurs de confusion, les enfants les plus hyperactifs peuvent aussi être les plus exposés par leur comportement.

Prise en compte des facteurs de confusion - Causalité

Pour certains auteurs, les relations observées entre les plombémies et les aspects du développement sont bien dues au plomb; pour d'autres la plombémie n'est qu'un marqueur indirect d'un milieu défavorisé. Les effets du plomb sur le système nerveux central ne sont pas spécifiques: de nombreux facteurs peuvent diminuer le QI, diminuer l'attention, gêner l'acquisition du langage. Dans les études rapportées, les liaisons entre le plomb et le QI sont plus faibles que les liaisons du QI avec, par exemple, le niveau d'éducation de la mère, son intelligence, la qualité des stimulations familiales, d'où l'importance de ce problème de facteur de confusion.

L'ajustement ne peut être parfait, il est utopique de considérer qu'on peut mesurer l'ensemble des facteurs parentaux, sociaux et environnementaux qui peuvent influencer le niveau intellectuel de l'enfant. La détermination de la classe sociale ou du niveau d'éducation des parents a été effectuée dans la plupart des études. Dans les plus récentes, des efforts importants ont été faits pour mieux évaluer le milieu où vit l'enfant en intégrant aussi une mesure du QI maternel. La mesure du HOME (Caldwell, 1984) est également apparue plus récemment (Bellinger et coll., 1987, 1990, 1991; Dietrich et coll., 1987, 1991, 1992; Ehrnart et coll., 1989; McMichael et coll., 1988; Wasserman et coll., 1992, 1994). En effet, le développement psychomoteur de l'enfant est très lié aux stimulations par sa famille. Dans la plupart des études, l'association entre exposition au plomb et scores de développement psychomoteur diminue fortement après ajustement sur ce facteur; dans certains cas, elle reste néanmoins significative. Les résultats de certaines études sont en faveur de la causalité de l'association. Des travaux effectués dans des groupes sociaux homogènes ayant un environnement social plutôt favorisé montrent des liaisons significatives entre le plomb et divers déficits (Bellinger et coll., 1990; Hansen et coll., 1989; McMichael et coll., 1988). Dans ces populations, les facteurs socio-démographiques et les stimulations familiales étaient faiblement liés aux effets du plomb sur le système nerveux central.

117

Dans une étude faite au Mexique (Munoz et coll., 1993) avec des niveaux de plombémie élevés ($m = 194, \mu\text{g/l}$), on observait une relation inverse de celle notée habituellement, c'est-à-dire qu'un revenu élevé était lié à une plombémie élevée; après ajustement, on observait toujours une liaison inverse entre la plombémie et le QI. D'autre part, la méthode utilisée pour ajuster sur les facteurs de confusion dans les études, l'analyse de covariance, a été critiquée, car elle diminuerait la force de l'association entre le plomb et le développement, particulièrement quand le modèle contient trop de facteurs par rapport à la taille de l'échantillon, ou que les facteurs sont eux-mêmes des substituts de l'exposition des enfants à la poussière (Dyers, 1998). Par exemple, le HOME peut indirectement mesurer l'exposition au plomb puisqu'il inclut la qualité du lieu d'habitation, y compris sa propreté. L'ajustement

sur le HOME pourrait dans ce cas “ surajuster ” et donc contribuer à une sous-estimation des effets du plomb sur l'enfant.

Certains auteurs évoquent une interaction avec le milieu: les enfants de niveaux socio-économiques les plus bas pourraient être plus vulnérables aux effets du plomb que ceux issus d'un milieu plus favorisé (Hansen et coll., 1989; Harvey et coll., 1984). Les enfants vivant dans des milieux défavorisés sont en général plus exposés. C'est le cas dans les appartements vétustes contenant des peintures au plomb. La propreté du sol dans la maison et la fréquence du lavage des mains peuvent aussi jouer sur l'exposition au plomb (*Centers of Disease Control*, 1991).

Un autre argument a été avancé contre le caractère causal de la relation. L'hypothèse de la causalité “ reverse ” implique que les enfants ayant un QI plus bas auraient des comportements les conduisant à ingérer plus de plomb, expliquant l'association inverse entre plombémie et QI (de Silva, 1997). Mais cette possibilité ne peut probablement pas expliquer la liaison (McMichael, 1997) avec l'exposition prénatale ou néonatale. De plus, pour d'autres auteurs, inversement, l'enfant ayant un meilleur développement ingère plus de poussières vers 2 ans du fait d'une mobilité et d'une coordination plus grandes.

Pour juger du caractère causal d'une relation observée dans les études épidémiologiques, on peut rechercher les critères de causalité (Hill, 1977) mais l'épidémiologie ne pourra jamais faire la preuve absolue de la causalité. On peut dire qu'il existe une certaine cohérence de l'association car l'effet de faibles doses du plomb est retrouvé dans différents contextes d'étude. Les études longitudinales ne permettent pas vraiment de montrer que l'exposition au plomb précède la conséquence sur le développement de l'enfant d'âge scolaire, car elles ne montrent en général pas d'effets de la plombémie prénatale sur l'intelligence de l'enfant d'âge scolaire. Pour la plombémie postnatale, la force de la liaison diffère selon l'âge où le dosage a été fait, mais les plombémies chez un même enfant à différents âges sont liées au développement psychomoteur. Il existe un gradient biologique net pour des plombémies supérieures à 250,µg/l et on retrouve plutôt une liaison dose-effet pour l'exposition à de plus faibles doses de plomb.

118

Les études animales ont montré l'existence de déficits neuropsychologiques à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés chez les enfants dans les études épidémiologiques (Pococket coll., 1994). Chez le primate, des niveaux de plombémie de 100,µg/l ont des effets sur les fonctions cognitives (Rice, 1992). La persistance des déficits associés à une élévation de la plombémie dans la petite enfance a aussi été mise en évidence (Rice, 1992). Chez des primates ayant présenté une plombémie à 250,µg/l dans la petite enfance, puis des niveaux inférieurs à 150,µg/l, des déficits ont été retrouvés à l'âge de 10 ans.

D'autres arguments en faveur d'une relation entre plomb et déficit cognitif proviennent des études d'intervention: 154 enfants âgés de 13 à 87 mois ayant des plombémies allant de 250 à 550,µg/l ont été inclus dans une étude aux Etats Unis (Ruff et coll., 1993). Certains enfants ont été traités par chélateur du plomb et

administration de fer s'il y avait une anémie. L'amélioration des performances était liée à une baisse de la plombémie au bout de 6 mois (plus 1 point de QI pour une baisse de 30,µg/l). Une autre étude, portant sur peu de sujets, montrait également une amélioration des performances quand la plombémie des sujets passait de 156,µg/l à 85 µg/l (Rabinowitz, 1993). Ces résultats vont dans le sens d'un effet transitoire du plomb sur le système nerveux central.

Toutefois, on ne sait pas de manière certaine si les effets du plomb sur le système nerveux sont transitoires ou s'ils persistent. Pour les effets associés à la plombémie dans l'enfance, plusieurs études vont dans le sens d'une persistance (Baghurst et coll., 1992; Bellinger et coll., 1992; Bellinger, 1994; Dietrich et coll., 1993a; Fergusson et coll., 1993; Lyagbye et coll., 1990; Needelman et coll., 1990). Les effets prénataux seraient plutôt transitoires (cohorte de Boston), ce qui est interprété par certains comme résultant de la capacité de compensation du cerveau, qui pourrait être meilleure lorsque les enfants sont dans un milieu plus favorisés, dans lequel ils sont plus stimulés.

Le risque de conclure à tort à l'existence d'un effet (risque de première espèce) ne doit pas être privilégié, ni considéré comme équivalent par rapport au risque de négliger un effet présent dans la réalité (risque de 2ème espèce). Bien qu'il n'y ait pas d'unanimité sur l'existence du lien causal pour des doses d'exposition " faibles ", les organismes de santé publique de différents pays conseillent de diminuer les niveaux de plomb dans l'environnement. En termes de recommandation, une limite inférieure est difficile à fixer car les problèmes méthodologiques cités freinent l'estimation précise des effets pour les doses les plus faibles. Aux Etats-Unis, le *Center of Disease Control* a retenu la limite de 100,µg/l de plombémie pour instituer une surveillance chez l'enfant. Cela ne veut pas dire qu'un niveau de plombémie inférieur à 100,µg/l est dénué de risque. De plus, pour détecter des effets de plus en plus minimes, résultant de niveaux d'exposition au plomb très faibles, il faut étudier un très grand nombre de sujets, afin d'avoir une puissance suffisante et/ou un meilleur indicateur du développement.

En conclusion, les données obtenues à partir des nombreuses études montrent l'existence d'une association entre les niveaux de plombémie de la petite enfance et les performances de la petite enfance à l'âge scolaire. Les méta-analyses donnent une fourchette de 1 à 3 points de baisse du QI pour une augmentation de la plombémie de 100,µg/l. Cette diminution est faible si on considère la part de la variance qu'elle représente dans la performance de l'enfant. Mais si le nombre d'enfants exposés est élevé, les conséquences en santé publique peuvent être importantes. En effet, si on admet qu'une augmentation de la plombémie de 100,µg/l est associée à une baisse de QI de 2 points, une augmentation du niveau de plombémie de 200,µg/l entraînerait un doublement du nombre d'enfants ayant un QI inférieur à 70.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREWS KW, SAVITZ DA, HERZ-PICCIOTTO I. Prenatal lead exposure in relation to gestational age and birth weight: a review of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1994, **26**: 13-32
- ASCHENGRAU A, ZIERLER S. COHEN A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 1993, **48** :105-113
- BAGHURST PA, MCMICHAEL AJ, WIGG NR, VIMPANI GV, ROBERTSON EF et coll. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med* 1992, **327**: 1279-1284
- BAGHURST PA, MCMICHAEL AJ, TONG S. WIGG NR, VIMPANI GV, ROBERTSON EF. Exposure to environmental lead and visual-motor integration at age 7 years: the Port Pirie Cohort study. *Epidemiology* 1995, **6**: 104-109
- BANKS EC, FERRETTI LE, SHUCARD DW. Effects of low-level lead exposure on cognitive function in children: a review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. *Neurotoxicology* 1997, **18**: 237-281
- BELLINGER D, LEVINTON A, NEEDLEMAN H. WATERNAUX C, RABINOWITZ M. Low-level lead exposure and infant development in the first year. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986, **8**: 151-161
- BELLINGER D, LEVITON A, WATERNAUX C, NEEDLEMAN H. RABINOWITZ M. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 1987, **316**: 1037-1043
- BELLINGER D, LEVINTON A, WATERNAUX C, NEEDLEMAN H. RABINOWITZ M. Low-level lead exposure, social class, and infant development. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **10**: 497-503
- BEUINGER D, LEVITON A, SLOMAN J. Antecedents and correlates of improved cognitive performance in children exposed in utero to low levels of lead. *Environ Health Perspect* 1990, **89**: 5-11
- BELLINGER D, SLOMAN J. LEVITON A, RABINOWITZ M, NEEDLEMAN HL, WATERNAUX C. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics* 1991, **87**: 219-227
- BELLINGER D, STILES K. NEEDLEMAN H. Low level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long term follow-up study. *Pediatrics* 1992, **90**: 855-861
- BEUINGER D. Teratogen update: lead. *Teratol* 1994, **50**: 367-373
- BELLINGER D, DIETRICH KN. Low-level lead exposure and cognitive function in children. *Pediatr Ann* 1994, **23**: 600-605
- BELLINGER D, HU H. TITLEBAUM L, NEEDLEMAN H. Attentional correlates of dentin and bone lead levels in adolescents. *Arch Environ Health* 1994, **49**: 98-105
- BERGOMI M, BORELLA P. FANTUZZI G. VIVOLI G. STYRLONI N et coll. Relationship between lead exposure indicators and neuropsychological performance in children. *Dev Med Child Neurol* 1989, **31**: 181-190
- BHATTACHARYA A, SHUKLA R. DIETRICH KN, MILLER J. BAGCHEE A et coll. Functional implications of postural disequilibrium due to lead exposure. *Neurotoxicology* 1993, **14**: 179-190

BHATTACHARYA A, SHUKLA R, DIETRICH K, BORNSCHEIN R, BERGER O. Effect of early lead exposure on children's postural balance. *Dev Med Child Neurol* 1995, **37**: 861-878

BONITHON -KOPP C, HUEL G . MOREAU T, WEN DLING R. Prenatal exposure to lead and cadmium and psychomotor development of the child at 6 years. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986a, **8**: 307-310

BONITHON-KOPP C, HUEL G. MOREAU T. Plomb et développement psychomoteur de l'enfant: analyse critique des arguments d'origine épidémiologique. *Neuropsychiatrie de l'enfance* 1986b, **34**: 383-394

BOUND JP, HARVEY PW, FRANCIS BJ, AWWAD F, GATRELL AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case control study. *Arch Dis Child* 1997, **76**: 107-112

BRADLEY RH, CALDWELL BM. Home observation for measurement of the environment a revision of the preschool scale. *Am J Mental Deficiency* 1979, **227**: 701-704

CALDWELL BM, BRADLEY RH. Home Observation for Measurement of the Environment: administration manual. 1984 Little Rock, AR: University of Arkansas at Little Rock

CDC (Center for disease control). Preventing Lead Poisoning in Young Children. USDHHS/PHS/CDC/1991

COONEY GH, BELL A, MCBRIDE W, CARTER C. Low-level exposures to lead: the Sydney lead study. *Dev Med Child Neurol* 1989, **31**: 640-649

COONEY GH, BELL A, MCBRIDE W, CARTER C. Neurobehavioral consequences of prenatal low level exposure to lead. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **11**: 95-104

COX A, RUTTER M, YULE B, QUINTON D. Bias resulting from missing information: some epidemiological findings. *Br J Prev Soc Med* 1977, **31**: 131-136

DAMM D, GRANDJEAN P, LYNGBYE T, TRILLINGSGAARD A, HANSEN ON. Early lead exposure and neonatal jaundice: relation to neurobehavioral performance at 15 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1993, **15**: 173-181

DAVIS JM, OTTO DA, WEIL DE, GRANT LD. The comparative developmental neurotoxicity of lead in humans and animals. *Neurotoxicol Teratol* 1990, **12**: 215-229

DE LA BURDE B, CHOATE M. Does asymptomatic lead exposure in children have latent sequelae? *J Pediatr* 1972, **81**: 1088-1091

DE SILVA PE, CHRISTOPHERS AJ. Lead exposure and children's intelligence: do low levels of lead in blood cause mental deficit? *J Paediatr Child Health* 1997, **33**: 12-17

DELVES HT, SHERLOCK JC, QUINN M). Temporal stability of blood lead concentrations in adults exposed only to environmental lead. *Hum Toxicol* 1984, **3**: 279-288

DIETRICH KN, KRAFFT KM, BORNSCHEIN RL, HAMMOND PB, BERGER O et coll. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics* 1987, **80**: 721-730

DIETRICH KN, SUCCOP PA, BORNSCHEIN RL, KRAFFT KM, BERGER O et coll. Lead exposure and neurobehavioral development in later infancy. *Environ Health Perspect* 1990, **89**: 13-19

DIETRICH KN, SUCCOP PA, BERGER OG, HAMMOND PB, BORNSCHEIN RL. Lead exposure and the cognitive development of urban preschool children: the Cincinnati lead study cohort at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13**: 203-211

DIETRICH KN, SUCCOP PA, BERGER O, KEITH. Lead exposure and central auditory processing abilities and cognitive development of urban children: The Cincinnati Lead Study Cohort at age 5 years. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **14**: 51-56

DIETRICH KN, BERGER O, SUCCOP PA, HAMMOND PB, BORNSCHEIN RL. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure: intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 1993a, **15**: 37-44

DIETRICH KN, BERGER OG, SUCCOP PA. Lead exposure and the motor developmental status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective Study. *Pediatrics* 1993b, **91**: 301-307

DUDEK B, MERECZ D. Impairment of psychological functions in children environmentally exposed to lead. *Int J Occup Med Environ Health* 1997, **1**: 37-46

DYERS FL. Avoiding type II error in assessing lead toxicity plaintiffs. *Behav Sci Law* 1998, **16**: 131-145

ERNHART C, WOLF A, KENNARD M, ERHARD P, FILIPOVICH H, SOKOL R. Intrauterine exposure to low levels of lead: the status of the neonate *Arch Environ Health* 1986, **41**: 287-291

ERNHART C, MORROW-TLUCAK M, MARLER M, WOLF A. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: early preschool development. *Neurotoxicol Teratol* 1987, **9**: 259-270

ERNHART C, MORROW-TLUCAK M, WOLF A, SUPER D, DROTAR D. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: intelligence prior school entry. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **11**: 161-170

ERNHART C, GREEN T. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: language development. *Arch Environ Health* 1990, **45**: 342-354

ERNHART CB. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996, **275**: 1726

EVANS HL, DANIEL SA, MARMOR M. Reversal learning tasks may provide rapid determination of cognitive deficits in lead-exposed children. *Neurotoxicol Teratol* 1994, **16**: 471-477

FERGUSON DM, FERGUSON JE, HORWOOD LJ, KINZETT NG. A longitudinal study of dentine lead levels, intelligence, school performance and behaviour. Part II. Dentine lead and cognitive ability. *J Child Psych Psychia Allied Discip* 1988, **29**: 793-809

FERGUSON DM, HORWOOD LJ. The effects of lead levels on the growth of word recognition in middle childhood. *Int J Epidemiol* 1993, **22**: 891-897

FERGUSON DM, HORWOOD LJ, LINSKEY MT. Early dentine lead levels and subsequent cognitive and behavioural development. *J Child Psychol Psychiatr* 1993, **34**: 215-227

FERGUSON DM, HORWOOD LJ, LINSKEY MT. Early dentine levels and educational outcomes at 18 years. *J Child Psychol Psychiatr* 1997, **38**: 471-478

FULTON M, RAAB G, THOMSON G, LAXEN D, HUNTER R, HEPBURN W. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1987, **1**: 1221-1226

GILFILLAN SC. Lead poisoning and the fall of Rome. *J Occup Med* 1965, **7**: 53-60

GRAZIANO J, POPOVAC D, FACTOR LITVAK P, SHROUT P, KLINE) et coll. Determinants of elevated blood lead during pregnancy in a population surrounding a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Environ Health Perspect* 1990, **89**: 95-100

GREENE T, ERNHART CB, BOYD TA. Contributions of risk factors to elevated blood and dentine lead levels in pre-school children. *Sci Total Env* 1992, **115**: 239-260

GREENE T, ERNHART CB. Dentine lead and intelligence prior to school entry: a statistical sensitivity analysis. *J Clin Epidemiol* 1993, **46**: 323-339

HANSEN O, TRILLINGSGAARD A, BEESE I, LYNGBYE T, GRANDJEAN PA. Neuropsychological study of children with elevated dentine lead level. Assessment of the effect of lead in different socio-economic groups. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **11**: 205-213

HARVEY PG, HAMLIN MW, KUMAR R, DELVES HT. Blood lead, behaviour and intelligence test performance in preschool children. *Sci Total Environ* 1984, **40**: 45-60

HATZAKIS A, KOKKEVI A, KATSOUYANNI K, MARAVELIAS K, SALAMINI F et coll. Psychometric intelligence and attentional performance deficits in lead exposed children. In: Heavy Metals in the Environment. LINDBERG S, HUTCHISON T, Eds. International Conference, New Orleans 1987, pp 204-209 Edinburgh: CEP consultants

HILL AB. A short textbook of medical statistics. London: Hodder and Stoughton, 1977: 288-294

HOGSTEDT C, HANE M, AGRELL A, BODIN L. Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-defined long term exposure to lead. *Br J Ind Med* 1983, **49**:99-10

HOPPIN JA. Bone lead Levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996, **22**: 1727

HUEL G, TUBERT P, FRERY N, MOREAU T, DREYFUS J. Joint effect of gestational age and maternal lead exposure on psychomotor development of the child at six years. *Neurotoxicology* 1992, **13**: 249-254

HUEL G, EVERSON RB, MENDER I. Increased hair cadmium in newborns of women occupationally exposed to heavy metals. *Environ Res* 1984, **35**: 115-121

KOTOK D, KOTOK R, HERIOT T. Cognitive evaluation of children with elevated blood lead levels. *Am J Dis Child* 1977, **131**: 791-793

LAKER M. On determining trace element levels in man: the uses of blood and hair. *Lancet* 1982, **2**: 260-262

LANDRIGAN PJ, BAKER EL, WHITWORTH RH, FELDMAN RG. Neuroepidemiological evaluations of children with chronic increased lead absorption. In: Low level of lead exposure: the clinical implications of current research. NEEDLEMAN HL, Ed. 1980. New York: Raven Press

LANDSDOWN R, YULE W, URBANOWICZ M, MILLAR I. Blood lead, intelligence, attainment, and behavior in school children: overview of a pilot study. In: Lead versus health: sources and effects of low level lead exposure. RUTTER M, JONES R. Eds. 1988. Chichester: Wiley

LANDSDOWN R, YULE W, URBANOWICZ M, HUNTER J. The relationship between blood lead concentrations, intelligence, attainment and behaviour in a school population: the second London study. *Int Arch Occup Environ Health* 1986, **57**: 225-235

LEVITON A, BELLINGER D, ALLRED EN, RABINOWITZ M, NEEDLEMAN H, SCHOENBAUM S. Pre-and postnatal low-level lead exposure and childrens dysfunction in school. *Environ Res* 1993, **60**: 30-43

LYNGBYE T, HANSEN ON, GRANDJEAN P. Neurological deficits in children, medical risk factors and lead exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **10**: 531-537

LYNGBYE T, HANSEN O, TRILLINGSGAARD A, BEESE I, GRANDJEAN P. Learning disabilities in children: significance of low level lead exposure and confounding factors. *Acta Paediatr* 1990, **79**: 352-360

MCMICHAEL AJ, BAGHURST PA, WIGG NR, VIMPANI GV, ROBERTSON EF, ROBERTS R. Port Pirie Cohort Study: environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med* 1988, **319**: 468-475

MCMICHAEL AJ, BAGHURST PA, VIMPANI GV, ROBERTSON EF, WIGG NR, TONG SL. Socio-demographic factors modifying the effect of environmental lead on neuropsychological development in early childhood. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **14**: 321-327

MCMICHAEL AJ, BAGHURST PA, VIMPANI GV, WIGG NR, ROBERTSON EF, TONG S. Tooth lead levels and IQ in school-age children: the Port Pirie Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1994, **140**: 489-499

MCMICHAEL AJ. Lead exposure and child intelligence: interpreting or misinterpreting, the direction of causality. *J Pediatr Child Health* 1997, **33**: 7-8

MUNOZ H, ROMIEW I, PALAZUELOS E, MANCILLA-SANCHEZ T, MENESES-GONZALEZ F et coll. Blood lead level and neurobehavioral development among children living in Mexico City. *Arch Environ Health* 1993, **48**: 132-139

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Measuring Lead Exposure in Infants, children and other sensitive populations. Washington, DC: National Academy Press, 1993

NEEDLEMAN HL, GUNNOE C, LEVITON A, REED R, PERESIE H et coll. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979, **300**: 689-695

NEEDLEMAN H, RABINOWITZ M, LEVITON A, LINN S, SCOENBAUM S. The relation ship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *JAMA* 1984, **251**: 2956-2959

NEEDLEMAN HL, GEIGER SK, FRANK R. Lead and IQ scores: a reanalysis. *Science* 1985, **227**: 701-704

NEEDLEMAN HL, GATSONIS C. Low-level lead exposure and the IQ of children: a meta-analysis of modern studies. *JAMA* 1990, **263**: 673-679

NEEDLEMAN HL, SCHELL A, BELLINGER D, LEVITON A, ALLRED EN. The long-term effect of exposure to low doses of lead in childhood. An 14year follow-up report. *N Engl J Med* 1990, **322**: 83-88

NEEDLEMAN HL, BELLINGER D. The neurotoxicity of prenatal exposure to lead: kinetics, mechanisms, and expressions. In: Prenatal exposure to toxicants. JOHN HOPKINS UNIVERSITY PRESS (eds). Baltimore and London. 1994: 89-111

NEEDLEMAN HL, RIESS JA, TOBIN MJ, BIESECKER GE, GREENHOUSE JB. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996, **275**: 363-369

PERINO J, ERNHART C. The relation of subclinical lead level to cognitive and sensorimotor impairment in black preschoolers. *J Learn Disord* 1974, **7**: 26-30

POCOCK SJ, SMITH M, BAGHURST P. Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *Br Med J* 1994, **309**: 1189-1197

RABINOWITZ MB, LEVITON A, NEEDLEMAN HL. Variability of blood lead concentrations during infancy. *Arch Environ Health* 1984, **39**: 74-77

RABINOWITZ MB, WANG JD, SOONG WT. Dentine lead and child intelligence in Taiwan. *Arch Environ Health* 1991, **46**: 351-360

RABINOWITZ MB, WANG JD, SOONG WT. Children's classroom behavior and lead in Taiwan. *Bull Environ Contamin Toxicol* 1992, **48**: 282-288

RABINOWITZ M. Declining blood lead levels and cognitive change in children. *JAMA* 1993, **270**:827

RICE DC. Behavioral impairment produced by developmental lead exposure: evidence from primate research. In: Human Lead Exposure. NEEDLEMAN HL, Ed. CRC Press, Boca Raton

RUBIN RA, BARLOW B. Measure of infant development and socio-economic status as predictors of later intelligence and school achievement. *Dev Psychol* 1979, **15**: 225-227

RUFF HA, BIJUR PE, MARKOWITZ M, MA Y, ROSEN JF. Declining blood lead levels and cognitive changes in moderately lead-poisoned children. *J Am Med Assoc* 1993, **269**: 1641-1646

RUMMO J. ROUTH D, RUMMO N. BROWN J. Behavioural and neurological effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children. *Arch Environ Health* 1979, **34**: 120-124

RUTTER M, YULE W. QUINTON D. Bias resulting from missing information: some epidemiological findings. *Br J Prev Soc Med* 1977, **31**: 131-136

RUTTER M. Raised lead levels and impaired cognitive/behavioural functioning: a review of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 1980, **22**: 1-26

SCHWARTZ J. Beyond LOEL's, p values, and vote counting: methods for looking at the shapes and strengths of associations. *Neurotoxicology* 1993, **14**:237-246

SCHWARTZ J. Low-level lead exposure and children's IQ: a meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 1994, **65**:42-55

SCIARILLO WG, ALEXANDER G. FARELL KP. Lead exposure and child behavior. *Am J Public Health* 1992, **82**:1356-1360

SHAHEEN S. Neuromaturation and behavior development: the case of childhood lead poisoning. *Dev Psychol* 1984, **20**:542-550

SILVA P. HUGHES P. WILLIAMS S. FAED J. Blood lead, intelligence, reading attainment and behavior in eleven year old children in Dunedin, New Zealand. *J Child Psychol All Discl* 1988, **29**:43-52

SMITH M, DELVES H. LANDSDOWN R. CLAYTON B. GRAHAM P. The effects of lead exposure on urban children: the Institute of Child Health/Southampton study. *Develop Med Child Neurol Suppl* 1983, **47**:1-54

SMITH M. A recent work on low level lead exposure and its impact on behavior, intelligence, and learning: a review. *J Am Acad Child Psych* 1985, **24**:24-32

STILES K. BELLINGER D. Neuropsychological correlates of low level lead exposure in school-age children: a prospective study. *Neurotoxicol Teratol* 1993, **15**:27-35

STOLLERY BT, BANKS HA, BROADBENT DE, LEE WR. Cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med* 1989, **46**:698-707

STOLLERY BT, BROADBENT DE, BANKS HA, LEE WR. Short term prospective study of cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med* 1991, **48**:739-749

THACKER S. HOFFMAN D, STEINBERG K. ZACK M. Effect of low level body burdens of lead on the mental development of children: limitations of metaanalysis in a review of longitudinal data. *Arch Environ Health* 1992, **47**:336-346

- THOMSON G. RAAB G. HEPBURN W. HUNTER R. FULTON M, LAXEN D. Blood lead levels and children's behavior: results from the Edinburgh lead study. *J Child Psych Allied Discip* 1989,**30**:515-528
- TONG S. BAGHURST P. MCMICHAEL A, SAWYER M, MUDGE J. Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11-13 years: the Port Pirie Cohort study (published erratum appears in *Br Med J* 1996, **313**:198). *Br Med J* 1996,**312**: 1569-1575
- TONG S. BAGHURST PA, SAWYER MG, BURNS J. MCMICHAEL AJ. Declining blood lead levels and changes in cognitive functions during childhood. *JAMA* 1998, **280**: 1915-1919
- VIMPANI G. BAGHURST P. WIGG N. ROBERTSON E. MCMICHAEL A, ROBERTS R. The Port Pirie Cohort Study - Cumulative lead exposure and neurodevelopmental status at age two years: Do HOME scores and maternal IQ reduce apparent effects of lead on Bayley mental scores ? In: *Lead Exposure and Child Development: An International Assessment*, 332-344, 1989. SMITH M, GRANT L, SORS R. Eds. Lancaster, UK: MTP Press
- WANG T, XU SE, THANG GD, WANG WY. Study of lead absorption and its effect on children's development. *Biomed Environ Sci* 1989,**2**:325-330
- WASSERMAN G. GRAZIANO JH, FACTOR-LITVAK P. POPOVAC D, MORINA N et coll. Independent effects of lead exposure and iron deficiency anemia on developmental outcome at age 2 years. *J Pediatr* 1992, **121**: 695-703
- WASSERMAN GA, GRAZIANO JH, FACTOR LITVAK P. POPOVAC D, MORINA N et coll. Consequences of lead exposure and iron supplementation on childhood development at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 1994, **16**: 233-240
- WASSERMAN GA. Effects of early lead exposure: time to integrate and broaden our efforts. *Neurotoxicol Teratol* 1995, **17**: 243-244
- WASSERMAN G. JARAMILO B. SHROUT P. GRAZIANO J. Lead exposure and child behavior problems at age 3 years. Paper presented at the 1995 Society for research in child development, Indianapolis
- WHITE RF, DIAMOND R. PROCTOR S. MOREY C, HU H. Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood. *Br J Ind Med* 1993, **50** 613-622
- WIGG NR, VIMPANI GV, MCMICHAEL AJ, BAGHURST PA, ROBERTSON EF, ROBERTS RJ. Port Pirie Cohort study: childhood blood lead and neuropsychological development at age two years. *J Epidemiol Comm Health* 1988, **42**: 213-219
- WILSON JG. Current status of teratology: general principles and mechanisms derived from animal studies. In: *Handbook of teratology, general principles and etiology*. WILSON JG, FRASER FC, Eds. New York: Plenum Press. 1997
- WINNEKE G. HRDINA K. BROCKHAUS A. Neuropsychological studies in children with elevated tooth lead concentrations. Part 1. Pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 1982, **51**: 169-183
- WINNEKE G. KRAMER U. BROCKHAUS A, EWERS U. KUJANEK G et coll. Neuropsychological studies in children with elevated toothlead concentration: Part II. Extended study. *Int Arch Occup Environ Health* 1983, **51**: 231-252
- WINNEKE G. BEGINN U. EWERT T, HAVESTADT C, KRAMER U et coll. Comparing the effects of perinatal and later childhood lead exposure on neuropsychological outcome. *Environ Res* 1985, **38**: 155-167

WINNEKE G. BROCKHAUS A, EWERS U. KRAMER U. NEUF M. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children: implications for risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **12**: 553-559

WINNEKE G. ALTMANN L, KRAMER U. TURFELD M, BEHLER R et coll. Neurobehavioral and neurophysiological observations in six year old children with low lead levels in East and West Germany. *Neurotoxicology* 1994, **15**: 705-713

WINNEKE G. KRAMER U. Neurobehavioral aspects of lead neurotoxicity in children. *Cent EurJ Public Health* 1997, **5**: 65-69

WOLF AW, JIMENEZ E. LOZOFF B. No evidence of developmental effects of low level lead exposure in a developing country. *Dev Behav Pediat* 1994, **15**: 224-231

YULE W. LANSDOWN R. MILLAR LB, URBANOWICZ MA. The relationship between blood lead concentrations, intelligence and attainment in a school population: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 1981, **23**: 567-576

YULE W. RUTTER M. Effects of lead on children's behavior and cognitive performance: A critical review. In: Dietary environmental lead: human health effects. MAHAFFEY K. Ed. 1985. Amsterdam: Elsevier

Effets sur le système nerveux de l'adulte

Une exposition au plomb en milieu professionnel retentit sur les système nerveux central, périphérique et autonome, comme l'ont montré de nombreux travaux épidémiologiques (Cézard et Haguenoer, 1992, pour revue). Au niveau du système nerveux central, les manifestations cliniques (encéphalopathie, essentiellement) et infracliniques (troubles de l'humeur, pertes de mémoire, troubles du sommeil, dépression...) sont du même ordre que celles rapportées chez l'enfant intoxiqué.

A niveau élevé d'imprégnation, le plomb peut également provoquer une symptomatologie importante liée à des lésions du système nerveux périphérique.

Manifestations cliniques

Il s'agit essentiellement d'une paralysie des muscles extenseurs des extrémités, de troubles sensoriels, de tremblements de la main et des doigts et d'une diminution de la force de préhension (Browning, 1961). Ces paralysies partielles se produisent pour des plombémies supérieures à 1 200,µg/l (Gilioli et Grazia Cassito, 1978). La paralysie du nerf radial était une complication fréquente du saturnisme se manifestant par une faiblesse des muscles extenseurs du poignet, avec en particulier les deuxième, troisième et quatrième doigts en semi-flexion et la présence de troubles sensitifs discrets (Abbritti et coll., 1979; Seppalainen, 1984; Ehle, 1986). Dans certains cas, le fonctionnement conservé des muscles extenseurs de l'index et de l'auriculaire peuvent donner l'impression que la main “ fait des cornes ”. Des tremblements sont parfois observés (Abbritti et coll., 1979). L'atteinte des autres muscles est rare. Les paralysies peuvent néanmoins concerner les muscles brachiaux et spinaux. Des paralysies de type Aran-Duchenne ont été relatées, au niveau des éminences thénar et hypothénar, des muscles interosseux et du cubital antérieur. Les paralysies du péronier sont encore plus rares et concernent alors les muscles péroniers et les extenseurs des pieds. Des paralysies oculomotrices par atteinte de la troisième paire de nerfs crâniens ont été décrites (Gilioli et Grazia Cassito, 1978; Abbritti et coll., 1979).

L'apparition de paralysies partielles est habituellement lente et progressive, mais une installation rapide a été observée dans quelques cas en association avec d'autres signes de saturnisme (Ehle, 1986). La distribution de l'atteinte des mouvements musculaires n'est pas conforme à la distribution des nerfs périphériques ou à leur longueur (Ehle, 1986). Ces observations ont donné naissance à la théorie selon laquelle la sévérité des symptômes serait en relation avec les muscles subissant la plus grande fatigue au cours du travail effectué (Abbritti et coll., 1979).

Récemment, Kajiyama et coll. (1993) ont rapporté le cas d'un jeune homme de 25 ans, gaucher, exposé pendant deux ans au stéarate de plomb dans l'industrie du PVC. L'examen neurologique avait montré une atrophie au niveau des muscles de la main, spécialement au niveau des interosseux dorsaux gauches. L'étude de la conduction nerveuse avait révélé un bloc au niveau du coude avec un possible syndrome du tunnel cubital. La vitesse de conduction motrice des nerfs médian, ulnaire et radial était ralentie et l'électromyographie révélait des potentiels d'unités motrices polyphasiques et des fibrillations des muscles interosseux dorsaux gauches. L'intoxication pouvait être considérée comme sévère avec une plombémie à 1 000, µg/l et une anémie importante (hématocrite à 29,7 % et hémoglobine à 9,7 %). Après chélation par l'EDTA calcique, les vitesses de conduction et les potentiels d'action des muscles étaient normaux. Cet exemple illustre la réversibilité des effets du plomb sur le système nerveux périphérique. Après cessation de l'exposition, la récupération des fonctions est très lente, mais peut être accélérée par les chélateurs du plomb. Cependant, elle reste parfois incomplète lorsque l'atteinte neurologique a été sévère (Ehle, 1986). Les cas de paralysie sont devenus exceptionnels et ne se produisent qu'en l'absence d'une surveillance médicale des individus exposés au plomb.

Manifestations infra-cliniques

Si les signes cliniques sont très rarement observés en raison de la baisse des niveaux d'imprégnation en milieu professionnel, les manifestations infra-cliniques existent aussi bien chez des sujets exposés en population générale que chez des travailleurs professionnellement exposés dans l'industrie du plomb.

Effets sur le système nerveux périphérique

Le tableau 6.1 présente les résultats des principales études ayant mesuré les vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive dans des populations exposées au plomb.

Tableau 6.1 : Modification des vitesses de conduction nerveuse motrice et sensitive au niveau des nerfs périphériques chez des sujets exposés au plomb (d'après Cézard et Haguenoer, 1992).

Auteurs	Vitesses de conduction							Plombémie (µg/l)
	Maximales motrices au niveau des nerfs			Sensitives au niveau des nerfs			Fibres lentes des nerfs	
	Médian	Ulnaire	Péronier profond	Médian	Ulnaire	Sural	Ulnaire	
Seppalainen et Hernberg (1972)	↘	↘					↘	—
Seppalainen et coll. (1975)	↘	↘	0	0	0		↘	< 700
Buchtal et Behse (1979)	0		0	0		0		500 à 1 400
Ashby (1980)	↘	↘	↘		0			< 800
Baker et coll. (1984)		0	0			↘		< 900
Triebig et coll. (1984)	↘	↘		↘	↘			m = 540
Ehle (1986)	↘	0	0	↘		↘		< 800
He et coll. (1988)	↘	↘		↘	↘	↘		m = 400,3 (210 à 525)
Chia et coll. (1996)	0	↘			0			> 400
Kovala et coll. (1997)	↘	↘		0				—

↘ : diminution de la vitesse de conduction ; 0 : pas de modification de la vitesse de conduction ; m : plombémie moyenne de la population étudiée

Conduction motrice

Les altérations observées sont une diminution des vitesses maximales de conduction motrice prédominant au niveau des nerfs des membres supérieurs, surtout des nerfs médian et ulnaire (Seppalainen et HernDerg, 1972; Seppalainen et coll., 1975; Guariglia et coll., 1975; Araki et coll., 1980, 1993; Ashby, 1980; Triebig et coll., 1984; Ehle, 1986; Hazemann et coll., 1987; Murata et coll., 1993; Hirata et Kosoka, 1993; Lille et coll., 1994; Ishida et coll., 1996; Chia et coll., 1996; Kovala et coll., 1997). Ces fibres nerveuses seraient atteintes surtout dans leur partie distale. Au niveau des membres inférieurs, le nerf dont la vitesse de conduction motrice a été la plus étudiée est le nerf péronier. Les résultats obtenus varient d'une étude à l'autre, probablement du fait d'une atteinte plus tardive des membres supérieurs, qui n'est donc pas rapidement détectable (Seppalainen, 1984); les autres nerfs n'ont pas fait l'objet de travaux suffisants pour en tirer des conclusions.

Conduction sensitive

Des ralentissements de la conduction ont été mis en évidence dans quelques études seulement au niveau des fibres sensibles. Les nerfs concernés sont surtout le nerf médian et le nerf sural (Glickman et coll., 1984; Triehig et coll., 1984; Baker et coll., 1984; Ehle, 1986; Araki et coll., 1993), mais également le nerf radial (Hirata et Kosaka, 1993; Araki et coll., 1993).

Conduction au niveau des fibres lentes

Au début de la neuropathie, le ralentissement de la conduction nerveuse peut être limité à certains contingents de fibres, sans retentissement sur la vitesse de conduction globale. Selon Ashby (1980), le critère diagnostique le plus précoce de la neuropathie au plomb serait un ralentissement de la conduction au niveau des fibres lentes du nerf cubital et du nerf péronier. Murata et coll. (1993) ont montré que dans la distribution des vitesses de conduction, les vitesses V10 et V20 étaient significativement corrélées avec les indicateurs de l'exposition au plomb, le retard de conduction étant observé pour des plombémies de 400 600,µg/l. De même, Seppalainen et coll. (1972, 1975) ont mis en évidence que les fibres motrices plus lentes du nerf ulnaire étaient particulièrement sensibles au plomb. Mais des études histologiques seraient nécessaires pour vérifier les modifications responsables de ces altérations physiologiques.

Toutes les diminutions des vitesses de conduction au niveau des nerfs étudiés restent assez faibles, de l'ordre de 7 à 8 % en moyenne, quel que soit le type de fibres étudiées: motrices sensibles ou fibres lentes (Audesirk, 1985; Ehle, 1986; Triebig et coll., 1984; Muijser et coll., 1987). En particulier, He et coll. (1988) signalent que les vitesses de conduction, bien que diminuées, restent dans les limites normales chez des sujets dont la plombémie moyenne est de 400,µg/l de sang.

Electromyographie

C'est un examen complémentaire de la vitesse de conduction nerveuse. Il décèle plus particulièrement les altérations au niveau de l'axone, alors que la vitesse de conduction est plus sensible à la dégénérescence de la gaine de myéline. Les électromyogrammes effectués au niveau des muscles innervés par les nerfs périphériques soupçonnés d'être atteints par l'intoxication au plomb montrent la présence d'anomalies telles que des potentiels de fibrillation dans les muscles au repos, des pics géants occasionnels, des modifications du recrutement des fibres lors de la contraction volontaire des muscles (Seppalainen et coll., 1972, 1975; Guariglia et coll., 1975; Ehle, 1986). Il n'existe pas de corrélation entre l'aspect pathologique de ces électromyogrammes et la durée d'exposition au plomb ou les paramètres de la surveillance biologique sur la synthèse de l'hème (Guariglia et

coll., 1975). Néanmoins, ces anomalies sont plus fréquentes quand les données biologiques sont elles mêmes altérées.

Autres tests

Ogawa et coll. (1993) ont proposé une méthode moins contraignante que la mesure des vitesses de conduction: c'est une technique standardisée de la mesure du réflexe achilléen, qui se prête plus facilement à des investigations de masse. Il ne s'agit pas d'une quantification du mouvement mais de la mesure du temps de latence de la réponse qui serait mieux liée aux vitesses de conduction nerveuse. Ces auteurs distinguent les groupes d'exposition au plomb et suggèrent une relation entre une diminution des vitesses de conduction nerveuse de 3 à 13 % et des plombémies supérieures à 300 $\mu\text{g/l}$. La réalisation du test est schématisée sur la figure 6.1. Un autre test a été proposé pour évaluer les effets sur la jonction neuromusculaire. Il consiste à évaluer le déficit des extenseurs des doigts par la capacité de taper à la machine à écrire avec les deuxième et troisième doigts de la main droite. Matsumoto et coll. (1993) ont ainsi trouvé une relation entre la plombémie et la diminution de ces capacités à partir de 300 $\mu\text{g/l}$.

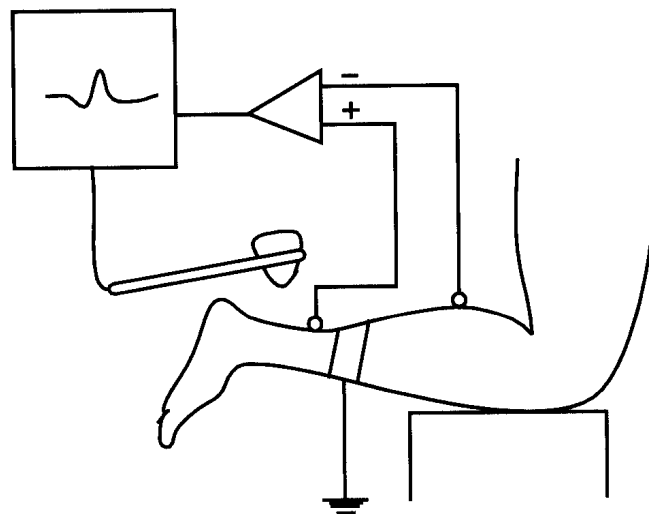


Figure 6.1 : Evaluation des vitesses de conduction nerveuse par la mesure du réflexe achilléen (d'après Ogawa et coll., 1993).

Interactions avec d'autres métaux

Pour Araki et coll. (1993), les indicateurs de l'absorption du zinc et du cuivre sont positivement corrélés avec les vitesses de conduction des nerfs radial et médian: ces deux métaux se comportent comme des antagonistes des effets neurologiques

infra-cliniques du plomb. Murata et coll. (1993) ont confirmé cette observation pour le zinc.

Relations doses effets

Plusieurs études ont exploré les relations entre l'apparition des effets sur le système nerveux périphérique et l'ampleur de l'exposition au plomb, et recherché l'existence éventuelle d'un seuil à partir duquel se manifesteraient ces effets.

Chez l'adulte

La plupart des études a concerné des ouvriers exposés dans les industries du plomb. Pratiquement tous les auteurs ont trouvé des corrélations entre les diminutions de vitesse de conduction nerveuse et les paramètres biologiques habituels de surveillance du saturnisme.

Ainsi, la vitesse de conduction est corrélée à la plombémie (Araki et coll., 1980, 1986, 1987; Gilioli et Grazia Cassito, 1978), mais aussi à la plombémie moyenne au cours de la vie professionnelle (TrieLig et coll., 1984), à la durée d'exposition au plomb (Ashby, 1980; Kovala et coll., 1997), à la concentration en plomb du tibia ou du calcaneum (Kovala et coll., 1997), à la plombémie provoquée et à l'ALAD sanguine et l'ALA urinaire (Gilioli et Grazia Cassito, 1978). De même, il existe une corrélation entre les vitesses de conduction sensitive et le taux de coproporphyrines et d'ALA urinaire (Murata et coll., 1987) et, au niveau des fibres lentes, entre la plombémie (Araki et coll., 1986) et l'ALA urinaire (Gilioli et Grazia Cassito, 1978). Pour Araki et coll. (1980), il y a une diminution de $4,0 \text{ m}^{-\text{sl}}$ de la vitesse de conduction nerveuse pour un incrément de $140 \text{ } \mu\text{g}$ de plomb par litre de sang, à partir du seuil de $400 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$.

Le seuil d'observation de ces diminutions est l'objet de résultats contradictoires. Seppäläinen et coll. (1983) ont noté des effets sur la vitesse de conduction du nerf ulnaire pour des plombémies aussi basses que $300 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$. Cependant, Triebig et coll. (1984) n'ont observé de différences statistiquement significatives pour les nerfs ulnaire et médian qu'au dessus de $700 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$. L'agence pour la protection de l'environnement aux Etats-Unis (US EPA, 1986) rapporte les résultats de différentes études ayant montré des effets pour des plombémies de $400 \text{ } \mu\text{g}/\text{l}$.

La plupart des études utilise la plombémie “ courante >> ” comme marqueur, ce qui n'est pas le plus approprié pour des effets qui s'installent progressivement dans le temps. Avec des groupes d'exposition cumulée inférieure à $400 \text{ } \mu\text{g}$ année/l, Chia et coll. (1996) n'ont pas observé de différence par rapport à des témoins dans les vitesses de conduction des nerfs ulnaire et médian. Les auteurs donnent cette valeur comme seuil de “ non réponse ”

Chez l'enfant

Schwartz et coll. (1988) ont réexaminé des études antérieures effectuées chez des enfants pour déterminer les seuils de plombémie à partir desquels on observait une neuropathie périphérique. Deux types d'analyse ont été utilisées. La première postulait un seuil uniforme pour tous les enfants, la seconde un seuil variable selon

l'enfant, suivant une distribution normale. Dans les deux postulats, des plombémies égales ou supérieures à 300 µg/l sont associées à des baisses de vitesse de conduction.

134

Le modèle logistique indique que, pour les enfants les plus sensibles, la limite peut se trouver entre 200 et 300 µg/l. Ces taux sont inférieurs à ceux que l'on croyait antérieurement nécessaires pour provoquer une démyélinisation.

Effets sur le système nerveux autonome

En dehors des observations associant le plomb à une symptomatologie impliquant le système nerveux autonome comme les douleurs abdominales, la constipation ou la diarrhée (Cullen et coll., 1983), il y a très peu d'études qui ont évalué la toxicité du plomb au niveau infra-clinique. Deux types d'évaluation ont été rapportées.

Mesure d'intervalle R-R de l'électrocardiogramme

Teruya et coll. (1991) ont montré que pour des plombémies supérieures à 300µg/l, il existait une diminution significative des intervalles R-R électrocardiographiques pendant la respiration profonde (CV^{R-R}). Araki et coll. (1990) avaient mis en évidence la relation entre la plombémie et la variation du CV^{R-R} chez un fondeur de plomb ayant des plombémies variant de 800 à 1200µg/l. La diminution de l'intervalle R-R a été confirmée par Murata et coll. (1993) chez des ouvriers exposés ayant des plombémies entre 120 et 460 µg/l. Ishida et coll. (1996) et Gennart et coll. (1992) n'ont pas observé cet effet pour des plombémies moyennes respectivement de 133,µg/l (21-695) et de 510µg/l (400 750). Ces données suggèrent que le plomb influence la fonction autonome surtout par dépression de l'activité parasympathique.

Mesure des flux sanguins

La mesure des flux sanguins au niveau des doigts par fluxmétrie Doppler, en position allongée et immédiatement après mise en position debout, serait un indicateur sensible de dysfonctionnement nerveux sympathique vasculaire. Une relation entre la plombémie et la différence des flux sanguins entre les deux positions (AFBF) a été observée (Ishida et coll., 1996). Cette valeur (diminue quand la plombémie augmente. Néanmoins cette association ne peut refléter un dysfonctionnement nerveux sympathique dû à l'exposition au plomb, puisque le AFBF n'est pas spécifique de la fonction nerveuse sympathique. Avec une méthode différente, Fukaya et coll. (1989) ont trouvé une diminution du flux sanguin statique digital chez des ouvriers ayant des plombémies supérieures à 350 µg/l. Le plomb aurait donc aussi un effet sur l'activité sympathique.

Effets sur les relations entre le système nerveux périphérique et le système nerveux central

L'évaluation des fonctions sensorimotrices et la mesure des potentiels évoqués permettent de montrer que les effets électrophysiologiques infra cliniques du plomb touchent également le système nerveux central.

135

Evaluation des fonctions sensori-motrices

La fonction sensori-motrice peut être évaluée à l'aide de deux mesures: le test du Grouved Pegboard et le test du temps de réaction.

Le test du *Grooved Pegboard* est une mesure de la fonction motrice fine. Elle évalue la dextérité manuelle, la vitesse et la précision de la coordination visuomotrice main-oeil. Il est réalisé en principe sur les deux mains, mais le plus souvent uniquement sur la main dominante. En utilisant ce test, Lindgren et coll. (1996) ont montré une relation inverse entre vitesse psychomotrice et dextérité, et plombémie intégrée dans le temps. Cette relation avec les doses cumulées de plomb est également retrouvée par Bleecker et coll. (1997). Avec le taux de plomb osseux, ces auteurs obtiennent une relation curviligne pour les personnes les plus âgées, avec un ralentissement des performances au dessus de 20 µg de plomb par gramme d'os minéral, ce qui suggère une plus grande sensibilité du système nerveux chez les personnes âgées. Ce test n'est pas perturbé chez des femmes âgées ayant des plombémies moyennes très basses (48 yg/l) (Muldoon et coll., 1996). D'autres études épidémiologiques sont nécessaires pour démontrer que le plomb provoque une accélération du vieillissement cérébral et une diminution des capacités cognitives chez les personnes âgées.

Le test du temps de réaction mesure la vitesse des réactions et la rapidité des mouvements de pieds et des mains. Il est effectué sur le côté dominant. Un ralentissement significatif des temps de réaction au niveau des extrémités supérieures et inférieures est observé pour des plombémies supérieures à 70,µg/l dans une population de femmes âgées habitant en zone rurale, mais pas dans une autre population de femmes âgées habitant en zone urbaine (Muldoon et coll., 1996).

Une augmentation de la durée du mouvement après stimuli visuels est liée à l'effet négatif du plomb sur la vitesse de conduction motrice. Ce ralentissement est corrélé avec la plombémie mais pas avec le taux d'ALA urinaire ni celui des protoporphyrines (Stollery et coll., 1996).

Mesure des potentiels évoqués

Les potentiels évoqués dont les générateurs sont localisés en divers sites du système nerveux permettent l'évaluation des temps de conduction neuronale. Cette méthode semble plus sensible aux perturbations précoces que les modifications morphologiques ou biologiques. Elle est plus souvent appliquée aux systèmes sensoriels que moteurs.

136

Otto et Murata (1993) ont fait la revue de l'utilisation des potentiels évoqués visuels pour surveiller les risques de l'exposition au plomb et ont abouti à des conclusions ambiguës. Silbergeld et Lamon (1980) ont relevé que la similarité de structure entre l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et l'acide delta aminolévulinique (SALA) (figure 6.2) pouvait suggérer que les taux élevés de δ ALA induits par l'exposition au plomb pouvait agir comme compétiteurs vis-à-vis des sites récepteurs GABA des neurones affectés. Or les neurones à récepteurs GABA sont impliqués sur toute la longueur des voies visuelles (Blin et coll., 1993). Plusieurs auteurs ont d'ailleurs observé que les temps de latence entre les pics N9 N13 des potentiels évoqués somato-sensoriels et le temps de latence N145 des potentiels évoqués visuels étaient significativement augmentés dans les intoxications par le plomb (Otto et coll., 1985; Jeyaratnam et coll., 1985; Murata et coll., 1993; Hirata et Kosaka, 1993). La même observation a été faite pour les latences des composants N75 et P100 de ces potentiels évoqués visuels (Solliway et coll., 1995a), du composant N 145 (Hirata et Kosaka, 1993), ce qui suggère que le plomb affecte aussi bien la voie somato-sensorielle du plexus brachial à la medulla oblongata que les voies visuelles de la rétine au cortex cérébral. Ces réponses évoquées visuelles sont négativement corrélées au taux de plomb dans les cheveux (Audesirk, 1985). Un retour à la normale des potentiels évoqués se produit lentement après arrêt de l'exposition, comme l'ont observé Araki et coll. (1987) chez des salariés dont la plombémie initiale était en moyenne de 420, μ g/l.

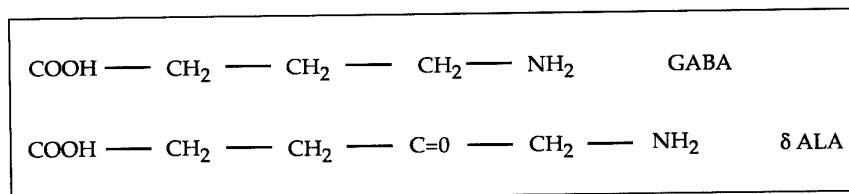


Figure 6.2 : Analogie de structure entre l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et l'acide δ -amino-lévinique (ALA).

137

Les potentiels évoqués auditifs ont été étudiés chez des ouvriers exposés au plomb. Otto et coll. (1985) ont montré l'existence d'une relation linéaire entre temps de latence de ces potentiels et plombémie. De même, les latences entre les pics I-III des potentiels évoqués auditifs sont significativement retardées chez des enfants exposés en comparaison avec des témoins (Holdstein et coll., 1986). Une observation similaire a été faite chez des adultes exposés pour lesquels une relation dose effet existe entre les latences entre les pics I-IV et la plombémie (Murata et coll., 1993). Il y aurait donc une influence probable du plomb sur les voies auditives conduisant du nerf cochléaire au cerveau.

De nombreuses études chez l'enfant, l'adulte ou sur des animaux de laboratoires ont par ailleurs montré qu'il existait une relation entre l'exposition au plomb et la perte de l'audition (Forst et coll., 1997; Schwartz et Otto, 1991; Gozdzik et Moszynski, 1969).

D'autres études ont rapporté une augmentation des latences des potentiels évoqués somato-sensoriels des nerfs médian et tibial, mais aussi des potentiels évoqués moteurs, sans relation avec les anomalies électromyographiques (Lille et coll., 1994).

Enfin les vitesses des transmissions nerveuses sont également ralenties au niveau cérébral, notamment au niveau du composant P300 qui reflète la fonction cognitive (Murata et coll., 1993). Pour certains auteurs, les effets sur le système nerveux central seraient secondaires aux effets sur le système nerveux périphérique et notamment au ralentissement de la conduction nerveuse.

Intérêt des épreuves fonctionnelles concernant le fonctionnement du système nerveux

Les différentes études menées sur les vitesses de conduction nerveuse, les potentiels évoqués somato-sensoriels, visuels ou auditifs, et l'électromyographie sont intéressantes pour apporter la preuve d'effets infracliniques au niveau

périphérique ou central, en relation avec des mécanismes de démyélinisation ou d'interaction avec des sites récepteurs de molécules transmettrices de l'influx nerveux.

Néanmoins, même si ces méthodes d'investigation ont montré des relations doses effets avec les taux de plomb dans les milieux biologiques ou d'ALA urinaire, elles ne dépistent l'intoxication saturnisme que pour un seuil de plombémie de 300,µg/l chez l'adulte et entre 200 et 300,µg/l chez l'enfant. Ces effets sont trop tardifs par rapport aux effets sur le développement du système nerveux central qui surviennent à partir de 100,µg/l, ce qui rend ces tests peu intéressants pour les dépistages précoces.

De plus, ces tests doivent être pratiqués dans des conditions rigoureuses par des personnels très qualifiés. En effet, les résultats des test sont influencés par l'âge, la taille, la compression des vêtements ou chaussures, la température extérieure, la température cutanée...

138

D'autre part, il faut comparer les résultats à ceux de témoins choisis dans les mêmes catégories socio-professionnelles surtout pour l'évaluation des potentiels évoqués.

Ces tests peuvent être utilisés pour objectiver une neuropathie, mais le dépistage du saturnisme reste basé sur le dosage de la plombémie.

En conclusion, le système nerveux périphérique est moins sensible au plomb que le système nerveux central. Des signes cliniques interviennent pour des plombémies supérieures à 1 200,µg/l. Des paralysies sont alors observées au niveau du nerf radial, les extensions des paralysies étant plus rares. Toutefois, de telles manifestations sont aujourd'hui exceptionnelles du fait de la surveillance médicale des sujets exposés professionnellement. Au niveau infra-clinique, une diminution de la vitesse de conduction nerveuse se produit pour des valeurs de plombémie généralement supérieures ou égales à 300,µg/l. Les nerfs moteurs sont plus rapidement atteints que les nerfs sensitifs, d'abord dans les membres supérieurs, puis dans les membres inférieurs. Les diminutions de vitesse de conduction nerveuse sont faiblement corrélées avec la plombémie ou les paramètres de la synthèse de l'hémoglobine (ALAD, ALA urinaire, PPZ), la corrélation étant meilleure avec les plombémies cumulées ou avec le plomb osseux.

BIBLIOGRAPHIE

ABBRIITI G. SIRACUSA A, CICONIC C, MUZI G. Recenti acquisizioni sulla neuropatia da piombo. *Riv Infort Mal Prof* 1979: 381-394

ARAKI S. HONMA T, YANAGIHARA S. USHIO K. Recovery of slowed nerve conduction velocity in lead exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1980, 46: 151-157

ARAKI S. MURATA K. AONO H. Central and peripheral nervous system dysfunction in workers exposed to lead, zinc and copper. A follow-up study of visual and somatosensory evoked potentials. *Int Arch Occup Environ Health* 1987, 59: 177-187

ARAKI S. MURATA K. UCHIDA E. SATA E. Follow up study of central peripheral and autonomic nervous function in lead smelter. In: Proceedings of 63rd Annual Meeting of Japan Association of Industrial Health. Japan Association of Industrial Health kumamoto, 1990, 288 pages

ARAKI S. MURATA K. UCHIDA E. AONO H. OZAWA H. Radial and median nerve conduction velocities in workers exposed to lead, copper, and zinc: a follow-up study for 2 years. *Environ Res* 1993, 61: 308-316

ASHBY JA. A neurological and biochemical study of early lead poisoning. *Br J Ind Med* 1980, 37: 133-140

AUDESIRK G. Effects of lead exposure on the physiology of neurons. *Prog Neurobiol* 1985, 24: 199-231

BAKER EL, FELDMAN RG, WHITE RA, HARLEY JP, NILES CA et coll. Occupational lead neurotoxicity: a behavioural and electrophysiological evaluation. Study design and year one results. *Br J Ind Med* 1984, 41: 352-361

BLEECKER ML, LINDGREN KN, FORD DP. Differential contribution of current and cumulative indices of lead dose to neuropsychological performance by age. *Neurology* 1997, 48: 639-645

BLIN O, MESTRE D, PAUT O, VERCHER JL, AUDEBERT C. GABA-ergic control of visual perception in healthy volunteers: effects of midazolam, a benzodiazepine, on spatiotemporal contrast sensitivity. *Br J Clin Pharmacol* 1993, 36: 117-124

BUCHTHAL F, BEHSE E Electrophysiology and nerve biopsy in men exposed to lead. *Br J Ind Med* 1979, 36:135-147

BROWNING E. Symptoms of inorganic lead poisoning. In: Toxicity of Industrial Metals. Butterworths ed, London, 1961: 155-158

CEZARD C, HAGUENOER JM. Toxicologie du plomb chez l'homme. Technique et Documentation ed, Paris, 1992: 138-139

CHIA SE, CHIA HP, ONG CN, JEYARATNAM J. Cumulative blood lead levels and nerve conduction parameters. *Occup Med* 1996, 46: 59-64

CHIA SE, CHIA KS, CHIA HP, ONG CN, JEYARATNAM J. Three-year follow-up of serial nerve conduction among lead exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1996, 22: 374-380

CULLEN MR, ROBINS JM, ESKENAZI B. Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. *Medicine* 1983, 62: 221-247

EHLE AL. Lead neuropathy and electrophysiological studies in low level lead exposure: a critical review. *Neurotoxicology* 1986, 7: 203-216

FORST LS, FREELS S, PERSKY V. Occupational lead exposure and hearing loss. *J Occup Environ Med* 1997, 39: 658-660

FUKAYA Y, OHNO Y, MATSUMOTO T, YOSHITOMI S, KUBO N et coll. Peripheral blood flow volume and serum lipid peroxides in lead-exposed workers. *Sangyo Igaku - Japan J Ind Health* 1989, 31:158-159

GILIOLI R, CASSITTO MG. Lead and the nervous system: clinical and subclinical aspects, with special reference to the problem of neurological monitoring of occupationally exposed subjects *Med Lav* 1978, 69: 34-44

GIRARD D, PROST GH, TOLOT E. Tracés électromyographiques et vitesses de conduction nerveuse chez 21 saturnins. *Arch Mal Prof* 1974, 35: 682

GLICKMAN L, VALCIUKAS JA, LILIS R, WEISMAN I. Occupational lead exposure. Effects on saccadic eye movements. *Int Arch Occup Environ Health* 1984, 54: 115-125

GORELL JM, JOHNSON CC, RYBICKI BA, PETERSON EL, KORTSHA GX et coll. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1997, 48: 650-658

GOZDZIK-ZOLNIERKIEWICZ T, MOSZYNSKI B. Eight nerve in experimental lead poisoning. *Acta Oto-Laryngol* 1969, 6: 85-89

GUARIGLIA A, SAVAZZI G, MINARI M, FALZOI M, FRANCHINI I. Significance of the electromyographic picture in lead poisoning. *Med Lav* 1975, 66: 127-136

HAZEMANN P, JEFTIC M, LILLE F. Somatosensory evoked potentials in alcoholics and patients occupationally exposed to solvents and lead. *Electromyography Clin Neurophysiol* 1987, 27: 183-187

HE F, ZHANG S, LI G, HUANG J, WU Y. An electroneurographic assessment of subclinical lead neuropathy. *Int Arch Occup Environ Health* 1988, 61: 141-146

HIRATA M, KOSAKA H. Effects of lead exposure on neurophysiological parameters. *Environ Res* 1993, 63: 60-69

HOLDSTEIN Y, PRATT H, GOLDSHER M, ROSEN G, SHENHAV R et coll. Auditory brain stem evoked potentials in asymptomatic lead-exposed subjects. *J Laryngol Otol* 1986, 100: 1031-1036

ISHIDA M, ISHIZAKI M, YAMADA Y. Decreases in postural change in finger blood flow in ceramic painters chronically exposed to low level lead. *Am J Ind Med* 1996, 29: 547-553

JEYARATNAM J, DEVATHASAN G, ONG CN, PHOON WO, WONG PK. Neurophysiological studies on workers exposed to lead. *Br J Ind Med* 1985, 42: 173-177

KAJIYAMA K, DOI R, SAWADA J, HASHIMOTO K, HAZAMA T et coll. Significance of subclinical entrapment of nerves in lead neuropathy. *Environ Res* 1993, 60: 248-253

KOVALA T, MATIKAINEN E, MANNELIN T, ERKKILA J, RIIHIMAKI V et coll. Effects of low-level exposure to lead on neurophysiological functions among lead battery workers. *Occup Environ Med* 1997, 54: 487-493

LANDRIGAN PJ, WHITHWORTH RH, BALOH RW, STAEHLING NW, BARTHEL WF, ROSEN BLUM BF. Neuropsychological dysfunction in children with chronic low-level lead absorption. *Lancet* 1975, 1: 708-712

LILLE F, MARGULES S, FOURNIER E, DALLY S, GARNIER R. Effect of occupational lead exposure on motor and somatosensory evoked potentials. *Neurotoxicology* 1994, 15: 679-683

LINDGREN KN, MASTEN VL, FORD DP, BLEECKER ML. Relation of cumulative exposure to inorganic lead and neuropsychological test performance. *Occup Environ Med* 1996, 53: 472-477

MATSUMOTO T, FUKAYA Y, YOSHITOMI S, ARAFUKA M, KUBO N, OHNO Y. Relations between lead exposure and peripheral neuromuscular functions of lead-exposed workers-results of tapping test. *Environ Res* 1993, 61: 299-307

MUUSER H, HOOGENDIJK EM, HOOISMA), TWISK DA. Lead exposure during demolition of a steel structure coated with lead-based paints. II. Reversible changes in the conduction velocity of the motor nerves in transiently exposed workers. *ScandJ Work Environ Health* 1987, 13: 56-61

MULDOON SB, CAULEY JA, KULLER LH, MORROW L, NEEDLEMAN HL et coll. Effects of blood lead levels on cognitive function of older women. *Neuroepidemiology* 1996, 15: 62-72

MURATA K, ARAKI S, AONO H. Effects of lead, zinc and copper absorption on peripheral nerve conduction in metal workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1987, 59: 11-214

MURATA K, ARAKI S, YOKOYAMA K, UCHIDA E, FUJIMURA Y. Assessment of central, peripheral, and autonomic nervous system functions in lead workers: neuroelectro physiological studies. *Environ Res* 1993, 61: 323-336

OGAWA Y, HIRATA M, OKAYAMA A, ICHIKAWA YE, GOTO S. Latency of the Achilles tendon reflex for detection of reduced functions of the peripheral nervous system in workers exposed to lead. *BrJ Ind Med* 1993, 50: 229-233

OTTO D, ROBINSON G, BAUMANN S, SCHROEDER S, MUSHAK P et coll. 5-year follow up study of children with low-to-moderate lead absorption: electrophysiological evaluation. *Environ Res* 1985, 38: 168-186

OTTO D, MURATA K. Summary of workshop III. Evoked potentials. *Environ Res* 1993, 60: 79-81

PAULEV PE, GRY C, DOSSING M. Motor nerve conduction velocity in asymptomatic lead workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1979, 43: 37-43

PHILBERT M, VALCKE JC, BESTEL B, POISSON M, RANCUREL G et coll. Paralysies saturnines d'évolution généralisée chez un chalumiste. *Arch Mal Prof* 1974, 35: 739-748

SCHROEDER SR, HAWK B. OTTO DA, MUSHAK P. HICKS RE. Separating the effects of lead and social factors on IQ. *Environ Res* 1985, 38: 144-154

SCHWARTZ J. LANDRIGAN PJ, FELDMAN RG, SILBERGELD EK, BAKER EL, VON LINDERN IH. Threshold effect in lead-induced peripheral neuropathy. *J Pediatr* 1988, 112: 12-17

SCHWARTZ J. OTTO D. Lead and minor hearing impairment. *Ach Environ Health* 1991, 46: 300-305

SEPPALAINEN AM, HERNBERG S. VESANTO R. KOCK B. Early neurotoxic effects of occupational lead exposure: a prospective study. *Neurotoxicology* 1983, 4: 181-192

SEPPALAINEN AM, HERNBERG S. Sensitive technique for detecting subclinical lead neuropathy. *BrJ Ind Med* 1972, 29: 443-449

SEPPALAINEN AM, TOLA S. HERNBERG S. KOCK B. Subclinical neuropathy at "saie" levels of lead exposure. *Ach Environ Health* 1975, 30: 180-183

SEPPALAINEN AM. Electrophysiological evaluation of central and peripheral neural effects of lead exposure. *Neurotoxicology* 1984, 5: 43-52

SILBERGELD EK, LAMON JM. Role of altered heme synthesis in lead neurotoxicity. *J Occup Med* 1980, 22: 680-684

SOLLIWAY BM, SCHAFFER A, PRATT H. MITTELMAN N. YANNAI S. Visual evoked potentials N75 and P100 latencies correlate with urinary delta-aminolevulinic acid, suggesting gamma-aminobutyric acid involvement in their generation. *J Neurol Sci* 1995a, 134: 89-94

SOLLIWAY BM, SCHAFFER A, EREZ A, MITTELMAN N. PRATT H. YANNAI S. The effect of lead exposure on target detection and memory scanning differs. *J Neurol Sci* 1995b, 134: 171-177

STOLLERY BT. Reaction time changes in workers exposed to lead. *Neurotoxicol Teratol* 1996, 18: 477-483

TERUYA K. SAKURAI H. OMAE K. HIGASHI T, MUTO T, KANEKO Y. Effect of lead on cardiac parasympathetic function. *Int Arch Occup Environ Health* 1991, 62: 549-553

142

TRIEBIG G. WELTLE D, VALENTIN H. Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. V. Determination of the motor and sensory

nerve conduc tion velocity in persons occupationally exposed to lead. *Int Arch Occup Environ Health* 1984, 53 :189-203

WINNECKE G. KRAMER U. BROCKHAUS A, EWERS U. KUJANEK G et coll. Neuropsychological studies in children with elevated tooth lead concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 1983, 51: 231-252

7

Effets sur l'appareil reproducteur

L'interférence du plomb à forte dose avec la reproduction a été rapportée il y a plus d'un siècle, principalement chez la femme exposée en milieu professionnel. Une forte exposition au plomb est associée à un risque d'infertilité, de naissance d'enfants mort-nés, d'avortements spontanés ou de malformations. Le plomb à forte dose peut également affecter l'appareil reproducteur du mâle. Cependant, les effets semblent faibles pour des doses modérées, même si peu d'études ont été effectuées. En revanche, de nombreuses études ont été réalisées chez l'animal (singe et rongeur) pour expliciter les effets du plomb sur l'appareil reproducteur du mâle. La connaissance des mécanismes d'action demeure incomplète. L'altération par le plomb de la spermatogenèse, qui se déroule dans les tubes séminifères, peut résulter d'une toxicité directe au niveau du testicule, mais elle peut aussi être médiée par une perturbation du système neuroendocrinien.

Chez l'homme et l'animal, l'effet du plomb a été évalué sur la spermatogenèse par la numération, la motilité, la forme des spermatozoïdes et leur pouvoir fécondant *in vitro*, sur la fonction leydigienne (stéroïdogénèse) par la mesure des concentrations de testostérone et sur le système neuroendocrinien (axe hypothalamo-hypophysaire) par la mesure des concentrations d'hormone lutéinisante (LH, *luteinizing hormone*) et d'hormone folliculo stimulante (FSH, *follicle stimulating hormone*)

Les effets du plomb sur l'ovulation, la fécondation et la gestation ont été surtout examinés chez l'animal à travers les études de fertilité. Chez la femme, les études épidémiologiques ont principalement porté sur le déroulement de la grossesse (mise en évidence d'avortement spontané), le développement et les malformations fœtales.

Effet du plomb sur la production et la qualité des spermatozoïdes

Les études concernant les effets du plomb sur la production de spermatozoïdes chez l'homme sont peu nombreuses et présentent souvent une méthodologie critiquable. Elles sont consacrées à des hommes exposés au plomb en milieu

professionnel et portent le plus souvent sur de petits effectifs, en raison de la réticence de ces hommes à donner leur sperme. Cette analyse ne prend en compte que les études comportant un groupe témoin.

Données chez l'homme

Les études concernant les effets du plomb sur la production de spermatozoïdes sont rassemblées dans le tableau 7.I.

Tableau 7.1: Effets du plomb sur l'appareil reproducteur chez l'homme.

Auteurs	Population Exposition Pays N	Plombémie (µg/l) Durée d'exposition	Conséquences
Lancranjan et coll. (1975)	Batteries Roumanie 100	410 à 745 8,5 ans	Tératospermie dose dépendante Oligospermie et asthénospermie
Braunstein et coll. (1978)	Fonderie USA 10	> 800 8 ans	2 oligospermies < 10 ⁶ sperm/ml Testostérone ↘ LH stimulée ↘ pour les plus fortes plombémies
Assennato et coll. (1987)	Batteries Italie 18	610	Nombre spermatozoïdes ↘ de 38 % Testostérone, LH, FSH inchangées
Rodamilans et coll. (1988b)	Fonderie Espagne 18	660 à 760 < 1 an ; > 5 ans	Testostérone ↘ à partir de 5 ans LH ↗ pour tous
Mc Gregor et coll. (1990)	Industrie du Pb UK 90	460 (170 à 770) 11,5 ans (1 à 45 ans)	Testostérone inchangée, LH ↘, FSH ↗ pour plombémie > 470
Gennart et coll. (1992a)	Batteries Belgique 98	400 à 750 > 1 an	LH, FSH inchangées
Alexander et coll. (1996)	Fonderie, Raffinerie Canada 119	224 à 580 # 10 ans	Pour plombémie > 400 vs 150 Nombre spermatozoïdes ↘ de 50 % ↗ risque oligospermie Testostérone, LH, FSH inchangées
Aribag et Sukcharoen (1996)	Batteries Thaïlande 27	270-450 1 an	Production de sperme inchangée Testostérone, LH, FSH, prolactine nor- males
Weyandt et coll. (1996)	Artilleurs USA 30	41	Testostérone LH, FSH inchangées Test de pénétration des ovocytes <i>in vitro</i> normal
Kuo et coll. (1997)	Batteries Taiwan 5	436	Pas de modification du sperme

LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculo-stimulante.

L'étude de Braunstein et coll. (1978) est consacrée à 10 hommes âgés de 38 ans en moyenne, travaillant dans une fonderie aux Etats-Unis, et dont les plombémies ont pour certains dépassé 800µg/l. Six d'entre eux, désignés " intoxiqués ", présentent des signes de saturnisme et ont subi une ou plusieurs chélations par l'EDTA (*ethylene diamine tetraacetic acid*) calcique. Ils ont une plombémie de $387 \pm 30\mu\text{g/l}$ au moment de l'examen. Quatre hommes " exposés " ne présentent pas de signe de saturnisme et leur plombémie est de $290 \pm 50\mu\text{g/l}$ au moment de l'examen. Le groupe témoin est constitué de 9 hommes âgés en moyenne de 29 ans travaillant dans la même usine mais non exposés, leur plombémie est de $161 \pm 17\mu\text{g/l}$. La production de spermatozoïdes pour les deux groupes " intoxiqués " et " exposés " a varié de normale à sévère oligospermie (inférieure à 10^6 spermatozoïdes par ml) pour un sujet de chaque groupe, mais aucune différence dans le volume de l'éjaculat, la motilité et le pourcentage de formes anormales des spermatozoïdes n'a été observée comparativement au groupe témoin. Les biopsies testiculaires réalisées chez les deux patients les plus atteints ont montré un épaississement de la membrane basale des tubes séminifères et une diminution de la spermatogenèse, ce qui explique l'oligospermie observée.

Lancraujan et coll. (1975) ont étudié en Roumanie 100 hommes exposés au plomb dans une usine de batteries pendant 8,5 ans en moyenne et un groupe de 50 témoins travaillant dans la même usine depuis 6 ans en moyenne, en environnement légèrement pollué pour 23 d'entre eux. L'âge moyen était de 38,5 ans. Les sujets exposés ont été classés en sous groupes selon leur plombémie moyenne: 745µg/l (n = 23), 528µg/l (n = 42), 410µg/l (n = 35). La plombémie du groupe témoin était de 230 µg/l. Dans le groupe ayant la plus forte plombémie, la principale anomalie observée est l'accroissement du pourcentage des formes anormales (tératospermie) chez 86 % des sujets ($p < 0,001$); une oligospermie et une asthénospermie (diminution de la motilité des spermatozoïdes) sont observées pour 50 % des sujets, ce qui est significativement différent du pourcentage observé chez les témoins ($p < 0,001$). Seule la tératospermie apparaît liée à l'augmentation de la plombémie; elle n'apparaît que chez 58 % des hommes pour une plombémie de 528µg/l ($p < 0,01$) et n'est plus significative pour une plombémie de 410µg/l. En revanche, les pourcentages d'oligospermie et d'asthénospermie restent significativement élevés par rapport aux témoins ($p < 0,01$) dans les trois groupes. Selon les auteurs, en considérant les critères internationaux pour l'estimation de l'hypofertilité, 75 % des sujets du groupe de plombémie 745µg/l sont hypofertiles.

Assennato et coll. (1987) comparent la production spermatique de 18 ouvriers d'une usine de batteries en Italie, âgés de 41 ans, présentant une moyenne de plombémies de 610 200µg/l à celle de 18 ouvriers d'une cimenterie âgés de 40 ans et non exposés au plomb (plombémie $180 \pm 5\mu\text{g/l}$). Les facteurs de confusion, consommation de tabac, vin et café étaient identiques dans les deux groupes mais la durée de l'exposition n'est pas précisée.

L'examen des fréquences cumulées des comptages spermatiques des deux populations a montré une valeur médiane de $45,2 \times 10^6$ spermatozoïdes par ml pour les ouvriers exposés au plomb significativement diminuée ($p < 0,025$) comparativement à la valeur de 73×10^6 pour les témoins. De plus la prévalence d'oligospermie (nombre de spermatozoïdes $< 20 \times 10^6$ /ml) dans le groupe exposé est de 16,7 % contre 5,5 % dans le groupe témoin.

Plus récemment, une étude transversale a été réalisée dans une fonderie et une raffinerie de plomb au Canada (Alexander et coll., 1996). Sur 929 ouvriers qui ont répondu à un questionnaire, 152 ont accepté de donner un échantillon de sang et 119 de donner leur sperme. Les plombémies pour les donneurs de sperme se sont étalées jusqu'à $580 \mu\text{g/l}$. Les participants ont été classés en quatre groupes en fonction de leur plombémie courante: $< 150 \mu\text{g/l}$ ($n = 32$); $150-240 \mu\text{g/l}$ ($n = 46$); $250-390 \mu\text{g/l}$ ($n = 29$) et $> 400 \mu\text{g/l}$ ($n = 12$). L'âge moyen était semblable dans les différents groupes. La valeur moyenne de la concentration des spermatozoïdes exprimée en million de cellules pour chacun des groupes a été respectivement de 79,1; 56,5; 62,5 et 44,4 et celle du nombre total de spermatozoïdes par éjaculat de 186; 153; 137 et 89,1 ($p < 0,04$). Les travailleurs qui ont une plombémie de $400 \mu\text{g/l}$ ou plus ont un risque accru (odds ratio (OR) 8,2; IC à 95 %: 1,2-57,9) d'avoir une concentration spermatique inférieure à la norme fixée par l'OMS ($20 \cdot 10^6$ cellules/ml), et un nombre total de spermatozoïdes également inférieur (OR 2,6; IC 95 % 0,4-15,7) à la normale ($40 \cdot 10^6$ cellules). La prise en compte des facteurs de confusion: consommation d'alcool, de tabac, présence d'autres métaux dans le sang; période d'abstinence avant la collecte du sperme, utilisation de saunas, infection de l'appareil reproducteur n'a pas modifié les résultats. Lorsque les travailleurs ayant une plombémie $< 400 \mu\text{g/l}$ sont classés en fonction de leur plombémie moyenne sur les dix dernières années de travail, la même tendance dans la diminution de production des spermatozoïdes est observée en fonction de l'accroissement de la plombémie, ce qui montre que la durée de l'exposition indépendamment de la plombémie courante est à prendre en compte dans l'effet du plomb sur la production spermatique. Par ailleurs aucune modification de la morphologie ou de la motilité des spermatozoïdes n'a été observée. Ces auteurs concluent à un effet du plomb sur la spermatogenèse même pour des plombémies inférieures à celle de $600 \mu\text{g/l}$ impliquant le retrait du poste de travail.

Pour des plombémies ne dépassant pas $450 \mu\text{g/l}$, aucune diminution de la production, de la motilité ou de la morphologie des spermatozoïdes n'a été observée dans deux études portant sur des ouvriers de fabrique de batteries.

Cependant les effectifs réduits, la durée d'exposition non mentionnée ou courte (1 an) limitent le poids de ces études. L'une d'elle réalisée à Taiwan concerne 5 ouvriers de plombémie moyenne $436 \mu\text{g/l}$ et 8 témoins non exposés (Kuo et coll., 1997). L'autre, réalisée en Thaïlande, concerne 27 ouvriers de plombémies comprises entre 270 et $450 \mu\text{g/l}$ (Aribag et Sukcharoen, 1996). Dans cette dernière étude les ouvriers sont leur propre témoin; ils ont

été soumis à des prélèvements sanguins et de sperme à leur entrée dans l'entreprise et ont été suivis pendant leur première année de travail. Le fait qu'aucune modification spermatique ne soit décelable a permis à ces auteurs d'affirmer que les effets du plomb sur la spermatogenèse, s'ils existent pour les plombémies impliquées, ne sont pas immédiats.

Le dosage du plomb dans le sperme a montré des concentrations voisines ou inférieures à celles observées dans le sang total (Assennato et coll., 1987; Aribag et Sukcharoen, 1996; Kuo et coll., 1997). Ainsi en Allemagne, dans le sperme de 172 hommes infertiles, non exposés professionnellement au plomb on a trouvé du plomb en quantité plus grande que dans celui de 18 hommes fertiles (11,2 *versus* 5,6µg/l); la concentration mesurée à nouveau deux ans plus tard chez 18 de ces hommes infertiles après l'introduction de l'essence sans plomb avait diminué de 17,31 à 6,94µg/l. Cependant aucune corrélation entre les paramètres du sperme: numération, motilité, morphologie et la concentration en plomb n'a pu être observée (Jockenhovel et coll., 1990).

En résumé, ces études suggèrent qu'une exposition chronique au plomb de plusieurs années, 6 à 10 ans, entraînant une plombémie supérieure à 400µg/l provoque une réduction de la production des spermatozoïdes qui accroît, chez les sujets exposés, le risque de devenir hypofertile. La motilité des spermatozoïdes ne semble pas affectée et l'augmentation des formes anormales pour les fortes plombémies n'est pas trouvée dans toutes les études. Pour les plombémies inférieures à 400µg/l l'effet du plomb sur la production spermatique paraît faible ou inexistant et non immédiat.

Expérimentation animale

Les études expérimentales destinées à clarifier les effets du plomb chez l'homme sur la fonction de reproduction ont été réalisées principalement chez la souris, le rat, et plus récemment chez le singe. Le plomb a été administré de manière chronique sous forme de sel (chlorure ou acétate) le plus souvent par ingestion dans l'eau de boisson ou en gélule mais aussi par voie intrapéritonéale. Les études sont rassemblées dans les tableaux 7.II et 7.III.

Les expériences réalisées chez le singe ont eu pour but d'étudier l'effet d'une intoxication chronique entraînant une plombémie modérée voisine de 400µg/l sur la fonction de reproduction. Dans l'étude de Singh et coll. (1993) le plomb a affecté l'ultrastructure du testicule, après une intoxication de la naissance à l'âge de 9 ans ou de l'âge de 300 jours à 9 ans (plombémie de 190 à 260µg/l) ou de la naissance à l'âge de 400 jours. Un épaissement de la membrane basale des tubes séminifères et de l'épithélium séminifère, similaire pour les trois groupes, a été observé ainsi qu'un nombre accru de gouttelettes lipidiques et de lysosomes dans les cellules de Sertoli pouvant refléter une phagocytose accrue de cellules en dégénérescence. Dans l'étude de Foster et coll. (1996a), aucune modification des paramètres classiquement étudiés pour

149

Tableau 7.11: Effets du plomb sur l'appareil reproducteur du singe de la souris et du rat mâle adulte.

Tableau 7.II : Effets du plomb sur l'appareil reproducteur du singe de la souris et du rat mâle adulte.

Auteurs	Animal	Plombémie (µg/l) Durée d'exposition	Conséquences
Foster et coll. (1993)	Singe	190-260 9 ans	Grande variabilité des réponses hormonales, modeste modification de la fonction leydigienne et sertolienne, altération du fonctionnement de l'hypophyse : ↘ LH stimulée
Singh et coll. (1993)	Singe	190-260 9 ans	Modifications dans l'ultrastructure du testicule
Foster et coll. (1996a)	Singe	100 et 560 15 à 20 ans	Production spermatique normale, altération de la chromatine dose dépendante ; testostérone inchangée
Johansson et Wide (1986)	Souris	320 3 mois	Production spermatique normale, testostérone normale, nombre de femelles gravides ↘
Johansson et coll. (1987)	Souris	420 4 mois	Pouvoir fécondant des spermatozoïdes <i>in vitro</i> ↘
Johansson et Pellicciari (1988)	Souris	420 4 mois	Stabilité de la chromatine accrue
Rodamilans et coll. (1988a)	Souris	600 6 mois	Altération de la biosynthèse de la testostérone dans le testicule
Johansson (1989)	Souris	420 4 mois	Aptitude des spermatozoïdes à pénétrer la zone pellucide ↘
Pinon-Lataillade et coll. (1995)	Souris	1 320 <i>in utero</i> + 60 jours	Production spermatique et hormonale inchangées, fertilité normale
Sokol et coll. (1985)	Rat (52 jours)	300 et 600 30 jours	↘ de la production de spermatozoïdes dans le testicule et de la testostérone en corrélation avec la plombémie
Nathan et coll. (1992)	Rat	400 à 1 200 10 semaines	Pas de modification hormonale ou histologique, pour plombémie 1 200, poids des vésicules séminales ↘
Pinon-Lataillade et coll. (1993)	Rat	580 70 jours	Production spermatique, hormonale et fertilité inchangées
Marechlewicz et coll. (1993)	Rat	1 200 9 mois	↘ spermatozoïdes épидидymaires, effet possible du Pb sur les spermatozoïdes dans l'épididyme
Thoreux-Manlay et coll. (1995a)	Rat	17 000 35 jours	Production spermatique inchangée Testostérone ↘ (- 80 %), LH ↘ (-32 %), LH stimulée ↘ (-37 %). FSH inchangée. Fertilité inchangée. Poids prostate et vésicules séminales ↘
Thoreux-Manlay et coll. (1995c)	Rat	17 000 35 jours	Effet direct du plomb sur la stéroïdogénèse
Wenda-Rozewicka et coll. (1996)	Rat	1 200 9 mois	Ultrastructure du testicule inchangée
Piasecka et coll. (1996)	Rat	1 200 9 mois	Modification ultrastructurale des spermatozoïdes épидидymaires
Ronis et coll. (1996)	Rat	313 2 semaines	Testostérone ↘, LH sérique, hypophysaire ↘
Piasecka et coll. (1997)	Rat	1 200 9 mois	↘ activité enzymes mitochondriales des spermatozoïdes
Hsu et coll. (1997)	Rat	320-480 6 ou 9 semaines	Espèces réactives de l'oxygène ↗ dans les spermatozoïdes épидидymaires en corrélation négative avec l'aptitude des spermatozoïdes à pénétrer les ovocytes <i>in vitro</i>

Auteurs	Animal	Plombémie (µg/l) Durée d'exposition	Conséquences
Wiebe et coll. (1982)	Rat	63 du 9 ^{ème} jour <i>in utero</i> à 21 jours <i>post partum</i>	Synthèse des stéroïdes ↘
Boscolo et coll. (1988)	Rat prépubère	167 18 mois	Spermatogenèse normale
Mc Givern et coll. (1991)	Rat	640 à la naissance 3 ^{ème} semaine de gesta- tion	Production ↘ de spermatozoïdes (-20 %), pul- satilité de LH et FSH modifiée chez quelques animaux
Coffigny et coll. (1994)	Rat	832 à la naissance <i>in utero</i>	Production spermatique et hormonale normale Fertilité normale
Thoreux-Manlay et coll. (1995b)	Rat	1 360 <i>in utero</i> 2 420 lactation	Production spermatique ↘ de 20 %, production hormonale et fertilité normales
Ronis et coll. (1996)	Rat	2 500 à 3 000 du 5 ^{ème} jour de gestation à 85 jours	Testostérone ↘ (-65 %), LH hypophysaire ↗ LH sérique inchangée
	Rat	570 de 24 à 74 jours	Testostérone ↘ (-35 %), LH sérique ↘ (-30 %), LH hypophysaire ↗

LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculo-stimulante

caractériser les spermatozoïdes (numération, motilité, morphologie) n'a été trouvée dans deux groupes de singes traités chroniquement de la naissance à l'âge de 15 à 20 ans, ayant des plombémies respectives de 100Ti 30µg/l et 560 490µg/l. En revanche, une altération de la structure de la chromatine des spermatozoïdes a été observée dans les deux groupes, cette altération mesurée par cytométrie en flux augmentait avec la plombémie.

Chez la souris mâle, intoxiquée à l'âge adulte par ingestion d'une eau de boisson contenant 1 g/l de chlorure de plomb pendant 3 mois, ayant une plombémie moyenne de 320µg/l, aucun effet n'a été détecté sur le nombre ou la motilité des spermatozoïdes épидидymaires (Johansson et Wide, 1986; Johansson, 1989). De même, l'intoxication de mâles, depuis le premier jour de vie intra-utérine via la mère, jusqu'à l'âge de 60 jours par ingestion d'eau contaminée par 5 g/l d'acétate de plomb, conduisant à une plombémie moyenne de 1 320µg/l, n'a pas entraîné de diminution significative de la production de spermatozoïdes ni

d'augmentation du pourcentage de formes anormales (Pinon-Lataillade et coll., 1995). En revanche, une augmentation des formes anormales existe pour des ingestions de plomb plus importantes (10 g/l d'eau) pendant 8 semaines affectant la santé des animaux (Eyden et coll., 1978). Les expériences réalisées chez la souris ont permis d'observer une concentration du plomb dans les différents organes de l'appareil reproducteur

151

en particulier au niveau de l'épididyme (67 11µg/g) où se réalise la maturation spermatique, de l'hypothalamus (56 7µg/g) qui régule les sécrétions de LH et FSH et au niveau de la prostate; les concentrations en plomb du testicule (11 4µg/g) et des vésicules séminales ont été plus faibles, ce qui suggère que le testicule ne serait pas la cible principale du plomb (Johansson et Wide, 1986).

Chez le rat adulte Sprague-Dawley, des intoxications de 1 à 2 mois, par ingestion d'acétate de plomb dans l'eau de boisson conduisant à des plombémies de 350 à 1 200µg/l, n'ont pas modifié l'histologie testiculaire en microscopie photonique, ni le nombre, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes épидидymaires (Nathan et coll., 1992; Pinon-Lataillade et coll., 1993). Même pour une plombémie moyenne de 17 000µg/l résultant d'injection ip de 8 mg/kg sur une période de 5 semaines, le nombre des spermatozoïdes n'a pas été modifié; seul un retard dans la libération de quelques uns d'entre eux est observé dans l'épithélium séminifère, ce qui pourrait refléter une atteinte par le plomb de la fonction sertolienne (Thoreux-Manlay et coll., 1995a). Une seule expérience réalisée chez le rat Wistar jeune adulte de 52 jours intoxiqué pendant 30 jours par ingestion d'acétate conduisant à des plombémies moyennes de 300 et 600 µg/l a rapporté une diminution du nombre des spermatozoïdes dans le testicule corrélée négativement ($r = -0,807$ $p < 0,001$) avec l'accroissement de la plombémie de 100 à 700µg/l (Sokol et coll., 1985). Ce résultat pourrait refléter une plus grande sensibilité au plomb de la spermatogenèse des rats de cet âge comparativement aux rats adultes. Le plomb pourrait également agir au niveau épидидymaire où se produit une réduction du volume du liquide épидидymaire par absorption d'eau et mouvement d'ions, ce qui conduit à une augmentation de la concentration en spermatozoïdes. En effet, dans certaines études une réduction de l'ordre de 10 % (Sokol et coll., 1994) ou une augmentation du même ordre (Kempinas et coll., 1988) du nombre des spermatozoïdes épидидymaires a été notée sans qu'il y ait modification de la morphologie des spermatozoïdes ou de la spermatogenèse selon une observation classique en microscopie photonique. Comme chez la souris, l'accroissement du pourcentage de spermatozoïdes anormaux n'a été observé chez le rat Wistar que pour une forte intoxication (ingestion de 300 mg/kg d'acétate pendant 9 semaines) affectant la santé des animaux (Barratt et coll., 1989).

Dans une étude récente réalisée chez le rat Wistar adulte intoxiqué pendant 9 mois et ayant une plombémie voisine de 1 200µg/l, l'examen histologique du testicule n'a pas montré d'anomalies tant en microscopie photonique qu'électronique; les éléments de la barrière hémato-testiculaire étaient bien conservés et le plomb n'a été identifié par micro-analyse aux rayons X que dans les macrophages (Wenda-Rozewicka et coll., 1996). Cependant, chez ces animaux, l'examen de coupes sériées au niveau de la tête et de la queue de

l'épididyme a montré une diminution du nombre des spermatozoïdes dans la 52 lumière du canal épидидymaire, l'épithélium épидидymaire n'apparaissant pas

152

modifié. Le plomb pourrait affecter les spermatozoïdes au niveau de l'épididyme (Marchlewicz et coll., 1993). Les spermatozoïdes de la queue de l'épididyme ont présenté des modifications ultrastructurales dans la pièce intermédiaire et la pièce principale, en particulier au niveau des mitochondries, des fibres denses et de l'axonème (Piasecka et coll., 1996). En revanche pour une plombémie plus faible de 350µg/l obtenue chez des rats intoxiqués de 14 à 60 jours, aucune modification ultrastructurale n'a été observée dans les spermatozoïdes (Sokol et coll., 1994). Concernant le mécanisme, l'activité d'enzymes mitochondriales (isocitrate, malate et succinate déshydrogénases) était réduite ce qui pourrait entraîner une déficience du métabolisme énergétique et conduire à une perturbation des fonctions du spermatozoïde requérant de l'énergie, comme la motilité ou la réaction acrosomale qui précède la fécondation de l'ovocyte (Piasecka et coll., 1997). D'autre part, une étude a montré que le plomb activait la production d'espèces réactives de l'oxygène dans les spermatozoïdes épидидymaires de rats intoxiqués pendant 6 ou 9 semaines ayant une plombémie moyenne de 320 ou 480µg/l; cette production était négativement corrélée à l'aptitude des spermatozoïdes à pénétrer les ovocytes ($p < 0,001$). Chez l'homme, ces espèces réactives de l'oxygène sont associées à une altération du pouvoir fécondant des spermatozoïdes (Hsu et coll., 1997). Une augmentation de la concentration en plomb dans les différents organes de l'appareil génital est également observée chez le rat, mais comme chez la souris elle est plus faible dans le testicule que dans l'épididyme, ou dans les glandes annexes: prostate et vésicules séminales (Thoreux-Manlay et coll., 1995a).

L'effet de l'âge au moment de l'intoxication a également été étudié. Concernant la production spermatique à l'âge adulte des animaux intoxiqués avant le sevrage, les modifications sont restées modestes. Chez le rat intoxiqué à partir du sevrage pendant 18 mois et dont la plombémie atteignait 167µg/l, l'étude histologique du testicule en microscopie photonique et électronique n'a pas révélé d'anomalies excepté une augmentation de la taille des lysosomes des cellules de Sertoli (Boscolo et coll., 1988). La concentration du plomb dans les testicules de ces animaux a été négligeable comparativement à celle trouvée dans le cerveau, les reins ou le sang. L'intoxication au plomb après le sevrage a réduit la croissance des animaux ainsi que le poids des testicules, des épидидymes et des glandes annexes (Ronis et coll., 1996).

Le plomb est présent dans le lait maternel de la femelle intoxiquée et est donc susceptible de contaminer les nouveau-nés pendant l'allaitement. De même, il traverse la barrière placentaire pouvant ainsi contaminer le fœtus pendant la vie intra-utérine. A l'âge adulte, l'histologie des testicules des rats intoxiqués pendant la vie intra-utérine (plombémie 1360µg/l) ou la lactation (plombémie 2420µg/l) ne montrent pas d'anomalies. Seul le nombre des spermatozoïdes épидидymaires est réduit, non significativement, d'environ 20 % (Thoreux-Manlay et coll., 1995b) ou inchangé (Coffigny et coll., 1994). Une intoxication pendant la dernière semaine de gestation a conduit à la

même réduction (McGivern et coll., 1991) qui pourrait résulter de modifications irréversibles par le plomb au cours de l'établissement de la spermatogenèse.

Dans la nature, les poissons et les oiseaux peuvent également être intoxiqués par le plomb. Les poissons ont leur reproduction affectée en raison de l'abaissement du pH des eaux, dû en particulier aux pluies acides, pouvant favoriser la solubilité du plomb. Dans les conditions naturelles, les vairons (*Pimephales promelas*) se reproduisent pendant une brève période à la fin du printemps, début de l'été, et les alevins grandissent pendant l'été. Un court retard dans cette reproduction pourrait nuire à la survie de la population. L'intoxication en aquarium de ces vairons pendant 4 semaines dans une eau contenant 500µg/l de plomb a montré que les effets apparaissaient en quelques jours. Chez ces vairons mâles, le plomb a diminué les caractères sexuels secondaires, s'est accumulé dans les testicules où la concentration moyenne était de 84µg/g. Il a réduit le développement des testicules, en particulier le nombre de spermatocytes a été diminué. Le plomb a modifié également le comportement des mâles au cours de la période de reproduction, de façon variable avec l'âge d'exposition, les mâles ayant les caractères sexuels secondaires les plus développés étant les moins affectés (Weber, 1993).

Les oiseaux peuvent être contaminés par le plomb dans leur alimentation, l'eau, l'air et aussi par les plombs de chasse dispersés dans la nature ou introduits dans leur corps sans entraîner la mort immédiate. L'importance pour les écosystèmes est le maintien d'une population stable, or le plomb peut altérer la reproduction des oiseaux. Chez des oiseaux contaminés en laboratoire, il a été observé une réduction du poids des testicules et de la production des spermatozoïdes chez les mâles (Burger, 1995).

En résumé, les résultats de toutes ces études ont montré que chez l'animal adulte la production des spermatozoïdes était peu altérée même pour des plombémies de l'ordre de 1200µg/l. En revanche des modifications de la qualité des spermatozoïdes non détectables par examen des paramètres classiques (motilité et morphologie) ont été observées pour une plombémie moyenne de 100µg/l chez le singe, 320µg/l chez la souris, 320 et 1200µg/l chez le rat, ce qui pourrait affecter leur aptitude à féconder les ovocytes. Enfin il semblerait que le plomb réduise la spermatogenèse chez les poissons et les oiseaux mais les résultats trop peu nombreux demandent à être confirmés.

Effet du plomb sur les sécrétions d'hormones sexuelles chez le mâle

Les effets d'une exposition au plomb sur les sécrétions d'hormones sexuelles, testostérone, LH, FSH, prolactine, ont été variables. Généralement les concentrations de testostérone ou de LH sont inchangées ou diminuées, celles de FSH et prolactine restant inchangées (tableaux 7.I, 7.II et 7.III).

Données chez l'homme

Dans l'étude de Braunstein et coll. (1978), les patients ayant eu une plombémie de 880µg/l ont une concentration de testostérone basale significativement diminuée comparativement au groupe témoin ($p < 0,001$), de même que ceux ayant eu une plombémie de 800µg/l ($p < 0,05$). Les concentrations de LH, FSH et prolactine étaient inchangées mais après stimulation de l'hypophyse par le GnRH (*gonadotrophine releasing hormone*), seul le groupe possédant la plus forte plombémie a eu une sécrétion de LH inférieure à celle des témoins ($p < 0,05$), la sécrétion de FSH étant normalement augmentée. Ceci reflète donc un défaut de la régulation de LH au niveau hypophysaire ou hypothalamique.

Dans une étude réalisée dans une fonderie de plomb en Espagne (Rodamilans et coll., 1988b), 18 ouvriers ont été classés selon leur durée d'exposition: < 1an, plombémie moyenne 660µg/l ($n = 5$); de 1 à 5 ans, 730µg/l ($n = 8$) et > 5ans, 760µg/l ($n = 10$). Le groupe témoin non exposé avait une plombémie moyenne de 143µg/l. Comparativement aux témoins, les ouvriers exposés depuis plus de 5 ans ont présenté une diminution significative de la concentration sérique de testostérone ($p < 0,01$) et de l'index de testostérone libre: ITL = concentration sérique de la protéine de liaison à la dihydrotestostérone/concentration sérique de testostérone ($p < 0,001$), alors que pour une exposition de 1 à 5 ans seul l'ITL était réduit ($p < 0,05$) ce qui suggère une corrélation entre la réduction de la stéroïdogénèse et la durée de l'exposition. La concentration de LH a été augmentée pour la plus courte exposition ($p < 0,001$) et est restée au même niveau par la suite.

Pour des plombémies plus faibles ne dépassant pas 600µg/l la concentration de testostérone a été inchangée (Assennato et coll., 1987; Mc Gregor et Masson, 1990, Alexander et coll., 1996; Aribag et Sukcharoen 1996). Les concentrations plasmatiques ou sériques de LH ou FSH restent le plus souvent inchangées (Alexander et coll., 1996; Assennato et coll., 1987; Aribag et Sukcharoen, 1996; Gennart et coll., 1992a; Weyandt et coll., 1996). Cependant dans une étude réalisée en Grande Bretagne (Mc Gregor et Masson, 1990) sur 90 ouvriers exposés ayant des plombémies de 170 à 770µg/l (moyenne 460µg/l) la LH a été diminuée et la FSH augmentée pour une plombémie supérieure à 470µg/l. La prolactine quand elle a été dosée dans ces études n'était pas modifiée (Assennato et coll., 1987) ou légèrement augmentée transitoirement (Aribag et Sukcharoen, 1996). Ces résultats témoignent d'un effet complexe du plomb sur le système endocrinien probablement par l'intervention de son action au niveau hypothalamo hypophysaire.

En résumé, il apparaît que chez l'homme la concentration de testostérone est diminuée pour des intoxications prolongées provoquant des plombémies élevées > 600µg/l. Cette diminution est probablement associée à une perturbation du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Pour des plombémies < 400

µg/l le système endocrinien semble peu ou pas affecté, seule une augmentation transitoire de LH a été observée.

155

Expérimentation animale

Les expériences réalisées par Foster et coll. (1993), chez le singe intoxiqué chroniquement par le plomb jusqu'à l'âge de 9ans (plombémie 190 à 260µg/l) ont montré une grande variabilité dans les réponses individuelles concernant les sécrétions d'hormones sexuelles mais des modifications, qui restent faibles cependant, sont apparues au niveau hypophysaire et testiculaire. Les concentrations basales de LH, FSH et testostérone n'ont pas été affectées par le traitement mais on a pu observer une réduction par rapport aux témoins des rapports des concentrations sériques de testostérone/LH et inhibine/FSH ($p < 0,05$) reflétant des modifications des fonctions leydigienne et sertolienne, notamment chez les animaux intoxiqués à partir de l'adolescence ou durant la vie entière. Le fonctionnement de l'hypophyse paraît également affecté notamment chez les animaux exposés durant la vie entière, en raison de la diminution de la sécrétion de LH après une stimulation par le GnRH ($p < 0,05$) comparativement aux animaux témoins. Les sécrétions de FSH et de testostérone n'ont pas été affectées après cette stimulation. Après une intoxication de 15 à 20 ans aucune modification de la concentration de testostérone sérique n'a été trouvée (Foster et coll., 1996a).

Les expériences réalisées pendant 3 mois chez la souris adulte (plombémie 320µg/l) ou pendant la vie entière (plombémie 1320µg/l) ont montré que les concentrations plasmatiques des hormones gonadotropes LH et FSH n'étaient pas modifiées (Pinon-Lataillade et coll., 1995) de même que les concentrations plasmatiques de testostérone (Jobansson et Wide, 1986; Pinon-Lataillade et coll., 1995). Cependant, dans une étude où la plombémie des animaux était voisine de 600,ug/l, une diminution de la concentration de testostérone et d'androstènedione testiculaire a été observée après respectivement 30 et 150 jours d'intoxication suggérant une atteinte par le plomb de certaines enzymes de la stéroïdogénèse (Rodamilans et coll., 1988a).

Chez le rat intoxiqué après la puberté, les concentrations plasmatiques ou sériques de testostérone ont été soit inchangées par rapport aux témoins pour des plombémies de 350 à 1200µg/l (Nathan et coll., 1992; Pinon-Lataillade et coll., 1993) soit diminuées de 35 à 70 % pour des plombémies de 600 à 17 000µg/l (Sokol et coll., 1985; Thoreux Manlay et coll., 1995a et c; Ronis et coll., 1996). Les concentrations de FSH sont le plus souvent restées inchangées alors que celles de LH ont été soit inchangées pour des plombémies de 600 à 1 200µg/l (Sokol et coll., 1985; Nathan et coll., 1992; Pinon-Lataillade et coll., 1993) soit significativement réduites pour des plombémies de 300 et 17 000µg/l (Thoreux-Manlay et coll., 1995a et c; Ronis et coll., 1996). Le fait qu'une réduction de 35 à 70 % de la concentration de testostérone n'entraîne pas une augmentation de la concentration de LH laisse supposer que le rétrocontrôle négatif de la testostérone au niveau hypothalamo hypophysaire est perturbé par le plomb. Afin de vérifier cette hypothèse Klein et coll. (1994) ont déterminé les quantités d'ARN messager de GnRH et de LH, respectivement dans l'hypothalamus et l'hypophyse de

rats intoxiqués par le plomb de plombémie moyenne de 420, 550 et 1000µg/l. La quantité de ces ARN augmente jusqu'à atteindre un facteur 2 à 3 pour la plombémie de 550µg/l puis se stabilise ensuite pour LH ou continue d'augmenter pour GnRH. La concentration de LH hypophysaire est également augmentée dans les mêmes proportions, ce qui a conduit ces auteurs à émettre l'hypothèse de l'interférence du plomb avec le relargage des hormones hypophysaires. Ces modifications pourraient selon ces auteurs résulter d'une compétition du plomb avec le cation Zn^{2+} qui est présent sur les récepteurs à doigt de zinc des stéroïdes.

Cette action du plomb au niveau hypothalamo-hypophysaire, si elle entraîne une diminution des concentrations de LH circulante, peut indirectement diminuer la production de testostérone par les cellules de Leydig. D'autre part, l'action inhibitrice directe du plomb sur la stéroïdogénèse a été montrée *in vitro* et *in vivo* sur des animaux fortement exposés pour amplifier les effets du plomb. *In vitro*, pour des concentrations comprises entre 100 et 500µM, l'acétate de plomb inhibe de façon dose dépendante la synthèse de progestérone et de testostérone par les cellules de Leydig isolées de rats adultes. *Ex vivo*, la production de testostérone par des cellules de Leydig isolées de testicules de rats fortement intoxiqués par le plomb (plombémie 17 000µg/l), stimulées ou non par hCG, était également significativement réduite ($p < 0,01$) ce qui confirme qu'à forte dose le plomb peut avoir une action directe sur la cellule de Leydig (Thoreux-Manlay et coll., 1995c). *In vivo*, par immunohistochimie chez des animaux fortement intoxiqués il a été montré que les effets négatifs du plomb sur la production de progestérone et de testostérone étaient dûs principalement à la diminution de l'expression de l'enzyme cytochrome P450c17(CYP17) qui catalyse l'hydroxylation en 17α de la progestérone puis sa transformation en androstènedione précurseur immédiat de la testostérone. L'expression de l'enzyme cytochrome P450scc (CYP11A1), qui coupe la chaîne latérale du cholestérol était également réduite mais plus faiblement ainsi que celle de la 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase (3-βHSD) qui catalyse la conversion de la prégnénolone en progestérone (Thoreux-Manlay et coll., 1995c).

Chez le rat contaminé pendant la dernière semaine de gestation et examiné à l'âge adulte, la pulsatilité (fréquence et amplitude des pics) de la LH et de la FSH a été modifiée chez 3 animaux sur 13 suggérant une altération persistante de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui, compte tenu du faible effectif d'animaux, nécessite d'être vérifiée (Mc Givern et coll., 1991). Ce résultat peut suggérer l'importance de la susceptibilité individuelle au plomb. Dans une autre expérience, des rats intoxiqués soit *in utero* (plombémie à la naissance 830 ou 1360µg/l) soit pendant la lactation (plombémie au sevrage 2420µg/l) n'ont pas présenté d'anomalie du point de vue des concentrations plasmatiques des hormones sexuelles à l'âge adulte (Coffigny et coll., 1994; Thoreux Manlay et coll., 1995b). Il a cependant été montré que la synthèse des stéroïdes, indispensables à l'établissement de la spermatogénèse, ainsi que

la liaison de la FSH à ses récepteurs sur les cellules de Sertoli étaient diminuées dans les testicules de rats âgés de 21 jours et intoxiqués par le plomb depuis le 9^{ème} jour de vie *in utero* jusqu'à 21 jours post-partum (Wiebe et coll., 1982, ce qui pourrait éventuellement perturber l'établissement de la spermatogenèse et justifier les diminutions de l'ordre de 20 % de la production des spermatozoides observées parfois à l'âge adulte chez les animaux exposés *in utero* ou pendant la lactation. Un retard d'environ 2 jours dans la descente des testicules après une exposition pendant la lactation a également été observé, qui pourrait refléter un effet du plomb sur l'axe hypothalamo-hypophysotesticulaire (Yu et coll., 1996).

Lorsque l'intoxication a eu lieu du 5^{ème} jour de vie intra-utérine jusqu'à l'âge de 85 jours (plombémie de 2 500 à 3 000 µg/l) les concentrations sériques de testostérone ont été réduites de 65 % sans modification de celles de LH, ce qui reflète un effet direct du plomb au niveau testiculaire sur la stéroïdogenèse dans la cellule de Leydig, mais en raison d'une augmentation de la quantité de LH hypophysaire de 65 % sans modification de son ARN messager, un effet du plomb au niveau hypophysaire pourrait aussi exister (Ronis et coll., 1996). Lorsque l'exposition a lieu du sevrage à 74 jours (plombémies 570 µg/l) les mêmes tendances dans les modifications hormonales sont observées: la testostérone est diminuée de 40 %, la LH sérique est abaissée de 30 % ($p < 0,005$) et la LH hypophysaire augmentée de 63 % tout comme l'ARN messager correspondant ($p < 0,05$). Il semble que l'allongement de l'intoxication sur la vie de l'animal a surtout pour effet de réduire la production de testostérone (Ronis et coll., 1996).

La prostate et les vésicules séminales, qui concentrent le plomb et dont le poids est souvent réduit après intoxication, pourraient également être un site d'action de ce métal. Le développement et la maintenance de ces organes étant sous la dépendance des androgènes, l'action du plomb pourrait être indirecte via la diminution de la concentration de testostérone, ou directe, le plomb inhibant la liaison des androgènes à leurs récepteurs par compétition ionique (Barratt et coll., 1989; Nathan et coll., 1992; Thoreux-Manlay et coll., 1995a).

En résumé, l'intoxication chronique du singe entraînant une plombémie $< 300 \mu\text{g/l}$ a montré une grande variabilité dans les réponses individuelles concernant la sécrétion des hormones sexuelles. Cependant une altération modeste des fonction leydigienne, sertolienne et hypophysaire semble exister. Chez le rat ou la souris, la concentration de testostérone circulante est diminuée surtout pour des fortes plombémies mais parfois aussi pour des plombémies de $300 \mu\text{g/l}$. La concentration de LH est également diminuée. Une intoxication *in utero* ou pendant la lactation n'a pas ou peu affecté la sécrétion des hormones sexuelles à l'âge adulte: certaines études rapportent une modification de la pulsatilité des hormones gonadotropes ou un retard dans la descente des testicules. Le prolongement de l'intoxication *in utero* après la naissance a pour effet de diminuer la concentration de testostérone et

de perturber la concentration de LH sérique ou hypophysaire traduisant une action du plomb sur le testicule et l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Effet du plomb sur la fertilité du mâle

Les effets du plomb sur la fertilité ont été peu étudiés chez les travailleurs exposés (tableau 7.IV).

Tableau 7.1V: Effets du plomb sur la fertilité masculine.

Auteurs	Population Exposition Pays N	Plombémie (µg/l) Durée d'exposition	Conséquences
Coste et coll. (1991)	Batteries France 229	< 400 à > 600 4 ans	Nombre de naissances comparable chez exposés et témoins
Gennart et coll. (1992)	Batteries Belgique 74	463 10,7 ans	↘ naissances chez les exposés
Lin et coll. (1996)	Industrie du Pb <i>Heavy Metal Registry</i> , USA 4 256	372 11 ans	↘ naissances chez les exposés, accentuée par la chronicité de l'exposition à partir de 5 ans

Données chez l'homme

L'étude de Coste et coll. (1991) réalisée dans une fabrique de batteries française montre que le nombre de naissances observées pendant quatre ans, chez 229 sujets exposés dont les plombémies s'évaluaient de moins de 400 à plus de 600µg/l a été comparable à celui des témoins. En revanche, pour une plombémie moyenne semblable, de 463µg/l, une étude menée pendant deux ans sur 74 ouvriers d'une fabrique de batterie en Belgique, a conduit à l'observation de la diminution de leur fertilité comparativement à un groupe témoin de 138 hommes (Gennart et coll., 1992b).

L'étude la plus importante a été réalisée dans l'Etat de New York (Lin et coll., 1996). Elle a comparé la fertilité de 4 256 ouvriers de l'industrie du plomb répertoriés dans le “ *Heavy Metal Registry* ” à celle de 5 148 témoins conducteurs d'autobus de l'état de New York. La plombémie moyenne était de 372µg/l et l'étude a porté sur une durée de 11 ans. Cette étude a montré que le nombre des naissances dans le groupe des ouvriers exposés était inférieur à celui attendu comparativement au groupe de référence (ratio de fertilité standardisé: SFR = 0,88, intervalle de confiance à 95 %, IC 95 % 0,81-0,95). L'existence d'une relation dose effet entre la plombémie moyenne

et la fertilité n'a pas été trouvée mais cette étude montre un effet chronique de l'exposition au plomb sur la fertilité: les ouvriers ayant la plus longue exposition > 5 ans ont le SFR le plus faible (SFR = 0,43, IC 95 % 0,31-0,59). Même après ajustement pour l'âge, la race, l'éducation, la résidence, les travailleurs exposés depuis plus de 5 ans ont une probabilité de paternité plus faible que ceux exposés moins longtemps: risque relatif 0,38; IC 95 % 0,23-0,61. Cependant, les auteurs mentionnent qu'ils n'ont pas eu la possibilité de contrôler les facteurs de confusion tels que le statut marital ou l'utilisation de contraceptifs.

Une exposition paternelle au plomb semble être associée à une petite augmentation du risque d'avortement spontané dans deux études où les plombémies moyennes étaient voisines de 500 à 600µg/l. Ce risque augmenterait avec la plombémie et serait aussi accru par la consommation d'alcool du père et de tabac de la mère (Anttila et Sallmen, 1995). En revanche l'association de malformations congénitales avec l'exposition paternelle au plomb n'apparaît pas nettement, les avortements spontanés se produisant sans doute prioritairement (Sallmen et coll., 1992; Cordier et Goujard, 1994).

L'effet génotoxique du plomb n'est pas clairement démontré. Un des mécanismes possibles pour sa génotoxicité pourrait être une action indirecte résultant de son interférence avec les processus de réparation de l'ADN, par une action sur les protéines de réparation (Winder et Bonin, 1993). Une étude réalisée chez 9 témoins et 20 imprimeurs soit fumeurs (n = 6) soit soumis à une pollution par le plomb (n = 7) soit exposés au plomb et fumeurs (n = 7) a montré que le plomb augmentait moins la fréquence des échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes que le tabac; l'association plomb tabac a donné les mêmes résultats que le tabac seul: elle inhibe les mitoses des lymphocytes (Rajah et Ahuja, 1995).

Expérimentation animale

Chez l'animal, les études (tableaux 7.II et 7.III) ont montré que la fertilité des souris mâles intoxiquées à l'âge adulte a été soit inchangée comparativement à un groupe témoin (Pinon Lataillade et coll., 1995) soit diminuée ce qui s'est traduit par une diminution du nombre des femelles gravides (Johansson et Wide, 1986). Aucune augmentation des malformations chez les fœtus n'a été observée. Les études réalisées sur le pouvoir fécondant *in vitro* des spermatozoïdes de ces mâles ont montré qu'ils avaient une capacité réduite à féconder les ovocytes de souris, associée probablement à une diminution de la survie des œufs fécondés au moment de l'implantation (Johansson et coll., 1987). D'autre part ces auteurs ont montré que l'exposition au plomb augmentait la stabilisation de la chromatine des spermatozoïdes du canal déférent ce qui pouvait entraîner un retard dans la décondensation de leur noyau après la fécondation de l'ovocyte et par suite interférer avec la fertilité de la souris (Johansson et Pellicciari, 1988). La réduction de fertilité des mâles après 60 exposition au plomb pourrait donc être due à une interaction perturbée du

spermatozoïde avec l'ovocyte (Johansson, 1989). Des pertes post-implantatoires peuvent s'ajouter aux pertes préimplantatoires. Elles ont été observées à la suite d'une forte

intoxication des mâles à partir du sevrage par ingestion d'oxyde de plomb (50 mg/kg) pendant 35 jours (Al-Hakkak et coll., 1988).

La fertilité des rats mâles intoxiqués modérément par l'acétate de plomb à l'âge adulte pendant des périodes de 60 à 130 jours, ou pendant 35 jours à forte dose n'a pas été affectée contrairement à certaines observations chez la souris (Zirkin et coll., 1985; Pinon-Lataillade et coll., 1993; Thoreux Manlay et coll., 1995a). Seuls des mâles exposés au plomb, par ingestion d'aliments contenant 1 % d'acétate de plomb, depuis le premier jour de vie intra-utérine jusqu'à l'âge adulte ont engendré des portées dont la taille étaient réduite de 15 %. Le poids des nouveau-nés était réduit de 12 % et la survie à l'âge du sevrage réduite de 18 % par rapport aux témoins (Stowe et Goyer, 1971). Cependant, une expérience a montré une altération du pouvoir fécondant *in vitro* des spermatozoïdes épидидymaires de rats exposés au plomb par ingestion d'acétate pendant 14, 30 ou 60 jours et ayant une plombémie moyenne de 350,ug/l. Leur aptitude à pénétrer des ovocytes *in vitro* était significativement réduite d'environ 20 % ainsi que leur aptitude à les féconder, et ceci indépendamment du temps d'intoxication (Sokol et coll., 1994).

L'intoxication *in utero* ou pendant la lactation de rats mâles n'a eu aucun effet sur leur fertilité, en particulier après accouplement avec des femelles ayant subi la même intoxication, la taille des portées, le poids des nouveau-nés et le sex-ratio (nombre de fœtus mâles / nombre total de fœtus) étaient comparables à ceux observés chez des rats témoins (Coffigny et coll., 1994; ThoreuxManlay et coll., 1995b). Ces résultats montrent que, chez le rat, malgré une plombémie > 1000µg/l, une intoxication limitée à la période *in utero* ou à la lactation ne provoque pas de dommages irréversibles susceptibles d'affecter la fertilité.

Afin de tester l'hypothèse d'un effet génotoxique du plomb sur les cellules germinales mâles la fréquence de mutations létales dominantes a été étudiée après traitement de souris mâles par le chlorure de plomb seul pendant 6 semaines (plombémie de 400 à 600µg/l) ou par le chlorure de plomb plus une injection de cyclophosphamide de 120 mg/kg 7 jours avant l'accouplement, ou par le cyclophosphamide seul. Le cyclophosphamide est connu comme étant un agent mutagène des spermatides allongées et des spermatozoïdes. Les animaux traités ont été accouplés avec des femelles non traitées. Pour les mâles traités par le plomb seul, aucune différence n'a été observée concernant le nombre d'implant ou de pertes post-implantatoires (résorptions fœtales). Chez les mâles traités par le cyclophosphamide seul, une diminution significative ($p < 0,005$) de la taille des portées, du nombre d'implants vivants et une augmentation des résorptions fœtales ont été observées qui ne différaient pas de celles observées chez les animaux traités par le plomb plus le

161

cyclophosphamide. Les auteurs ont conclu à la non influence par le plomb de la mutagénicité du cyclophosphamide dans le test de dominance létale (Kristensen et coll., 1993).

En résumé, les études portant sur la fertilité des souris ou des rats mâles intoxiqués par le plomb ont montré que ce métal pouvait réduire la taille des portées, surtout pour des expositions vie entière chez le rat. *In vitro*, une réduction du pouvoir fécondant des spermatozoïdes a été observée.

Effets du plomb sur l'ovaire et le développement des follicules

Les seules études réalisées (tableau 7.V) l'ont été chez l'animal. Chez la souris, l'intoxication de la femelle par différentes doses d'acétate de plomb administrées par gavage conduisant à des plombémies moyennes respectives de 223, 410 et 565µg/l a montré que le développement et la maturation des follicules pouvait être affectés. Une diminution significative du nombre des petits follicules et des follicules intermédiaires même pour la plus faible plombémie a été observée, les grands follicules étant principalement affectés pour la plus forte plombémie. L'atrésie folliculaire est accrue pour les follicules intermédiaires et elle augmente avec la plombémie. Pour la plus forte plombémie les grands follicules montrent également différents degrés d'atrésie (Junaid et coll., 1997). De même, chez de jeunes rates de 22 jours, nées de mère ayant reçu une alimentation contenant 1 % d'acétate de plomb avant, pendant et après la gestation, l'examen des ovaires a montré un nombre réduit de follicules en développement, comparativement aux animaux témoins (Stowe et Goyer, 1971).

En résumé, l'intoxication par le plomb à l'âge adulte, entraînant des plombémies de 200µg/l ou plus, a affecté la croissance et le développement des follicules chez la souris. Cette même altération est observée chez de jeunes rates intoxiquées *in utero* et pendant la lactation par l'intermédiaire de leurs mères.

Effets du plomb sur les sécrétions d'hormones sexuelles chez la femelle

Les résultats des différentes études réalisées chez l'animal sont résumés dans le tableau 7.V. Chez le singe femelle après une exposition prolongée au plomb (10 ans), pour une plombémie de 350µg/l tolérée en exposition professionnelle humaine, une diminution des concentrations plasmatiques des pics de LH, FSH et d'œstradiol a été observée pendant la phase folliculaire, mais l'ovulation a été maintenue. Dans ces conditions aucune modification de la sécrétion de progestérone n'a été décelée (Foster et coll., 1992). En revanche pour des expositions de 15 à 20 ans une diminution d'environ 40 %

Auteurs	Animal	Plombémie (µg/l) Durée d'exposition	Conséquences
Franks et coll. (1989)	Singe	700 33 mois	Progestérone ↓, ovulation maintenue
Foster et coll. (1992)	Singe	350 10 ans	LH, FSH, œstradiol ↓, ovulation maintenue
Foster et coll. (1996b)	Singe	100-150 15-20 ans	Pas d'effet détecté
		250-300	Progestérone ↓
Jacquet et coll. (1975)	Souris	Alimentation avec 0,5 % Pb Toute la gestation	Pertes préimplantatoires, morts fœtales ↓ poids des nouveau-nés
		Alimentation avec 0,25 %Pb	Pas de mort fœtale
Pinon-Lataillade et coll. (1995)	Souris	#1 000 <i>in utero</i> + 60 jours	Fertilité ↓, pertes préimplantatoires
Junaid et coll. (1997)	Souris	223 60 jours	↓ développement et de la maturation des follicules petits et moyens
		410 et 565	Mêmes observations et altération des grands follicules
Stowe et Goyer (1971)	Rat	Alimentation avec 1 % d'acétate de plomb Gestation + vie	Taille des portées ↓ par pertes préim- plantatoires. Poids nouveau-né ↓ (-26 %), survie ↓ (-45 %)
Mc Givern et coll. (1991)	Rat	de 520 à 920 dernière semaine de gestation	Poids des ovaires réduit, cycles œs- triens perturbés pour 50 % des femel- les, pulsativité de LH, FSH perturbée chez certains animaux, retard de l'ouverture vaginale (+ 2 jours)
Thoreux-Maniay et coll. (1995b)	Rat	1 300 toute la gestation	Pas d'effet détecté
		2 400 lactation	
Ronis et coll. (1996)	Rat	Eau de boisson 6 g/l d'acétate de Pb A partir du 5 ^{ème} jour de gestation	Morts fœtales, réduction du poids des nouveau-nés (-26 %) à J + 5
	Rat	500 2 semaines entre 60 et 85 jours	Pas d'effet détecté
	Rat	632 24 à 74 jours	Retard dans l'ouverture vaginale (+ 2 j)
	Rat	2 640 du 5 ^{ème} jour de vie <i>in utero</i> à 85 jours	LH sérique et hypophysaire ↓ (-25 et - 60 %), œstradiol - 50 % Ouverture vaginale retardée (+ 20 j) Cycles œstriens anormaux

LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculo-stimulante

(p < 0,04) des concentrations plasmatiques de progestérone a été observée pendant la phase lutéale pour une plombémie de 250 à 300µg/l alors

163

qu'aucune modification n'est observée pour une plombémie de 100-150µg/l (Foster et coll., 1996b). Ce résultat confirme la diminution de la sécrétion de progestérone de 40 %

observée pour une exposition de 33 mois ayant entraîné une plombémie plus élevée de 700µg/l chez le singe Rhésus. Chez ces femelles l'ovulation était également maintenue (Franks et coll., 1989).

Chez la rate adulte intoxiquée de l'âge de 60 à 85 jours par ingestion d'une eau contaminée conduisant à une plombémie moyenne de 500 µg/l aucune modification des sécrétions d'œstradiol ou de LH n'a été observée, de même lorsque l'exposition a eu lieu du sevrage (24 jours) à 74 jours *post partum* (plombémie 632µg/l). En revanche lorsque de fortes anomalies ont été observées l'exposition a commencé au 5ème jour de gestation et a été poursuivie jusqu'à l'âge de 85 jours (plombémie 2 640µg/l) ce qui suggère que le plomb pendant la vie in *utero* et la lactation cause des dommages qui seront conservés voire amplifiés si l'exposition à ce polluant persiste durant la vie. Une diminution significative ($p < 0,005$) de la LH sérique (25 %) et hypophysaire (60 %) a été observée ainsi qu'une réduction des concentrations d'œstradiol de 50 % ($p < 0,06$). Dans ces deux dernières expériences commencées in *utero* ou après le sevrage, l'ouverture vaginale a été retardée; ce retard de quelques jours pour l'exposition commencée après le sevrage a pu atteindre 20 jours pour l'exposition commencée in *utero*, de plus, pour 89 % des femelles les cycles œstriens étaient anormaux mais la fertilité de ces femelles n'a pas été testée (Ronis et coll., 1996). Lorsque l'exposition a été limitée à la dernière semaine de gestation (McGivern et coll., 1991) ou à la période de lactation, un retard dans l'ouverture vaginale de l'ordre de 2 jours a aussi été observé (Yu et coll., 1996). Ce retard dans l'expérience de Mc Givern et coll. (1991) pourrait être imputable à une modification de la pulsatilité des hormones gonadotropes observées chez 30 % des animaux à l'âge adulte mais ce résultat demande à être confirmé compte tenu du petit nombre (6) de femelles intoxiquées testées. Néanmoins tous ces résultats sont compatibles avec une action du plomb au niveau hypothalamo-hypophysaire doublée d'une action directe au niveau de la stéroïdogénèse dans la gonade.

En résumé, l'intoxication chronique chez le singe pendant 10 à 20 ans, entraînant une plombémie modérée voisine de 300µg/l, pourrait affecter l'ovaire et modifier la sécrétion d'œstradiol et de progestérone ainsi que l'axe hypothalamo hypophysaire en perturbant les sécrétions des hormones gonadotropes. Les résultats observés chez la rate confirment ceux observés chez le singe mais seulement lorsque l'intoxication “ vie entière ” a commencé in *utero* ce qui montre la toxicité du plomb pendant la période prénatale.

Effets du plomb sur la gestation, le fœtus et la fertilité

Chez la femme enceinte les effets délétères du plomb résultant d'une forte intoxication professionnelle ont été décrits depuis près d'un siècle: avortement, mort fœtale, enfant mort-né, microcéphalie. Il a été clairement montré

164

que le placenta n'est pas une barrière au passage du plomb et la plombémie du sang du fœtus (cordon ombilical) est souvent comparable à celle de la mère, mais on ignore si la perméabilité du placenta au plomb est constante pendant toute la gestation. Le transfert

placentaire du plomb est commencé dès la 14^{ème} semaine de gestation chez la femme et le plomb s'accumule ensuite dans les tissus du fœtus, principalement le squelette et les reins, tout au long de la gestation (Bentur et Koren, 1991). Pendant la grossesse, le plomb stocké dans le squelette de la mère peut être mobilisé et transféré au fœtus. Cette mobilisation pourra être accrue par une déficience en fer et en calcium. Ainsi la dose fœtale reflète non seulement le transfert du plomb dérivé de la mère au fœtus, associé avec l'exposition de la mère pendant la grossesse, mais aussi le transfert du plomb stocké par la mère dans ses os avant la grossesse. Le plomb osseux est donc une source de contamination pour le fœtus mais aussi pour le nouveau né pendant l'allaitement, car le plomb est aussi présent dans le lait maternel à des concentrations supérieures à celles trouvées dans le plasma au même moment, et la cinétique du plomb dans l'os suit celle du calcium pendant la gestation et la lactation (Silbergeld, 1991).

Données chez la femme

Ces dernières années les études ont été consacrées à l'effet des expositions chroniques à faibles doses, autres que celles d'origine professionnelles afin de vérifier si des doses inférieures à la limite admise pouvaient être dommageables pour le fœtus. Les données sont rassemblées dans le tableau 7.VI.

Tableau 7.VI: Effet du plomb sur la gestation chez la femme.

Auteurs	Exposition	Conséquences
Bentur et Koren (1991)	Forte dose de plomb avant et/ou pendant la grossesse	Avortement, mort fœtale, malformation, troubles neurologiques
Murphy et coll. (1990)	Kosovo, plombémie moyenne : 155 µg/l	Pas de risque accru d'avortement spontané comparativement à un groupe témoin
Bellinger et coll. (1991)	Boston (USA), plombémie < 150 µg/l	Poids de naissance normal, durée de gestation normale

Bellinger et coll. (1991) ont étudié la relation entre l'exposition prénatale faible dose, la croissance fœtale ou la durée de la gestation sur un échantillon de 4 354 femmes enceintes qui ont accouché dans un hôpital de Boston (USA). L'association a été estimée par analyse de régression multiple. Des ajustements pour de nombreux facteurs ont été effectués (âge de la mère, éducation, race, statut marital, consommation de tabac, de vin, d'alcool, de café...). En fonction de la plombémie du sang du cordon ombilical, les

nouveau-nés ont été classés en 4 groupes 0-49, 50-99, 100-149 et 2 150µg/l. Le poids de naissance moyen normal a été établi à 3 311,9 g et la durée moyenne de gestation à 39,7 semaines. Un accouchement avant la 37^{ème} semaine est considéré comme prématuré et un

poids de naissance inférieur à 2 500 g est considéré comme “ faible ”. Les résultats de l'analyse montrent que si on compare les enfants ayant une plombémie < 150µg/l à ceux ayant une plombémie < 50µg/l ils n'ont pas un risque accru d'avoir une croissance fœtale affectée par le plomb. Pour des plombémies 2 150µg/l un risque modeste peut exister: la moyenne ajustée du poids de naissance était inférieure de 80 à 100 g à celle des autres groupes.

Une étude réalisée chez 304 femmes du Kosovo habitant près d'une fonderie de plomb et ayant une plombémie moyenne de 155µg/l n'a pas montré d'augmentation du risque d'avortement spontané, comparativement à un groupe témoin de 335 femmes (Murphy et coll., 1990) et contrairement à ce qui a été observé pour des plombémies plus élevées voisines de 500g/l (Winder, 1993).

En ce qui concerne les malformations congénitales associées à l'exposition maternelle, elles se manifestent le plus souvent par des troubles neurologiques qui pourraient intervenir pour des faibles doses. Une étude récente effectuée dans le Nord-ouest de la Grande Bretagne rapporte que des malformations du tube neural pourraient être associées à la consommation d'eau contenant 10µg/l, ou plus, de plomb et à une déficience en acide folique et en zinc (Bound et coll., 1997).

D'autre part, d'après une étude préliminaire, les femmes ayant eu une intoxication au plomb dans leur enfance présenteraient un risque accru d'avoir des avortements spontanés ou des enfants mort-nés ou encore des enfants présentant un handicap dans l'apprentissage de la lecture (Hu, 1991).

Données expérimentales

Le plomb administré à forte dose, chroniquement ou en dose unique, pendant la gestation chez la souris ou le rat a entraîné des morts fœtales et des malformations (tableau 7.V). En fait d'après les travaux de McClain et Becker (1975) rapportés par Kelman et Walter (1980), le plomb produit des malformations à des périodes spécifiques de la gestation. Chez le rat, une dose intraveineuse de 35 mg/kg de nitrate de plomb au 9ème jour de gestation produit des malformations. Du 10 au 15ème jour de gestation le nitrate de plomb est embryotoxique mais pas tératogène. Les lésions du système nerveux se produisent au 16ème jour de gestation pour une dose aussi faible que 15 mg/kg. Après le 16ème jour la toxicité fœtale diminue. Pour des intoxications modérées pendant la gestation les morts fœtales ne sont pas toujours observées; la durée de la gestation n'est pas modifiée par rapport aux témoins ni le sex-ratio des nouveau-nés, mais leur poids à la naissance et leur survie sont significativement réduits.

166

Une expérience récente a en effet montré que le plomb était potentiellement tératogène chez le rat. Des embryons de rats exposés au plomb in vivo au 9,5ème jour de gestation par injection ip à la mère d'une forte dose d'acétate de plomb (50 mg/kg) puis explantés 24 h

plus tard et cultivés *in vitro* pendant 24 h ont présenté une croissance réduite par rapport aux témoins et des malformations, comme l'ouverture du tube neural. Lorsque des embryons de rats de 9,5 jours ont été cultivés pendant 48 h *in vitro* dans un milieu contenant des concentrations fortes et croissantes de plomb de 30,68 mg/l à 86,64 mg/l ils ont présenté une croissance réduite, une inhibition du développement des somites et des bourgeons des membres, une diminution de la synthèse des protéines et d'ADN ainsi que des malformations dans le cerveau et le cœur. Ces effets augmentaient avec la dose de plomb (Zhao et coll., 1997).

Chez la souris adulte gravis recevant une forte dose de plomb par injection ip, des morts fœtales et des anomalies du squelette ont été rapportées par Winder (1993). Ces malformations étaient exacerbées par une déficience en calcium. De même chez des souris recevant une alimentation contenant 0,5 % de plomb à partir du 1er jour de gestation on a observé une augmentation significative ($p < 0,05$) du nombre de morts fœtales ainsi qu'une diminution du poids des fœtus à la fin de la gestation. De telles anomalies n'ont pas été observées quand la dose de plomb était de 0,25 % (Jacquet et coll., 1975).

L'intoxication de la souris gravis pendant toute la gestation par absorption d'eau contenant 5 g/l d'acétate de plomb n'a pas eu d'influence sur la durée de la gestation ou la taille des portées comparativement à un groupe témoin mais le poids des nouveau-nés était significativement réduit de 11 %. Le nombre de morts postnatales a été significativement augmenté chez ces nouveau-nés jusqu'à l'âge du sevrage à 23 jours: 20 % *versus* 1~8 % (Pinon-Lataillade et coll., 1995).

La fertilité des femelles souris intoxiquées par ingestion d'eau contenant 5 g/l d'acétate de plomb depuis le premier jour de vie intra utérine jusqu'à l'âge de 60 jours a été significativement modifiée. Lors de leur accouplement avec des mâles normaux: la taille des portées et le nombre de points d'implantations dans l'utérus ont été réduits de 23 et 18 % respectivement ($p < 0,05$) par rapport aux témoins, alors que la fertilité des mâles soumis au même traitement n'a pas été modifiée. Aucune différence significative par rapport au groupe témoin n'a été notée dans le nombre des pertes post-implantatoires ou des grosses malformations (Pinon-Lataillade et coll., 1995).

Chez la rate gravis intoxiquée pendant la gestation à partir du 5ème jour de gestation par ingestion d'une eau de boisson contenant 6 g/l d'acétate de plomb une augmentation significative du nombre de fœtus mort-nés (19 % *versus* 2 %) et une réduction du poids des nouveau nés de 28 % à l'âge de 5 jours ont été observées (Ronis et coll., 1996). Dans une étude plus ancienne (Stowe et Goyer, 1971) les rates intoxiquées par une alimentation contenant 1% d'acétate de plomb depuis le premier jour de vie intra-utérine jusqu'à

167

l'âge adulte, accouplées à des mâles normaux, ont eu des portées dont la taille était réduite de 26 % (alors qu'une réduction de 15 % a été observée chez les mâles) résultant d'une diminution du nombre d'embryons implantés. Le poids des nouveau-nés était réduit de 26 % et leur survie au sevrage réduite de 45 %.

Le plomb peut également affecter la fonction de reproduction des femelles chez les poissons et les oiseaux. Une étude a montré que la quantité d'œufs pondus par les femelles vairons vivant dans une eau contaminée par 500µg/l de plomb était réduite comparativement à celle des femelles témoins, moins d'œufs fécondés étaient viables, les intervalles de pontes étaient allongés et moins de femelles pondaient. L'examen des ovaires des femelles intoxiquées a montré que le développement des ovocytes était moins avancé que chez les témoins. La concentration en plomb des ovaires était importante de l'ordre de 40µg/g. Les effets observés sur les œufs peuvent résulter de l'effet du plomb via la mère et/ou de l'effet direct du plomb dans l'eau qui peut pénétrer dans l'œuf et s'accumuler dans le liquide périvitellin (Weher, 1993).

Chez l'oiselle l'allongement de l'intervalle entre les périodes de ponte a été observé comme précédemment chez les poissons ainsi que la réduction de l'épaisseur de la coquille des œufs. Une décroissance du nombre des éclosions et du poids des embryons a aussi été observée. Chez le poulet intoxiqué on a trouvé des embryons anormaux d'une part et d'autre part après injection de nitrate de plomb dans des embryons de poulets sains on a clairement observé que ce métal affectait leur développement en terme de mortalité et de malformations (anomalie cranienne, hydrocéphalie, méningocèle, paralysie des membres). Tous ces facteurs peuvent réduire la réussite de la reproduction chez les oiseaux et diminuer la taille des futures générations. Cependant l'auteur mentionne qu'il conviendrait de vérifier dans la nature les effets observés en laboratoire (Burger, 1995).

En résumé, chez le rat ou la souris, de fortes intoxications au plomb pendant toute la gestation entraînent l'apparition de morts fœtales et de malformations. Des intoxications plus modérées et prolongées sur la vie de l'animal ont pour effet de réduire la taille des portées, principalement par diminution du nombre de points d'implantations, comparativement aux témoins. Ces résultats comparés à ceux obtenus après intoxication des mâles mettent en évidence une plus grande sensibilité au plomb de la femelle concernant sa fertilité. Dans la majorité des intoxications, le poids des nouveau-nés a été réduit ainsi que leur survie au sevrage. Les résultats obtenus dans les études réalisées chez les poissons et les oiseaux confirment l'effet délétère du plomb sur les ovaires et le développement des ovocytes observé chez les rongeurs ainsi que la possible détection de malformations dans les embryons.

En conclusion, le plomb peut affecter le testicule, l'ovaire et l'axe hypothalamo hypophysaire. Son effet diminue avec la plombémie mais des perturbations persistent en dessous d'une plombémie de 400µg/l chez le mâle

168

comme chez la femelle. Des études supplémentaires portant sur des expositions chroniques à faible dose seraient nécessaires pour examiner la possibilité d'une plombémie seuil.

Des expositions chroniques chez l'homme avec une plombémie forte (de 400 à 800µg/l) entraînent une diminution de la production de spermatozoïdes, ce qui augmente le risque de

devenir hypofertiles pour les hommes concernés. Pour des plombémies $> 600 \mu\text{g/l}$, la concentration de testostérone circulante a été diminuée et associée à une perturbation du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire concernant la sécrétion de LH. Pour des plombémies $< 400 \mu\text{g/l}$, il n'a pas été observé d'effet immédiat du plomb sur la production spermatique, de même que sur la production des hormones sexuelles, mais un risque de diminution de fertilité existe pour une exposition chronique de plusieurs années. Chez les femmes intoxiquées pendant la grossesse, le plomb entraîne une réduction du poids de naissance et une altération de la croissance et du développement fœtal.

L'expérimentation animale a permis d'aborder l'étude des mécanismes de l'action du plomb sur l'appareil reproducteur. Pour une intoxication prolongée (9 mois, plombémie $1200 \mu\text{g/l}$), des modifications de l'ultrastructure et une diminution de l'activité d'enzymes mitochondriales des spermatozoïdes épididymaires sont observées. Le plomb pourrait affecter les spermatozoïdes dans l'épididyme, la concentration du plomb dans cet organe étant nettement supérieure à celle du testicule. Pour des intoxications conduisant à des plombémies modérées voisines de 300 à $500 \mu\text{g/l}$ chez le rat ou la souris adultes, les effets sont non détectables sur la production spermatique en utilisant les techniques courantes (numération, motilité, forme) mais l'étude de l'aptitude des spermatozoïdes à pénétrer les ovocytes et à les féconder *in vitro* a souvent montré qu'elle était diminuée comparativement à des témoins. De plus une augmentation des espèces réactives de l'oxygène a été trouvée dans les spermatozoïdes épididymaires corrélée négativement à leur pouvoir fécondant *in vitro*. Pour des expositions chroniques sur des périodes de 9 à 20 ans, conduisant à des plombémies $< 400 \mu\text{g/l}$ chez le singe, une altération de la chromatine des spermatozoïdes dépendante de la plombémie a été observée.

BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDER BH, CHECKOWAY H, VAN NETTEN C, MULLER CH, EWERS TG et coll. semen quality of men employed at a lead smelter. *Occup Environ Med* 1996,53:411-416

AL-HAKKAK ZS, ZAHID ZR, IBRAHIM DK, AL-JUMAILY IS, BAZZAZ AA. Effects of ingestion of lead monoxide alloy on male mouse reproduction. *Arch Toxicol* 1988,62:97-100

ANTTILA A, SALLMEN M. Effects of parental occupational exposure to lead and other metals on spontaneous abortion. *J Occup Environ Med* 1995,37:915-921

ARIBARG A, SUKCHAROEN N. Effects of occupational lead exposure on spermatogenesis. *J Med Assoc Thai* 1996, 79: 91-97

ASSENNATO G, PACI C, BASER ME, MOLINI R, GAGLIANO CANDELA R et coll. Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead exposed men. *Arch Environ Health* 1987, 47: 124-127

BARRATT CLR, DAVIES AG, BANSAL MR, WILLIAMS ME. The effect of lead on the male rat reproductive system. *Andrologia* 1989, 21: 161-166

BELLINGER D, LEVITON A, RABINOWITZ M, ALLRED E, NEEDLEMAN H, SCHOENBAUM S. Weight gain and maturity in fetuses exposed to low levels of lead. *Environ Res* 1991, 54: 151-158

BENTUR Y, KOREN G. The three most common occupational exposures reported by pregnant women: an update. *Am J Obstet Gynecol* 1991, 165: 429-437

BOSCOLO P, CARMIGNANI M, SACCHETTONI LOGROSCINO G, RANNELLETTI FO et coll. Ultrastructure of the testis in rats with blood hypertension induced by long-term exposure. *Toxicol Lett* 1988, 41: 129-137

BOUND JP, HARVEY PW, FRANCIS BJ, AWWAD F, GATRELL AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control study. *Arch Dis Child* 1997, 76: 107-112

BRAUNSTEIN GD, DAHLGREN J, LORIAUX DL. Hypogonadism in chronically lead-poisoned men. *Fertility* 1978, 1: 33-51

BURGER J. A risk assessment for lead in birds. *J Toxicol Environ Health* 1995, 45: 369-396

COFFIGNY H, THOREUX MANLAY A, PINON LATAILLADE G, MONCHAUX G, MASSE R, SOUFIR JC. Effects of lead poisoning of rats during pregnancy on the reproductive system and fertility of their offspring. *Hum Exper Toxicol* 1994, 13: 241-246

CORDIER S, GOUJARD J. Occupational exposure to chemical substances and congenital anomalies: state of the art. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1994, 42: 144-159

COSTE J, MANDEREAU L, PESSIONE F, BREGU M, FAYE C, HEMON D, SPIRA A. Lead exposed workmen and fertility: a cohort study on 254 subjects. *Eur J Epidemiol* 1991, 7: 154-158

EYDEN BP, MAISIN JR, MATTELIN G. Long-term effects of dietary lead acetate on survival, body weight and seminal cytology in mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 1978, 19: 266-272

FOSTER WG. Reproductive toxicology of chronic lead exposure in the female cynomolgus monkey. *Reprod Toxicol* 1992, 6: 123-131

FOSTER WG, MCMAHON A, YOUNGLAI EV, HUGHES EG, RICE DC. Reproductive endocrine effects of chronic lead exposure in the male cynomolgus monkey. *Reprod Toxicol* 1993, 7: 203-209

FOSTER WG, MCMAHON A, RICE DC. Sperm chromatin structure is altered in cynomolgus monkeys with environmentally relevant blood lead levels. *Toxicol Ind Health* 1996a, 12: 723-735

FOSTER WG, MCMAHON A, RICE DC. Subclinical changes in luteal function in cynomolgus monkeys with moderate blood lead levels. *J Appl Toxicol* 1996b, 16: 159-163

FRANKS PA, LAUGHLIN NK, DIERSCHKE DJ, BOWMAN RE, MELLER PA. Effect of lead on luteal function in Rhesus Monkeys. *Biol Reprod* 1989, 41: 1055-1062

GENNART JP, BERNARD A, LAUWERYS R. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992a, 64:49-57

GENNART JP, BUCHET JP, ROELS H, GHYSELEN P, CEULEMANS E, LAUWERYS R. Fertility of male workers exposed to cadmium lead or manganese. *Am J Epidemiol* 1992b, 135: 1208-1219

HSU PC, LIU MY, HSU CC, CHEN LY, LEON GUO Y. Lead exposure causes generation of reactive oxygen species and functional impairment in rat sperm. *Toxicology* 1997, 122: 133-143

HU H. Knowledge of diagnosis and reproductive history among survivors of childhood plumbism. *Am J Public Health* 1991, 81: 1070-1072

JACQUET P, LEONARD A, GERBER GB. Embryonic death in mouse due to lead exposure. *Experientia* 1975, 11: 1312 -1313

JOCKENHOVEL F, BALS-PRATSCH M, BERTRAM HP, NIESCHLAG E. Seminal lead and copper in fertile and infertile men. *Andrologia* 1990, 22: 503-511

JOHANSSON L, WIDE M. Long - term exposure of the male mouse to lead: effects on fertility. *Environ Res* 1986, 41: 481-487

JOHANSSON L, SJOBLUM P, WIDE M. Effects of lead on the male mouse as investigated by in vitro fertilization and blastocyte culture. *Environ Res* 1987, 42: 140-148

JOHANSSON L, PELLICIARI CE. Lead induced changes in the stabilization of the mouse sperm chromatin. *Toxicology* 1988, 51: 11-24

JOHANSSON L. Premature acrosome reaction in spermatozoa from lead-exposed mice. *Toxicology* 1989, 54: 151-162

JUNAID M, CHOWDHURI DK, NARAYAN R, SHANKER R, SAXENA DK. Lead-induced changes in ovarian follicular development and maturation in mice. *J Toxicol Environ Health* 1997, 50: 31- 40

KELMAN BJ, WALTER BK. Transplacental movements of inorganic lead from mother to fetus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980, 163: 278-282

KEMPINAS WG, LAMANO-CARVALHO TL, PETENUSCI SO, LOPES RA, AZOUBEL R. Morphometric and stereological analysis of rat testes and epididymis in an early phase of saturnism. *Exp Biol* 1988, 48: 51-56

KLEIN D, WAN YY, KAMYAB S, OKUDA H, SOKOL RZ. Effects of toxic levels of lead on gene regulation in the male axis: increase in messenger ribonucleic acids and intracellular stores of gonadotrophs within the central nervous system. *Biol Reprod* 1994, 50: 802-811

KRISTENSEN P, EILERTSEN E, EINARSDOTTIR E, OVREBO S, HAUGEN A. Effect modification by inorganic lead in the dominant lethal assay. *Mutat Res* 1993, 302: 33-38

KUO HW, WANG CS, LAI JS. Semen quality in workers with long term lead exposure: a preliminary study in Taiwan. *Sci Total Environ* 1997, 204: 289-292

LANCRANJAN I, POPESCU HI, GAVANESCU O, KLEPSCH I, SERBANESCU M. Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health* 1975, 30: 396-401

LIN S, HWANG SA, MARSHALL EG, STONE R, CHEN J. Fertility rates among lead workers and professional bus drivers: a comparative study. *Ann Epidemiol* 1996, 6: 201- 208

MARCHLEWICZ M, PROTASOWICKI M, ROZEWICKA L, PIASECKA M, LASZCZYNSKA M. Effect of long-term exposure to lead on testis and epididymis in rats. *Folia Histochem Cytobiol* 1993, 31: 55-62

MURPHY MJ, GRAZIANO JH, POPOVAC D, KLINE JK, MEHMETI A et coll. Past pregnancy outcomes among women living in the vicinity of a lead smelter in Kosovo Yugoslavia. *Am J Public Health* 1990, 80: 33-35

MCCLAIN RM, BECKER BA. Teratogenicity, fetal toxicity and placental transfer of lead nitrate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975, 31: 72-82

MCGIVERN RF, SOKOL RZ, BERMAN NG. Prenatal lead exposure in the rat during the third week of gestation: long-term behavioral, physiological, and anatomical effects associated with reproduction. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, 110: 206-215

MCGREGOR AJ, MASON HJ. Chronic occupational lead exposure and testicular endocrine function. *Hum Exper Toxicol* 1990, 9: 371-376

NATHAN E, HUANG HFS, POGACH L, GIGLIO W, BOGDEN JD, SEEDODE J. Lead acetate does not impair secretion of Sertoli cell function marker proteins in the adult Sprague Dawley rat. *Arch Environ Health* 1992, 47: 370 375

PIASECKA M, BARCEW WISZNIEWSKA B, MARCHLEWICZ M WENDA-ROZEWICKA L. Ultrastructure of spermatozoa from the cauda epididymis in rat chronically treated with lead acetate [Pb(II)]. *Pol J Pathol* 1996, 47: 65-71

PIASECKA M, WEN0A-ROZEWICKA L, KRAM A. Computerized analysis of cytochemical reactions of spermatozoa in rats chronically treated with lead acetate [Pb(II)]. *Folia Histochem Cytobiol* 1997, 35: 129-131

PINON-LATAILLADE G, THOREUX MANLAY A, COFFIGNY H, MONCHAUX G, MASSE R SOUFIR JC. Effect of ingestion and inhalation of lead on the reproductive system and fertility of adult male rats and their progeny. *Hum Exp Toxicol* 1993, 12: 165-172

PINON LATAILLADE G, THOREUX-MANLAY A, COFFIGNY H, MASSE R, SOUFIR JC. Reproductive toxicity of lead exposure in male and female mice. *Hum Exp Toxicol* 1995, 14: 872-878

RAJAH T, AHUJA YR. In vivo genotoxic effects of smoking and occupational lead exposure in printing press workers. *Toxicol Lett* 1995, 76: 71-75

RODAMILANS M, OSABAMJ, TO-FIGUERAS J, RIVERA-FILLAT F, TORRA M et coll. Inhibition of intratesticular testosterone synthesis by inorganic lead. *Toxicol Lett* 1988a, 42: 285-290

RODAMILANS M, OSABAMJ, TO FIGUERAS), RIVERA-FILLAT F, MARQUES JM et coll. Lead toxicity on endocrine testicular function in an occupationally exposed population. *Hum Toxicol* 1988b, 7: 125-128

RONIS MJ, BADGER TM, SHEMA SJ, ROBERSON PK, SHAIKH F. Reproductive toxicity and growth effects in rats exposed to lead at different periods during development. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, 136: 361-371

SALLMEN M, LINDBOHM ML, ANTTILA A, TASKINEN H, HEMMINKI K. Paternal occupational lead exposure and congenital malformations. *J Epidemiol Comm Health* 1992, 46: 519-522

SILBERGELD EK. Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect* 1991, 91: 63-70

SINGH A, CULLEN C, DYKEMAN A, RICE D, FOSTER W. Chronic lead exposure induces ultrastructural alterations in the monkey testis. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1993, 25: 479-486

SOKOL RZ, MADDING CE, SWERDLOFF RS. Lead toxicology and the hypothalamic - pituitary-testicular axis. *Biol Reprod* 1985, 33: 722-778

SOKOL RZ, OKUDA H, NAGLER HM, BERMAN N. Lead exposure in vivo alters the fertility potential of sperm in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994, 124: 310-316

STOWE HD, GOYER RA. The reproductive ability and progeny of F1 lead-toxic rats. *Fertil Steril* 1971, 22: 755-760

THOREUX-MANLAY A, VELEZ DE LA CALLE JF, OLIVIER MF, SOUFIR JC, MASSE R, PINON-LATAILLADE G. Impairment of testicular endocrine function after lead intoxication in the adult rat. *Toxicology* 1995a, 100: 101-109

THOREUX-MANLAY A, PINON-LATAILLADE G, COFFIGNY H, SOUFIR JC, MASSE R. Prenatal or lactational exposure of male rats to lead acetate. Effect on reproductive function. *Bull Environ Contam Toxicol* 1995b, 54: 266-272

THOREUX-MANLAY A, LE-GOASCOGNE C, SEGRETAINE D, JEGOU B, PINON-LATAILLADE G. Lead affects steroidogenesis in rat Leydig cells in vivo and in vitro. *Toxicology* 1995c, 103: 53-62

WEBER DN. Exposure to sublethal levels of waterborne lead alters reproductive behavior patterns in fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Neurotoxicology* 1993, 14: 347-358

WENDA-ROZEWICKA L, MARCHLEWICZ M, BARCEW-WISZNIEWSKA B, PIASECKA M. The ultrastructure of the testis in rats after long-term treatment with lead acetate. *Andrologia* 1996, 28: 97-102

WEYANDT TB, SCHRADER SM, TURNER TW, SIMON SD. Semen analysis of military personnel associated with military duty assignments. *Reprod Toxicol* 1996, 10: 521-528

WIEBE JP, BARR KJ, BUCKINGHAM KD. Lead administration during pregnancy and lactation affects steroidogenesis and hormone receptors in testes of offspring. *J Toxicol Environ Health* 1982, 10: 653-666

WINDER C. Lead, reproduction and development. *Neurotoxicology* 1993, 14: 303-317

WINDER C, BONIN T. The genotoxicity of lead. *Mutat Res* 1993, 285: 117-124

YU SY, MIZINGA KM, NONAVINAKERE VK, SOLIMAN KF. Decreased endurance to cold water swimming and delayed sexual maturity in the rat following neonatal lead exposure. *Toxicol Lett* 1996, 85: 135-141

ZHAO SF, ZHANG XC, ZHANG LF, ZHOU SS, ZHANG F et coll. The evaluation of developmental toxicity of chemicals exposed occupationally using whole embryo culture. *Int J Dev Biol* 1997, 41: 275-282

ZIRKIN BR, GROSS R, EWING LL. Effects of lead acetate on male rat reproduction. *Concepts Toxicol* 1985, 3: 138-145

8

Effets sur différents organes

Outre ses effets néfastes sur le système nerveux, le plomb exerce son activité toxique sur d'autres organes comme les systèmes hématopoïétique, rénal et cardiovasculaire, ainsi que sur la thyroïde.

Système hématopoïétique

La toxicité hématologique n'apparaît que pour des expositions très élevées. L'intoxication par le plomb entraîne des perturbations hématologiques, portant préférentiellement sur la lignée érythrocytaire. Les classiques hématies à granulations basophiles ne se rencontrent que lors d'intoxications sévères. L'anémie, définie comme la baisse du taux d'hémoglobine, apparaît pour une valeur de la plombémie supérieure à 400 µg/l. Au cours du saturnisme aigu, on observe une anémie hémolytique, alors que le saturnisme chronique entraîne une anémie microcytaire, avec un déficit en fer souvent associé. Deux mécanismes biochimiques permettent d'expliquer cette anémie microcytaire: l'inhibition de la synthèse d'hème, et donc de l'hémoglobine, et la durée de vie raccourcie des érythrocytes (Bottomley et Muller-Eberhard, 1988).

L'exposition au plomb diminue de manière significative la mobilité électrophorétique des érythrocytes, le contenu en acide sialique membranaire et la déformabilité des érythrocytes entraînant un raccourcissement de leur demi-vie mesurée au ^{51}Cr (Terayama, 1993).

L'hémolyse peut être expliquée par une peroxydation des lipides de la membrane (Monteiro et coll., 1991) et une inhibition de la Na^+/K^+ ATPase membranaire qui entraîne une accumulation de K^+ intracellulaire (Hasan et coll., 1976).

Système immunitaire

Un grand nombre d'études expérimentales, réalisées essentiellement chez la souris et le rat, ont montré une altération des fonctions du système immunitaire en cas d'intoxication aiguë ou chronique par le plomb.

Les trois composantes du système immunitaire, à savoir l'immunité humorale (cellules B), l'immunité à médiation cellulaire (cellules T, cellules NK) et les cellules phagocytaires du système réticulo-endothélial (neutrophiles, monocytes-macrophages) ont été étudiées.

Concernant l'immunité humorale, certains auteurs ont mis en évidence une diminution des taux d'immunoglobulines sériques IgG, IgA, IgM (Evers et coll., 1982; Wagnerova et coll., 1986; Coscia et coll., 1987; Undeger et coll., 1996) alors que d'autres auteurs n'ont trouvé aucune modification de ces paramètres (Queiroz et coll., 1994a). Le taux des lymphocytes B (CD19) n'est pas modifié (Undeger et coll., 1996; Sata et coll., 1997) ou est augmenté (Coscia et coll., 1987).

Concernant l'immunité à médiation cellulaire, une réduction dans le pourcentage et la valeur absolue des cellules T (CD3) et cellules T helper (CD4) a été retrouvée (Fischbein et coll., 1993; Undeger et coll., 1996). Certaines études n'ont pas pu détecter de changement dans la population des cellules NK (CD16+) ou dans leur activité cytolytique (Kimber et coll., 1986; Undeger et coll., 1996; Yucesoy et coll., 1997a et b). Une étude très récente a par contre trouvé une diminution significative ($p < 0,05$) de cette population avec une corrélation négative ($r = -0,39$) entre la plombémie et le nombre de cellules CD16.

Une réduction importante de l'adhérence et de l'activité chimiotactique des macrophages mise en évidence chez la souris intoxiquée (Villanueva et coll., 1997a et b), ainsi que l'inhibition de la synthèse de NO (Kanematsu et coll., 1996), pourraient rendre compte de la diminution des défenses de l'hôte contre les agents bactériens, viraux et les tumeurs.

Les sujets exposés au plomb ont, enfin, une réduction de la fonction des neutrophiles mise en évidence par le test chimiotactique et la réduction du NTB (*Nitroblue tetrazolium*) (Queiroz et coll., 1993), ainsi que par leur incapacité à lyser *Candida albicans*. Cette altération pourrait traduire une déficience de l'activité de la myéloperoxydase (Queiroz et coll., 1994b).

En conclusion, on peut admettre que les effets du plomb sur le système immunitaire sont discrets et n'ont pas d'expression clinique notamment infectieuse.

Système rénal

En cas d'intoxication aiguë par le plomb, on observe des lésions tubulaires proximales caractérisées par une aminoacidurie, une hypophosphatémie avec hyperphosphaturie relative et glucosurie (syndrome de Fanconi).

Une exposition chronique intense au plomb est associée à des altérations de néphrosclérose et à une atrophie corticale. La question d'un impact possible

176

du plomb à des niveaux d'exposition plus faibles reste beaucoup plus controversée. La difficulté de formuler un jugement précis quant au risque aux faibles doses résulte probablement en partie de l'inhomogénéité des marqueurs utilisés jusqu'ici, tant pour apprécier l'intensité de l'exposition au plomb (plombémie, protoporphyrine-zinc ou PPZ, plomb osseux...) que pour mesurer l'effet rénal (créatininémie, urée sanguine, N-acetyl

,B-D-glucosaminidase (NAG) ou prostaglandines urinaires...). En outre, la signification pathologique de plusieurs marqueurs d'effets utilisés (NAG, prostaglandines, fibronectine...) est encore très incomplètement précisée (Lin et coll., 1993; Chia et coll., 1994a et b, 1995a et b; Pergande et coll., 1994).

Etudes animales

La toxicité rénale du plomb chez l'animal survient en cas d'administration aiguë ou chronique de plomb (Khalil-Manesh et coll., 1992a et b, 1993a et b, 1994; Vyskosyl et coll., 1995). La toxicité aiguë est caractérisée par une réduction de la capacité de résorption des composés de faible poids moléculaire, tels que les acides aminés, le glucose et le phosphate. La toxicité chronique est quant à elle caractérisée chez le rat par:

- l'accumulation, au sein des cellules rénales, de structures microscopiques particulières (*inclusion bodies*) qui contiennent, dans une matrice protéique, la majeure partie du plomb rénal;
- des altérations des mitochondries (Fowler, 1993).

Progressivement, la néphropathie provoquée par le plomb évolue vers une néphrite chronique interstitielle et une réduction de la filtration glomérulaire. Ces altérations apparaissent similaires à celles observées chez l'homme intoxiqué par le plomb. Chez le rat, le seuil d'apparition des manifestations de néphrotoxicité se situerait à un niveau de plombémie de 600µg/l (Goyer, 1979).

Etudes cliniques

Durant les années 60, plusieurs cas de lésions rénales consécutives à la consommation chronique d'alcool contaminé par le plomb ("*moonshine whisky* ") ont été rapportés dans le sud des Etats-Unis (Morgan et coll., 1966).

Wedeen et coll. (1979) ont mis en évidence une néphropathie caractérisée par une réduction de la filtration glomérulaire, chez 15 travailleurs exposés au plomb. Les biopsies pratiquées chez 6 de ces sujets montraient des signes de néphrite interstitielle focale combinés à des altérations spécifiques des tubules proximaux. Au moment de l'examen, les valeurs de la plombémie de 11 des 15 travailleurs étaient comprises entre 400 et 800µg/l. Il est cependant probable que ces valeurs sous-estiment l'intensité de l'exposition subie antérieurement.

177

Baker et coll. (1979) ont rapporté parmi un groupe de 160 travailleurs exposés professionnellement au plomb (plombémie 160-3 200µg/l), une élévation de l'urémie et une réduction de la clairance de la créatinine chez 28 d'entre eux ayant été exposés de façon relativement prolongée.

Une étude de 60 travailleurs italiens décrits comme intoxiqués au plomb (plombémie: 719 166 µg/l), n'a pas mis en évidence de relation entre plombémie ou plomburie, après chélation, et l'urée, la créatinine ou l'acide urique sanguin (Maranelli et Apostoli, 1987).

Études épidémiologiques

Des travaux ont été effectués à la fois en milieu professionnel (tableau 8.I) et en population générale (tableau 8.II).

Tableau 8.1: néphrotoxicité chez les travailleurs exposés au plomb.

Référence	Population	Plombémie (µg/l) ZPP (µg/g Hb) (durée d'exposition)	Marqueurs de néphrotoxicité Interprétation
Buchet et coll., 1980	25 Travailleurs 88 Contrôles	PbS 300-600 (13 ans) PbS 50-350	Cl créat, créat-S, β2M-S, prot-U, AA-U, Alb-U, β2M-U Pas de différence
McMichael et Johnson, 1982	Travailleurs fonderie 1928-59		Mortalité 1930-1977 Excès de décès par affection rénale
Meyer et coll., 1984	29 Travailleurs	?	↗ NAG, non corrélée à PbS ↘ NAG si PbS > 700
Ong et coll., 1987	209 travailleurs 30 Contrôles	PbS 30-800 (10,8 ans) (n = 5 > 600)	↗ Urée-S et Créat-S avec ↗ PbS ↘ Cl créat avec ↗ PbS ↗ NAG avec ↗ PbU Perturbations rénales si PbS < 600
Verschoor et coll., 1987	155 Travailleurs 126 Contrôles	PbS 80-1000, ↗ ZPP PbS 30-190	Pas de différence sauf ↗ NAG avec ↗ PbS Perturbations rénales si PbS < 600
Gennart et coll., 1992	98 Travailleurs 85 Contrôles	PbS 510, ZPP 10,2 PbS 209, ZPP 2,8	NAG, β2M, Alb, Créat Pas de corrélation avec PbS Pas de différence avec contrôles
Cardenas et coll., 1993	50 Travailleurs 50 Contrôles	PbS 480 (14 ans) PbS 167	27 paramètres rénaux ↗ NAG, ac sial-U, TBX-U, ↘ Pg-U Modification vasculaire plutôt que rénale
Roels et coll., 1994	76 Travailleurs 68 Contrôles	PbS 430 Pb tibia 66 µg/g PbS 140 Pb tibia 21 µg/g	Pas d'effet sur différents marqueurs sauf ↗ filtration glomérulaire
Fels et coll., 1994	81 Travailleurs 45 Contrôles	PbS 400 PbS 70	↗ Pg-U, ↘ Fibro-U Interprétation ?

ZPP: zinc-protoporphyrine; -S: sanguin; -U: urinaire; NAG: N-acétyl-13-D-glucosaminidase; Créat: créatinine; Cl Créat: clairance de la créatinine, Prot: protéines; 132M: 132 microplobuline; M: acides aminés; Alb: albumine; Ac sial: acide sialique; Pg 6-céto-prostaglandine; TBX: thromboxane X2; Fibro: fibronectine

Tableau 8.11: Néphrotoxicité en population générale.

Référence	Population Etude	Plombémie (µg/l)	Marqueurs de néphrotoxicité Interprétation
Croll, 1929 Henderson, 1958	Queensland, Australie Mortalité et suivi saturnisme infantile		↗ Mortalité par néphrite Néphrite chronique avec ↗ PbS ?
Tepper, 1963 Moel et coll., 1985	USA Mortalité		Pas de relation avec Pb
Campbell et coll., 1977	283 écossais	Pb eau > 100 µg/l PbS > 410	↗ Urée-S avec ↗ PbS Altération fonction rénale
Popock et coll., 1984	7 364 britanniques (H)	PbS > 370 (n = 74)	Créat-S, urée, acide urique Pas de relation avec PbS
Staessen et coll., 1992	965 hommes 1 016 femmes	PbS 114 PbS 75	↘ Cl créat avec ↗ PbS et ZPP
Factor-Litvak et coll., 1993	1 502 femmes enceintes (Kosovo)		↗ protéinurie si PbS > 640 ↘ érythropoïétine rénale si 230 < PbS < 360
Bernard et coll., 1995	195 enfants (12-15 ans)	PbS 30-350	↗ RBP, β2M, CC16 avec ↗ PbS et ZPP - Interprétation ?
Kim et coll., 1996 Normative Aging Study	459 (NAS)	PbS 100-550	↗ Créat-S avec ↗ PbS (NSS) Créat-S ↗ 0,8 mg/l si PbS x 10
Verberk et coll., 1996	151 enfants (3-6 ans) Roumanie	PbS 340	↗ 14 % NAG quand PbS ↗ de 100 µg/l - Interprétation ?

-U: urinaire; -S: sanguin; NAS: *Normative aging study*; NSS: non statistiquement significatif; RBP: protéine de liaison à la vitamine A urinaire

Cohortes professionnelles

Une étude de mortalité réalisée parmi une cohorte de 241 travailleurs d'une fonderie de plomb, diagnostiqués comme étant intoxiqués par le plomb entre 1928 et 1959, a montré un excès de mortalité par affection rénale et hémorragie cérébrale entre 1930 et 1977 (McMichael et Johnson, 1982).

Plusieurs études transversales récentes, parmi des groupes de travailleurs exposés au plomb, fournissent des informations sur les relations dose-effet. Si dans ces études, l'accent a été mis sur l'exposition au plomb, il n'est cependant pas exclu que d'autres expositions professionnelles aient pu contribuer aux effets étudiés.

Dans une étude comprenant 29 travailleurs exposés au plomb, Meyer et coll., 1984 ont trouvé des taux élevés de NAG sans corrélation avec la plombémie. Cependant, chez les 5 sujets présentant une plombémie supérieure à 700µg/l, la NAG urinaire était normale, suggérant, d'après les auteurs, qu'une exposition intense puisse appauvrir le rein en NAG. Des études ultérieures ont

montré que divers autres marqueurs de toxicité tubulaire (NAG B, UBB 50...) pouvaient être perturbés en cas d'exposition chronique au plomb (Fels et coll., 1994).

Ong et coll. (1987) ont examiné 158 travailleurs mâles et 51 femmes employés à la fabrication de batteries ou dans une fonderie, ainsi que 30 sujets contrôles. Les travailleurs étaient exposés au plomb depuis 1 à 36 ans (moyenne 10,8 ans) et les plombémies variaient entre 30 et 800µg/l. Cinq de ces travailleurs seulement présentaient une plombémie supérieure à 600µg/l. Une association positive, faible mais significative, entre la plombémie et l'urée sanguine et la créatininémie, a été mise en évidence. La clairance de la créatinine était inversement corrélée avec la plombémie. Les taux de NAG urinaire chez les sujets exposés étaient significativement plus élevés que chez les contrôles et positivement corrélés à la teneur urinaire en plomb, après ajustement pour l'âge. Ces auteurs ont conclu que des perturbations rénales pouvaient survenir pour des plombémies inférieures à 600µg/l. Verschoor et coll. (1987) ont étudié 155 travailleurs mâles exposés au plomb et 126 sujets contrôles appariés pour l'âge, le tabagisme, les facteurs socio économiques et la durée d'emploi. La plombémie des travailleurs exposés se situait entre 80 et 1 000µg/l et entre 30 et 190µg/l chez les sujets contrôles. Les travailleurs exposés présentaient également des taux de protoporphyrine-zinc élevés attestant de la chronicité de leur exposition. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les divers paramètres rénaux qui se situaient tous dans une gamme de valeurs normales. Il n'existait pas de différence dans le profil d'excrétion urinaire des protéines, ni de signe d'insuffisance rénale. Les auteurs ont, cependant, remarqué des valeurs élevées de NAG dans le groupe exposé, ainsi qu'une corrélation positive de ce paramètre avec la plombémie. La conclusion de ce travail indiquait que des expositions s'accompagnant de plombémies inférieures à 600µg/l pouvaient affecter la fonction tubulaire rénale, dans la mesure où celle-ci est appréciée par l'excrétion urinaire de NAG. Une étude transversale chez 22 mécaniciens automobile (plombémies 243-624µg/l) et 27 sujets contrôles (plombémies 194-306µg/l) a montré une augmentation significative de l'activité de la NAG et des niveaux de B₂-microglobuline urinaires. Une corrélation significative était observée entre niveau de plombémie et activité de la NAG urinaire (Kumar et Krishnaswamy, 1995).

D'autres investigateurs n'ont pas trouvé d'association positive entre plombémie et NAG. Buchet et coll. (1980) ont examiné 25 travailleurs mâles (plombémie 300-600 µg/l pour une durée moyenne d'exposition de 13,2 années) et 88 sujets contrôles (plombémie 50-350µg/l). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en ce qui concerne les paramètres de fonction rénale et les signes cliniques d'insuffisance rénale. Ces auteurs ont conclu qu'une plombémie inférieure à 600 µg/l n'était pas associée à des signes de toxicité rénale. Gennart et coll. (1992) ont comparé 98 travailleurs d'une usine de batterie (plombémie moyenne: 510µg/l; PPZ moyen 10,2µg/g Hb) avec 85 sujets contrôles (plombémie moyenne: 209µg/l; PPZ moyen

2,8µg/g Hb). Aucun des indicateurs de toxicité rénale (protéine de liaison à la vitamine A^B2-microglobuline, albumine ou NAG urinaire, créatinine et p2-microglobuline sériques) n'était corrélé à la plombémie, à la durée d'exposition

ou aux PPZ. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre contrôles et exposés.

Cardenas et coll. (1993) ont examiné 27 indices de toxicité rénale chez 50 travailleurs exposés au plomb (plombémie moyenne: 480µg/l) et 50 sujets contrôles (plombémie moyenne 167µg/l). Une augmentation significative de l'excrétion urinaire de NAG et de l'acide sialique a été mise en évidence chez les travailleurs exposés. Ces modifications indiqueraient des perturbations cellulaires mineures plutôt que des lésions significatives ou irréversibles du rein. Une réduction significative des taux urinaires de 6-céto-prostaglandine F-1α et une augmentation significative de thromboxane X2 représentaient probablement plus des modifications au niveau du système vasculaire qu'un effet rénal de l'exposition.

Une étude transversale a comparé 76 travailleurs mâles exposés au plomb et 68 sujets contrôles parfaitement appariés (Roels et coll., 1994). Outre la plombémie (respectivement 430 et 140µg/l en moyenne), l'imprégnation par le plomb était appréciée par la concentration de l'élément dans le tibia: en moyenne 66µg Pb/g d'os minéral chez les exposés et 21µg Pb/g chez les contrôles. Aucune relation entre l'exposition au plomb et les différents paramètres rénaux examinés n'a été mise en évidence, à l'exception d'une augmentation de la filtration glomérulaire pour certaines valeurs de la plombémie. La signification de cet effet est cependant obscure.

Une étude transversale, chez 81 travailleurs exposés au plomb (plombémie médiane 400 µg/l) et 45 sujets contrôles appariés (plombémie médiane 70µg/l), a mis en évidence, contrairement aux travaux de Cardenas et coll. (1993) une augmentation de l'excrétion urinaire moyenne de certains marqueurs candidats de toxicité rénale, tels la 6-céto-prostaglandine F1-α, ainsi qu'une réduction de la fibronectine urinaire, parmi les exposés (Fels et coll., 1994). La signification biologique de ces modifications biochimique n'est cependant pas démontrée.

Une étude, réalisée en Chine sur un petit nombre de travailleurs exposés au plomb (plombémie 420µg/l en moyenne), n'a pas mis en évidence d'impact de l'exposition sur l'intégrité rénale, à l'exception d'une augmentation de l'excrétion urinaire de la p2-microglobuline (Huang et coll., 1988). La valeur de cette étude est cependant limitée par l'absence de groupe contrôle, le faible effectif et l'absence de prise en considération des facteurs de confusion éventuels.

En conclusion, les altérations de la fonction glomérulaire du rein mesurées par l'urée sanguine ou la créatininémie ne semblent pas associées à des niveaux de plombémie inférieurs à 600-700µg/l. En revanche, il est possible que des effets tubulaires puissent être mis en évidence à des niveaux d'exposition inférieurs

(excrétion urinaire de NAG). La signification pathologique de ces dernières modifications reste, cependant, largement incertaine. Il n'existe pas actuellement de données permettant de juger de la réversibilité potentielle des altérations rénales dues au plomb.

Population générale

L'observation épidémiologique la plus frappante indiquant une relation possible entre l'exposition et/ou l'intoxication au plomb et une altération de la fonction rénale a été réalisée, dans les années 1920, par des médecins australiens. Une comparaison détaillée des taux de mortalité dans le Queensland, comparativement aux autres régions australiennes, avait révélé un excès de décès par néphrite chronique entre 1917 et 1926, chez des personnes de moins de 40 ans (Croll, 1929). Une relation fut évoquée entre cette prévalence inhabituelle d'affections rénales et le nombre élevé de cas de saturnisme enregistrés, parmi les enfants de cette région, dans les années précédentes.

Une prévalence accrue de néphrite chronique fut confirmée, dans les années 1950, dans une étude de suivi des cas de saturnisme infantile (Henderson, 1958). Curieusement, deux études plus récentes, effectuées aux Etats-Unis, n'ont pas pu confirmer ces observations (Tepper, 1963; Moel et coll., 1985).

L'examen de la créatinine sérique, de l'urée et de l'acide urique chez 7 364 sujets britanniques masculins, dont 74 avaient une plombémie supérieure à 370 µg/l, n'a pas montré de relation entre les paramètres rénaux et l'exposition au plomb (Pocock et coll., 1984).

L'étude de 283 sujets écossais, dont l'eau de consommation contenait plus de 100µg Pb/l, a montré une corrélation étroite entre la concentration en plomb de l'eau, la plombémie et l'urée sanguine (Campbell et coll., 1977). La fréquence d'anomalies de la fonction rénale était significativement plus élevée parmi les individus dont la plombémie était supérieure à 410µg/l, comparativement à des contrôles appariés pour l'âge et le sexe.

Dans une étude transversale destinée à évaluer l'impact de la pollution environnementale par le cadmium en Belgique (Cadmibel), les auteurs ont examiné 965 hommes (plombémie moyenne: 114µg/l) et 1016 femmes (plombémie moyenne: 75µg/l) (Staessen et coll., 1992). Une relation inverse entre la clairance de la créatinine (moyennes respectives de 99 et 80 ml/minute) et la plombémie et les PPZ a été mise en évidence après ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle (BMI) et la prise de diurétiques. La réduction de la fonction rénale ne pouvait pas être expliquée, ni par une exposition concomitante au cadmium, ni par une hypertension artérielle. Les auteurs concluaient que l'exposition au plomb dans la population générale pouvait avoir un impact sur la fonction rénale.

Une étude longitudinale effectuée entre 1979 et 1994 (Kim et coll., 1996), comprenant 459 participants à la *Normative Aging Study*, a examiné l'évolution de la créatininémie et de la plombémie (100-550µg/l au début de

182

l'étude). Cette étude a montré une association positive, mais non statistiquement significative entre les variations de plombémie et celles de la créatinine sérique. Cette association était également retrouvée parmi les sujets dont la plombémie n'avait jamais été

supérieure à 100 µg/l. La détérioration progressive de la fonction rénale en fonction de l'âge paraissait plus rapide parmi les sujets présentant des valeurs élevées de plombémie (maximum 550 µg/l). Sur la base de ces observations, une augmentation de 10 fois de la plombémie (ce qui est considérable et dépasse la gamme de plombémies examinée dans cette étude) serait associée à une augmentation de la créatinine sérique de 0,8 mg/l, ce qui correspond approximativement à la détérioration moyenne de la fonction rénale enregistrée sur un vieillissement de 20 ans. Outre le fait que ces calculs reposent sur une corrélation non-statistiquement significative, cette étude ne permet pas, comme les précédentes, de démontrer formellement la direction de la relation causale, si elle existe. Il est en effet possible que les relations mises en évidence illustrent le fait que le plomb est moins rapidement éliminé de l'organisme à mesure que la capacité de filtration glomérulaire décroît.

Une étude longitudinale effectuée entre 1988 et 1991 (Payton et coll., 1994), comprenant 744 participant à la *Normative Aging Study* (plombémie, moyenne 81 µg/l; taux de clairance de la créatinine, moyenne 88,2 ml/min) a montré une association négative entre plombémie et taux de clairance de la créatinine, après ajustement pour l'âge, le BMI, et la prise de diurétiques et d'analgésiques. Une augmentation de la plombémie de 100 µg/l était associée à une diminution de 10,4 ml/min de la clairance de la créatinine.

Une étude transversale portant sur 195 enfants (12-15 ans) a montré des altérations de différents marqueurs de toxicité rénale au niveau des tubules (protéine de liaison à la vitamine A urinaire (RBP), β2-microglobuline) parmi le sous-groupe d'enfants vivant à proximité d'une fonderie de plomb (plombémies: 300-3 500 µg/l) (Bernard et coll., 1995). L'augmentation de l'excrétion urinaire de RBP était significativement associée à la plombémie après prise en compte de l'âge, du sexe, du cadmium sanguin et de la PPZ. Les niveaux de plombémie étudiés dans ce travail sont proches de ceux incriminés dans les effets neurotoxiques du plomb chez l'enfant. Une observation similaire a été réalisée dans un groupe de 151 enfants roumains (3-6 ans) vivant à proximité d'une fonderie de plomb (Verberk et coll., 1996). Ces auteurs ont montré une association entre la plombémie (moyenne 340 µg/l) et l'excrétion urinaire de NAG (+ 14 % de NAG par 100 µg Pb/l). La signification pathologique des marqueurs utilisés dans ces deux études n'est cependant pas complètement établie. Une étude transversale récente montre que des modifications des fonctions rénales interviennent pour des plombémies plus basses chez l'enfant que chez l'adulte. Pour les auteurs, le seuil de toxicité de 100 µg/l est ainsi également valable du point de vue des paramètres néphrologiques (Fels et coll., 1998).

183

Une étude réalisée parmi 1 502 femmes enceintes résidant dans deux villes du Kosovo (ex-Yougoslavie) a relevé un taux élevé de protéinurie (mesurée par tigelette) associée à une élévation du plomb sanguin (>640µg/l) (Factor-Litvak et coll., 1993). Dans un sous-groupe de cette même population, il a été mis en évidence que le taux

d'érythropoïétine sérique à mi-gestation et à terme était généralement plus bas chez les femmes présentant une plombémie élevée (230-360µg/l) que chez celles dont la plombémie était basse (30-44µg/l). Cette observation suggère un effet d'une exposition environnementale au plomb sur la production rénale d'érythropoïétine (Graziano et coll., 1991).

Le rôle du plomb dans le développement de la goutte n'est pas complètement élucidé, mais certaines études cinétiques ont suggéré une réduction de l'excrétion urinaire de l'acide urique qui serait dépendante d'une activation de l'axe rénine-angiotensine qui est incriminée pour expliquer la relation plomb hypertension artérielle (Perazella, 1996).

Une étude menée sur 40 sujets présentant différents degrés d'insuffisance rénale n'a cependant pas retrouvé d'influence de la fonction rénale, ni sur la capacité de clairance urinaire du plomb, ni sur la plombémie (Campbell et coll., 1981). En revanche, une étude espagnole indique qu'un pourcentage élevé (entre 15 et 55 %) de patients atteints de goutte, d'hypertension et d'insuffisance rénale chronique, présentent une charge corporelle excessive en plomb (test de chélation à l'EDTA) en l'absence de tout antécédent évident d'exposition à ce métal (Sanchez-Fructuoso et coll., 1996).

En conclusion, certaines des études environnementales suggèrent que le plomb, même à des niveaux faibles (plombémie < 100 µg/l), pourrait exercer un effet négatif sur la fonction rénale. Il n'existe pas d'indication permettant de juger de la réversibilité éventuelle de ces effets et aucune étude n'a apparemment examiné la susceptibilité particulière de certains groupes de la population (enfants, pathologies pré-existantes telles que diabète...).

Système cardio-vasculaire et hypertension

Dans le cadre des intoxications aiguës par le plomb, on a décrit des épisodes d'hypertension paroxystique, souvent associés aux coliques saturnines. Une hypertension permanente pouvait survenir chez des travailleurs exposés pendant de longues années à des niveaux élevés de plomb et après plusieurs épisodes d'intoxication franche.

Etudes animales

Une abondante littérature expérimentale rapporte une action hypertensive du plomb dans plusieurs espèces animales, mais pas dans d'autres (Staessen et coll., 1994).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques possibles ont été évoqués pour rendre compte d'un effet du plomb sur le système vasculaire (Hajem et coll., 1990; Hannaert et coll., 1988; Moreau et coll., 1988):

- interférence avec le transport transmembranaire d'ions (par exemple Na K);
- interactions avec l'homéostasie calcique et/ou certains processus contrôlés par le calcium;

- action vasomotrice directe;
- potentialisation des stimulations orthosympathiques.

Le rôle éventuel d'une interférence du plomb avec les systèmes rénine angiotensine aldostérone et kallikréine-kinine reste controversé (Staessen et coll., 1995 pour revue).

Etudes épidémiologiques

En considérant les faibles niveaux d'exposition actuellement rencontrés en milieu industriel et dans l'environnement général, l'implication possible du plomb dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle représente un sujet très controversé dont les conséquences, en termes de santé publique, sont potentiellement importantes.

Une estimation américaine avançait qu'une réduction de moitié de la plombémie, dans la population des Etats-Unis, conduirait à réduire le nombre de cas annuels d'infarctus du myocarde de 24 000 et les maladies cardiovasculaires de 100 000 (Schwartz, 1991).

Une méta-analyse, effectuée en 1993 sur la base de 15 études, ne considérant que les hommes, et publiée en 1995 (Schwartz, 1995) concluait qu'une réduction de la plombémie de 100 à 50 µg/l serait associée à une diminution de la pression artérielle systolique de 1,25 mm Hg (0,87-1,63 mm Hg). L'auteur défendait l'idée d'une association causale. Bien que l'amplitude de l'effet sur la pression artérielle soit faible, l'auteur estimait que l'impact d'une réduction de la plombémie de 100 à 50 µg/l en termes de mortalité cardiovasculaire serait du même ordre de grandeur que celui attendu par l'élimination du radon aux Etats-Unis.

Une revue plus récente des différentes études ayant examiné la relation entre l'exposition à de faibles doses de plomb et l'hypertension artérielle a été publiée par Staessen et coll. (1995). Dans une méta-analyse portant sur 23 études (33 141 sujets, 10 cohortes professionnelles et 13 études environnementales, 320 références), les auteurs ont retrouvé dans les deux sexes une association entre la plombémie et la pression artérielle. Ils ont ainsi pu calculer qu'un doublement de la plombémie était associé à une élévation de 1 mm Hg (0,4-1,6 mm Hg, $p = 0,002$) de la pression systolique et de 0,6 mm Hg (0,2-1,0 mm Hg, $p = 0,02$) de la pression diastolique. Ces auteurs ont conclu qu'il existe une faible association positive entre la pression artérielle et l'exposition au plomb. Toutefois, ils se sont interrogés sur la nature causale de

185

cette relation, qui était jugée comme à peine détectable par les techniques épidémiologiques et, probablement, de peu d'importance en termes de santé publique.

Des auteurs allemands ayant examiné la relation entre la plombémie et la tension artérielle dans un groupe de plus de 3 000 personnes (MONICA Augshourg, incluse dans la méta-analyse réalisée par Staessen) arrivent essentiellement à la même conclusion, et insistent sur le rôle important de facteurs de confusion tels que l'hématocrite et la

consommation d'alcool qui, lorsqu'ils sont incorporés dans l'analyse, réduisent considérablement l'intensité de l'association plomb-tension artérielle (Hense et coll., 1993).

Une étude italienne, publiée avant la méta-analyse de Staessen (Micciolo et coll., 1994), a examiné la même relation dans un groupe de 630 adultes (26-69 ans, Pb-S 43-470µg/l). Une faible association statistique entre la plombémie et la tension artérielle a été mise en évidence, mais la relation ne résistait pas à un ajustement pour l'âge et l'index de masse corporelle (BMI).

Une étude plus récente, effectuée sur la cohorte américaine *Normative Aging Study*, a confirmé que l'exposition chronique au plomb, appréciée par la plombémie (Proctor et coll., 1996) ou par le niveau du métal dans l'os cortical (Hu et coll., 1996), était un facteur de risque indépendant pour le développement d'une hypertension chez l'homme. Cheng et coll. (1998) ont étudié la conduction cardiaque parmi 775 hommes participant à la *Normative Aging Study*. Les résultats suggèrent que l'exposition cumulée au plomb, mesurée par fluorescence X au niveau des os, peut provoquer, même à faibles doses, une diminution de la conduction cardiaque.

Dans une étude prospective publiée récemment (728 sujets hommes et femmes, 20-85 ans examinés à 5 ans d'intervalle, étude PHEECAD), Staessen et coll. (1996) n'ont pas trouvé d'association significative entre la pression sanguine ou le risque de développer une hypertension artérielle et le niveau d'exposition au plomb (plombémie moyenne 87µg/l et PPZ 1,0µg/g Hb).

De la même manière, une étude effectuée à Taiwan sur un groupe de plus de 200 travailleurs des deux sexes professionnellement exposés au plomb (plombémie 569 255µg/l), n'a pas trouvé de relation entre l'exposition récente au métal et la tension artérielle (Wu et coll., 1996).

Une étude effectuée à Taiwan sur un groupe de 26 travailleurs exposés au plomb depuis 6 ans (plombémies 303-824µg/l) a rapporté une élévation significative de la pression artérielle systolique et de la norépinéphrine plasmatique, ainsi qu'une diminution de 86 % de la densité des récepteurs α -adrénergiques lymphocytaires. Les niveaux de norépinéphrine plasmatique et la densité des récepteurs α -adrénergiques sont significativement corrélés avec la pression artérielle systolique et les niveaux de plombémie chez les travailleurs exposés (Chang et coll., 1996).

Dans une étude portant sur 282 enfants du Kosovo (5,5 ans) résidant dans un ~86 milieu contaminé par le plomb (plombémie moyenne 373 µg/l) et dans un
186

milieu non contaminé (plombémie moyenne 87µg/l), une faible association entre la plombémie et la pression artérielle a également été retrouvée. Après ajustement, une élévation de la plombémie de 100µg/l était associée à une augmentation de 0,5 mm Hg (-0,2 à 1,3) de la pression systolique et de 0,4 mm Hg (0,1 à 0,9) de la diastolique (Factor-Litvak et coll., 1996). Il ne semble donc pas que, en ce qui concerne la pression artérielle, les enfants constituent un groupe plus susceptible aux effets du plomb.

En conclusion, l'ensemble des études n'indique pas de façon formelle un effet du plomb à faible dose sur la tension artérielle. Si l'association existe, elle est certainement très faible et il n'est pas possible de définir un seuil ou un groupe particulièrement susceptible. Il est probable que plusieurs facteurs de confusion, comme la consommation d'alcool, par exemple, obscurcissent considérablement l'examen de cette relation. Sur la base des données enregistrées chez l'homme et l'animal d'expérience, il est plausible que le plomb à fortes doses puisse interférer avec la pression sanguine. Dès lors, il n'est pas exclu que les associations mises en évidence aux faibles doses soient causales. Toutefois, comme pour d'autres manifestations pathologiques associées au plomb, il est très difficile d'identifier clairement l'effet d'un environnement socio-économique défavorable qu'on sait être associé à des niveaux de plombémie élevés.

Thyroïde

L'effet inhibiteur du plomb sur la captation de l'iode par la glande thyroïde avait déjà été rapporté par Sandstead chez l'animal d'expérience et à l'occasion d'intoxications sévères chez l'homme (Sandstead et coll., 1969; Sandstead, 1967).

Robins et coll. (1983) ont détecté, parmi 47 travailleurs d'une fonderie de plomb, 12 sujets présentant des taux bas de thyroxine totale et de la fraction estimée de thyroxine libre. Ces deux paramètres étaient négativement corrélés à la plombémie. Le fait que chez tous les sujets la TSH et la T3 étaient normales a fait suggérer aux auteurs que l'action hypothyroïdienne du plomb pourrait s'exercer par une dépression de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette étude ne permettait toutefois pas de définir le niveau de plombémie auquel ces effets se manifestaient.

Tuppurainen et coll. (1988) ont examiné les paramètres thyroïdiens de 200 travailleurs kényans exposés en moyenne depuis 7,6 ans au plomb (plombémie 210 à 350 µg/l, moyenne 570 µg/l). Une corrélation négative a été mise en évidence entre la durée d'exposition au plomb et les taux de thyroxine totale et libre, la corrélation la plus forte étant retrouvée chez les travailleurs ayant été les plus exposés au plomb dans le passé. Si la plombémie était considérée comme indice du niveau d'exposition actuel, la corrélation avec les paramètres thyroïdiens n'était pas retrouvée. Les auteurs concluaient

187

qu'une exposition d'intensité et de durée élevée pouvait être associée à une dépression de l'activité de la glande thyroïde.

Gennart et coll. (1992) ont comparé un groupe de 98 travailleurs exposés au plomb et 85 sujets contrôles. Les paramètres thyroïdiens mesurés dans les deux groupes se situaient dans la gamme des valeurs cliniquement normales et aucune différence ne fut mise en évidence entre les deux groupes (tableau 8.III).

Tableau 8.111: Paramètres thyroïdiens chez des travailleurs exposés ou non au plomb (d'après Gennart et coll., 1992).

	Contrôles	Exposés
N	85	98
Age (ans)	38,8	37,7
Exposition (années)	—	10,6
PbS moyenne (dispersion)	209 (44-390)	510 (400-750)
T3 (ng/dl)	125,5	125,6
T4 (µg/dl)	7,32	7,40
Index de T4 libre (µg/dl)	2,86	2,86
TSH (mU/l)	4,97	4,15

PbS: plombémie; T3: tri-iodothyronine; T4: thyroxine; TSH: hormone thyroïdienne

Une étude, réalisée parmi un groupe de 68 enfants américains issu d'un milieu défavorisé (11 mois à 7 ans, moyenne: 25 mois), n'a pas retrouvé de relation entre la plombémie (comprise entre 20 et 770µg/l; moyenne: 25µg/l) et les taux de thyroxine totale et/ou libre (Siegel et coll., 1989).

On peut donc conclure que le plomb n'exerce un effet dépresseur sur la glande thyroïde que pour des niveaux d'exposition élevés (plombémie > 600 700µg/l) et que les enfants n'apparaissent pas plus susceptibles que les sujets adultes à cet effet.

En conclusion, le système hématopoïétique et le rein constituent des organes cibles du plomb en cas d'expositions à de fortes doses. La signification sanitaire des perturbations rénales observées à faibles doses reste incertaine. L'effet de faibles doses de plomb sur la pression artérielle, s'il existe, est de faible amplitude.

BIBLIOGRAPHIE

BAKER EL, LANDRIGAN PJ, BARBOUR AG, COX DH, FOLLAND DS et coll. Occupational lead poisoning in the United States: clinical and biochemical findings related to blood lead levels. *BrJ Ind Med* 1979, 36: 314-322

BERNARD AM, VYSKOCIL A, ROELS H, KRIZ J, KODL M, LAUWERYS R. Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter. *Environ Res* 1995, 68: 91-95

BOTTOMLEY SS, MULLER EBERHARD U. Pathophysiology of heme synthesis. *Semin Hematol* 1988, 25: 282-302

BUCHET JP, ROELS H, BERNARD A, LAUWERYS R. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, calcium or mercury vapor. *J Occup Med* 1980, 22: 741-750

CAMPBELL BC, BEATTIE AD, MOORE MR, GOLDBERG A, REID AG. Renal insufficiency associated with excessive lead exposure. *Br Med J* 1977, 1: 482-485

CAMPBELL BC, ELLIOTT HL, MEREDITH PA. Lead exposure and renal failure: does renal insufficiency influence lead kinetics ? *Toxicol Lett* 1981, 9: 121-124

CARDENAS A, ROELS H, BERNARD AM, BARE~ON R, BUCHET JP et coll. Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. II. Application to workers exposed to lead. *BrJ Ind Med* 1993, 50: 28-36

CARSIA RV, FORMAN F, HOCK CE, NAGELE RG, MCILROY PJ. Lead alters growth and reduces angiotensin II receptor density of rat aortic smooth muscle cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995, 210: 180-190

CHANG HR, CHEN SS, CHEN TJ, HO CK, CHIANG HC, YU HS. Lymphocytes p2-adrenergic receptors and plasma catecholamine levels in lead-exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, 139: 1-5

CHENG Y, SCHWARTZ J, VOKONAS PS, WEISS ST, ARO A, HU H. Electrocardiographic conduction disturbances in association with low-level lead exposure (the Normative Age Study). *AmJ Cardiol* 1998, 82: 594-599

CHIA KS, MUTTT A, TAN C, ONG HY, JEYARATNAM J et coll. Urinary N acetyl- β -glucosaminidase activity in workers exposed to inorganic lead. *Occup Environ Med* 1994a, 51: 125-129

CHIA KS, MUTTI A, ALINOV I, JEYARATNAM J, TAN C et coll. Urinary excretion of tubular brush border antigens among lead exposed workers. *Ann Acad Med Singapore* 1994b, 23: 655-659

- CHIA KS, JEYARATNAM J, TAN C, ONG HY, ONG CN, LEE E. Glomerular function of lead-exposed workers. *Toxicol Lett* 1995a, 77: 319-328
- CHIA KS, JEYARATNAM J, LEE J, TAN C, ONG HY et coll. Lead-induced nephropathy: relation between various biological exposure indices and early markers of nephrotoxicity. *Am J Ind Med* 1995b, 27: 883-895
- COSCIA GC, DISCALZI G, PONETTI C. Immunological aspects of occupational lead exposure. *Med Lab* 1987, 78: 360
- CROLL DG. The incidence of chronic nephritis amongst young people in Queensland. *Med J Aust* 1929, 2: 144-145
- EVERS U, STILLER-WINKLER R, IDEH H. Serum immunoglobulin, complement C3, and salivary IgA levels in lead workers. *Environ Res* 1982, 29 :351
- FACTOR-LITVAK P, STEIN Z, GRAZIANO J. Increased risk of proteinuria among a cohort of lead-exposed pregnant women. *Environ Health Perspect* 1993, 101: 418-421
- FACTOR-LITVAK P, KLINE JK, POPOVAK D, HADZIALJEVIC S, LEKIC V et coll. Blood lead and blood pressure in young children. *Epidemiology* 1996, 7: 633-637
- FELS LM, HERBORT C, PERGANDE M, JUNG K, HOTTER G et coll. Nephron target sites in chronic exposure to lead. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9: 1140-1146
- FELS LM, WUNSCH M, BARANOWSKI J, NORSKA BOROWKA I, PRICE RG et coll. Adverse effects of chronic low level lead exposure on kidney function- a risk group study in children. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13: 2248-2256
- FISCHBEIN A, TSANG P, LUO JC, BEKESI JG. The immune system as target for subclinical lead related toxicity. *Br J Ind Med* 1993, 50: 185-186
- FOWLER BA. Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Environ Health Perspect* 1993, 100: 57-63
- GENNART JP, BERNARD A, LAUWERYS R. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992, 64: 49-57
- GOODFRIEND TL, BALL DL, ELLIOT ME, SHACKLETON C. Lead increases aldosterone production by rat adrenal cells. *Hypertension* 1995, 25: 785-789
- GOYER RA. Effect of toxic, chemical, and environmental factors on the kidney. *Monogr Pathol* 1979, 20: 202-217
- GRAZIANO J, SLAVKOVICH V, FACTOR-LITVAK P, POPOVAC D, AHMEDI G, MEHMETI A. Depressed serum erythropoietin in pregnant women with elevated blood lead. *Arch Environ Health* 1991, 46: 347-350

HAJEM S, MOREAU T, HANNAERT P, LELLOUCH J, HUEL G et coll. Influence of environmental lead on membrane ion transport in a French urban male population. *Environ Res* 1990, 53: 105-118

HANNAERT PA, MOREAU T, HUEL G, ORSSAUD G, LEUOUCH J et coll. Blood pressure and erythrocyte Na + transport systems in a French urban male population. *J Hypertens* 1988, 6: 905-911

HASAN J, VINKO V, HENBERG S. Deficient red cell membrane Na + /K + ATPase in lead poisoning. *Arch Environ Health* 1976, 14: 313-324

HENDERSON DA. The aetiology of chronic nephritis in Queensland. *Med J Aust* 1958, 1: 377-386

HENSE HW, FILIPIAK B, KEIL U. The association of blood lead and blood pressure in population surveys. *Epidemiology* 1993, 4: 173-179

HERTZ-PICCIOTO I, CROFT J. Review of the relation between blood lead and blood pressure. *Epidemiol Rev* 1993, 15: 352-373

HU H, ARO A, PAYTON M, KORRICK S, SPARROW D, WEISS ST, ROTNITZKY A. The relationship of bone and blood lead to hypertension. *JAMA* 1996, 275: 1171 – 1176

HUANG J, HE F, YIGUN W, ZHANG S. Observations on renal function in workers exposed to lead. *Sci Total Environ* 1988, 71: 535-537

KANEMATSU M, TAKAGI K, MASUDA N, SUKETA Y. Lead inhibits nitric oxide production transiently by mRNA level in murine macrophage cell lines. *Biol Pharm Bull* 1996, 19: 949-951

KHALIL-MANESH F, GONICK HC, COHEN AH, ALINOV I, BERGAMASCHI E et coll. Experimental model of lead nephropathy. I. Continuous high-dose lead administration. *Kidney Int* 1992a, 41: 1192-1203

KHALIL-MANESH F, GONICK HC, COHEN AH, BERGAMASCHI E, MUTTI A. Experimental model of lead nephropathy. II. Effect of removal from lead exposure and chelation treatment with dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Environ Res* 1992b, 58: 35-54

KHALIL-MANESH E., COHEN AH. Experimental model of lead nephropathy. III. Continuous low-level lead administration. *Arch Environ Health* 1993a, 48: 271-278

KHALIL-MANESH F, GONICK HC, WEILER EW, PRINS B, WEBER MA, PURDY RE. Lead-induced hypertension: possible role of endothelial factors. *Am J Hypert* 1993b, 6: 723-729

KHALIL, MANESH F, TARTAGLIA-ERLER J, GONICK HC. Experimental model of lead nephropathy. IV. Correlation between renal function changes and hematological indices of lead toxicity. *J Trace Elem Electr Health Dis* 1994, 8: 13-19

KIM R, ROTNITSKY A, SPARROW D, WEISS S, WAGER C, HU H. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. *JAMA* 1996, 275: 1177-1181

KIMBER 1, JACKSON JA, STONARD MD. Failure of inorganic lead exposure to impair natural killer (NK) cell and T lymphocyte function in rats. *Toxicol Lett* 1986, 31: 211-218

KUMAR BD, KRISHNASWAMY K. Detection of occupational lead nephropathy using early renal markers. *Clin Toxicol* 1995, 33: 331-315

LIN JH, YEH KH, TSENG HC, CHEN WY, LAI HH, LIN YC. Urinary N-acetylglucosaminidase excretion and environmental exposure. *Am J Nephrol* 1993, 13: 442-447

MARANELLI G, APOSTOLI P. Assessment of renal function in lead poisoned workers. In: Occupational and environmental chemical hazards: Cellular and biochemical indices for monitoring toxicity, Chichester: Ellis Horwood Ltd, 1987: 344-348

MCMICHAEL AJ, JOHNSON HM. Long-term mortality profile of heavily exposed lead smelter workers. *J Occup Med* 1982, 24: 375-378

MEYER BR, FISCHBEIN A, ROSENMAN K, LERMAN Y, DRAYER DE, REIDENBERG MM. Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals. *Am J Med* 1984, 76: 989-998

MICCIOLO R, CANAL L, MARANELLI G, APOSTOLI P. Non-occupational lead exposure and hypertension in Northern Italy. *Int J Epidemiol* 1994, 23: 312-320

MOEL DI, SACHS HK. Renal function 17 to 23 years after chelation therapy for childhood plumbism. *Kidney Int* 1992, 42: 1226-1231

MOEL DI, SACHS HK, COHN RA, DRAYTON MA. Renal function 9 to 17 years after childhood lead poisoning. *J Pediatr* 1985, 106: 729-733

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

MOREAU T, HANNAERT P, ORSSAUD G, HUEL G, GARAY RP et coll. Influence of membrane sodium transport upon the relation between blood lead and blood pressure in a general male population. *Environ Health Perspect* 1988, 78: 47-51

MORGAN JM, HARTLEY MW, MILLER RE. Nephropathy in chronic lead poisoning. *Arch Intern Med* 1966, 118: 17-29

ONG CN, ENDO G, CHIA KS. Evaluation of renal function in workers with low blood levels. In: Occupational and environmental chemical hazards: Cellular and biochemical indices for monitoring toxicity, Chichester: Ellis Horwood Ltd, 1987: 327-333

OSTERODE W. Hemorheology in occupational lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 1996, 22: 369-373

PAYTON M, HU H, SPARROW D, WEISS ST. Low-level lead exposure and renal function in the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1994, 140: 821 –829

PERAZELLA MA. Lead and the kidney: nephropathy, hypertension, and gout. *Conn Med* 1996, 60: 521-526

PERGANDE M, JUNG K, PRECHT S, FELS LM, HERBORT C, STOLTE H. Changed excretion of urinary proteins and enzymes by chronic exposure to lead. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9: 613-618

POCOCK SJ, SHAPER AG, ASHBY D, DELVES T, WHITEHEAD TP. Blood lead concentration, blood pressure, and renal function. *Br Med J Clin Res Ed* 1984, 289: 872-874

PROCTOR SP, ROTNITSKY A, SPARROW D, WEISS S, HU H. The relationship of blood lead and dietary calcium to blood pressure in the normative aging study. *Int J Epidemiol* 1996, 25: 528-536

QUEIROZ ML, ALMEIDA M, GALLAO ML, HOEHR NF. Defective neutrophil function in workers occupationally exposed to lead. *Pharmacol Toxicol* 1993, 72: 73-77

QUEIROZ ML, PERLINGEIRO RC, BINCOLETTTO C, ALMEIDA M, CARDOSO MP, DANTAS DC. Immunoglobulin levels and cellular immune function in lead exposed workers. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1994a, 16: 115-128

QUEIROZ ML, COSTA FF, BINCOLETTTO C, PERLINGEIRO RC, DANTAS DC et coll. Engulfment and killing capabilities of neutrophils and phagocytic splenic function in persons occupationally exposed to lead. *Int J Immunopharmacol* 1994b, 16: 239-244

ROBINS JM, CULLEN MR, CONNORS BB, KAYNE RD. Depressed thyroid indexes associated with occupational exposure to inorganic lead. *Arch Intern Med* 1983, 143: 220-224

ROELS H, LAUWERYS R, KONINGS J, BUCHET JP, BERNARD A et coll. Renal function and hyperfiltration capacity in lead smelter workers with high bone lead. *Occup Environ Med* 1994, 51: 505-512

SANCHEZ-FRUCTUOSO AI, TORRALBO A, ARROYO M, LUQUE M, RUILOPE LM et coll. Occult lead intoxication as a cause of hypertension and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11: 1775-1780

SANDSTEAD HH. Effect of chronic lead intoxication on in vivo I-131 uptake by the rat thyroid. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967, 124: 18-20

SANDSTEAD HH, STANT EG, BRILL AB, ARIAS LI, TERRY RT. Lead intoxication and the thyroid. *Arch Intern Med* 1969, 123: 632-635

SATA F, ARAKI S, TANIGAWA T, MORITA Y, SAKURAI S, KATSUNO N. Changes in natural killer cell subpopulations in lead workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, 69: 306-310

SCHWARTZ J. Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men and women. *Environ Health Perspect* 1991, 91: 71-75

SCHWARTZ J. Lead, blood pressure and cardiovascular disease in men. *Arch Environ Health* 1995, 50: 31-37

SELBST SM, SOKAS RK, HENRETING FM, WELLER SC, TERSHAKOVEC AM. The effect of blood lead on blood pressure in children. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1993, 12: 213-218

SIEGEL M, FORSYTH B, SIEGEL L, CULLEN MR. The effect of lead on thyroid function in children. *Environ Res* 1989, 49: 190-196

STAESSEN JA, LAUWERYS RR, BUCHET JP, BULPITT C1, RONDIA D et coll. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The Cadmibel Study Group. *N Engl J Med* 1992, 327: 151-156

STAESSEN JA, LAUWERYS RR, BULPITT W, FAGARD R, LIJNEN P et coll. Is a positive association between lead exposure and blood pressure supported by animal experiments? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994, 3: 257-263

STAESSEN JA, ROELS H, LAUWERYS RR, AMERY A. Low-level lead exposure and blood pressure. *J Hum Hypertens* 1995, 9: 303-328

STAESSEN JA, ROELS H, FAGARD R. Lead exposure and conventional and ambulatory blood pressure. A prospective population study. *JAMA* 1996, 275: 1563-1570

STERN AH. Derivation of a target concentration of Pb in soil based on elevation of adult blood pressure. *Risk Analysis* 1996, 16: 201-210

TEPPER LB. Renal function subsequent to childhood plumbism. *J Hum Hypertens* 1963, 9: 303-328

TERAYAMA K. Effects of lead on electrophoretic mobility, membrane sialic acid, deformability and survival of rat erythrocytes. *Ind Health* 1993, 31: 113-126

TUPPURAINEN M, WAGAR G, KURPPA K, SAKARI W, WAMBUGU A et coll. Thyroid function as assessed by routine laboratory tests of workers with longterm lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 1988, 14: 175-180

UNDEGER U, BASARAN N, CANPINAR H, KANSU E. Immune alterations in lead exposed workers. *Toxicology* 1996, 109: 167-172

VERBERK MM WILLEMS TE, VERPLANKE AJ, DE WOLFF FA. Environmental lead and renal effects in children. *Arch Environ Health* 1996, 51: 83-87

VERSCHOOR M, WIBOWO A, HERBER R, VAN HEMMEN J, ZIELHUIS R. Influence of occupational low-level lead exposure on renal parameters. *Am J Ind Med* 1987, 12: 341-351

VILLANUEVA R, ALBALADEJO R, ORTEGA P, ASTASIO P, GIL A et coll. Chemotaxis of mouse peritoneal macrophages following exposure to lead. *Bull Environ Contam Toxicol* 1997a, 59: 159-163

VILLANUEVA R, ALBALADEJO R, ORTEGA P, ASTASIO P, CALLE ME et coll. Adherence of mouse peritoneal macrophages following exposure to lead. *Ind Health* 1997b, 35: 291-293

VYSKOCIL A, SEMECKY V, FIALA Z, CIZKOVA M, VIAU C. Renal alterations in female rats following subchronic lead exposure. *J Appl Toxicol* 1995, 15: 257-262

WAGNEROVA M, WAGNER V, MADLO Z, ZAVAZAL V, WOKUNOVA D et coll. Seasonal variations in the level of immunoglobulins and serum proteins of children differing by exposure to air-borne lead. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1986, 30:

WEDEEN RP, MALIK DK, BATUMAN V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. *Arch Intern Med* 1979, 139: 53-57

WU TN, SHEN CY, KO KN, GUU CF, GAU HJ et coll. Occupational lead exposure and blood pressure. *Int J Epidemiol* 1996, 25: 791-796

YUCESoy B, TURHAN A, MIRSHAHIDI S, URE M, IMIR T, KARAKAYA A. Effects of high level exposure to lead on NK cell activity and T-lymphocyte functions in workers. *Human Exp Toxicol* 1997a, 16: 311-314

YUCESoy B, TURHAN A, URE M, IMIR T, KARAKAYA A. Simultaneous effects of lead and cadmium on NK cell activity and some phenotypic parameters. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997b, 19: 339-348

9

Effet cancérigène

En 1980, le groupe d'experts réunis par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a conclu que le plomb et ses dérivés inorganiques étaient potentiellement cancérigènes pour l'homme (groupe 2B) (IARC, 1980). Ce jugement était principalement fondé sur la connaissance du pouvoir cancérigène des sels de plomb chez le rat et la souris (rein et gliomes). La plupart des études humaines étaient jugées insuffisamment documentées. Une réactualisation de ces données en 1987 n'a pas modifié le classement au sein du groupe 2B (IARC, 1987). Les chromates et arsénates de plomb sont considérés séparément et classés dans le groupe 1 (cancérigènes pour l'homme). Quant aux composés organiques du plomb, comme le plomb tétraéthyle contenu dans l'essence, ils ne sont pas classifiables comme cancérigènes et sont donc placés dans le groupe 3.

Etudes expérimentales

Certains composés du plomb exercent une faible activité génotoxique dans les cellules de mammifères, par des mécanismes indirects reposant sur la perturbation de l'activité d'enzymes impliqués dans la synthèse, la réparation ou le maintien de la structure hélicoïdale de l'ADN. En outre, certains composés du plomb peuvent contribuer à un effet cancérigène en agissant au niveau de protéines nucléaires, où ils exerceraient une activité promotrice ou induiraient une stimulation de la prolifération cellulaire (Zelikoff et coll., 1988; Fowler et coll., 1994). En particulier, il a été montré que l'ion Pb^{2+} peut, à faible concentration, stimuler l'activité de la protéine kinase C. Cela indique un potentiel co-cancérigène et/ou promoteur (MarLovac et Goldstein, 1988a et b). La formation d'inclusions nucléaires composées de protéines acides complexées au Pb^{2+} peut également influencer la croissance et la division cellulaire (Beck, 1992).

Chez le rat Wistar mâle, l'administration orale d'acétate de plomb augmente la formation de tumeurs au niveau des cellules tubulaires, en réponse à une nitrosamine (Hiasa et coll., 1983). Chez le hamster, l'administration intratrachéale d'oxyde de plomb conjointement avec du benzo[a]pyrène exerçait une activité co-cancérigène au niveau pulmonaire (Kobayashi et Okamoto, 1974).

Études épidémiologiques

Depuis 1936, plus de 15 études de mortalité ont été publiées concernant des travailleurs exposés au plomb dans différentes industries (Fu et Boffetta, 1995 pour revue). Dans plusieurs de ces études, les niveaux d'exposition au plomb étaient très élevés, et dépassaient largement les valeurs rencontrées actuellement. Un excès global de mortalité par cancer (particulièrement des cancers bronchiques et de l'estomac) a été mis en évidence dans des cohortes de fondeurs ou de travailleurs d'usines fabriquant des batteries, sans toutefois qu'une relation nette ne puisse être dégagée avec l'intensité ou la durée d'exposition. Au regard des études animales, plusieurs auteurs se sont également attachés à la relation entre plomb et cancer du rein. Outre deux rapports de cas parmi des travailleurs ayant été exposés à de très hauts niveaux de plomb (Baker et coll., 1980; Lilis, 1981) les études épidémiologiques ayant examiné cette possible relation ont, dans un premier temps, abouti à des résultats contradictoires (Fu et Boffetta, 1995 pour revue). Les études cas-contrôle n'ont pas démontré d'association cohérente entre un risque accru de cancer et une exposition antérieure au plomb.

Une méta-analyse de toutes les études de cohorte et cas-contrôle publiées jusqu'en 1990 a été menée en 1995 par Fu et Boffetta. Le résultat final montre un risque significativement accru de cancers en général (RR 1,15; IC 95 %: 1,05-1,17) ainsi que pour les sites respiratoire (1,24; 1,16-1,33), gastrique (1,33; 1,18-1,49) et vésical (1,41; 1,16-1,71). Le risque relatif pour le cancer du rein était également accru, mais n'atteignait pas le seuil de signification statistique (1,19; 0,96-1,48). En restreignant l'analyse aux groupes de travailleurs les plus exposés (fonderies et production de batteries), un risque accru pour les localisations gastriques et pulmonaires était également mis en évidence.

Les auteurs reconnaissent cependant que leur analyse devait être interprétée avec certaines réserves, car les facteurs de confusion éventuels n'avaient pas toujours pu être pris en compte dans les études considérées et il existait un biais de publication inhérent à toute étude de méta-analyse. La plupart de ces études se caractérisent en effet par une absence d'information précise concernant les expositions antérieures au plomb et, ce qui est plus critique, par la difficulté de préciser l'intervention de facteurs tels que le tabac et le régime alimentaire, alors que le tabagisme est évidemment la cause la plus importante de cancer bronchique. Le risque de cancer gastrique est inversement proportionnel au statut socio-économique, et en relation avec le régime alimentaire et les habitudes tabagiques ainsi qu'avec une infection éventuelle par *Helicobacter pylori*. En outre, il faut tenir compte du fait que les fondeurs et les travailleurs de l'industrie du verre étaient, probablement, également exposés à l'arsenic, au chrome hexavalent ou aux hydrocarbures aromatiques polycycliques: il est difficile d'établir, dans ces conditions, la contribution précise du plomb dans l'excès de cancers respiratoires ou digestifs. Certains auteurs considèrent d'ailleurs que l'origine de l'excès de cancer bronchique présent

chez les fondeurs serait multifactoriel, d'autres composés que le plomb jouant un rôle majeur (Gerhardsson et Nordberg, 1993; Lundstrom et coll., 1997). Cette hypothèse pourrait se rapprocher de l'activité co-cancérogène ou promotrice des sels de plomb mise en évidence expérimentalement. Pour ce qui concerne le cancer du rein, l'intervention potentielle de ces facteurs de contusion est probablement moins importante, suggérant de concert avec les observations animales que le plomb peut en cas d'exposition importante être associé au développement de cancers rénaux.

Depuis la revue de Fu et Boffetta, plusieurs autres études ont examiné le risque cancérogène associé à une exposition professionnelle au plomb (tableau 9.I).

Tableau 9.1: Plomb et cancer en milieu professionnel - Etudes récentes.

Référence	Population	Tous	Morbidity/mortality by type of cancer (IC 95 %)		
			Bronchique	Digestif	Rénal
Anttila et coll., 1995	Finlande 20 700 travailleurs Suivi PbS 1973-1983	—	RR 1,8 (1,1-2,9) si PbS > 200 µg/l OR 2,0 (1,3-3,1) en cas d'exposition concomitante Pb/fumées échappe- ment d'engins	—	—
Gerhards- son et coll., 1995	Suède 664 ouvriers Usine batteries	SMR 1,65 (1,09-2,44) 26 cas	SIR 1,32 (0,49-2,88) SIR 1,22 (0,33-3,13) pour les expositions les plus importantes (< 1969)	SIR 1,84 (0,92-3,29) SIR 2,44 (1,22-4,37) 11 cas pour les expositions les plus importantes (< 1969)	
Lundström et coll., 1997	Suède 3 979 fondeurs (1928 et 1979) 15 ans latence minimum (1958-1987)	SMR 1,2 (1,0-1,5) SIR 1,1 (0,9-1,2) 172 cas	SIR 2,9 (2,1-4,0) 42 cas SIR 3,4 (2,2-5,2) 23 cas pour les ex- positions les plus importantes	SIR 0,8 (0,5-1,1) 31 cas	SIR 0,9 (0,4-1,9) 7 cas
Cocco et coll., 1997	Italie 1 388 fondeurs (1950-1992)	SMR 0,69 (0,58-0,81) 149 cas	SMR 0,62 (0,43-0,86) 35 cas	SMR 0,62 (0,48-0,81) 57 cas	SMR 1,42 (0,46-3,33) 5 cas

IC: intervalle de confiance; PbS: plombémie; RR risque relatif; OR: *odds ratio*; SIR: *standardized (cancer) incidence ratio*; SMR: *standardized mortality ratio*;

:

Anttila et coll. (1995) ont étudié 20 700 travailleurs ayant bénéficié d'un suivi de la plombémie entre 1973 et 1983. La comparaison interne au sein de la cohorte montrait une incidence accrue de cancers, en général, et du système respiratoire, en particulier, chez les sujets dont la plombémie avait dépassé 200µg/l. Dans une étude cas contrôle interne, un odds ratio (OR) élevé pour le cancer bronchique a été détecté pour les expositions concomitantes au plomb et aux fumées d'échappement de moteurs. Dans cette même

cohorte, les auteurs ont mis en évidence une augmentation du risque de gliome (OR 11; 1,0-630, 7 cas présentant une plombémie (300µg/l), mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du faible effectif et d'une importante perte d'information dans la constitution de la base de données (Anttila et coll., 1996). Une étude de cohorte limitée portant sur plus de 600 ouvriers d'une fabrique de batteries a montré un excès de mortalité par cancer, en général, et du tractus respiratoire, en particulier (Gerhardsson et coll., 1995). Une autre étude suédoise portant sur près de 4000 fondeurs de plomb a montré une incidence accrue de cancers pulmonaires, particulièrement parmi les ouvriers les plus intensément exposés (Lundstrom et coll., 1997). La cohorte italienne comportait près de 1 400 fondeurs de plomb (Cocco et coll., 1997). La mortalité par cancer, en général, et par cancer bronchique ou digestif, en particulier, était plus faible qu'attendu. Cependant, la mortalité par pneumoconiose et autres affections respiratoires était accrue d'un facteur 4,5, probablement en rapport avec une exposition à la silice cristalline. L'absence d'un excès de cancer dans cette étude est cependant en contradiction avec les données épidémiologiques indiquant une association entre la silicose et le cancer bronchique. Dès lors, la détection d'un risque accru de cancer bronchique dû à l'exposition au plomb a pu être masquée pour les mêmes raisons, par exemple à cause d'une mauvaise rédaction des certificats de décès. Dans la même cohorte, le risque de maladie génito-urinaire et de cancer du rein augmentait significativement avec la durée d'emploi (6 et 11 fois, respectivement, parmi les fondeurs employés depuis au moins 21 ans).

Une étude effectuée sur plus de 20 000 travailleurs a également suggéré qu'une exposition prolongée au plomb pourrait augmenter le risque de développer un gliome (Anttila et coll., 1996).

En conclusion, une conjonction de données indique qu'une exposition professionnelle au plomb et à ses composés inorganiques pourrait être associée à un risque accru de cancer bronchique et du rein. Il paraît donc logique de considérer ces composés comme cancérogènes pour l'homme. Il n'existe cependant aucune étude ayant examiné la relation entre une exposition au plomb dans la population générale et l'incidence de ces types de cancers.

BIBLIOGRAPHIE

ANTTILA A, HEIKKILA P, NYKYRI E, KAUPPINEN T, PUKKALA E, HERNBERG S, HEMMINKI K. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. *J Occup Environ Med* 1996, 38: 131-136

ANTTILA A, HEIKKILA P, PUKKALA E, NYKYRI E, KAUPPINEN T, HERNBERG S, HEMMINKI K. Excess lung cancer among workers exposed to lead. *Scand J Work Environ Health* 1995, 21: 460-469

BAKER EL, GOYER RA, FOWLER BA, KHETTRY U, BERNARD DB et coll. Occupational lead exposure, nephropathy, and renal cancer. *Am J Ind Med* 1980, 1: 139- 148

BECK BD. An update on exposure and effects of lead. *Fund Appl Toxicol* 1992, 18: 1-16

COCCO P, HUA F, BOFFETTA P, CARTA P, FLORE C, FLORE V, ONNIS A, PICCHIRI GF, COLIN D. Mortality of Italian lead smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997, 23 : 15-23

FU H, BOFFETTA P. Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: a meta-analysis of published data. *Occup Environ Med* 1995, 52: 73-81

GERHARDSSON L, HAGMAR L, RYLANDER L, SKERFVING S. Mortality and cancer incidence among secondary lead smelter workers. *Occup Environ Med* 1995,52: 667-672

GERHARDSSON L, NORDBERG GE Lung cancer in smelter workers-interactions of metals as indicated by tissue levels. *Scand J Work Environ Health* 1993, 19: 90-94

HIASA Y, OHSHIMA M, KITAHORI Y, FUJITA T, YUASA T, MIYASHIRO A. Basic lead acetate: promoting effect on the development of renal tubular cell tumors in rats treated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. *J Natl Cancer Inst* 1983, 70: 761-765

IARC. Lead and lead compounds. In: Some Metals and Metallic Compounds, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC, 1980: 325-416

IARC. Lead and lead compounds. In: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs. Volume 1 to 42. Supplement 7, IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC, 1987: 230-231

KOBAYASHI N, OKAMOTO T. Effects of lead oxide on the induction of lung tumors in Syrian hamsters. *J Natl Cancer Inst* 1974, 52: 1605-1610

LILIS R. Long-term occupational lead exposure, chronic nephropathy, and renal cancer: a case report. *Am J Ind Med* 1981, 2: 293-297

LUNDSTROM NG, NORDBERG G, ENGLYST V, GERHARDSSON L, HAGMAR L et coll. Cumulative lead exposure in relation to mortality and lung cancer morbidity in a cohort of primary smelter workers. *Scand J Work Environ Health* 1997, 23: 24-30

MARKOVAC J, GOLDSTEIN GW. Lead activates protein kinase C in immature rat brain microvessels. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988a, 96: 14-23

MARKOVAC J, GOLDSTEIN GW. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C. *Nature* 1988b, 334: 71-73

ZELIKOFF JT, LI JH, HARTWIG A, WANG XW, COSTA M, ROSSMAN TG. Genetic toxicology of lead compounds. *Carcinogenesis* 1988, 9: 1727-1732

Diagnostic et traitement de l'intoxication chez l'enfant

L'intoxication chronique par le plomb chez l'enfant, ou saturnisme, est un problème de santé publique qui n'est reconnu comme tel en France que depuis environ une dizaine d'années (Carlus-Moncomble et coll., 1987; Yver et coll., 1991; DGS, 1993). L'origine des intoxications les plus sévères provient de l'ingestion d'écailles de peinture et de plâtre (pica) ou de poussières riches en plomb dans des logements anciens (antérieurs à 1948) et dégradés. Elles concernent avant tout des populations très défavorisées. D'autres sources d'exposition au plomb peuvent être à l'origine d'intoxications souvent plus modérées: l'eau (canalisations au plomb, faible minéralisation et pH acide) et la pollution industrielle, ou atmosphérique (avec l'essence au plomb), surtout en milieu urbain près des axes de forte circulation.

Les enfants, particulièrement ceux âgés de moins de 6 ans, constituent une population à risque pour plusieurs raisons:

- le comportement oral de l'enfant de moins de 2 ans avec port à la bouche des mains et objets (rôle de la poussière), voire l'ingestion active d'écailles de plomb; ce comportement de pica est secondairement maintenu du fait du << bon goût ” de ces écailles de peinture;
- une absorption digestive du plomb et pulmonaire de poussières de plomb proportionnellement plus importante chez l'enfant que chez l'adulte avec une excrétion urinaire moindre;
- une toxicité cérébrale plus importante que chez l'adulte à imprégnation égale, en raison des processus de développement cérébral.

Manifestations cliniques

Dans le cadre des intoxications massives chez l'adulte ou l'enfant par de très fortes doses de plomb, on peut observer une encéphalopathie aiguë. Chez l'enfant, elle apparaît pour des niveaux de plombémie de l'ordre de 1000 µg/l, en rapport le plus souvent avec l'ingestion de débris de peinture au plomb. L'encéphalopathie, avec hypertension intracrânienne, apathie, ataxie, convulsions, incoordination, vomissements, perte de connaissance peut

conduire au coma et parfois au décès (Winneke et Kramer, 1997). Des séquelles neurologiques ou psychomotrices graves (retard psychomoteur, épilepsie, cécité,

hémiparésie...) ont été décrites. Il n'y a cependant pas de parallélisme entre les taux de plombémie et les manifestations cliniques (Garnier et Chataignier, 1989). Davoli et coll. (1996) rapportent le cas de plombémies supérieures à 100µg/l chez trois enfants asymptomatiques, mesurées au cours d'un dépistage systématique. Le tableau 10.1 présente les principales manifestations cliniques des intoxications sévères.

Tableau 10.1: Symptomatologie des intoxications sévères.

Système	Signes cliniques
Général	Malaise, anorexie, insomnie, perte de poids
Gastro-intestinal	Nausées, colique
Nerveux central	Céphalées, encéphalopathie, convulsions, coma
Nerveux périphérique	Polynévrite, paralysie pseudoradicale
Hématopoïétique	Anémie normochrome, microcytaire, hématies à granulations basophiles
Rénal	Néphropathie tubulaire
Reproducteur	Oligospermie, avortements
Fœtal	Retard de croissance, altérations du développement neurologique

Dans les intoxications chroniques, les signes cliniques sont inconstants et généralement insidieux et peu spécifiques: pâleur, fatigue, anorexie, douleurs abdominales, constipation, troubles de l'humeur ou du comportement, troubles du sommeil, anxiété, perte de mémoire, confusion, difficultés scolaires, retard psychomoteur. Souvent même, l'intoxication est asymptomatique. En cas d'intoxication par de faibles doses de plomb, le diagnostic peut être très difficile. Pour cette raison, la mise en évidence des conséquences sur le système nerveux central, d'une exposition à de faibles doses de plomb n'a pu être faite que sur des études épidémiologiques, en évaluant le retentissement de l'intoxication sur le développement psychomoteur à l'aide de tests spécifiques.

De multiples études épidémiologiques ont confirmé le retentissement à long terme sur le développement intellectuel de l'enfant et le comportement scolaire de l'intoxication au plomb et ce, pour des intoxications considérées faibles (10µg/l), avec pour certains, une baisse de 2 à 5 points de QI par 100µg/l de plombémie (Baghurst et coll., 1992; Needleman et coll., 1979, 1990; Needleman et Gatsonis, 1990).

Les seuils de toxicité du plomb vis-à-vis des différents systèmes chez l'enfant et l'adulte sont présentés figure 10.1.

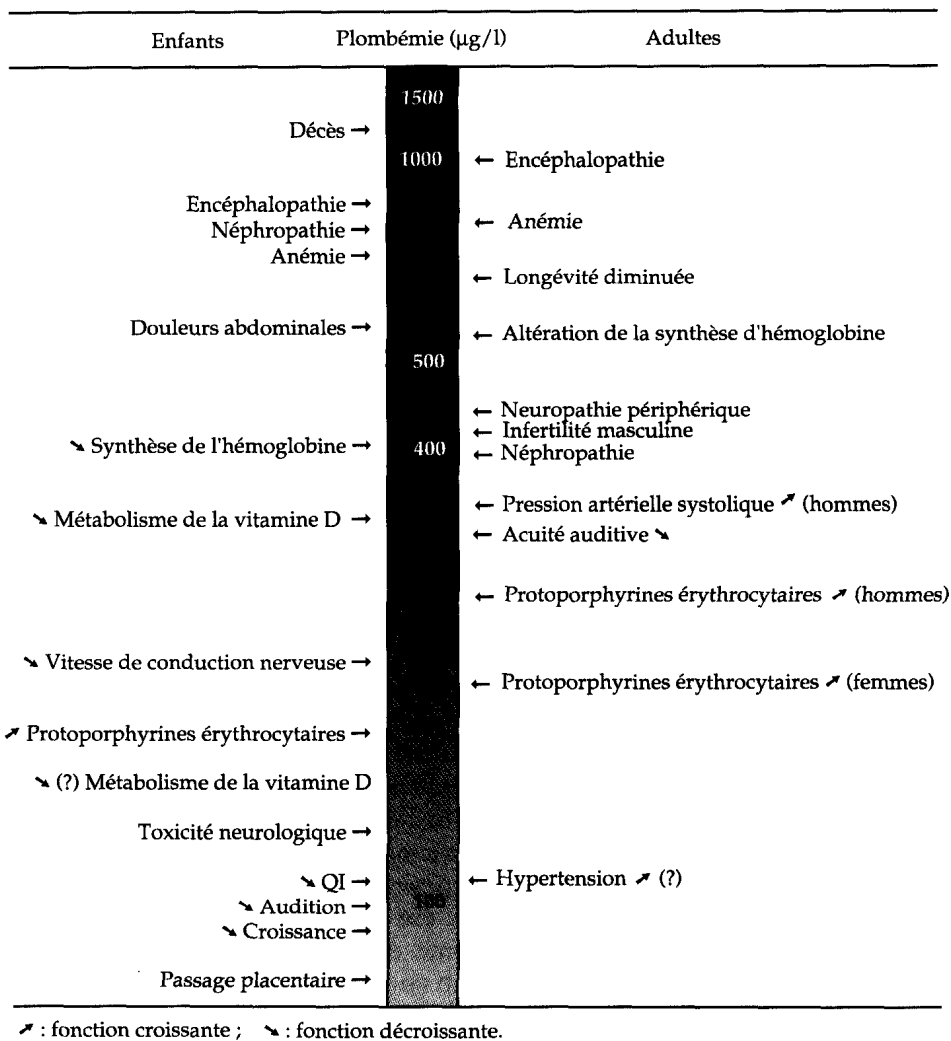


Figure 10.1: Effets du plomb inorganique sur les enfants et les adultes. Taux minimum où l'effet peut être observé (d'après *Agency for toxic substance and disease registry*, 1990).

La demi-vie du plomb accumulé dans les tissus, notamment au niveau de l'os compact, est de 20 ans. Il existe un relargage important à partir de l'os dans certaines situations (immobilisation, grossesse, ménopause) comportant des risques spécifiques: manifestations aiguës, passage transplacentaire et toxicité fœtale (Bellinger et coll., 1987; Klein et coll., 1994).

Diagnostic

Face à une expression clinique peu évocatrice, le diagnostic repose sur la mesure de la plombémie sur sang total par prélèvement veineux. Une intoxication par le plomb doit être suspectée à partir de certains facteurs de risque identifiés: habitat vétuste antérieur à 1948 ou travaux récents dans un habitat ancien, autres cas de saturnisme dans la fratrie ou le voisinage, anémie microcytaire ne répondant pas à un traitement martial, comportement de pica.

Dans certains contextes où la prévalence de l'intoxication au plomb est importante, peut se discuter un dépistage systématique, ou orienté à partir de la recherche systématique de facteurs de risque. La quasi totalité des enfants pris en charge à l'hôpital en Ile de France, donc les intoxications les plus graves, a été diagnostiquée à l'occasion d'actions de dépistage effectuées au niveau des centres de PMI.

Traitement

La prise en charge d'un enfant intoxiqué par le plomb est déterminée par la valeur de la plombémie, selon les recommandations de la commission de toxicovigilance (DGS, 1993, tableau I0.II). L'identification de la ou des sources d'intoxication est obtenue généralement grâce à l'enquête effectuée au domicile par les services d'hygiène. Si l'éviction rapide et efficace de la source de l'intoxication s'impose, elle reste malheureusement exceptionnellement réalisée. L'importance de mesures correctives portant sur le logement sur l'évolution ultérieure des plombémies a été bien démontrée, l'évolution la plus satisfaisante à court et à long terme étant observée chez les enfants déménageant dans un habitat sans plomb ou complètement rénové selon des règles strictes (Chisolm et coll., 1985; Staes et coll., 1994). Des conseils aux familles ou des interventions de dépoussiérage régulier peuvent contribuer à une diminution des chiffres de plombémie, dans une mesure plus modeste (Charney et coll., 1983; Delour et Squinazi, 1989). Il faut se méfier de travaux spontanément entrepris par des non professionnels, les exposant ainsi que leur entourage à des risques d'intoxication aiguë par la mise en suspension de poussières très riches en plomb.

Le traitement médical est basé sur l'utilisation de chélateurs dont l'objectif est de mobiliser le plomb des tissus et d'augmenter son excrétion urinaire. Le seuil de plombémie imposant un traitement chélateur est déterminé en fonction des conséquences médicales à court terme de l'intoxication et de la toxicité potentielle du traitement proposé.

Trois chélateurs sont actuellement utilisés en France: deux chélateurs d'utilisation parentérale exclusive, d'utilisation ancienne, et un chélateur utilisable

Tableau 10.II: Modalités de prise en charge des enfants en fonction de la plombémie, d'après les recommandations des CDC (Groupe de travail sur le saturnisme infantile, DGS, 1993).

Classe	Plombémie (µg/l)	Interprétation / Recommandations
I	< 100	Absence d'intoxication Répéter le dosage tous les 6 mois, jusqu'à l'âge de 3 ans, si l'enfant appartient à un groupe à risque ; après 2 résultats inférieurs à 100 µg/l ou 3 résultats inférieurs à 150 µg/l, le délai entre 2 dosages peut être porté à 1 an
II A	100-149	Répéter le dosage tous les 3-4 mois, jusqu'à l'âge de 3 ans ; après 2 résultats inférieurs à 100 µg/l ou 3 résultats inférieurs à 150 µg/l, le délai entre 2 dosages peut être porté à 1 an En cas de dépistage dans une communauté d'un nombre important d'enfants dont la plombémie dépasse 100 µg/l, des actions de prévention primaire devraient être mises en œuvre
II B	150-249	Rechercher des sources de plomb dans l'environnement de l'enfant. Rechercher une carence martiale. Donner des conseils diététiques et d'hygiène aux parents Répéter le dosage tous les 3-4 mois Si 2 dosages consécutifs indiquent une plombémie de cet ordre, une enquête environnementale avec des prélèvements et une décontamination doivent être envisagés
III	250-449	Confirmer le résultat en répétant le dosage, puis adresser l'enfant à une structure médicale capable d'évaluer l'intoxication et, le cas échéant, de la traiter Identifier et éliminer les sources de plomb
IV	450-699	Confirmer le résultat en répétant le dosage, puis adresser l'enfant à une structure médicale capable d'évaluer l'intoxication et de la traiter Le traitement de l'intoxiqué ainsi que l'identification et l'élimination des sources devraient être commencés dans les 48 heures
V	≥ 700	Confirmer le résultat en répétant le dosage ; adresser l'enfant en milieu hospitalier : c'est une <i>urgence</i> médicale Le traitement doit être entrepris sans délai. Parallèlement, les sources de plomb seront identifiées et éliminées

par voie orale, d'expérience plus récente dans les pays occidentaux (Piomelli et coll., 1984; Angle, 1993; Liebelt et Shannon, 1994; Dollfus et coll., 1998).

BAL (*British anti-Lewisite*) ou dimercaprol

C'est une molécule à bonne diffusion intracellulaire augmentant l'excrétion urinaire et fécale du plomb, favorisant la mobilisation du plomb à partir des tissus mous notamment du cerveau. Elle n'est disponible qu'en solution huileuse et donc en injection intramusculaire exclusive. Les effets secondaires sont fréquents: fièvre, céphalées, hypertension artérielle, douleurs abdominales, nausées, manifestations de type allergique, augmentation des transaminases. Chez le sujet déficitaire en G6PD, le BAL peut induire une hémolyse.

Il est contre indiqué en cas d'allergie à l'arachide. L'utilisation concomitante de fer est contre indiquée en raison de la toxicité du complexe fer/BAL (CDC, 1991).

EDTA (*ethylene diamine tetra acetic acid*) monocalcique

L'EDTA est un chélateur des métaux induisant une importante excrétion urinaire du plomb. Il ne pénètre pas dans les cellules mais possède une action importante au niveau de l'os et du compartiment extracellulaire. Il peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Sa toxicité est principalement rénale, favorisée par des cures prolongées et/ou une diurèse insuffisante. Il induit par ailleurs la fuite rénale de nombreux oligo-éléments, notamment le zinc (Chisolm, 1990).

DMSA (*dimercapto succinic acid*) ou succimer

Ce composé a été agréé par l'administration américaine en janvier 1991. C'est un composé hydrosoluble proche du BAL, le premier utilisable par voie orale (Jorgensen, 1993). Il a une affinité pour le plomb plus spécifique que les deux chélateurs précédemment décrits et entraîne une fuite moindre d'oligo-éléments (Chisolm, 1990). Sa tolérance clinique est satisfaisante, avec sur le plan biologique une élévation modérée des transaminases dans moins de 5 % des cas. Quelques cas d'éruptions ont été observés chez l'adulte. Il n'augmente pas, et diminuerait même l'absorption intestinale de plomb pendant la durée du traitement (Pappas et coll., 1995). L'administration concomitante de fer est possible. Il induit rarement l'hémolyse chez le sujet déficitaire en G6PD, une seule observation d'hémolyse modérée ayant jusqu'ici été rapportée (Gerr et coll., 1994).

Plusieurs études ont été publiées dans la littérature internationale concernant l'utilisation du DMSA chez l'enfant. Graziano et coll. (1988) ont testé sur 3 groupes de 5 enfants ayant des plombémies entre 310 et 490 µg/l et une plomburie provoquée positive, trois doses de DMSA (350 mg/m²/j, 700 mg/m²/j, 1 050 mg/m²/j) pendant 5 jours. Un quatrième groupe de 6 enfants recevait un traitement classique d'EDTA à la dose de 1000 mg/m²/j pendant 5 jours. L'efficacité de la dose de 1050 mg/m²/j de DMSA était supérieure au traitement classique et aux deux autres doses, et était bien tolérée.

En 1992, Graziano et coll. rapportent des résultats portant sur 23 enfants âgés de 1 à 10 ans, ayant des plombémies entre 500 et 690 µg/l. Ces enfants ont été traités, après éviction des sources d'intoxication, de façon non randomisée, selon le souhait des parents, soit par DMSA 1050 mg/m²/j en 3 prises/j pendant 5 jours (19 enfants), soit par EDTA 1000 mg/m²/j pendant 5 jours en perfusion intraveineuse (4 enfants). La diminution de la plombémie à J6, par rapport à la valeur initiale, a été de 61 % dans le groupe DMSA et 45 %

206

dans le groupe EDTA. La plombémie à J20 revenait à 89 % de la valeur initiale chez 2/4 enfants traités par EDTA pour lesquels un suivi a été obtenu. Les quelques enfants ayant

reçu, au décours du traitement de 5 jours de DMSA, 14 jours de traitement à 750 mg/m², avaient une diminution de plombémie à J20 de 50 % de la valeur initiale, puis une augmentation secondaire à 77 % de cette valeur initiale (versus 80 % sans traitement complémentaire). La tolérance clinique était bonne. On notait une excrétion urinaire du zinc quatre fois plus importante chez les enfants traités par EDTA. Cinq enfants ayant des intoxications plus sévères (plombémie comprise entre 700 et 1000 µg/l) ont été traités soit par BAL-EDTA, soit par DMSA seul, avec une efficacité comparable.

Lietelt et coll. (1994) ont publié une étude rétrospective de 30 enfants âgés de 5 à 161 mois, traités par DMSA (10 mg/kg, trois fois par jour pendant 5 jours, puis 2 fois par jour pendant 14 jours). Soixante dix pour cent des enfants avaient déjà eu des traitements antérieurs. Vingt-trois avaient une plombémie initiale moyenne inférieure à 450 µg/l et 7 une plombémie supérieure à 450 µg/l. Dans les deux groupes, la baisse de plombémie observée à J6 a été respectivement de 60 % et de 58 % par rapport à la valeur de départ, pour revenir ensuite à un plateau à 70 % de la valeur initiale. Ces enfants ont reçu 2 à 6 cures de 19 jours. Un seul patient a présenté un épisode de vomissements et diarrhées. Une discrète élévation des transaminases est observée chez quelques patients. L'existence d'un traitement antérieur s'est avérée sans rapport avec l'efficacité des cures suivantes.

Besunder et coll. (1995) ont fait l'analyse rétrospective de 28 patients de 12 à 147 mois ayant des intoxications modérées (plombémie: 250 à 490 µg/l, moyenne 370 µg/l) traités par DMSA 10 mg/kg/j, 3 fois/j pendant 5 jours, puis 10 mg/kg/j, 2 fois/j pendant 14 jours. Les auteurs rapportent une baisse moyenne de la plombémie à J6 de 200 µg/l, soit 43 % par rapport à la valeur initiale, avec un rebond à 70 % de la valeur initiale 2 à 3 mois après le traitement chez des enfants pour qui des mesures de relogement avaient en principe été effectuées. La tolérance était bonne. Ces mêmes auteurs rapportent l'analyse, toujours rétrospective, de 39 patients âgés de 10 à 77 mois, traités soit par DMSA (30 mg/kg/j) + EDTA (1 000 mg/m²/j) pendant 5 jours si leur plombémie de dépistage était < 700 µg/l, soit par BAL (350 mg/m²/j) + EDTA (1 000 à 1 500 mg/m²/j pendant 5 jours) si la plombémie était > 700 µg/l. En fait, la plombémie initiale était de 500 µg/l +/- 100 (360-720) dans le groupe DMSA/EDTA et de 580 µg/l +/- 140 (380-900) dans le groupe BAL/EDTA. Au décours immédiat du traitement, la diminution de la plombémie a été respectivement de 79,9 +/- 8,7 % (DMSA/EDTA) et de 71,2 +/- 19,8 % (BAL/EDTA). A J30, la plombémie était équivalente dans les deux groupes. Les troubles digestifs ont été deux fois plus fréquents dans le groupe BAL/EDTA (Besunder et coll., 1997).

Une étude randomisée française DMSA versus EDTA (Dollfus et coll., 1998) portant sur 54 enfants a démontré une efficacité au moins équivalente du

DMSA par rapport à l'EDTA, avec une baisse moyenne de plombémie de 51,2 % versus 53,6 % chez les enfants ayant une plombémie initiale ≥ 450 µg/l, et de 62 % versus 42,6 % chez les enfants ayant une plombémie initiale < 450 µg/l.

L'ensemble de ces données montre que le DMSA est effectivement un produit bien toléré par l'enfant aux doses habituelles préconisées de 30 mg/kg/j ou 1 050 mg/m²/j pendant 5 jours. Son efficacité sur la baisse de la plombémie est au moins équivalente à celle de l'EDTA pour des plombémies allant de 250 à 700 µg/l. Pour les enfants ayant une plombémie entre 700 et 1 000 µg/l, le DMSA plus ou moins associé à l'EDTA est aussi efficace que le BAL associé à l'EDTA et beaucoup mieux toléré.

Protocoles thérapeutiques

Alors que le bénéfice clinique de cures de chélation en cas d'intoxication sévère (plombémie $\geq 1\,000\ \mu\text{g/l}$) a été amplement prouvé, les seules données contrôlées disponibles chez les enfants asymptomatiques présentant des plombémies modérées (entre 250 et 450 µg/l) rapportent une efficacité des traitements chélateurs sur certains paramètres biologiques (plombémie, dosage des protoporphyrines érythrocytaires, taux d'ALA, métabolisme de la vitamine D). L'action des chélateurs, en termes d'amélioration des fonctions cognitives que l'on estime atteintes dès le seuil de plombémie de 100 µg/l, n'a pour l'instant été que suggérée (Ruff et coll., 1993). D'un autre côté, aucun effet neurologique adverse à long terme des thérapeutiques actuelles n'a encore été rapporté. En 1993, deux équipes s'interrogeaient sur l'opportunité d'administrer un traitement chélateur, à base de DMSA, chez ces enfants " faiblement intoxiqués " (Graziano, 1993; Rosen et Markowitz, 1993).

Les modalités thérapeutiques classiques concernant le traitement chélateur, adaptées des recommandations de l'Académie des pédiatres Nord Américains (CDC, 1991), et modifiées par le *Committee on drugs* de l'Académie américaine de pédiatrie (*Committee on Drugs*, 1995) sont reprises dans les tableaux 10.III et 10.IV.

Tableau 10.III: Protocoles thérapeutiques - Recommandations de l'Académie des pédiatres Nord Américains (CDC, 1991).

Plombémie (µg/l)	Traitement (mg/m ² /j)
> 1 000 et/ou encéphalopathie	BAL 450 (6 IM/j) + EDTA 1 500 x 5 jours
> 700	BAL 300 + EDTA 1 000 x 5 jours
≥ 450	EDTA 1 000 x 5 jours
≥ 250	Plomburie provoquée par EDTA IM 500 ; si +, EDTA 1 000 x 5 jours

Tableau 10.IV: Protocoles thérapeutiques - Modifications du *Committee on Drugs* (1995).

Plombémie (µg/l)	Traitement (mg/kg/j)
> 700 et/ou encéphalopathie	BAL 25 (6 IM/j) x 3-5 jours + EDTA IV 50 x 5 jours + hyperhydratation
≥ 450 et ≤ 700	DMSA 30 x 5 jours puis 20 x 14 jours (ou EDTA 25 x 5 jours)
≥ 250 et ≤ 450	Pas de traitement chélateur systématique
< 250	Pas de traitement chélateur

Pour les enfants présentant une plombémie comprise entre 250 et 450 µg/l, le traitement n'est pas systématique car son impact à long terme sur la restauration des fonctions cognitives n'est pas établi. Certains proposent de traiter les enfants dont la plombémie reste élevée malgré les mesures de prévention mises en place, ainsi que ceux ayant des stigmates biologiques associés, par exemple une anémie microcytaire ferriprive résistant au traitement martial.

Les cures de chélation sont généralement répétées. Un intervalle minimum de 5 jours est imposé par le risque de toxicité rénale des chélateurs. Un intervalle de 21 jours permet d'évaluer le nouvel état d'équilibre obtenu. Yver et coll. (1991) ont démontré que pour des plombémies initiales supérieures à 700 µg/l, un minimum de 5 cures était nécessaire, 3 cures pour des plombémies (450 µg/l et 2 cures dans les cas de plombémie < 450 µg/l avec positive.

Depuis 1997, le DMSA est disponible en France avec une Autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des intoxications au plomb, sans mention spécifique de niveau de plombémie à considérer. Il existe en gélules dosées à 200 mg (Succicapta®). C'est un produit à délivrance exclusivement hospitalière. Le protocole actuellement recommandé est le suivant:

- Au-delà de 1000 µg/l et/ou en présence de signes d'encéphalopathie, le traitement classique par BAL/EDTA reste la référence, même si des expériences chez l'adulte ont rapporté l'efficacité et la tolérance du traitement d'intoxications gravissimes (plombémies entre 1 000 à 3 840 µg/l) par le DMSA seul (Meggs et coll., 1994; Tutunji et Al-Mahasneh, 1994; Fournier et coll., 1988);

- Pour une plombémie comprise entre 400 µg/l et 1 000 µg/l, en l'absence de signes cliniques d'encéphalopathie, on peut raisonnablement proposer une chélation orale par DMSA, avec une surveillance clinique et biologique d'autant plus intensive que la plombémie initiale est élevée;

- En cas de plombémie inférieure à 400 µg/l, compte tenu de la neurotoxicité du plomb reconnue dès 100 µg/l, de la bonne tolérance du DMSA et de son efficacité démontrée pour des plombémies comprises entre 250 et 450 µg/l, un traitement chélateur oral peut éventuellement se justifier, mais en aucun cas ne peut se substituer au caractère impératif des mesures correctives portant sur

209

le logement. La plomburie provoquée par l'EDTA peut aider à sélectionner les enfants nécessitant une chélation, mais sa négativité ne permet pas de préjuger de l'efficacité éventuelle d'un traitement par le DMSA, qui devra en toutes circonstances être évalué par

des plombémies pré et post thérapeutiques. Il n'existe pas encore de test validé de plomburie provoquée par le DMSA: Lee et coll. (1995) ont néanmoins rapporté les résultats d'un test qui suggèrent que les sites de stockage à partir desquels le plomb est mobilisé diffèrent suivant l'agent chélateur utilisé, EDTA ou DMSA;

- Dans tous les cas, une supplémentation martiale souvent prolongée s'impose.

Des études expérimentales ayant montré que même en cas de poursuite de l'exposition au plomb pendant le traitement par DMSA celui-ci reste efficace (Pappas et coll., 1995), ce traitement peut éventuellement être effectué à domicile, en particulier dans les intoxications modérées, ou dans les intoxications sévères en relais après une hospitalisation initiale, sous réserve d'une bonne compliance et du contrôle de l'efficacité et de la tolérance thérapeutiques.

Le rôle du statut nutritionnel dans la susceptibilité vis à vis de l'intoxication par le plomb a fait l'objet de plusieurs travaux, en particulier expérimentaux, chez l'animal. Chez l'enfant, au moins quatre facteurs nutritionnels, souvent associés aux conditions socioéconomiques les moins favorables, peuvent accentuer les effets toxiques d'une exposition environnementale au plomb (pour revue, voir Sargent, 1994; Mahaffey, 1995):

- une carence en calcium, pour des raisons liées aux mécanismes de la toxicité du plomb;
- une déficience en fer: un apport suffisant en fer semblant protecteur vis à vis de l'augmentation des taux de plomb sanguin (Hammad et coll., 1996);
- un apport calorique et une teneur en graisse du régime alimentaire élevés: une étude menée sur 307 enfants préscolarisés a démontré que ces deux facteurs étaient associés à une augmentation des plombémies mesurées (Lucas et coll., 1996);
- une irrégularité des prises alimentaires: l'absorption intestinale du plomb est supérieure quand l'organisme est à jeûn.

Une prise en charge nutritionnelle adéquate prenant en compte les facteurs précités doit faire partie intégrante du traitement des enfants intoxiqués par le plomb: Sargent (1994) suggère d'attirer l'attention sur l'importance de repas réguliers, complétés par des laitages, et sur l'évaluation et la correction des déficiences en fer.

En conclusion, la disponibilité d'un nouveau chélateur oral efficace et bien toléré, le DMSA, devrait rendre les traitements de l'intoxication par le plomb plus simples à mettre en œuvre, en particulier grâce à la possibilité de l'administrer en ambulatoire. Toutefois, un certain nombre de questions restent en suspens:

210

- si certaines recommandations existent (avec leurs différences) dans plusieurs pays sur les mesures thérapeutiques à proposer en fonction de la plombémie de dépistage (DGS, 1993; CDC, 1991; OMS, 1995), il n'est pas précisé d'objectif de

fin de traitement (maintien à distance des cures de chélation d'une plombémie x, nombre de cures maximum à ne pas dépasser...). Pour certains, il “ suffit ” de passer en dessous du seuil d'intervention défini au dépistage: mais à quel prix (douleurs, contraintes d'hospitalisation et de suivi, effets secondaires éventuels et coûts des cures répétées de chélation...) lorsque la plombémie initiale d'un enfant est très élevée, par exemple supérieure à 700 µg/l ? De plus, il n'est même pas certain que la multiplication des cures (jusqu'à combien: 10, 20, 30 ?) aboutisse à des valeurs de plombémie de 100 à 250µg/l, compte tenu du relargage osseux lors d'intoxication sévère.

- Quels sont les risques toxiques des traitements itératifs (notamment en ce qui concerne le DMSA, moins documenté à ce jour) ?

- Faut-il viser d'obtenir un taux de 100µg/l, seuil d'atteinte neurologique selon les épidémiologistes ?

- Est-ce techniquement réalisable en cas d'intoxication sévère ?

- La baisse de la plombémie éventuellement obtenue à moyen terme par les mesures environnementales et médicales a-t-elle une efficacité à long terme sur la restauration des capacités intellectuelles ?

- Y a t-il un intérêt à généraliser la prise en charge médicale pour les intoxications les moins sévères ?

Il est de toute façon prioritaire qu'un dispositif sanitaire de mesures protectrices au niveau du logement soit associé à toute prise en charge médicale.

BIBLIOGRAPHIE

ANONYMOUS. Agency for Toxic Substance and Disease Registry, Case Studies in Environmental Medicine. *Lead Toxicity* 1990, 1: 7

ANGLE CR. Childhood lead poisoning and its treatment. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993, 33: 409-434

BAGHURST PA, MC MICHAEL AJ, WIGG NR et coll. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie cohort study. *N Engl J Med* 1992, 327: 1279-1284

BELLINGER D, LEVITON A, WATERNAUX C et coll. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 1987, 316: 1037-1043

BESUNDER JB, ANDERSON RL, SUPER DM. Short-term efficacy of oral dimercaptosuccinic acid in children with low to moderate lead intoxication. *Pediatrics* 1995, 96: 683-687

BESUNDER JB, SUPER DM, ANDERSON RL. Comparison of dimercaptosuccinic acid and calcium disodium ethylene diamine tetraacetic acid versus dimercaptopropanol and ethylene diamine tetraacetic acid in children with lead poisoning. *J Pediatr* 1997, 130: 966-971

CARLUS-MONCOMBLE C, ORZECOWSKI C, LENOIR G. Le saturnisme chez l'enfant. Journées Parisiennes de Pédiatrie, Flammarion Médecine-Sciences, 1987: 205-212

CDC (Centers for disease control). U.S. Department of health and human services/Public health service. Preventing lead poisoning in young children. A statement by the centers for disease control - october 1991

CHARNEY E, KESSLER B, FARFEL M, JACKSON D. Childhood lead poisoning. A controlled trial of the effect of dust-control measures on blood lead levels. *N Engl J Med* 1983, 309: 1089-1093

CHISOLM JJ, MELLITS ED, QUASKEY SA. The relationship between the level of lead absorption in children and the type and condition of housing. *Environ Res* 1985, 38: 31-45

CHISOLM JJ, MEHTS ED, QUASKEY SA, CHILSOM JJ. Evaluation of the potential role of chelation therapy in treatment of low to moderate lead exposures. *Environ Health Perspect* 1990, 89: 67-74

COMMITTEE ON DRUGS. Treatment guidelines for lead exposure in children. *Pediatrics* 1995, 96: 155-160

DAVOLI CT, SERWINT JR, CHILSOM JJ et coll. Asymptomatic children with venous lead levels > 100µg/dl. *Pediatrics* 1996, 98: 965-968

DELOUR M, SQUINAZI F. Stratégies de dépistage du saturnisme infantile. *Rev Prat* 1989, 68: 61-64 DGS (Direction générale de la Santé). Groupe de travail sur le saturnisme infantile. Intoxication par le plomb chez l'enfant. Commission de toxicovigilance, Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville, juillet 1993

DOLLFUS C, CHOUHOU D, GOURAUD F, TABONE MD, MAOUT F, POUPON Y, LEVERGER G. Prise en charge médicale des enfants atteints de saturnisme. Place de la chélation orale. Entretiens de Bichat 1998, Ed Expansion scientifique française, 155-157

DOLLFUS C, CHOUHOU D, LEVERGER G. Nouvelle stratégie thérapeutique dans la prise en charge des enfants atteints de saturnisme chronique. Journées Parisiennes de Pédiatrie 1998, Ed Médecine Sciences Flammarion, 131-139

FOURNIER L, THOMAS G, GARNIER R et coll. 2,3-dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal poisoning in humans. *Med Toxicol* 1988, 3: 499-504

GARNIER R, CHATAIGNER D. Intoxication saturnine de l'enfant. Etude de 95 dossiers d'enfants hospitalisés en Ile de France entre janvier 1986 et octobre 1987. *J Toxicol Clin Exp* 1989, 9: 345-349

GERR F, FRUMKIN H, HODGINS P. Hemolytic anemia following succimer administration in a glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patient. *Clin Toxicol* 1994, 32: 569-575

GLOTZER DE. Management of lead poisoning: strategies for chelation. *Pediatr Ann* 1994, 23:606 615

GRAZIANO JH, NANCY LOLACONO J, MEYER P. Dose-response study of oral 2,3dimercaptosuccinic acid in children with elevated blood lead concentrations. *J Pediatr* 1988, 113: 751-757

GRAZIANO JH, NANCY LOLACONO J, MOULTON T et coll. Controlled study of meso 2,3dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. *J Pediatr* 1992, 120: 133-139

GRAZIANO JH. Conceptual and practical advances in the measurement and clinical management of lead toxicity. *Neurol Toxicol* 1993, 14: 219 224

HAMMAD TA, SEXTON M, LANGENBERG P. Relationship between blood lead and dietary iron intake in preschool children. A cross-sectional study. *Ann Epidemiol* 1996, 6: 30-33

INIGUEZ JL, LEVERGER G, DOLLFUS C, GOURAUD F, GARNIER R, BEAUVAIS P. Lead mobilization test in children with lead poisoning: validation of a 5-hour edetate calcium disodium provocation test. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, 149: 338-340

JORGENSEN FM. Succimer: the first approved oral lead chelator. *Am Fam Physician* 1993, 48: 1496-1502

KLEIN M, KAMINSKY P, BARBE F, DUC M. Satumisme au cours de la grossesse. *Presse Med* 1994, 23: 576-580

LEE BK, SCHWARTZ BS, STEWART W, AHN KD. Provocative chelation with DMSA and EDTA: evidence for differential access to lead storage sites. *Occup Environ Med* 1995, 52: 13-19

LIEBELT EL, SHANNON MW. Oral chelators for childhood lead poisoning. *Pediatr Annu* 1994, 23: 616-619

LIEBELT EL, SHANNON M, GRAEF JW. Efficacy of oral meso-2,3-dimercaptosuccinic acid therapy for low level childhood plumbism. *J Pediatr* 1994, 124: 313-317

LUCAS SR, SEXTON M, LANGENBERG P. Relationship between blood lead and nutritional factors in preschool children: a cross-selectional study. *Pediatrics* 1996, 97: 74-78

MAHAFFEY KR. Nutrition and lead: strategies for public health. *Environ Health Perspect* 1995, 106 :191-196

MCNEIL AR, SUTTON MM. Blood lead concentrations and iron status of preschool children from low income families. *Med J Aust* 1997, 166: 614

MEGGS WJ, GERR F, ALY MH et coll. The treatment of lead poisoning from gunshot wounds with succimer (DMSA). *J Toxicol Clin Toxicol* 1994, 32: 377-385

NEEDLEMAN HL, GUNNOE C, LEVITON A et coll. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979, 300: 689-695

NEEDLEMAN HL, GATSONIS CA. Low-level lead exposure and the IQ of children: a meta-analysis of modern studies. *JAMA* 1990, 263: 673-678

NEEDLEMAN HL, SCHELL A, BELLINGER D et coll. The long term effects of exposure to low doses of lead in childhood: an 11-year follow-up report. *N Engl J Med* 1990,322: 83-88

OMS. CALDER 1, BONNEFOY X. Lead and health, 1995

PAPPAS JB, AHLQUIST JT, ALLEN EM et coll. Oral Dimercaptosuccinic acid and ongoing exposure to lead: effects on heme synthesis and lead distribution in a rat model. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995,133 :121-129

PIOMELLI S, ROSEN F, CHISOLM J et coll. Management of childhood lead poisoning. *J Pediatr* 1984, 105: 523-531

ROSEN JF, MARKOWITZ ME. Trends in the management of childhood lead poisonings. *Neurol Toxicol* 1993, 14: 211-218

RUFF HA, BIJUR PE, MARKOWITZ M, MA Y, ROSEN JF. Declining blood lead levels and cognitive changes in moderately lead poisoned children. *JAMA* 1993, 269: 1641-1646

SARGENT JD. The role of nutrition in prevention of lead poisoning in children. *Pediatr Ann* 1994, 23: 635-642

STAES C, MATTE T, COPLEY CG, FLANDERS D, BINDER S. Retrospective study of the impact of lead-based paint hazard remediation on children's blood lead levels in St. Louis, Missouri. *Am J Epidemiol* 1994, 139: 1016-1026

TUTUNJI MF, AL MAHASNEH QM. Disappearance of heme metabolites following chelation therapy with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *J Toxicol Clin Toxicol* 1994, 32: 267-276

WINNEKE G, KRAMER U. Neurobehavioural aspects of lead neurotoxicity in children. *Cent Eur J Public Health* 1997, 5: 65-69

YVER A, LEVERGER G, INIGUEZ JL et coll. Saturnisme de l'enfant. *Arch Fr Pediatr* 1991, 48: 185-188

II

Exposition des populations

Introduction

Le plomb qui se trouve aujourd'hui dans l'air, les sols, l'eau, les aliments et les poussières provient essentiellement des activités humaines passées et présentes. Pour les adultes et les enfants les plus âgés, les apports en plomb sont principalement fournis par l'eau et les aliments, alors que pour le jeune enfant, les poussières et les sols pollués sont aussi sources importantes de contamination. L'apport relatif de chacune de ces sources diffère selon que le sujet demeure au voisinage d'un site industriel ou dans un environnement urbain ou rural soumis ou non à une source d'exposition. Dans certaines régions, l'eau, du fait de ses propriétés physico-chimiques particulières (eau agressive), se contamine lors de son passage dans les canalisations en plomb. L'intoxication des très jeunes enfants par les écailles de peinture contenant du plomb survient encore dans l'habitat ancien dégradé. Un trafic automobile intense en zone urbaine entraîne une émission atmosphérique de plomb en raison de l'utilisation encore importante d'essence plombée en France.

Les niveaux de plombémie chez les enfants pendant les premières années de vie sont dépendants de la source de plomb présente dans leur environnement. Là où les peintures et les poussières sont les sources principales de plomb, la plombémie des enfants à la naissance est probablement basse, mais va augmenter rapidement pendant les premières années de vie et décliner ensuite après l'âge de 4 ans. C'est en effet pendant la petite enfance que les activités normales de portage main-bouche conduisent à l'ingestion de quantités importantes de poussières et de particules de plomb. Si l'eau est la source principale d'apport de plomb, la plombémie des enfants à la naissance est vraisemblablement déjà élevée. Le niveau de plombémie sera dépendant des autres sources de contamination et diminuera donc également après 4 ans. Ces éléments indiquent comment les enfants interagissent avec leur environnement.

Ces expositions précoces sont néanmoins préoccupantes car l'imprégnation par le plomb des jeunes enfants peut se traduire par une baisse du quotient intellectuel (QI). Selon les études épidémiologiques, 1 à 3 points de QI sont perdus pour une augmentation de la plombémie de 100 à 200 µg/l. Ceci constitue un problème de santé publique réel à l'échelle d'une population, qui peut-être visualisé par le déplacement de la courbe de distribution des QI vers les valeurs les plus basses. Les résultats des différentes études sur les effets nocifs du plomb justifient les efforts des pouvoirs publics pour prévenir les dysfonctionnements neurocognitifs, d'autant qu'une valeur seuil pour ces effets n'a pu être déterminée et que l'hypothèse d'un effet délétère dès les plus faibles expositions n'est donc pas à écarter. Ceci doit conduire à privilégier la prévention primaire (éradication du

risque avant l'exposition) par rapport à la prévention secondaire habituellement entreprise, qui consiste à n'intervenir qu'après la mise en évidence d'une exposition révélée chez un enfant par une plombémie élevée. Le dépistage universel visant la recherche de plombémies élevées est finalement controversé et jugé peu rentable. Il semble préférable de concentrer les efforts sur le dépistage de l'habitat dégradé et des autres sources majeures d'exposition, variables selon les contextes locaux, avant que les enfants ne soient exposés au risque. Si l'élimination du risque d'intoxication des enfants à partir du risque " habitat " représente un coût, il est à mettre en regard d'un bénéfice beaucoup plus important.

Production de Pb (tonnes/an)

Années (avant l'époque actuelle)

Événements marquants :

- Révolution industrielle
- Épuisement des mines de plomb romaines
- Frappe des monnaies
- Découverte de la coupellation
- Production d'argent en Allemagne
- Production espagnole d'argent dans le Nouveau Monde
- République romaine et Empire
- Grandeur et décadence d'Athènes

Evolution de la production de plomb au xxe siècle

219

1970 (Settle et Patterson, 1980). Cette production a été concentrée sur le continent nord américain, en Europe et au Japon, qui totalisaient 85 % de la production mondiale en 1970 (dont 40 % pour les seuls Etats-Unis). La dispersion par voie atmosphérique des émissions de plomb aux cheminées des fonderies s'est donc considérablement accrue au cours des deux derniers siècles.

A la fin du XIX^e siècle est apparue une seconde source de dispersion massive de plomb dans l'environnement: l'utilisation de sels de plomb dans les pigments de peintures servent notamment à revêtir les parois intérieures et extérieures des habitations jusqu'au milieu du XIX^e siècle (tableau 11.1). Depuis les années 1940, le plomb a été remplacé progressivement dans les peintures par des oxydes de titane. Il est interdit aux Etats Unis depuis 1978 à des teneurs supérieures à 600 ppm dans les peintures par la *Consumer Product Safety Commission*. Si l'usage professionnel des peintures au plomb (la céruse) est réglementé en France depuis 1913, et interdit depuis 1926, ces restrictions ne s'appliquaient pas alors aux particuliers propriétaires ou locataires. C'est pourquoi ce sel de plomb a continué à être largement utilisé comme pigment ou siccatif. Ce n'est que depuis le 1^{er} février 1993 qu'un arrêté interdit la mise sur le marché, en France, de peintures contenant des sels de plomb.

Tableau 11.1: Utilisation de plomb pour les peintures aux Etats -Unis.

Année	Consommation (10 ³ tonnes)
1880	50
1915	140
1925	170
1940	60
1960	5
1977	3

A partir de 1960, la production mondiale de plomb s'est subitement accrue. Cette troisième période de dispersion massive de plomb dans l'environnement s'était ouverte avec la découverte, en 1923, dans les usines de Dayton (Ohio) de la *General Motors*, des propriétés antidétonantes du plomb tétraéthyle (puis d'autres dérivés alkyles: tétraméthyle, triéthylméthyle...) utilisé comme additif dans l'essence. On estime que la quantité annuelle de plomb émis dans le milieu sous forme d'additif aux carburants automobiles a atteint en moyenne $2,3 \cdot 10^5$ tonnes pendant la période 1960-1980, et a connu son acmé en 1969 aux Etats-Unis (figurell.2). A cette époque, 60% de la consommation mondiale de plomb étaient concentrés dans le secteur automobile, principalement dans la fabrication des batteries et dans les carburants

220

(Rhue et coll., 1992). En 1983, l'essence plombée était encore la principale source d'émission de plomb dans le monde.

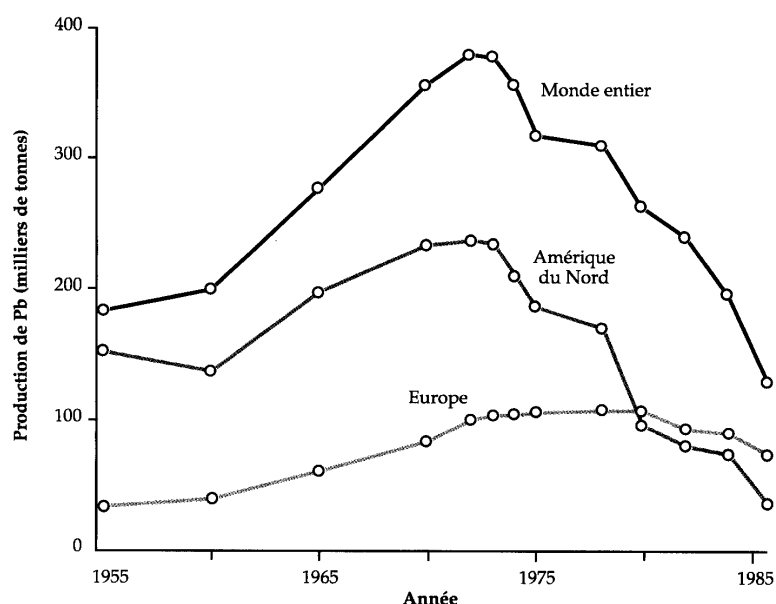


Figure 11.2: Production mondiale de plomb (en milliers de tonnes) pour la production d'additif aux carburants automobiles (d'après Larbey et Bain, 1988).

Outre son caractère massif, cette source d'émission se caractérise par sa très grande dispersion. Depuis les années 1970, dans les pays industrialisés, l'utilisation de plomb dans l'essence diminue progressivement. Elle est cependant encore courante dans les pays moins avancés, en particulier dans les grandes mégalo-poles des pays en développement (Menkes et Fawcett, 1997). Ainsi, le plomb est le métal ayant connu la plus grande dispersion d'origine anthropique à l'échelle du globe (Rhue et coll., 1992).

En 1995, la production européenne de plomb représentait $14,54 \cdot 10^5$ tonnes dans 51 unités industrielles; plus de la moitié était produite dans des fonderies secondaires de recyclage du plomb contenu dans des matériaux divers (Union européenne, 1997). Selon des estimations de 1990, la France représentait le troisième pays européen émetteur de plomb dans l'environnement (ESQUAD, 1994), dont 83,7 % liés au trafic automobile (tableau 11.11), rang qu'elle occupe encore en 1994.

Contribution relative des différentes sources par rapport aux émissions totales de chaque pays (%)

Pays	Totaux (tonne/an)	Trafic routier	Fer et Acier	Cabur- ant	Métaux Non ferreux	Autres	Contribution Relative par rapport aux Emissions Aux USA
Autriche	292	80,3	17,3	1,0	1,3	0,1	1,6
Belgique	577	50,0	43,8	1,1	2,9	2,3	3,1
Danemark	168	90,6	4,2	1,9	0,0	3,3	0,9
Finlande	217	78,8	16,4	1,4	3,1	0,2	1,2
France	2987	83,7	9,3	0,6	4,5	1,8	16,2
Allemagne	2859	71,2	19,2	1,4	7,8	0,4	15,5
Grèce	496	95,5	2,3	2,2	0,0	0,0	2,7
Irlande	133	91,2	2,8	2,6	3,4	0,0	0,7
Italie	2771	83,5	11,5	1,2	3,2	0,6	15,0
Luxembourg	97	51,9	47,7	0,3	0,0	0,0	0,5
Pays-Bas	377	75,7	15,8	0,9	3,0	4,6	2,0
Portugal	628	96,6	1,5	1,9	0,1	0,0	3,4
Espagne	3234	91,1	4,9	1,7	1,7	0,6	17,5
Suède	448	79,0	12,5	0,7	7,4	0,4	2,4
Royaume- Uni	3165	85,4	6,9	1,6	5,0	1,1	17,2

Adsorbé principalement sur des particules de petite taille, ce plomb émis dans l'atmosphère par les activités métallurgiques et le trafic automobile peut être transporté sur de longues distances. On retrouve la marque de cette pollution diffuse jusque dans les glaces du Groenland: en prélevant des carottes très profondes dans la calotte glaciaire, il est possible de mesurer les concentrations de plomb déposées avec les précipitations depuis des milliers d'années, à plusieurs milliers de kilomètres des sources d'émission. La figure 11.3 visualise la brutale augmentation des teneurs en plomb au cours du dernier siècle (l'échelle est logarithmique). Du fait de ces dépôts massifs sur une période relativement brève à l'échelle de l'histoire de l'humanité, le total de plomb accumulé à la surface du Groenland au cours des 800 années antérieures à l'avènement de l'empereur Constantin (306 de notre ère) ne représente pas plus de 15 % des dépôts survenus au cours des 60 années qui viennent de s'écouler; en moyenne, la concentration de plomb dans les glaces datant de l'an 1520 est voisine de 4pg/g, contre 100 pg/g de neige entre 1930 et 1990 (Candelone et coll., 1995).

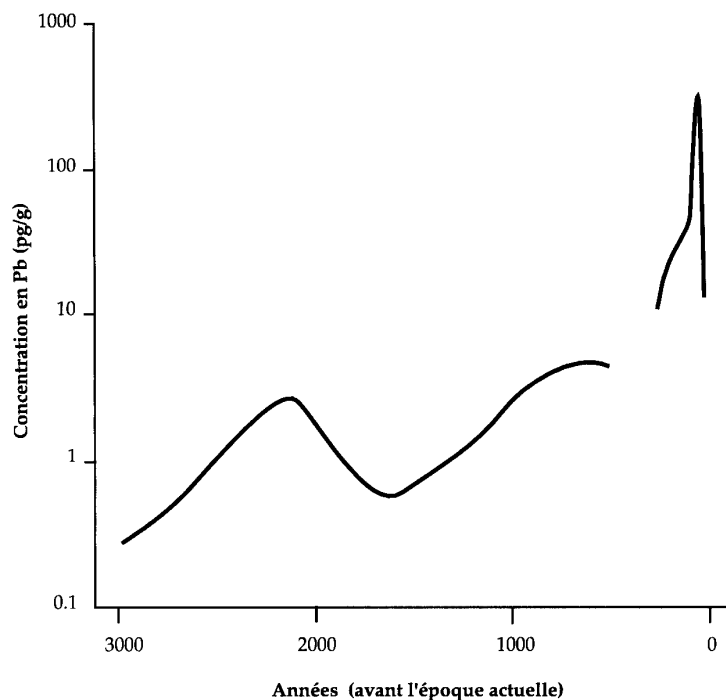


Figure 11.3: Evolution des concentrations de plomb (en pg/g de glace) dans la calotte glaciaire du Groenland central, depuis 3 000 ans (d'après Candelone et coll., 1995).

L'étude de jeunes arbres peut également constituer un indicateur de l'évolution de la contamination d'un environnement par le plomb (Eklund et coll., 1996).

Recul des émissions de plomb depuis 1970

L'instauration de réglementations concernant les émissions de polluants d'origine industrielle à partir des années 1960 a contribué à une meilleure maîtrise des flux de plomb dans l'atmosphère. En France, la loi de 1976 sur les installations classées pour la protection de l'environnement a consolidé ce dispositif pour les gros émetteurs industriels. Mais l'essentiel des gains enregistrés depuis trente ans est le résultat des réglementations relatives aux sources mobiles : la fixation des teneurs limites de plomb dans l'essence et l'introduction des pots catalytiques proscrivant l'usage du plomb.

Les Etats Unis ont interdit l'adjonction de plomb dans les carburants pour tous les véhicules postérieurs à 1975 (Wilson, 1985). En Europe, le mouvement a été plus

tardif. Une directive (78/611) fixe la teneur limite à 0,40 g/l d'essence en 1978 (les teneurs étaient souvent supérieures à 0,60 g/l avant 1970); cette valeur passe à 0,15 g/l en 1985 (directive 85/210). Cette disposition permettra d'atteindre progressivement la valeur limite de concentration de plomb dans l'air, fixée à 2 µg/m³ en moyenne annuelle par une directive de 1982 (82/884) (Union européenne, 1997). Cependant, pour un total de 183 millions de véhicules dans l'Europe des Quinze, en 1995 (dont 161 millions de véhicules de tourisme), les émissions dans l'atmosphère s'élèvent encore à 8 119 tonnes. Alors que la proportion de véhicules n'utilisant plus d'essence au plomb atteint 100 % en Autriche, au Danemark, en Finlande et en Suède, et 94 % en Allemagne, la proportion de carburants au plomb vendus en France, compte tenu de la structure du parc automobile français, est encore de 50 % (tableau 11.III).

En France, ces progrès, bien que lents, sont liés à trois facteurs: la diesélisation croissante du parc automobile (phénomène qui pose d'ailleurs d'autres

Tableau 11.111: Usage d'essence plombée dans l'Union Européenne en 1995 (d'après Union européenne, 1997).

Pays	Consommation d'essence (10 ³ tonnes)			Teneurs En Pb (g/l)	% essence sans plomb	Utilisation de Pb Elémentaire (tonnes)
	Totale	Avec plomb	Sans plomb			
Autriche	2400	0	2400	0	100	0
Belgique	2792	838	1954	0,15	70	170
Danemark	1848	0	1848	0	100	0
Finlande	1838	0	1838	0	100	0
France	15494	7713	7781	0,15	50	1562
Allemagne	29686	1781	27905	0,15	94	361
Grèce	2574	1751	823	0,15	32	335
Hollande	3960	594	3366	0,15	85	120
Irlande	1024	446	578	0,15	56	90
Italie	16438	9698	6740	0,15	41	1964
Luxembourg	502	95	407	0,15	81	19
Portugal	1889	1216	673	0,40	36	657
Espagne	8172	5802	2370	0,15	29	1175
Suède	4192	0	4192	0	100	0
Royaume- Uni	21960	8127	13833	0,15	63	1646
Total	114769	38061	76708	-	67	8119

224

problèmes sérieux de santé publique), le renouvellement peu rapide du parc (en raison de la “ guerre de tranchée ” engagée par certains motoristes français, ce n'est que depuis le 1^{er} janvier 1993 que tous les véhicules neufs ont dû être équipés d'une

catalyse trois voies) et, enfin, la réduction différée des valeurs limites de plomb dans l'essence (elles sont passées à 0,25 g/l au 1^{er} août 1989 et à 0,15 g/l au 1^{er} juin 1991, soit six ans après la directive européenne).

Ce retard de l'Europe peut se mesurer dans les glaces du Groenland, grâce à l'analyse des abondances relatives de différents isotopes du plomb. D'après l'équipe du laboratoire de glaciologie et de géophysique de l'environnement de Grenoble, le ratio $^{206}\text{Pb}/^{207}\text{Pb}$ signerait l'origine des émissions, le minerai de plomb américain utilisé pour la production d'alkyls étant plus riche en ^{206}Pb . Le tableau 11.IV montre une réduction sensible des dépôts de plomb issu des sources localisées aux Etats-Unis, entre 1968 et 1988 (- 86,9 %), alors que la baisse est moins forte pour les sources eurasiennes et canadiennes (-64,5%).

Tableau 11.IV: Evolution des concentrations de plomb dans les glaces du Groenland selon l'origine géographique des émissions (d'après Rosman et coll., 1994).

Concentration en plomb (pg/g)			
	1968	1988	Rapport 1988/1968 (%)
Eurasie + Canada	71,2	25,3	35,5
Etats-Unis	64,2	8,4	13,1
Total	135,5	33,7	24,8

La longue histoire des émissions de plomb dans l'atmosphère, à courte et longue distance, a entraîné une accumulation du métal dans les sols. Cette accumulation est diffuse dans toutes les métropoles urbaines du globe, où elle concerne particulièrement les voisinages immédiats des grandes voiries (additifs des carburants); pour les sources industrielles, elle est plus localisée autour des fonderies primaires, des industries du recyclage, des usines d'incinération des déchets... (tableau 11.V).

Le plomb peut être dispersé dans le milieu par d'autres voies que la dégradation des peintures anciennes ou l'émission de particules chargées dans l'atmosphère. Après dépôt humide sur les voiries, il est lessivé par les pluies et atteint les réseaux d'eaux usées. Ainsi, d'une part il se déverse dans les cours d'eau dans lesquels sont envoyés les effluents bruts ou traités, d'autre part il se retrouve concentré dans les boues des stations d'épuration (STEP). Une directive de l'Union européenne (86/278) limite à 4 110 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ les apports de plomb autorisés pour l'épandage de boues de STEP sur des terres à vocation

Tableau 11.V: Quantités de plomb déposées au sol par unité de surface, dans différents sites de Belgique, en 1995 (Union européenne, 1997).

Sites	Quantité de plomb (ng/m ² /j)
Au voisinage de fonderies de métaux non ferreux	1500 à 8700
Au voisinage d'installations sidérurgiques	50 à 80
Dans des sites urbains	500
Dans des zones rurales distances de sources	25

agricole, soit 15 kg par an et par hectare. Par cette voie, le plomb peut apparaître dans la chaîne alimentaire.

Parallèlement à ces différentes sources d'origine anthropique, le plomb existe naturellement dans les milieux. Présent dans la croûte terrestre à des concentrations typiques de 10 à 30 ppm, il peut être transporté avec les poussières formées par érosion. Il est également émis lors d'éruptions volcaniques, ou à l'occasion de feux de forêts ou de broussailles.

Emis sous forme d'alkyls, le plomb additif R₄Pb est photodégradé en Pbz + avec une demi-vie de 2 à 10 heures en été, et de 8 à 34 heures en hiver (Rhue et coll., 1992). Une fois déposé sur le sol, le plomb a tendance à s'accumuler; il se lie plus ou moins fortement dans la matrice organique du sol et n'est pas entraîné par percolation dans les couches profondes. Il reste ainsi dans les couches supérieures, à une profondeur de 20 à 30 cm. Sa biodisponibilité dans le sol est très variable: elle dépend du pH du sol, de la taille des particules sur lesquelles il est adsorbé, de sa forme chimique, de la forme minéralogique et de la matrice organique du sol (Evans et coll., 1992; Davis et coll., 1993). Sa diffusion verticale est modeste car il pénètre lentement dans les végétaux. Ses processus de transformation biotique sont mal connus.

Voies et niveaux d'exposition au plomb

Les voies par lesquelles l'homme est exposé au plomb sont diverses: l'inhalation d'air, l'ingestion de poussières déposées sur le sol, l'ingestion d'aliments ou d'eau contenant du plomb (figure 11.4).

Des valeurs typiques d'absorption de plomb chez des enfants de 2 à 3 ans, population critique pour l'intoxication par le plomb, ont été estimées par l'Agence américaine de l'environnement à partir de teneurs de plomb mesurées dans divers médias (tableau 11.VI). Selon les hypothèses qui fondent ces estimations, les deux sources principales d'exposition sont l'alimentation et les poussières de maison ou du sol ingérées par les enfants par portage main-bouche. L'inhalation est devenue une voie marginale d'exposition. Mais ces

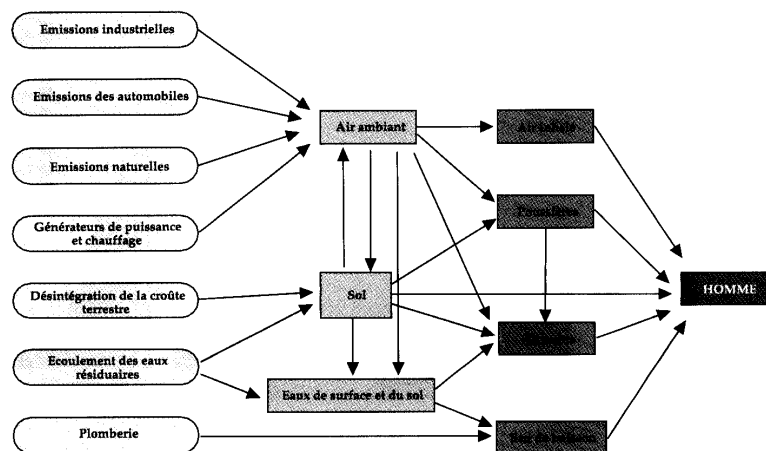


Figure 11.4 : Voies d'exposition de l'homme au plomb.

Figure 11.4: Voies d'exposition de l'homme au plomb.

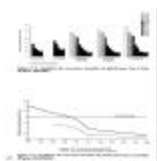
valeurs moyennes connaissent de fortes variations selon les caractéristiques de l'environnement des personnes (Gulson et coll., 1995). Aux Etats Unis, comme dans les pays européens, l'apport quotidien moyen a diminué sensiblement au cours des deux dernières décennies (ATSDR, 1998).

Tableau 11.VI: Apports et absorption de plomb chez des enfants âgés de 2 à 3 ans, aux Etats-Unis (d'après US-EPA, 1989).

Exposition au média (quantité)	Intensité du contact avec le Pb ($\mu\text{g/j}$)	Taux de pénétration (%)	Incorporation ($\mu\text{g/j}$)
Air ($2,5 \text{ m}^3$)	0,5	40	0,2
Alimentation	6,8	50	3,4
Sol (45 mg)	9,0	30	2,7
Poussière (55 mg)	11,0	30	3,1
Eau (0,51)	2,0	50	1,0
Total	29,3	-	10,6

Diminution des immissions urbaines

Les figures 11.5 et 11.6 montrent, pour Paris et Grenoble, l'évolution sur 10 ans des concentrations moyennes annuelles de plomb (immissions) pour différents sites de mesure. La valeur limite prescrite par la directive 1981/884



de l'Union européenne est $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ (moyenne annuelle); l'Environnement Protection Agency (EPA) l'a fixée à $1,5\mu\text{g}/\text{m}^3$. Le bureau européen de l'OMS a recommandé en 1994 une valeur guide de $0,5\mu\text{g}/\text{m}^3$ (tableau 11.VII).

Tableau 11.VII: Critères pour la détermination de la valeur guide du plomb dans l'air (OMS-Europe 1997).

- L'objectif étant que 98 % de la population aient une plombémie inférieure à $100\mu\text{g}/\text{l}$, la médiane doit être inférieure à $54\mu\text{g}/\text{l}$.
- L'estimation de la contribution du plomb inhalé dans l'augmentation de la plombémie est de $16\mu\text{g}/\text{l}$ pour $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ chez l'adulte, et de $19\mu\text{g}/\text{l}$ chez l'enfant. Cependant, alors que chez l'adulte, l'inhalation constitue une source prédominante d'exposition, d'autres apports priment chez l'enfant. Pour prendre en compte ces autres facteurs d'exposition de l'enfant, une marge de sécurité supplémentaire est considérée: il est estimé que $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ de plomb inhalé contribue à accroître la plombémie de $50\mu\text{g}/\text{l}^*$.
- La plombémie de base, sans source d'exposition anthropogénique, est estimée à $10\text{-}30\mu\text{g}/\text{l}$. En conséquence, pour ne pas excéder $55\mu\text{g}/\text{l}$, soit $30\mu\text{g}/\text{l} + 25\mu\text{g}/\text{l}$, il faut que l'apport de l'atmosphère soit inférieur à $25\mu\text{g}/\text{l}$: cela conduit à une immission moyenne de $0,5\mu\text{g}/\text{m}^3$. Pour l'ATSDR, aux Etats-Unis, une augmentation de $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ des concentrations moyennes dans l'air entraînerait un accroissement moyen de la plombémie de 50 à $60\mu\text{g}/\text{l}$ (ATSDR, 1990).

En règle générale, les teneurs dans les villes françaises sont voisines de $0,2\mu\text{g}/\text{m}^3$, avec des baisses de 70 à 85 % entre 1987 et 1995. Actuellement, les concentrations les plus élevées en France sont d'origine industrielle, mais elles ont aussi tendance à décroître (-27 % entre 1992 et 1995, ministère de l'Environnement et de l'Aménagement du territoire, 1998).

Cette évolution n'est pas propre à la France. On la retrouve dans tous les pays ayant pris des mesures pour réduire le plomb dans l'essence et pour diminuer (voire proscrire) l'usage d'essence plombée (Rodamilans et coll., 1996; Bono et coll., 1995; Chisolm et coll., 1994). Dans les pays qui n'ont pas encore pris ces

dispositions, au contraire, la distance aux voiries et l'intensité du trafic constituent des prédictors majeurs des concentrations ambiantes (tableau 11.VIII).

Preuve de l'importance de la voie directe d'exposition par inhalation, les plombémies moyennes ont suivi, en parallèle, l'évolution des concentrations atmosphériques du plomb en milieu urbain, comme le montre la figure 11.7 aux Etats-Unis. Des résultats semblables ont été observés en Europe. A Barcelone, la plombémie moyenne des adultes a baissé de 52,4 % entre 1984 et 1994 (Rodamilans et coll., 1996); à Turin, la baisse a été comparable (62,4 % chez des hommes et 49,6 % chez des femmes, entre 1985-1986 et 1993-1994) (Bono et coll., 1995).

Grâce à cette réduction considérable des immissions urbaines dans les pays ayant renoncé au plomb dans l'essence, les plombémies sont moins influencées que par le passé par les concentrations atmosphériques du plomb. Dans des

229

Tableau 11.VI11: Immissions moyennes du plomb atmosphérique selon l'intensité du trafic à proximité, au Cap, en Afrique du Sud¹ (van Schirnding et coll., 1996).

Intensité du trafic (véhicules/jour)	Immission ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
>20 000	2,1
18 000	1,3
8000	,3
8001	,9
8002	,4-0,7

1 : Les teneurs moyennes en plomb dans l'essence sont de 0,4g/l.L'essence sans plomb n'est disponible que depuis 1996

1

0

0

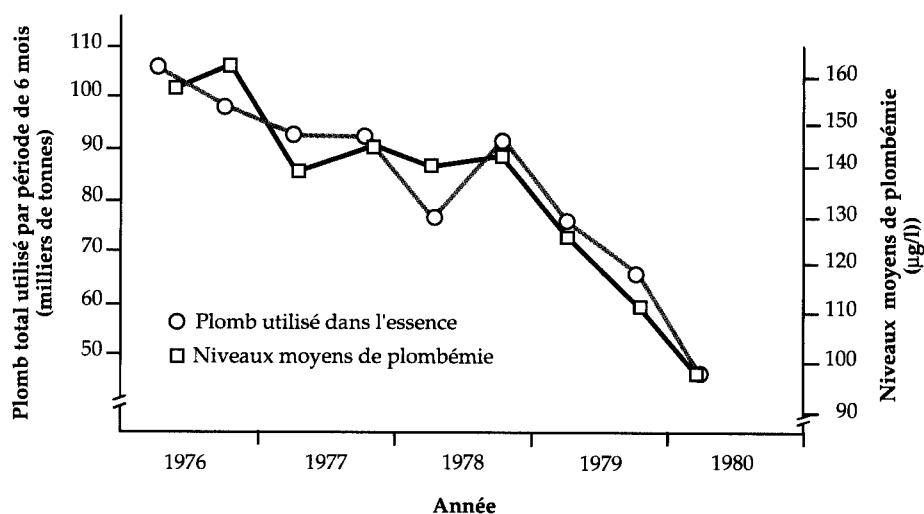


Figure 11.7: Evolution des plombémies moyennes des enfants aux Etats-Unis, en relation avec la baisse de l'usage de l'essence plombée entre 1976 et 1980 (d'après Annest, 1983).

sites urbains non soumis à l'influence de sources industrielles, les caractères de l'habitat et d'autres facteurs liés aux comportements des enfants prennent le pas, comme facteurs prédictifs des expositions au plomb, sur la proximité aux sources automobiles (Clark et coll., 1985; Alexander et coll., 1993; Elhelu et coll., 1995).

Une vaste analyse groupée des données individuelles collectées dans le cadre de douze études épidémiologiques réalisées entre 1982 et 1997, et totalisant 1 861 enfants de 6 à 36 mois, a pu apprécier la part relative de quatre sources potentielles de contamination des enfants: les poussières de maison, le sol des

230

jardins privés, la peinture des revêtements intérieurs, l'eau robinet (Lanphear et coll., 1998). Les facteurs prédictifs majeurs de la plombémie sont, dans l'ordre: la charge en plomb dans les poussières de maison (poids par unité de surface), la teneur en plomb du sol voisin, l'âge des enfants, leur comportement main-bouche et leur catégorie sociale. Dans ce travail, ni le taux de plomb dans les peintures ni le plomb dans l'eau du robinet n'influencent la plombémie des enfants (le plomb atmosphérique n'a pas été pris en compte, les auteurs estimant que son rôle était devenu marginal). La proportion d'enfants présentant une plombémie supérieure à 100µg/l ne croît que de 1,2 % à 6,5 % lorsque les teneurs en plomb dans le sol passent de 100 à 4 000 ppm à concentrations égales dans les poussières de maison (1 µg/pied²), alors que, inversement, lorsque cette concentration croît d'un même facteur (de 1 à 40µg/pied²), la prévalence de cette plombémie élevée croît de 1,2 % à 20 %, pour un plomb dans le sol stable à 100 ppm. Le modèle proposé par les auteurs paraît valide car il était apte à prédire de manière fidèle la plombémie

moyenne observée dans l'enquête nationale NHANES III(1991-1994) chez des enfants de même âge, lorsque les niveaux d'exposition au plomb dans les différents milieux considérés étaient fixés aux valeurs médianes retrouvées dans les enquêtes représentatives de l'habitat américain (5µg/pied² des poussières de maison, 72 ppm dans le sol, valeur maximale de plomb des peintures intérieures = 1,6 mg/cm², plomb d'origine hydrique = 1 µg/l). Toutefois, ce travail important pose un problème lié à la non-prise en compte du plomb d'origine alimentaire. Il montre cependant que la présence de plomb dans l'environnement particulière des jeunes enfants (par les poussières de maison et du sol) représente une voie majeure d'intoxication, du fait de leur propension à absorber ces particules par contact main bouche. L'origine de ces poussières peut être diverse: retombées de l'aérosol issu des pots d'échappement des véhicules, panache des émissions industrielles, déchets d'activités minières, érosion ou lessivage des peintures au plomb à l'intérieur ou à l'extérieur des maisons.

Influence persistante des activités industrielles et de la contamination du sol

Dans le bassin minier proche de Douai, deux sites de la métallurgie des métaux non ferreux (fusion primaire de plomb et fonderie de zinc) ont entraîné une contamination importante du voisinage par voie atmosphérique: en 1984, les estimations des émissions de plomb représentaient respectivement 135 kg et 35 g par jour. Si les rejets atmosphériques des métaux lourds ont été considérablement réduits depuis, de plus de 90 %, une pollution persistante des sols a pu être mesurée (à plus de 1 000 ppm) sur une surface totale de 2 à 3 km² concernant 3 000 à 4 000 habitants des communes alentour (Declercq et coll., 1990).

231

Les anciens sites de pollution industrielle ont marqué pour longtemps leur environnement. A Leadville, dans le Colorado, ancien site minier d'extraction d'or, d'argent et de zinc, une fonderie fermée en 1961 a produit en un siècle un million de tonnes de plomb. Trente ans plus tard, une étude (Cook et coll., 1993) montre que 150 enfants de 6 à 71 mois résidant dans 105 maisons présentent encore des plombémies moyennes très élevées (tableau 11.IX).

Tableau 11.IX: Plombémie moyenne chez des nourrissons de Leadville et prévalence de plombémies excessives (d'après Cook et coll., 1993).

Age (mois)	Proportion (%) d'enfants ayant des plombémies			
	Plombémie moyenne (µg/l) (écart type)	> 100 pg/l	> 150 pg/l	> 250 pg/l
6-36	104 (58)	44,1	16,2	1,5
37-71	99(54)	37,8	13,4	2,4

Total	101(56)	40,7	14,7	2,0
-------	---------	------	------	-----

L'origine de ces expositions élevées se situe dans le plomb accumulé au fil des ans dans les jardins (concentrations moyennes de 1 674 ppm, écart-type = 1 460, étendue: 49 000 à 74 000 ppm) et dans les poussières de maison (moyenne: 1 000 ppm, écart type 1 155; étendue de 8 à 11 000 ppm), du fait des retombées des émissions de l'usine et de l'épandage dans les jardins de scories et de déchets de la fonderie, afin d'alléger la terre. L'habitude, pour les enfants, de manger dehors ou de sucer des objets prélevés par terre, la présence d'un chat ou d'un chien à la maison, ou le fait d'avoir un parent mineur ramenant ses vêtements à la maison, sont très prédictifs de plombémies élevées chez les jeunes enfants.

En Pologne, 60 % des enfants de 7 à 15 ans vivant au voisinage de fonderies de métaux non ferreux ont une plombémie supérieure à 100,ug/l (pour 11 à 26 % des enfants, selon l'âge, elle est supérieure à 200µg/l) (Dutkiewicz et coll., 1993). Des résultats semblables, quoique moins préoccupants, ont été retrouvés au voisinage d'autres sites industriels. A côté d'une fonderie de recyclage ayant pollué l'environnement pendant 80 ans (25 % des échantillons de sols montrent des teneurs en plomb supérieures à 750 ppm), on retrouve 12,1 % d'enfants de moins de 6 ans avec des plombémies supérieures à 100µg/l (Berny et coll., 1994, 1995).

Contamination par ingestion de poussières du sol

La quantité de poussières du sol qu'un enfant ingère quotidiennement est une variable importante déterminant l'apport de différents polluants présents dans

232

cette matrice. Les critères de qualité des sols dérivent d'objectifs de protection de telles intoxications, et s'appuient souvent sur des estimations issues de travaux conduits par l'équipe de Calabrese (Stanek et Calabrese, 1991). Les auteurs ont calculé chez 64 enfants, en mesurant différents traceurs (silicone, yttrium, aluminium), que la valeur médiane des taux d'ingestion variait de 9 à 96 mg/j. L'EPA a considéré, sur de telles bases, que des concentrations maximales devaient être fixées à 500 ppm afin d'éviter que plus de 5 % de la population ait une plombémie supérieure à 100 µg/l (US-EPA 1991). Pour déterminer cette valeur limite, L'hypothèse est faite qu'un enfant absorbe, 350 jours par an, 200 mg/j de sol contenant du plomb dont la biodisponibilité est de 100 % (Chrostowski et Wheeler, 1992).

Ces valeurs sont jugées trop prudentes par divers auteurs. S'appuyant sur des études réalisées en Australie ou en Grande-Bretagne (Baltrop et coll., 1975; Heyworth et coll., 1981), chez des enfants résidant dans des logements construits sur des sols à teneur en plomb très contrastées, De Silva (1994) estime que la valeur moyenne de l'ingestion de poussières du sol est plutôt de 4 mg/j. Selon

l'auteur, cette estimation est la plus compatible avec la corrélation trouvée entre les écarts de plomb dans les sols (de 420 à 13 969 ppm) et les différences de plombémie chez les enfants (de 207 à 290 µg/l en moyenne) pour une biodisponibilité jugée voisine de 40 à 50 %.

La biodisponibilité du plomb présent dans le sol est sans doute inférieure à 100 %. Par rapport à du sel de plomb très soluble (acétate) introduit dans le régime de rats Fisher pendant 15 à 44 jours, et dont on a mesuré la charge en plomb dans l'os, le rein ou dans divers autres tissus, le plomb présent dans des poussières issues de sols contaminés par des déchets miniers ou des rejets de fonderies a un taux de pénétration sensiblement réduit (de 3 à 10 fois moins par rapport à un taux voisin de 14 à 17 % pour l'acétate de plomb) (Freeman et coll., 1996). Le plomb de sols miniers aurait ainsi une biodisponibilité particulièrement faible, en raison de sa structure minéralogique (Davis et coll., 1993).

La Society for Environmental Geochemistry and Health propose une approche empirique très pratique pour déterminer des critères de qualité d'un sol, selon l'importance des autres sources de plomb, selon les objectifs de protection poursuivis et la biodisponibilité du plomb dans le sol considéré (Wixson et Davies, 1994). La concentration en plomb acceptable dans un sol (moyenne géométrique en ppm), est déterminée par l'équation:

$$S = \text{valeur absolue de } [(T/G^n) - B] / \partial$$

dans laquelle:

- T est la plombémie à ne pas dépasser, en µg/l;
- B est la plombémie de base dans la population considérée résultant des autres sources d'exposition, exprimée en µg/l;

233

- G est l'écart-type géométrique de la plombémie; typiquement, G = 13 à 15 µg/l;
- ⁿ est le nombre de déviations standard par rapport à la plombémie cible; il détermine le pourcentage de population n'excédant pas T;
- ∂ mesure la biodisponibilité du plomb et la quantité ingérée; elle s'exprime en µg/l de sang, par ppm dans le sol et varie typiquement de 1 à 8.

Le tableau 11.X propose, sur ces prémisses, des valeurs (en ppm) de concentrations acceptables, selon la plombémie cible à ne pas dépasser et la proportion de la population que l'on entend protéger de valeurs supérieures. Lorsque la valeur de a double, la valeur limite de plomb dans le sol doit être réduite de moitié pour satisfaire les mêmes objectifs de protection de la population.

Tableau 11.X: Concentrations en plomb acceptables dans les sols, en fonction du degré de protection et de la plombémie maximale souhaités (Wixson et Davies, 1994).

Concentration acceptable dans les sols (ppm)			
Plombémie à ne pas dépasser (mg/l)	Pourcentage de la population à protéger		
	95%	98%	99%
100	880	500	300
150	2300	1860	1400
200	3 750	3 000	2 600

Bases de calcul: $\delta = 2$; $B = 40 \mu\text{g/l}$; $G = 14\mu\text{g/l}$

Influence de la réhabilitation de l'environnement sur la plombémie

L'étude des facteurs prédictifs de la plombémie montre que, outre un environnement contaminé, des facteurs socio-éducatifs jouent un rôle non négligeable (Cook et coll., 1993; Lauphear et coll., 1998). Peut-on cependant réduire l'exposition biologique des enfants au plomb en éliminant ou réduisant l'apport environnemental par des mesures d'hygiène du milieu ? Un essai préventif dans la communauté a tenté, à Boston, de répondre à cette question. Au sein d'un quartier défavorisé de la ville ayant rassemblé 30 % des cas d'intoxication enregistrés dans l'agglomération entre 1979 et 1985, 151 enfants ont été affectés par tirage au sort à trois groupes d'action:

- un groupe bénéficiant d'un remplacement de la couche superficielle de la terre des jardins privatifs par de la terre propre (moins de 100 ppm de plomb), sur 12 à 702 m². A cela s'est ajouté un nettoyage unique par aspiration à haut débit des poussières de maison, suivi d'un lavage des sols à l'eau, ainsi que d'une aspiration soigneuse des poussières issues des parois intérieures et extérieures des logements et d'un nettoyage à l'eau. 234
- le second groupe ne bénéficiait pas, par rapport au premier, du remplacement de la terre du jardin;
- le troisième se distinguait du second par le fait que l'aspiration se limitait aux parois du foyer (pas au sol).

Toutes les familles ont bénéficié d'un suivi socio-éducatif comparable. Au bout de 6 à 11 mois (phase 1), les résultats étaient considérés comme “ décevants ” par les promoteurs de l'essai: les écarts moyens de plombémie étaient de 12,8 $\mu\text{g/l}$ (contraste groupes 1 et 2) ou 14,8 $\mu\text{g/l}$ (contraste groupes 1 et 3). Après ajustement sur divers facteurs de confusion, le gain associé au remplacement du sol de surface était qualifié de “ modeste ” (4 à 20 $\mu\text{g/l}$ de baisse de la plombémie, intervalle de confiance à 95 %) (Weitzman et coll., 1993). Un groupe de 45 enfants a pu être suivi jusqu'à l'âge de 2 ans. Chez eux, l'amélioration était plus sensible, avec une réduction de 23 à 43 $\mu\text{g/l}$ de la plombémie (IC 95 %) (Aschengrau et coll., 1994). Le remplacement des terres contaminées par des dépôts de la pollution automobile et du lessivage des peintures des parois extérieures a permis de réduire de 1 790 ppm la concentration moyenne du plomb dans le sol au voisinage de la maison (la concentration moyenne était supérieure à 3 000 ppm

dans ce quartier, pour des valeurs typiques de l'ordre de 600 ppm dans le reste de Boston), pour un coût unitaire moyen de 9 600 dollars.

Ainsi, le contrôle des sources d'exposition aboutit à une réduction modeste mais appréciable de la pénétration de plomb chez l'enfant.

En conclusion, si la réglementation européenne a contribué, depuis 1978, à une meilleure maîtrise des flux de plomb dans l'atmosphère, elle reste encore très en retard sur la législation américaine, notamment en France, où l'usage d'essence au plomb reste élevé. Pourtant, dans les pays ayant pris des mesures pour réduire le plomb dans l'essence ou pour limiter l'utilisation de l'essence plombée, la plombémie diminue. Il a été montré que la présence de plomb dans l'environnement de l'enfant (poussières de maison, sols de jardins, peintures intérieures, eau du robinet) constitue une voie majeure d'intoxication. L'alimentation, l'environnement industriel et les conditions socio-éducatives restent également des facteurs prédictifs déterminants de la plombémie chez l'enfant. On sait aujourd'hui que le contrôle de ces facteurs peut aboutir à une réduction appréciable de la pénétration du plomb chez l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDER LM, HEAVEN A, DELVES HT, MORETON J. TRENOUTH MJ. Relative exposure of children to lead from dust and drinking water. *Arch Environ Health* 1993, 48:392-400

ANNEST JL. Trends in the blood lead levels of the US population. *In: Lead versus health.* RUTTER M, JONES RR, Eds. New York: John Wiley and sons, 1983, 33 58

ASCHENGRAU A, BEISER A, BELLINGER D, COPENHAFFER D, WEITZMAN M. The impact of soil lead abatement on urban childrens blood lead levels: phase II results from the Boston Lead-In-Soil Demonstration Project. *Environ Res* 1994, 67: 125-148

ATSDR (Agency for Toxic Substance and Disease Registry). Toxicological Profile for Lead. Atlanta, GA, 1998

BALTROP D, STREHLOW CD, THORNTON I et coll. Absorbtion of lead from dust and soil. *PostgradMedJ* 1975, 51: 801-804

BERNY PJ, COTE LM, BUCK WB. Relationship between soil lead, dust lead, and blood lead concentrations in pets and their owners; evaluation of soil lead threshold values. *Environ Res* 1994, 67: 84-97

BERNY PJ, COTE LM, BUCK WB. Can household pets be used as reliable monitors of lead exposure to humans ? *Sci Total Environ* 1995, 172: 163-173

BONO R. PIGNATA C, SCURSATONE E. ROVERE R. NATALE P. GILLI G. Updating about reductions of air and blood lead concentrations in Turin, Italy, following reductions in the lead content of gasoline. *Environ Res* 1995, 70: 30-34

CALABRESE E], STANEK E). A guide to interpreting soil ingestion studies. II. Qualitative and quantitative evidence of soil ingestion. *Reg Toxicol Pharmacol* 1991, 13: 278-292

CANDELONE JP, HONG S. PELLONE C, BOUTRON CF. Post-industrial revolution changes in large-scale atmospheric pollution of the northern hemisphere by heavy metal as documented in central Greenland snow and ice. *J Geophysic Res* 1995, 100: 16605-16616

CHISOLM JJ JR, FARFEL MR. Environmental control and deleading. *Pediatr Ann* 1994, 23: 627-631

CHROSTOWSKI PC, WHEELER JA. Comparison of the integrated uptake biokinetic model to traditional risk assessment approaches for environmental lead. ASTM-STP1 1 58 Superfund-risk-assessment-in soil-contaminanon-studies 1992: 15 1-166

CLARK CS, BORNSCHEIN RL, SUCCOP P. QUE HEE SS, HAMMOND PB, PEACE B. Condition and type of housing as an indicator of potential environmental lead exposure and pediatric blood lead levels. *Environ Res* 1985, 38: 46-53

COOK M, CHAPPELL WR, HOFFMAN RE, MANGIONE EJ. Assessment of blood lead levels in children living in a historic mining and smelting community. *AmJ Epidemiol* 1993, 137: 447-455

DAVIS A, DREXLER JW, RUBY MV, NICHOLSON A. Micromineralogy of mine wastes in relation to lead bioavailability, Butte, Montana. *Environ Sci Technol* 1993, 27: 1415-1425

DE SILVA PE. How Much Soil Do Children Ingest-a New Approach. *Appl Occup Environ Hyg* 1994, 9: 40-43

DECLERCQ C, LAHOUTE C, MERCIER JF, HAGUENOER JM. Evaluation de l'exposition au plomb de 2 groupes d'enfants de la région Nord-Pas-de-Calais. Résultats préliminaires. Observatoire Régional de la Santé Nord Pas-de-Calais, Lille, 1990

DUTKIEWICZ T, SOKOLOWSKA D, KULKA E. Health risk assessment in children exposed to lead compounds in the vicinity of mine smelter plant "Orzel Bialy". *Pol J Occup Med Environ Health* 1993, 6: 71-78

EKLUND M, BERGBACK B, LOHM U. Historical cadmium and lead pollution studied in growth rings of oak wood. *Environ Hist* 1996, 2: 347-357

ELHELU MA, CALDWELL DT, HIRPASSA WD. Lead in inner-city soil and its possible contribution to children's blood lead. *Arch Environ Health* 1995, 50: 165-169

ESQUAD. The impact of atmospheric deposition of non acidifying pollutants on the quality of European forest soils and the North Sea. Main report from the ESQUAD projet. Van den Hout KD (ed.). RIVM, Bilthoven, the Netherlands, 1994

EVANS E. MA M, KINGSTON L, LEHARNE S. CHOWDHRY B. The speciation pattern of lead in street dusts and soils in the vicinity of two London schools. *Environ Int* 1992, 18: 153-162

FREEMAN GB, DILL JA, JOHNSON JD, KURTZ PJ, PARHAM F. MATTHEWS HB. Comparative absorption of lead from contaminated soil and lead salts by weanling Fischer 344 rats. *Fund Appl Toxicol* 1996, 33: 109-119

GROBLER SR, THEUNISSEN FS, MARESKY LS. Evidence of undue lead exposure in Cape Town before the advent of leaded petrol. *S Afr Med J* 1996, 2: 169-171

GULSON BL, DAVIS 31, MIZON K), KORSCH M), BAWDEN SMITH J. Sources of lead in soil and dust and the use of dust fallout as a sampling medium. *Sci Total Environ* 1995, 166: 245-262

HEYWORTH F. SPICKETT J, DICK M et coll. Tailings from a lead mine and lead levels in school children. *Med J Austr* 1981, 2: 232-234

LANPHEAR BP, MATTE TD, ROGERS J, CLICKNER RP, DIETZ B et coll. The contribution of lead-contaminated house dust and residential soil to children's blood lead levels. A pooled analysis of 12 epidemiologic studies. *Environ Res* 1998, 79: 51-68

LARBREY RJ, JR BAIN. Trends in the use of lead as a gasoline antiknock additive. Paper presented at the International Lead and Zinc Conference. The Associated Octel Company Limited, London, Oct. 5-7, 1988

MENKES DB, FAWCETT JP. Too easily lead ? Health effects of gasoline additives. *Environ Health Perspect* 1997, 105: 270-273

MINISTERE DE L'ENVIRONNEMENT ET DE L'AMENAGEMENT DU TERRITOIRE. La qualité de l'air en France en 1995-1996, 1998

MOSEHOLM L, LARSEN EH, ANDERSEN B. NIELSEN MM. Atmospheric deposition of trace elements around point sources and human health risk.1: Impact zones near a source of lead emissions. *Sci Total Environ* 1992, 126: 243-262

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. Lead in the environment. Report prepared by the committee on lead in the human environment. NAS, Washington DC, 1980, 265-349

OLDEN K. Environmental risks to the health of American children. *Prev Med* 1993, 22: 576-578

RHUE RD, MANSELL RS, OU L T, COX R. TANG SR, OUYANG Y. The fate and behavior of lead alkyls in the environment: a review. *Crit Rev Environ Control* 1992, 22: 169-193

RODAMILANS M, TORRA M, TO-FIGUERAS J, CORBELLA J. LOPEZ B et coll. Effect of the reduction of petrol lead on blood lead levels of the population of Barcelona. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996, 56: 717-721

ROSMAN KJR, CHISLHOLM W. BOUTRON CF, CANDELONE ~P, HONG S. Isotopic evidence to account for changes in the concentration of lead in Greenland snow between 1960 and 1988. *Geochim Cosmochim* 1994, 58: 3265-3269

SCHUHMACHER M, GRANERO S. BELLES M, LLOBET ~ M, DOMINGO J L. Levels of metals in soils and vegetation in the vicinity of a municipal solid waste incinerator. *Toxico l Environ Chem* 1996, 56: 119-132

SETTLE DM, PATTERSON CC. Lead in albacore: guide to lead in the America. *Science* 1980, 207: 1167

STANEK EJ, CALABRESE EJ. A guide to interpreting soil ingestion studies. I. Development of a model to estimate the soil ingestion detection level of soil ingestion studies. *Keg Toxicol Pharmacol* 1991, 13: 263-277

UNION EUROPEENNE. Air quality daughter directives. Position paper on lead. DGXI, Commission des Communautés européennes, Bruxelles, nov. 1997

US-EPA. Review of the National ambient air quality standards for lead: exposure analysis methodology and validation. Office for air quality planning and standards. Research Triangle Park, NC 1989

VON SCHIRN DING YE, FUGGLE RF . A study of the distribution of urban environmental lead levels in Cape Town, South Africa. *Sci Total Environ* 1996, 188: 1-8

WEITZMAN M, ASCHENGRAU A, BELLINGER D, JONES R. HAMLIN JS, BEISER A. Lead contaminated soil abatement and urban children's blood lead levels. *JAMA* 1993, 269: 1647-1654

WILSON R. EPA's phase down action. *APA J.* 11/2/1985

WIXSON BG, DAVIES BE. Guidelines for lead in soil: proposal of the society for Environmental Geochemistry and Health. *Environ Sci Technol* 1994, 28: 26A-31A

238

Pollution de l'eau et des aliments

Les sources de plomb sont très nombreuses et l'exposition humaine est multiforme. L'air constitue une première source, pour laquelle on peut retenir comme valeurs d'exposition les seuils de $0,1\mu\text{g}/\text{m}^3$ (environnement peu exposant) à $1\mu\text{g}/\text{m}^3$. A l'intérieur de l'habitat, les poussières contaminantes résultent des apports extérieurs (pollution atmosphérique, sols contaminés...) et des apports intérieurs liés à la dégradation des peintures au plomb largement utilisées jusqu'en 1948.

La contamination par l'eau de boisson provient non de la source, mais du contact avec des matériaux de transport ou de stockage. La contamination par l'alimentation est la résultante du niveau d'imprégnation des aliments au stade de la production et de leur éventuelle contamination ultérieure par les contenants (soudures des boîtes de conserve, capsules des bouteilles de vin, ustensiles à usage domestique...). Pour le lait maternel, aliment très spécifique, le taux en plomb est le reflet de l'imprégnation saturnine de la femme allaitante.

Des apports environnementaux peuvent être liés à la localisation de l'habitation près d'une source de pollution ou à un transport passif par des membres de la famille exposés professionnellement (vêtements, chaussures...) (Gulson et coll., 1996; Chiaradia et coll., 1997; Gerson et coll., 1996).

Des sources plus ponctuelles ont été décrites comme étant à l'origine d'intoxications saturnines: certains matériaux de construction, comme des stores occultants en vinyl (Norman et coll., 1997) ou le verre coloré des fenêtres anciennes (Al-Radady et coll., 1993), des cosmétiques traditionnels, tel le kohl (Alhazaa et Krahn, 1995; Sprinkle, 1995), des "remèdes" à base de plantes ou de poudre de coquillages (Anonymous CDC, 1993; Keen et coll., 1994; Markowitz et coll., 1994; Sheerin et coll., 1994), de la vaisselle de type céramique (Gouzalez de Mena et Craigmill, 1996; Sheets et coll., 1996; Sheets, 1997), des poteries (Matte et coll., 1994), émaux, cristaux (Hight, 1996) et étains (Scarlett et coll., 1995) qui peuvent relarguer du plomb, des drogues et des alcools fabriqués frauduleusement et contaminés (Pegues et coll., 1993).

Enfin, des produits et ustensiles utilisés pour des activités de loisirs, comme les crayons (Nenmann et coll., 1996; Rastogi et Pritzl, 1996), des plombs de chasse ou des balles (Aly et coll., 1993; Bolanos et coll., 1996; Dasani et

Kawanishi, 1994; Magos, 1994). En France, 8 000 tonnes seraient ainsi rejetées chaque année dans la nature par les chasseurs.

Il convient d'insister sur la nécessité, en cas d'imprégnation ou d'intoxication, de réaliser des examens utilisant les rapports isotopiques stables du plomb de façon à essayer de trouver, parmi les diverses sources possibles, celle qui prédomine pour expliquer la teneur mesurée chez le patient. En effet, au sein d'un même foyer, les voies de contamination peuvent être distinctes pour les différents membres de la famille, en raison d'habitudes particulières (Gulson et coll., 1996).

Niveau d'apport tolérable

Il existe deux bases de calcul relatives aux apports en plomb maximaux tolérables pour la population. La première est issue du Comité conjoint FAO-OMS (JEFCA ICPS-WHO, 1991). Ce comité a fixé une dose hebdomadaire tolérable (DHT) par unité de poids corporel de 25 µg/kg/semaine, soit une dose journalière tolérable (DIT) de 3,5 µg/kg, ce qui représente la moitié de la valeur recommandée par l'OMS en 1972. Cette valeur est issue de divers travaux qui semblent montrer qu'en deçà de 4 µg/kg/jour, on ne note pas d'augmentation de la plombémie, qu'une augmentation peut intervenir à partir de 5 µg/kg/jour et qu'elle devient constante quand l'apport journalier en plomb est de 8 à 9 µg/kg (Rye et coll., 1983; Ziegler et coll., 1978; Lecey et coll., 1985; Cools et coll., 1976; Sherlock et coll., 1982).

La deuxième base de calcul est issue de la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis qui emploie deux méthodes différentes pour déterminer une DJT fondée sur des niveaux “ sans risque ” de plombémie. La première méthode utilise des facteurs de conversion fixés empiriquement pour calculer la fraction passant dans le sang à partir d'un microgramme de plomb ingéré par jour. Cette fraction est de 0,16 µg de plomb par décilitre de sang chez l'enfant, et de 0,04 µg/dl pour l'adulte. La seconde méthode tient compte de données telles que le coefficient d'absorption digestive (48 % chez l'enfant de 1 an, 20 % à 10 ans et 10 % chez l'adulte) pour extrapoler l'apport en plomb journalier conduisant, en régime stable, à l'obtention d'une plombémie de 100 µg/l chez l'enfant de 1 à 7 ans et chez la femme enceinte (populations les plus sensibles), et 300 µg/l chez l'adulte (Carrington et Bolger, 1992)

Ces deux méthodes donnent des résultats sensiblement équivalents (tableau 12I). A ces valeurs est appliqué ensuite un facteur de sécurité de 10 pour proposer des valeurs maximales recommandées (VMR) d'apport en plomb (Carrington et coll., 1996) (tableau 12.II).

Tableau 12.1: Apports journaliers tolérables en plomb d'après la FDA (Etats-Unis).

	Plombémie acceptable (µg/l)	Apport journalier tolérable en Pb (µg)
Enfant 1 an	100	60
Enfant 7 an	100	150
Femme enceinte	100	250
Adulte	300	750

Tableau 12.11: Valeurs maximales recommandées (VMR) d'apport en plomb selon l'âge de la vie (d'après Carrington et coll., 1996).

	VMR Plomb (µg/l)
Enfant 1 an	6
Enfant 7 an	15
Femme enceinte	25
Adulte	75

Sources de contamination par le plomb

Outre les poussières, les sources importantes de contamination par le plomb sont l'eau, les aliments et les peintures dans les habitats antérieurs à 1948.

Plomb dans l'eau

L'une des sources classiques de plomb est l'eau de boisson transitant par un réseau d'adduction public ou privé comportant des tuyaux ou des raccords en plomb, mais aussi des soudures à l'étain-plomb sur des tuyaux de cuivre, des robinets en laiton ou encore des polymères contenant du stéarate de plomb (Desjardin et Landry, 1990; Watt et coll., 1996).

Sur la base d'une DHT estimée en 1972 à 50,ug/kg de poids corporel, la directive européenne 80/778/CEE fixait en 1980 la teneur maximale de l'eau en plomb à 50,ug/l. En 1993, l'OMS fixait une valeur guide (VG) limite à 10,ug/l, à partir de l'équation suivante:

$$VG = DJT \times \text{poids corporel} \times p/c$$

où p est la proportion de la DJT attribuable à l'eau de boisson (50 % pour nourrisson et l'enfant), et c la consommation journalière d'eau de boisson (0,75 litre pour le nourrisson, 1 litre pour l'enfant et 2 litres pour l'adulte).

Dans cette équation, le poids corporel est estimé à 5 kg pour le nourrisson, 10 kg pour l'enfant et 60 kg pour l'adulte, et la DIT est de 3,5 µg/kg.

Etant donné les coûts nécessaires pour atteindre cette valeur de 10 µg/l, les pays de l'Union européenne bénéficient, dans un délai de 5 ans à partir de 1996, d'une période transitoire de 24 ans pendant laquelle la valeur guide est fixée à 25µg/l.

La concentration de plomb dans l'eau dépend de différents paramètres. Une eau faiblement minéralisée, donc acide et agressive, un temps de stagnation long, une longueur de métal grande et une température élevée peuvent occasionner des phénomènes de corrosion importants, conduisant à des valeurs de plomb atteignant 1 à 2 mg/l, voire plus, au premier jet. Cela a occasionné en France de nombreux cas d'intoxication saturne dans certaines régions, comme les Vosges (Thiriat et coll., 1994; Duc et Abensur, 1982). Mais des eaux minéralisées contenant des sels tels que des sulfates et des chlorures peuvent également être en cause, avec des teneurs supérieures à 30 µg/l pour un titre alcalimétrique complet (TAC) de 18 °F et un pH > 7,5 (Seux et coll., 1994).

Les désordres seront minimaux si le TAC est voisin de 8 °F, le titre calcique (TH Ca) voisin de 8 °F, le pH au moins égal au pH de l'équilibre calcocarbonique, la concentration en oxygène dissous supérieure à 4 mg/l et les concentrations en chlorures et en sulfates aussi faibles que possible $[(Cl^-) + [SO_4^{2-}]] / [HCO_3^-] < 0,7$ (Tricard et Guillemot, 1994).

En France métropolitaine, 6 000 unités de distribution délivrent à 3,7 millions d'habitants des eaux faiblement minéralisées (pH < 6,5 et/ou conductivité < 150 µsiemens/cm) susceptibles d'être en contact avec des canalisations en plomb. En Outre-Mer, ce sont 1,1 million d'habitants pour 212 unités de distribution (Godet et coll., 1996).

L'utilisation du plomb est définitivement interdite à la pose depuis le décret du 5 avril 1995 pour les canalisations et l'arrêté du 10 juin 1998 pour les brasures. Le remplacement est obligatoire dans les conduites du réseau public et vivement conseillé pour les conduites privées mais les sommes en jeu sont très importantes (Vilagines et Leroy, 1995).

Le traitement filmogène de l'intérieur des tuyaux par des orthophosphates permet de maintenir des concentrations en plomb de l'ordre de 20,ug/l, ce qui ne suffit pas pour garantir le respect de la future directive européenne qui fixera la concentration maximum admissible (CMA) à 10 µg/l. *L'Environmental Protection Agency (EPA)*, plus réaliste, a retenu une CMA de 15µg/l (Anonymous EPA, 1991).

L'agressivité des eaux doit être neutralisée en augmentant le pH par ajout de chaux ou de soude si la minéralisation est suffisante ou en reminéralisant par CO₂ et CaCO₃ dans l'hypothèse inverse. Les eaux dures seront décarbonatées et partiellement déminéralisées. L'élimination des sulfates et/ou des chlorures

fait appel à des traitements coûteux, de type électrodialyse et nanofiltration, voire osmose inverse (Wagner, 1994).

L'utilisation de plus en plus fréquente de systèmes de filtration domestiques a conduit à tester l'efficacité de certains de ces dispositifs pour éliminer le plomb. Les auteurs montrent que l'efficacité de ces systèmes est fortement dépendante de la concentration initiale de plomb, de la spéciation du plomb et de la composition chimique de l'eau (Gulson et coll., 1997b).

Plus l'apport en plomb d'origine hydrique est important, plus la plombémie du consommateur d'eau est élevée. Mais comme la consommation est très variable en nature et en période de soutirage (lorsque l'on utilise de l'eau du robinet), il n'est pas retrouvé de corrélation entre ces deux données pour des expositions faibles ou moyennes (Bonney et coll., 1985). Cependant, il convient d'être vigilant sur ce point car un usage occasionnel d'une eau contaminée contribue à maintenir un taux élevé de plombémie (Gulson et coll., 1997a).

Plomb dans les aliments

Une enquête internationale menée par l'OMS (Galal-Gorchev, 1993) a retrouvé des concentrations élevées en plomb dans certains aliments tels que des épices et aromates (275µg/kg), des boissons conditionnées (250µg/l), des coquillages (250µg/kg), des conserves (230µg/kg), des poissons (150µg/l), des céréales (60µg/kg), des fruits (50µg/kg) et des légumes (40µg/l). Les produits carnés sont peu contaminés, sauf certains abats comme les reins. Cette même enquête conduisait à estimer en moyenne la part des apports en plomb dans l'alimentation à 50 % pour les boissons conditionnées, 32 % pour les solides (céréales, légumes racines et feuilles, fruits) et 16 % pour l'eau de boisson.

L'étude réalisée par la Direction générale de la Santé en France en 1992 (DGS, 1995) portant sur 352 repas analysés dans diverses collectivités a estimé l'apport moyen en plomb par repas solide à 24µg (extrêmes de 1,5 à 270µg), auxquels il convient d'ajouter celui de la boisson. Les teneurs moyennes en plomb retrouvées lors de cette enquête dans différents groupes d'aliments, présentées dans la figure 12.1, confirment les données internationales: fortes teneurs pour les rognons, les produits de la mer et certains légumes à feuille. En 1992, il a donc été estimé que l'apport moyen en plomb pour le Français adolescent et adulte était de 73 à 123µg/jour, dont 25 à 75µg apportés par la boisson. Cela conduisait à situer la France en position assez exposée dans un contexte international (figure 12.2). Il est à noter que la fourchette assez large de cette estimation est liée aux teneurs retrouvées dans les boissons et à leur consommation variable: vins, 70µg/l en moyenne; jus de fruit, 30µg/l; cidre, 15µg/l; lait, 15µg/l.

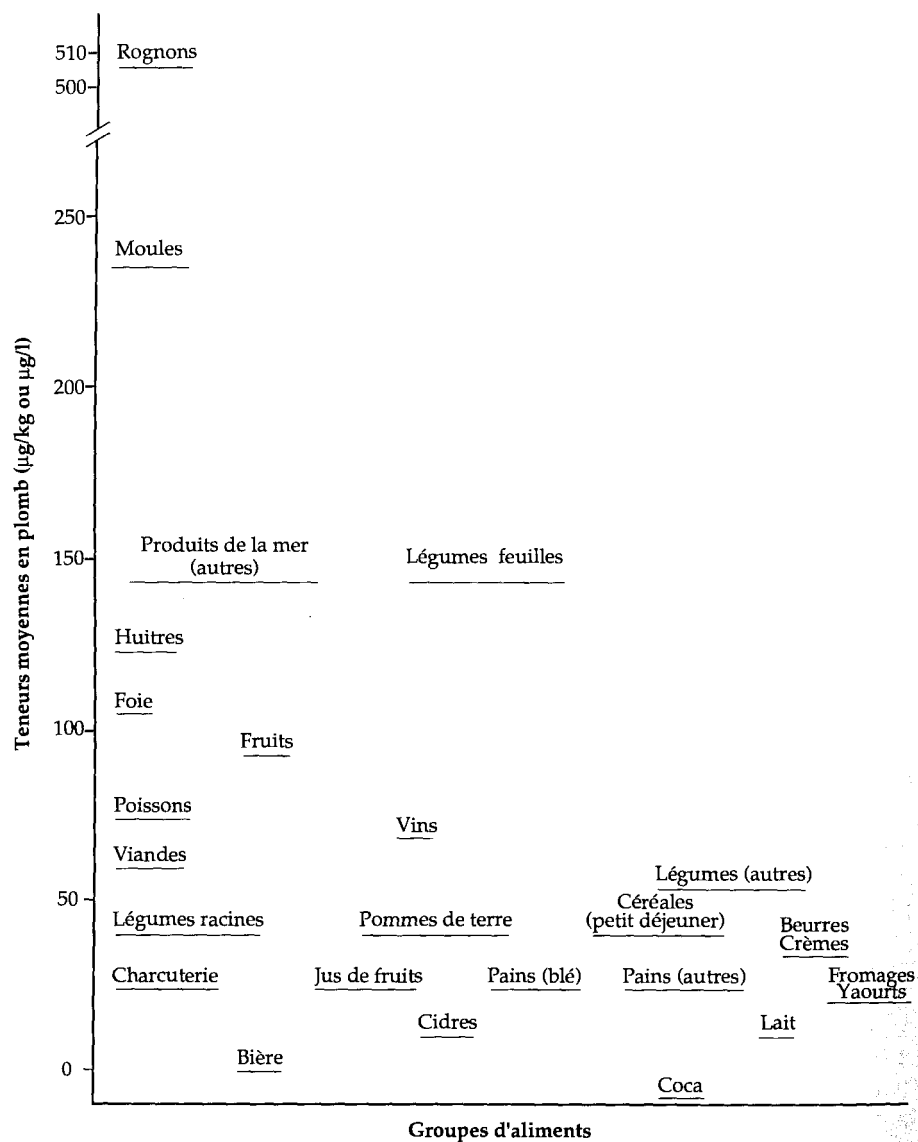


Figure 12.1 : Teneurs moyennes en plomb de différents groupes d'aliments (d'après DGS, 1995).

On peut également signaler la contamination du lait maternel qui s'avère relativement importante par rapport à celle des autres aliments. Selon l'environnement des femmes, les teneurs mesurées dans le lait maternel varient de moins de 1 µg/l à plusieurs dizaines de µg/l, avec des extrêmes pouvant atteindre

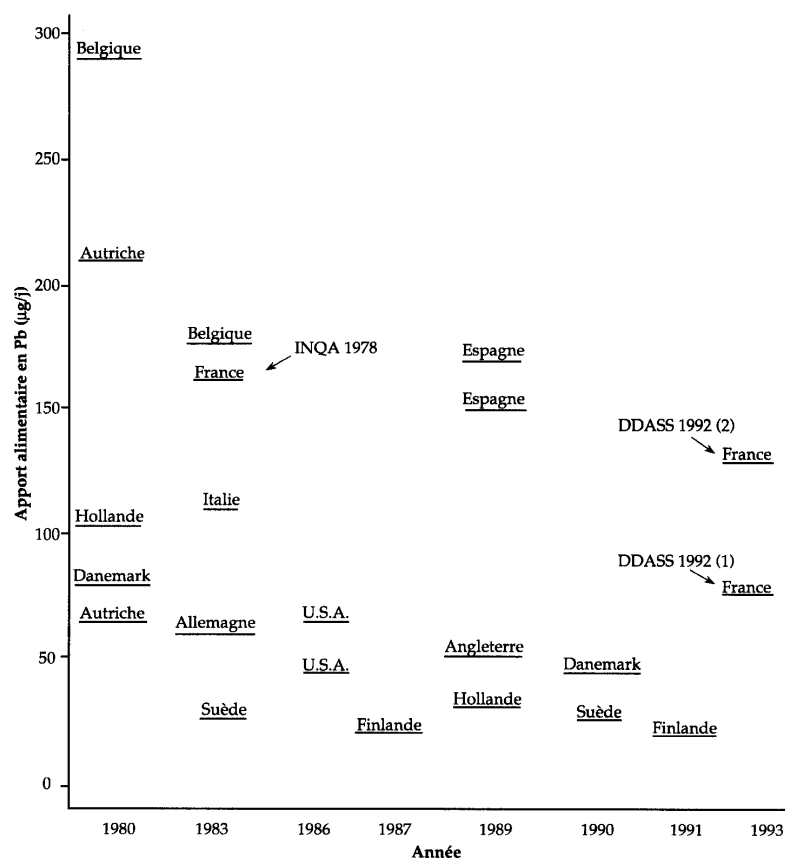


Figure 12.2 : Estimation de l'apport alimentaire en plomb en Europe et en Amérique du Nord.

INQA : Inventaire national de la qualité des aliments ; DDASS : Direction départementale de l'action sanitaire et sociale.

200 à 300µg/l (Moore et coll., 1982; Namibira et coll., 1993; Baum et Shannon, 1996; Saleh et coll., 1996).

Le contrôle du plomb dans les aliments a évolué après le 1^{er} janvier 1998, avec la mise en place de plans de surveillance spécifiques dépendant du ministère de l'Agriculture et de la Pêche pour ce qui concerne les denrées animales (Direction générale de l'alimentation), *via* les directions des services vétérinaires, et le ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie

245

(Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) pour ce qui concerne les végétaux, les boissons et les aliments pour bébés.

Les contrôles sont de plus en plus nombreux: par exemple, les contrôles sur la viande d'animaux de boucherie étaient de 600 en 1995, 1 000 en 1997 et 3 800 en 1998. Ils peuvent être ciblés (c'est-à-dire qu'ils interviennent à la suite de contaminations environnementales accidentelles), renforcés ou aléatoires, de façon à mieux connaître la situation. En ce qui concerne les viandes, 1 à 3 % dépassent le seuil de 250µg/kg pour le muscle et 500 µg/kg pour le foie. En ce qui concerne le lait, tous les échantillons analysés sont inférieurs à 10µg/l, alors que le projet de directive CEE impose une limite à 20µg/l. Pour les fromages, 5 % des échantillons contiennent 100µg/kg ou plus. Quant aux céréales, 2 % de prélèvements présentent des teneurs supérieures à 500 µg/kg, tandis que la moyenne arithmétique sur 766 analyses est de 180 µg/kg. Pour les légumes frais (petit pois et épinards), les teneurs moyennes sont respectivement de 130 et 210µg/kg, tandis que pour les autres légumes à feuille, les teneurs moyennes sont de l'ordre de 50µg/kg. Enfin, pour les salades, les valeurs sont plus élevées (250 µg/kg), avec quelques échantillons supérieurs à 500µg/kg.

Pour le vin, tous les chiffres concordent pour situer la teneur moyenne en plomb aux environs de 60 µg/l, avec des extrêmes allant de 0 à 450 µg/l. Pour le thé, la teneur moyenne est de 480 µg/kg, ce qui en infusion donne une valeur inférieure aux 20 µg/l recommandés par le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France (CSHPF). Pour les jus de fruit, la moyenne est de 28 µg/l, avec des valeurs supérieures à 100µg/l pour ceux conditionnés dans des boîtes métalliques.

Il est aussi intéressant de constater que sur des échantillons de petits pots et de jus de fruit pour bébés, la moitié contenaient des traces de plomb, avec un maximum de 70 µg/kg. L'apport par une alimentation lactée à base de lait maternisé constitué sera variable selon, bien sûr, la quantité de plomb contenue dans l'eau de dilution,

mais aussi celle contenue dans le produit commercialisé (Dabeka, 1989; Baum et Shannon, 1997).

Une étude du Centre de recherche pour l'étude et l'observation des conditions de vie (CREDOC) réalisée en 1998, et non publiée à ce jour, a cherché à estimer, à partir des données françaises sur la consommation, la dose moyenne de plomb ingérée en cas de teneurs identiques aux concentrations maximales admissibles des différentes normes en vigueur. Pour l'ensemble de la population, la moyenne ressort à 735 µg/semaine, la dose hebdomadaire tolérable étant atteinte par 2 à 3 % des consommateurs. Pour les 5 % plus “ forts consommateurs de plomb ” (les “ gros ” mangeurs et buveurs de vin), la moyenne s'établit à 1 674µg/semaine, alors que la DHT pour un adulte de 60 kg est de 1 500 µg/semaine.

246

On peut noter que ces estimations montrent que l'exposition au plomb par les aliments en France est plus importante qu'aux Etats Unis où l'effort de réduction des concentrations a débuté bien plus tôt. Durant la période 1982-1991, l'apport en plomb des adolescents américains estimé par la FDA (*Total Diet Study*) a fortement baissé, passant en moyenne de 38 à 3,2µg/jour, en raison des efforts effectués sur les emballages et de la réduction de la pollution atmosphérique, qui a un impact certain sur la contamination des végétaux (Bolger et coll., 1996).

La vaisselle peut également être une source très importante de plomb par relargage à partir de pigments d'émaux ou de céramiques, ou directement à partir de récipients en étain ou en cristal. Ce relargage est d'autant plus fort que la stagnation est prolongée et que l'aliment solide ou liquide est acide. Dans certains pays, il existe une réglementation pour protéger le consommateur, par exemple aux Etats Unis (Anonymous, 1993). Malheureusement, de nombreux pays ne disposent pas de ce type de réglementation (Hight, 1996; Jouglard et coll., 1996).

Plomb dans les peintures

La présence de céruse (c'est-à-dire de carbonate basique de plomb) dans les peintures était très importante en concentration (jusqu'à 50 %) avant la découverte des conséquences néfastes pour les enfants de l'inhalation et de l'absorption de poussières chargées en plomb (pica avec des écailles de peinture). L'interdiction d'utilisation du plomb dans les peintures a été prise en France en novembre 1948, en ce qui concerne les professionnels, et élargie par un décret de février 1990, avec obligation de mention sur l'étiquette si la concentration est supérieure à 0,15 % (soit 1 500 ppm) (Squinazi, 1994). La commercialisation des peintures contenant des sels de plomb est interdite depuis 1993 (JO du 26 février 1993).

Des précautions doivent être prises lors des travaux de rénovation des habitats anciens car le décapage des peintures entraîne une contamination très forte de l'environnement. De même, en cas d'intervention dans un logement contaminé, il faut non seulement fixer le plomb sur les murs par diverses méthodes mais

également procéder à un nettoyage-décontamination très soigneux de toutes les surfaces et des parties communes.

Aux Etats-Unis, l'interdiction d'utilisation des peintures contenant plus de 600 ppm de plomb date de 1978. Ainsi, de très nombreuses publications font état de taux élevés de plombémies chez des enfants dont les logements avaient été récemment rénovés (Anonymous CDC, 1993, 1997). L'effort réalisé dans le domaine de la réhabilitation des logements et surtout dans la lutte contre le plomb atmosphérique, ce qui a un impact sur la teneur en plomb des poussières domestiques, a conduit à une baisse très sensible de la plombémie moyenne des enfants qui se situe aux environs de 27µg/l dans les dernières enquêtes (Lanphear et coll., 1996).

247

Estimation des apports en plomb en France en 1993

Une estimation des apports en plomb aux différents âges de la vie a été effectuée sur les bases acceptées par la Direction générale de la Santé, à partir de l'enquête de consommation alimentaire d'un échantillon représentatif de la population du Val-de-Marne (Travail CNAM INSERM) et de l'enquête DDASS Plomb, Cadmium, Mercure dans l'alimentation 1992 (DOS, 1995) présentée précédemment et dont les valeurs de teneur moyenne en plomb (µg/g) par type d'aliments sont cohérentes avec celles retrouvées dans la littérature.

Chez le fœtus, le plomb traverse facilement la barrière placentaire, au moins à partir de 12 à 14 semaines de grossesse (Goyer, 1990) et, à la naissance, les plombémies de l'enfant et de la mère sont fortement corrélées. Des données récentes suggèrent qu'il y a pendant la grossesse mobilisation du plomb stocké dans le squelette de la mère. De la naissance jusqu'à 6 mois, l'exposition est principalement le fait de l'alimentation (lait maternel, eau, laits artificiels) (Rye et coll., 1978; Rabinowitz et coll., 1985). Namihira et coll. (1993) ont montré que la plombémie maternelle et la teneur en plomb du lait maternel sont corrélées de façon significative. Dans le cadre de cette étude portant sur des mères vivant à proximité de fonderies, le seul allaitement est une cause d'apports supérieurs à la DIT fixée à 3,5 µg/kg.

Aucune valeur réelle de l'apport en plomb par l'alimentation chez le nourrisson n'a été estimée en France et une étude serait bienvenue sur ce sujet. Seules les études de Dabeka et Mc Kenzie au Canada (1988) et Richmond et coll. en Angleterre (1993) peuvent être citées, qui évaluent les apports journaliers à environ 3 µg/kg dont 0,3 à 4 µg/kg dus à l'eau (teneur en plomb moyenne de 8,8µg/l). Les laits maternisés du commerce, analysés par ces équipes, avaient des concentrations en plomb de l'ordre de 0,2 µg/g, ce qui conduisait à un apport par les aliments solides non lactés de 8µg/jour (moyenne géométrique) et d'un peu moins par le lait (lait maternisé 5µg/jour; lait de vache 4µg/jour; lait maternel 12µg/jour). Ces chiffres semblent cohérents avec ceux d'autres études. Ils ont été repris dans les estimations pour le nourrisson de 6 mois, soit une fourchette d'apport de 6 à 10 µg/jour, compte tenu du régime alimentaire à cette période qui est prioritairement lacté,

avec peu de complément solide. Pour les autres catégories d'âge et par sexe, nous avons estimé l'apport en plomb correspondant au régime alimentaire moyen du département du Val-de-Marne. Les valeurs sont présentées dans le tableau 12.III sans faire de distinction selon le sexe. Ces valeurs sont cohérentes à quelques chiffres près avec celles prises en compte par la DOS après le même type de calcul. Le tableau 12.IV exploite ces données théoriques en tenant compte du poids du sujet et d'une DHT de 25 µg/kg/semaine, dans les mêmes conditions que les données retenues par l'OMS. La différence entre l'apport lié aux aliments solides et l'apport tolérable est consacrée à la boisson et, après calcul tenant

Tableau 12.III : Estimation, en France, de l'apport en plomb correspondant au régime alimentaire moyen à différents âges de la vie.

Age (ans)	Ingestion en plomb dans les aliments solides (µg/j)
0,5	6-10
2	30
2-5	35
6-10	40
11-14	45
15-18	50
Adulte	50

Tableau 12.IV : Teneur maximale admissible en plomb pour la boisson après estimation des apports liés à l'alimentation.

Age (ans)	Poids Moyen (kg)	Apport Pb Alimentaire (ng/semaine)	DHT ¹ (5ng/semaine)	Reste pour Boisson (ng/semaine)	Volume Boisson (l/semaine)	Valeur Guide (ng/l)
0,5	5	42-70	125	55-83	5,25	10-16
2	13,6	210	340	130	7,00	18,5
2-5	20	245	500	255	8,75	29
6-10	30	280	750	470	10,50	44,5
11-14	40	315	1000	685	12,25	56
15-18	50	350	1250	900	14,00	64
Adulte	60	350	1500	1150	14,00	82

¹ : Dose hebdomadaire tolérable.

Tableau 12.V : Teneur maximale admissible en plomb pour la boisson après estimation des apports liés à l'alimentation et aux poussières.

Age (ans)	Poids Moyen (kg)	Apport Pb Alimentaire (mg/semaine)	Apport Pb Air+poussières (mg/semaine)	DHT1 (mg/semaine)	Reste pour boisson (mg/semaine)	Volume Boisson (l/semaine)	Valeur Guide (mg/l)
0,5	5	42-70	14	125	41-69	5,25	8-13
2	13,6	210	67,2	340	62,8	7,00	9
Adulte	60	350	39,2	1500	1125	14,00	80,3

¹ :Dose hebdomadaire tolérable

249

compte du volume absorbé hebdomadaire, on peut déterminer la teneur maximale admissible en plomb de la boisson, c'est-à-dire de l'eau.

La prise en compte des apports connus liés à l'air et aux poussières ne modifie pas fondamentalement les résultats précédents, ainsi qu'il apparaît sur le tableau 12.V.

En conclusion, les teneurs en plomb alimentaire (alimentation solide) sont relativement élevées en France. L'apport par les eaux de boisson doit donc impérativement être faible pour rester dans les limites de la DHT. Ceci est particulièrement important pour la population la plus fragile, c'est-à-dire pour les nourrissons et les jeunes enfants. C'est la raison pour laquelle a été proposée en Europe, et donc en France, une CMA de 10µg/l pour l'eau de boisson. Cette valeur est toutefois très difficile à respecter techniquement, même en l'absence de tuyauteries en plomb pour l'eau de distribution publique (existence de soudures à l'étain-plomb, présence de stéarate de plomb dans certaines canalisations en PVC, robinetterie en laiton...). Dans un mouvement généralisé de baisse de l'apport journalier en plomb (pollution atmosphérique, eau de boisson), il apparaît donc nécessaire d'envisager maintenant, comme aux Etats-Unis durant la dernière décennie, des efforts portant sur les teneurs de certains aliments liquides et solides.

BIBLIOGRAPHIE

AL-HAZZAA SA, KRAHN PM. KOL: a hazardous eyecliner. *Int Ophthalmol* 1995, 19: 83-88

ANONYMOUS EPA. Maximum contaminant level goals and national primary drinking water regulations for lead and copper. Final Rule. *Fed Regist* 1991, 56: 26460-26564

ANONYMOUS. CDC. Lead poisoning associated with use of traditional ethnic remedies-California, 1991-1992. *JAMA* 1993, 270: 808

ANONYMOUS. Limites américaines concernant la cession de plomb par la vaisselle. *L'Industrie céramique & verrière* 1993, 888: 792-795

ANONYMOUS. CDC. Children with elevated blood lead levels attributed to home renovation and remodeling activities-New York, 1993-1994. *JAMA* 1997, 277: 1030-1032

ANONYMOUS. Illinois, FDA issue lead products notice [news]. *J Am Vet Med Assoc* 1997, 211 :831

BAUM CR, SHANNON MW. Lead in breast milk. *Pediatrics* 1996, 97: 932

BAUM CR, SHANNON MW. The lead concentration of reconstituted infant formula. *Clin Toxicol* 1997, 35: 371-375

BOLGER PM, YESS N), GUNDERSON EL, TROXELL TC, CARRINGTON CD. Identification and reduction of sources of dietary lead in the United States. *Food Addit Contam* 1996, 13: 53-60

BONNEFOY X, HUEL G. GUEGUEN R. Variation of the blood lead level as a result of lead contamination of the subjects drinking water. *Water Res* 1985, 19: 1249-1303

CARRINGTON CD, BOLGER PM. An assessment of the hazards of lead in food. *Regul Toxicol Pharmacol* 1992, 16: 265-272

CARRINGTON CD, BOLGER PM, SCHEUPLEIN RJ. Risk analysis of dietary lead exposure. *Food Addit Contam* 1996, 13: 61-76

CHIARADIA M, GULSON BL, MACDONALD K. Contamination of houses by workers occupationally exposed in a lead-zinc-copper mine and impact on blood lead concentrations in the families. *Occup Environ Med* 1997, 54: 117-124

COOLS A, SALLE HJ, HJAVERBEK MM, ZIELHUIS RL. Biochemical response of male volunteers ingesting inorganic lead for 49 days. *Int Arch Occup Environ Health* 1976, 38 :129-139

DABEKA RW, MCKENZIE AD. Lead and cadmium levels in commercial infant foods and dietary intake by infants 0-1 year old. *Food Addit Contam* 1988,5: 333-342

DABEKA RW. Survey of lead, cadmium, cobalt and nickel in infant formulas and evaporated milks and estimation of dietary intakes of the elements by infant 0-12 months old. *Sci Total Environ* 1989,89: 279-289

DESJARDINS R, LANDRY D. Le contrôle du plomb dans l'eau potable. *Tech Sci Méth* 1990,4: 189-193

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE. Diagonale des métaux. Ministère de la Santé publique. Ed. Paris, France, 1995

DUC M, ABENSUR R. L'inquiétante persistance du saturnisme hydrique. *Concours Méd* 1982,104: 6659-6672

GALAL-GORCHEV H. Dietary intake, levels in food and estimated intake of lead, cadmium, and mercury. *Food Addit Contam* 1993,10: 115-128

GONZALEZ DE MEJIA E, CRAIGMILL AL. Transfer of lead from lead-glazed ceramics to food. *Arch Environ Contam Toxicol* 1996,31: 581-584

GERSON M, VAN DEN EEDEN SK, GAHAGAN P. Take-home lead poisoning in a child from his father's occupational exposure. *Am J Ind Med* 1996,29: 507-508

GODET JL, BUFFAUT P, GUILLEMOT ML, TRICARD D. Programmes d'amélioration de la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. *Tech Sci Méth* 1996,1: 51-54

GOYER RA. Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect* 1990, 89: 101-105

GULSON BL, MIZON KJ, KORSCH MJ, HOWARTH D. Importance of monitoring family members in establishing sources and pathways of lead in blood. *Sci Total Environ* 1996,188: 173-182

GULSON B, JAMES M, GIBLIN AM, SHEEHAN A, MITCHELL P. Maintenance of elevated lead levels in drinking water from occasional use and potential impact on blood leads in children. *Sci Total Environ* 1997,205: 271-275

HIGHT SC. Lead migration from lead crystal wine glasses. *Food Addit Contam* 1996, 13: 747-765

JEFCA ICPS-WHO. Lead. In: Revision of the WHO guidelines for drinking water quality. *Int Report* 1991

JOUGLARD J, DE HARO L, ARDITTI J, COTTIN C. A wine pitcher, cause of lead poisoning. *Presse Med* 1996, 25: 243-246

KEEN RW, DEACON AC, DELVES HT, MORETON JA, FROST PG. Indian herbal remedies for diabetes as a cause of lead poisoning. *Clin Toxicol* 1994, 70: 113-114

LACEY RF, MOORE MR, RICHARDS WN. Lead in water, infant diet and blood, the Glasgow duplicate diet study. *Sci Total Environ* 1985, 41: 235-257

LANPHEAR BP, WEITZMAN M, WINTER NL, EBERLY S, YAKIR B et coll. Lead contaminated house dust and urban children's blood lead levels. *Am J Publ Health* 1996, 86: 1416-1421

MAGOS L. Lead poisoning from retained lead projectiles. A critical review of case reports. *Hum Exp Toxicol* 1994, 13: 735-742

MARKOWITZ SB, NUNEZ CM, KLITZMAN S, MUNSHI AA, SUP KIM W et coll. Lead poisoning due to Hai Ge Fen. *JAMA* 1994, 271: 932-935

MATTE TD, PROOPS D, PALAZUELOS E, GRAEF J, HERNANDEZ AVILA M. Acute high-dose lead exposure from beverage contaminated by traditional Mexican pottery. *Lancet* 1994, 344: 1064-1065

MOORE MR, GOLDBERG A, POCOCK SJ, MEREDITH A, STEWART IM et coll. Some studies of maternal and infant lead exposure in Glasgow. *Scott Med J* 1982, 27: 113-122

NAMIHIRA D, SALDIVAR L, PUSTILNIK N, CARREON GJ, SALINAS ME. Lead in human blood and milk from nursing women living near a smelter in Mexico City. *J Toxicol Environ Health* 1993, 38: 225-232.

NEUMANN CM, KAUFFMAN K, ARREOLA R. Lead-tainted crayons from China. Part II: primary prevention in Oregon. *J Environ Health* 1996, 58: 11-15
NORMAN EH, HERTZ-PICCIOTTO I, SALMEN DA, WARD TH. Childhood lead poisoning and vinyl miniblind exposure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997, 151: 1033-1037

PEGUES DA, HUGHES BJ, WOERNLE CH. Elevated blood lead levels associated with illegally distilled alcohol. *Arch Intern Med* 1993, 153: 1501-1504

RABINOWITZ M, LEVITON A, NEEDLEMAN HL, BELLINGER D, WATERNAUX C. Environmental correlates of infant blood levels. Paper presented at *International Conference on Prospective Lead Studies*, Cincinnati, Ohio, April 1984

RASTOGI SC, PRITZL G. Migration of some toxic metals from crayons and water colors. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996, 56: 527-533

RTCHMOND J. STREHLOW CD, CHALKEY SR. Dietary intake of Al, Ca, Cu, Fe, Pb and Zn in infants. *Br J Biomed Sci* 1993, 50: 178-186

RYE JE, ZIEGLER EE, NELSON SE, FOMON SJ. Dietary intake of lead and blood lead concentration in early infancy. *Am J Dis Child* 1983, 137: 886-891

SALEH MA, RAGAB AA, KAMEL A, JONES J. EL-SEBAE AK. Regional distribution of lead in human milk from Egypt. *Chemosthere* 1996, 32: 1859-1867

SCARLETT JD, HODGES RJ, ROMAIN PR, BOWLEN C. Lead poisoning by a mug. *Med J Aust* 1995, 163: 589-590

SEUX R. CLEMENT M, GRALL B. DELANGLA A. Experimental study on the behaviour of water in contact with pipes containing lead. *Tech Sci Méth* 1994, 89: 145-151

SHEETS RW. Extraction of lead, cadmium and zinc from overglazed decorations on ceramic dinnerware by acidic and basic food substances. *Sci Total Environ* 1996, 197: 167-175

SHEETS RW, TURPEN SL, HILL R. Effect of microwave heating on leaching of lead from old ceramic dinnerware. *Sci Total Environ* 1996, 182: 187-191

SHEERIN NS, MONK PN, ASLAM M, THURSTON H. Simultaneous exposure to lead, arsenic and mercury from Indian ethnic remedies. *Br J Clin Pract* 1994, 48: 332-333

SHERLOCK J. SMART G. FORBES GI, MOORE MR, PATTERSON WJ et coll. Assessment of lead intakes and dose-response for a population in Ayr exposed to a plumbosolvent water supply. *Hum Toxicol* 1982, 1: 115-122

SPRINKLE RV. Leaded eye cosmetics: a cultural cause of elevated lead levels in children. *J Fam Pract* 1995, 40: 358-362

SQUINAZI F. Le plomb dans les vieilles peintures. Du saturnisme professionnel au saturnisme infantile. *Tech Sci Méth* 1994, 2: 88-93

THIRIAT.DELON H. STEFFAN J. NICOLAS D, DUC M. Enquête de dépistage du saturnisme infantile d'origine hydrique dans les Vosges. *Santé Publique* 1994, 3: 263 273

TRICARD D, GUILLEMOT ML. Position sanitaire vis-a-vis du plomb dans l'eau. *Tech Sci Méth* 1994, 3: 164-168

UCPSC (US CONSUMER PROJECT SAFETY COMMISSION). Regulation of product subject to other acts under the Consumer Products Safety Act, 16, CFR, 1145, Lead-containing paint and certain consumer products bearing lead containing paint; 16 CFR 1303, Hazardous substances and articles, administration and enforcement regulations, 16 CFR 1500, 42 *Federal Register* 44 192-44 202, 1977

VILAGINES R. LEROY P. Lead in drinking water, determination of its concentration and effects of new recommendations of the World Health Organization (WHO) on public and private networks management. *Bull Acad Natl Med* 1995, 179: 1393-1408

WAGNER 1. L'influence des traitements de l'eau sur sa teneur en plomb. *J Eur Hydrol* 1994, 25: 71-80

WATT GC, BRITTON A, GILMOUR WH, MOORE MR, MURRAY GD et coll. Is lead in tap water still a public health problem ? An observational study in Glasgow. *Br Med J* 1996, 313: 979-981

ZIEGLER EE, EDWARDS BB, JENSEN RL, MAHAFFEY KR, FOMON SJ. Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res* 1978, 12: 29-34

Niveaux d'exposition selon trois environnements types

L'exposition au plomb de la population se fait par des voies multiples. Les principales sont l'ingestion d'aliments contenant du plomb (après pénétration foliaire dans les végétaux, concentration dans les tissus ou liquides comestibles d'origine animale ou contamination lors de la production ou la conservation des denrées), la déglutition, après portage main bouche, de poussières déposées sur les sols, dans l'habitat (notamment par dégradation des anciennes peintures au plomb) ou à l'extérieur, la consommation d'eau de boisson chargée lors de son séjour dans des canalisations riches en plomb (conduites ou soudures) et l'inhalation de poussières fines émises dans l'atmosphère à partir de sources générant du plomb (activités minières et sidérurgiques, aérosol mêlé aux gaz d'échappement des véhicules à moteur...). Cette exposition se produit aussi à l'occasion d'activités très diverses, professionnelles ou de loisirs.

L'importance relative de ces différentes voies d'exposition varie sensiblement selon les milieux et modes de vie des personnes. Trois environnements types sont proposés pour fournir une estimation quantitative de cette exposition, à différents âges de la vie. Les évaluations ont été effectuées sur la base de concentrations moyennes rencontrées dans l'environnement, en prenant en compte les volumes d'ingestion ou d'inhalation selon la source de l'exposition et les coefficients d'absorption digestive ou de pénétration reconnus comme vraisemblables dans la littérature (tableau 13.I).

Tableau 13.1: Paramètres utilisés pour l'évaluation des différents scénarios d'exposition.

	Poids Kg	Dose Tolérable (µg/j)	Eau Ingérée (l/j)	Air Inhalé (m3/j)	Poussières Absorbées (mg/j)	Coeff.abs Digestive (%)	Coeff pénétr Alvéolaire (%)
Nouveau-né	5	18	0,75	2,5	10	50	50
Enfant 2 ans	13,6	48,5	0,75	6	50	40	50
Adulte	60	214	2	20	20	10	50

Un environnement rural (tableau 13.II) permet de mettre en évidence la voie d'exposition hydrique. Si l'on prend en compte les différentes ingestions par exposition à l'eau, à l'air, aux poussières et à l'alimentation et les coefficients d'absorption pour chaque voie, variables en fonction de l'âge de la population cible, il apparaît que l'eau apporte la moitié du plomb ingéré par un nourrisson pour lequel les biberons seraient préparés avec de l'eau du robinet (scénario retenu par l'OMS pour proposer la valeur de 10µg/l). Ce niveau permet sans difficulté de respecter la dose journalière tolérable. Dans ce même scénario les absorptions pour les enfants et les adultes sont bien sur très limitées.

Tableau 13.11: Incorporation journalière de plomb en milieu rural.

Matrice	Teneur en plomb	Incorporation journalière (µg/l)		
		Nouveau-né	Enfant	Adulte
Eau	10µg/l	3,75	3	2
Air	0,1- 0,2 µ/m ³	0.12 - 0,25	0,3 - 0,6	1 - 2
Poussières	10 - 40 mg/kg e	€	€	€
Alimentation	Variable	3- 5	7- 15	5-10
Total	-	6,9- 9	103- 18,6	8-14
% de la DUT		38-50	21-38	4-7

DJT: dose journalière tolérable.

En revanche, en milieu rural exposé, dans lequel la teneur en plomb dans l'eau varie de 50 à 500 µg/l (valeurs classiquement rencontrées en zone d'eau agressive avec des canalisations en plomb), l'eau devient le vecteur prédominant du plomb absorbé (tableau 13.III).

Tableau 13.III: Incorporation journalière de plomb en milieu rural exposé (eau agressive, tuyaux en plomb).

Matrice	Teneur en plomb	Incorporation journalière (µg/j)		
		Nouveau-né	Enfants	Adulte
Eau	50- 500µg/l	18-180	15-150	10-100
Air	0,1-0,2 µgim ³	0,12-0,25	0,3-0,6	1-2
Poussières	10-40 mg/kg	€	€	€
Alimentation	Variable	3-5	7-15	5-10
Total	-	21,1- 185,2	22,3- 165,6	16-112
% de la DUT		117-1028	46-341	7-52

DUT: dose journalière tolérable.

Dans un scénario urbain aujourd'hui, en France, l'inhalation du plomb contenu dans l'air représente une source modeste (tableau 13.IV). Avec des immissions moyennes de $0,5\mu\text{g}/\text{m}^3$ (jusqu'à $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans des zones très influencées par un fort trafic automobile), une inhalation de l'ordre de $2,5\text{ m}^3$ d'air par jour par un nouveau-né accompagnée d'un taux de pénétration du plomb particulaire voisin de 30 à 50 % apporte par exemple un total de 0,4 à $0,6\mu\text{g}/\text{j}$. L'alimentation constitue alors une source prédominante.

Tableau 13 IV: Incorporation journalière de plomb en milieu urbain classique.

Matrice	Teneur en plomb	Incorporation journalière ($\mu\text{g}/\text{j}$)		
		Nouveau-né	Enfants	Adulte
Eau	$10\mu\text{g}/\text{l}$	3,75	3	2
Air	$0,5\mu\text{g}/\text{m}^3$	0,6	1,5	5
Poussières	50 - 200 mg/kg	0,025-0,1	0,125-0,5	0,05-0,2
Alimentation	Variable	3-5	7-15	5-10
Total	-	7,4-9,4	1,6-20	2-17,2
% de la DJT		41-52	24-41	6-8

DJT: dose journalière tolérable.

Le cas de l'habitat ancien dégradé avec des peintures au plomb est tout autre (tableau 13.V). Un enfant peut alors ingérer des poussières de maison chargées à raison de 5 000 à 10 000 $\mu\text{g}/\text{g}$. Dans ces conditions, l'absorption quotidienne par ingestion peut représenter de 125 à 250 μg , pour une alimentation

Tableau 13.V: Incorporation journalière de plomb en milieu urbain exposé avec habitat dégradé.

Matrice	Teneur en plomb	Incorporation journalière ($\mu\text{g}/\text{j}$)		
		Nouveau-né	Enfant	Adulte
Eau	$50\mu\text{g}/\text{l}$	18	15	10
Air	$1\mu\text{g}/\text{m}^3$	1,2	3	10
Poussières	5 000 - 10 000 mg/kg	25 - 50	125 - 250 ¹	50-100
Alimentation	Variable	3- 5	7-15	5-10
Total	-	47,2- 74,2	150- 283	75-130
% de la DJT	-	262-412	309-583	35-61

¹: + écailles; DJT: dose journalière tolérable.

apportant les mêmes quantités de plomb que dans le scénario précédent, et beaucoup plus si l'enfant absorbe des écailles de peinture qui contiennent jusqu'à

plusieurs centaines de milligrammes de plomb par gramme. L'intoxication est alors massive, et même avec une eau contenant de l'ordre de 50µg/l, la dose de plomb ingéré dans les poussières représente selon l'âge de 50 à 75 % de la quantité absorbée.

Environnement industriel

Dans une zone industrielle au voisinage de laquelle les sols sont pollués par dépôt des particules atmosphériques (tableau 13.VI), les concentrations dans la couche superficielle atteignent des valeurs souvent supérieures à 1000µg/g; les poussières de maison contiennent alors de l'ordre de 3000 à 5000 ppm de plomb. Compte tenu de l'ingestion de ces poussières et particules de sols à raison de 10 à 50 mg/j. selon l'âge de l'enfant, et d'un taux de pénétration du plomb ingéré voisin de 40 à 50 %, cette voie de pénétration peut représenter de 15 jusqu'à 125µg de plomb par jour. L'apport d'une eau à concentration moyenne de 10µg/l et d'une alimentation exposant typiquement de 20 à 40µg/l conduirait alors un enfant de 2 ans à incorporer quotidiennement un total de 85 à 150µg de plomb. Ce sont les enfants de cet âge qui sont le plus exposés au risque d'intoxication saturnine dans ce type d'environnement.

Tableau 13.VI: Incorporation journalière de plomb en zone riveraine d'une industrie polluante

Matrice	Teneur en plomb	Incorporation journalière (µg/j)		
		Nouveau-né	Enfant	Adulte
Eau	10µg/l	3,75	3	2
Air	1-2µg/m ³	1,2-2,4	3-6	10-20
Poussières	3 000-5 000 mg/kg	15-25	75-125	30-50
Alimentation	Variable	3-5	7-15	5-10
Total	-	23-36	88-149	47-82
% de la DJT	-	128-200	181-307	22-38

DJT: dose journalière tolérable

Imprégnation des populations et stratégies de dépistage

Les effets néfastes du plomb chez l'être humain sont connus depuis fort longtemps. La première observation épidémiologique publiée dans une revue scientifique remonte à 1860 (Paul, 1860).

Au cours des dernières décennies, différents auteurs ont évalué les effets à long terme d'une intoxication par le plomb, révélant ainsi chez des enfants atteints d'encéphalopathie saturnine des séquelles neurologiques maintenant bien connues: retard mental, convulsions, cécité par atrophie optique, troubles sévères du comportement. Même en l'absence d'encéphalopathie, voire de toute symptomatologie évidente, diverses études ont montré que l'avenir des enfants ayant été soumis à une forte exposition au plomb pouvait être perturbé, selon la gravité de l'intoxication, par l'existence de ces mêmes manifestations ou de signes plus subtils de dysfonctionnement cérébral.

Plus récemment, des études expérimentales ont montré qu'une faible exposition au plomb durant la période critique du développement cérébral pouvait produire chez l'animal des troubles du comportement, une hyperactivité ou des difficultés d'apprentissage. La question s'est donc posée de savoir si, chez le jeune enfant, une exposition au plomb à un niveau réputé jusqu'alors sans implication sur la santé pouvait entraîner des effets nocifs sur le système nerveux central.

De nombreuses études épidémiologiques ont été menées chez les enfants. Bien que les variations considérables dans la méthodologie utilisée rendent malaisée leur comparaison, l'association, établie dans diverses conditions d'observation, entre un déficit cognitif chez l'enfant et une exposition modérée au plomb semble indéniable. Une baisse des facultés verbales, perceptivo-motrices et de la motricité globale ainsi que des troubles d'acquisitions scolaires et du comportement sont le plus souvent rencontrés.

L'accroissement des risques de pollution environnementale par le plomb suscite de légitimes inquiétudes, la nocivité de ce métal ne faisant pas de doute à des doses élevées et pouvant être suspectée à des doses plus modestes.

Les effets décrits du plomb sur le développement psychomoteur de l'enfant, ajoutés à ceux rapportés à propos d'autres fonctions (reproduction notamment), ont entraîné les autorités sanitaires de différents pays à mettre en œuvre une politique d'éradication du plomb dans l'environnement: c'est le cas en Amérique du Nord où l'utilisation du plomb tétraéthyle comme agent antidétonant dans l'essence a peu à peu été éliminé (Silbergeld, 1997). D'autres pays ont suivi cet exemple. D'abord au sein de la Communauté européenne, en France notamment, où l'adjonction du plomb dans l'essence fut soumise à réglementation mais à un degré beaucoup moindre qu'en Amérique du Nord, puisque le taux maximal de plomb dans l'essence a été longtemps maintenu à 0,64 g/l; la limite est passée ensuite à 0,55 en 1976, à 0,50 en 1979, puis à 0,40 g en 1981, cette dernière mesure n'ayant pas été accompagnée d'une baisse concomitante des plombémies moyennes des populations adultes urbaines françaises (Huel et coll., 1986a), et enfin à 0,15 g/l depuis 1991. La commercialisation en France de l'essence sans plomb liée à l'introduction des pots catalytiques date de 1989.

Malheureusement, le risque saturnin ne se limite pas à cette seule source d'exposition. La surveillance biologique des populations montre généralement que le risque d'origine hydrique est préoccupant, tant du point de vue de l'intensité de l'exposition que de celui du nombre de sujets potentiellement exposés (INSERM RNSP, 1997). Par exemple, les résultats de la surveillance biologique des populations françaises vis-à-vis du risque saturnin réalisée en 1979 et 1982 (Bonnefoy et coll., 1985; Huel et coll., 1986a) montraient que le risque majeur était d'origine hydrique (canalisation en plomb et présence d'eau agressive). La valeur réglementaire fixée à 50µg de plomb par litre d'eau (décret 89.3 du 3 janvier 1989) est actuellement révisée à la baisse par l'Union européenne. Cette valeur réglementaire sera de 25µg/l dans 5 ans pour atteindre, en France, 10µg/l dans 25 ans, valeur déjà recommandée par l'OMS.

Une autre source potentielle d'exposition provient des habitats anciens et, plus précisément, du plomb présent sur le sol et dans les poussières (Ginot et coll., 1995; Lanphear et coll., 1996a et b). La présence d'anciennes peintures au plomb (interdites à l'usage professionnel depuis octobre 1913, interdiction confirmée en 1948) qui se dégradent constitue le risque principal d'un logement ancien, surtout chez les jeunes enfants. La vétusté de l'habitat est la source d'exposition majeure des enfants dans bien des pays. En France, les peintures à base de plomb furent petit à petit remplacées par des peintures contenant des oxydes de titane dès les années 40. Mais ce n'est qu'en 1993 qu'elles furent interdites à la vente. Ce type de peinture était encore en vente aux Etats-Unis (CDC, 1991) avant la réglementation de 1978 limitant la teneur en plomb des peintures à 0,06 %, et l'on estime que 74 % des logements construits avant 1980 contiennent des peintures au plomb (Binder et Matte, 1993; *US Dept of Housing and Urban Development*, 1991).

260

Les logements construits avant 1950 constituent un risque d'imprégnation chez les enfants d'origine socio-économique modeste ou défavorisée (Nordin et coll.,

1994). La qualité de l'habitat, les caractéristiques socio économiques et ethniques de la famille sont autant de paramètres liés entre eux, ainsi qu'au degré d'imprégnation des enfants (Sargent et coll., 1995; Kurtin et coll., 1997).

Résider dans l'environnement de certains sites industriels apparait aussi comme un risque d'imprégnation non négligeable (Huel et coll., 1986a; Calderon-Salinas et coll., 1996; Junco Munoz et coll., 1996; Trepka et coll., 1997). Les différences de qualité de l'habitat et d'exposition à la poussière contaminée contribuent fortement aux disparités d'origine socio-économiques et ethniques relatives à l'imprégnation infantile observée (Lanphear et coll., 1996c).

Ces sources d'exposition peuvent être dites “ subies ” dans la mesure où l'individu ne contrôle que très partiellement les paramètres de cet environnement. Certains comportements sont de nature à augmenter significativement la charge corporelle. Ainsi, l'individu peut infléchir ces sources en modérant certaines habitudes de mode de vie, principalement la consommation d'alcool et l'habitude tabagique. Une augmentation significative de l'imprégnation infantine peut provenir de la contamination du logement par l'intermédiaire des vêtements souillés d'un membre de la famille exposé professionnellement (Whelan et coll., 1997; Laforest et coll., 1998). Il convient aussi de signaler certains risques liés, comme le pica, à la tendance de certains jeunes enfants à porter à la bouche des objets souillés et contaminés (Olaiz et coll., 1996). Le “ mordillage ” de crayons contaminés en est un exemple (Arreola et coll., 1996).

Dans la plupart des pays industrialisés, une politique d'éradication ou de gestion du risque saturnin a été mise en œuvre, *via* en particulier la réglementation relative à l'adjonction du plomb dans l'essence. Le besoin s'est fait sentir d'évaluer les retombées, en termes d'imprégnation chez l'homme, de la politique d'éradication du plomb de l'environnement et de sensibilisation des populations. Elle justifie l'évaluation des degrés d'imprégnation effectuée à partir de la décennie 1970 dans les pays industrialisés, notamment au sein des pays d'Amérique du Nord et de l'Union européenne. D'autre part, la détection fortuite de cas de saturnisme a incité les autorités sanitaires de divers pays à entreprendre des campagnes de dépistage d'enfants intoxiqués.

Evaluation des degrés d'imprégnation de populations

Tout d'abord, face au problème posé, il est légitime de s'interroger sur la pertinence des indicateurs d'exposition utilisés ou utilisables. Une façon de

général (air, eau, aliments, logement .). Cette démarche peut permettre de quantifier et de hiérarchiser le risque selon son origine.

Cependant, la multiplicité des sources de pollution par le plomb constitue l'une des difficultés évidentes de l'évaluation du degré d'imprégnation individuel. Il est possible de lever partiellement cette difficulté en estimant l'exposition individuelle par dosage du plomb lui-même dans différents échantillons biologiques.

Indicateurs biologiques d'exposition utilisés en épidémiologie

Les indicateurs biologiques présentent l'avantage d'intégrer l'ensemble des sources auxquelles l'individu est exposé et, par là même, d'évaluer avec la précision requise l'imprégnation individuelle. Le sang paraît un matériel biologique satisfaisant en tant qu'indicateur individuel d'exposition à court terme. La plombémie a été largement utilisée dans un grand nombre d'études épidémiologiques (David et coll., 1972, 1976a et b. 1977; De la Burdè et Choates, 1972; Lansdown et coll., 1974; Perino et Ernhart, 1974; Baloh et coll., 1975; Beattie et coll., 1975; Landrigan et coll., 1975a; Kotok et coll., 1977; Ratcliffe, 1977; Youroukos et coll., 1978; Telisman et coll., 1983; Schuhmacher et coll., 1997). Néanmoins, cet outil épidémiologique ne représente, en tout état de cause, qu'un “ résumé commode ” de l'exposition individuelle, la demi-vie sanguine du plomb étant de quelques semaines. Sa liaison avec les résultats psychométriques ne peut, a priori, être interprétée comme le reflet d'une exposition plus lointaine que dans l'hypothèse d'un degré d'exposition de l'enfant quasi uniforme dans le temps.

A l'évidence, ce type d'approche se heurte rapidement à un problème d'éthique. Si, chez l'adulte, il est envisageable de recourir au volontariat (bien que les facteurs de sélection qui lui sont associés puissent évidemment perturber gravement la représentativité de l'échantillon, malgré toute la minutie statistique), il est délicat d'imposer à l'enfant ou à l'adolescent un prélèvement de sang pour les seuls besoins d'une enquête ou d'un dépistage. Cela a conduit les investigateurs à recourir à des échantillons biologiques facilement disponibles chez l'enfant, sans pour autant causer préjudice à celui-ci.

Indicateurs de substitution

La concentration de plomb urinaire est d'un intérêt limité, bien qu'elle soit occasionnellement utilisée pour surveiller des populations professionnellement exposées.

Le plomb osseux peut être mesuré par une technique non invasive (fluorescence X), mais la sensibilité paraît encore limitée (Hu et coll., 1996; Kim et coll., 1997). Le coût de l'appareillage est élevé. Cette technique d'estimation

262

de l'imprégnation individuelle vis-à-vis du plomb devrait cependant prendre son plein essor les prochaines années. Son utilisation à l'échelle épidémiologique peut se révéler intéressante sur le plan de l'évaluation de l'imprégnation cumulative individuelle (Hoppin et coll., 1995, 1996, 1997).

Les cheveux et les dents de lait ont été utilisés en tant qu'indicateurs épidémiologiques d'exposition (De la Burdè et coll., 1975; Pihl et Parkes, 1977; Needleman et coll., 1979; Hansen et coll., 1980; Capel et coll., 1981; Marlowe et Errera, 1982; Marlowe et coll., 1982, 1983a et b; Bonithon-Kopp et coll., 1986; Schuhmacher et coll., 1991, 1996; Huel et coll., 1992; Karakaya et coll., 1996; Marlowe et Trathen, 1996; Selypes et coll., 1997). Les dents de lait ont été utilisées pour évaluer l'imprégnation au cours de la jeune enfance (Al-Mahroos et Al Saleh, 1997). L'interprétation des mesures analytiques dépend du type de dent et de la fraction analysée de la dent (dent totale, dentine, dentine circumpulpaire). Le cheveu a été également utilisé chez les femmes enceintes (Huel et coll., 1981, 1984; Pietrzyk et coll., 1996). Ces tissus ont en effet la propriété de concentrer les métaux lourds, le plomb en particulier, et constituent par là même un matériel biologique attrayant et pertinent (Laker, 1982; Huel et coll., 1987; Foo et coll., 1993; Tuthill, 1996). En effet, dans la plupart des cas, les recherches se sont limitées à l'établissement d'une coïncidence entre l'exposition au plomb et l'observation de désordres neuropsychologiques. Dès lors, on est confronté à l'existence probable d'un temps de latence entre l'exposition et l'effet potentiel. Là encore, l'analyse du cheveu ou de la dent de lait offre l'avantage de refléter une exposition plus lointaine, et apparaît ainsi complémentaire à celle du sang.

Les métaux lourds sont bioconcentrés dans les poils des mammifères. Le cheveu humain peut être recueilli sans porter préjudice au donneur, facilement conservé, et analysé rapidement. Il a été utilisé pour estimer le degré d'exposition de l'individu ou de la population. Cependant, il convient d'être vigilant du fait de la contamination exogène du cheveu (Huel et coll., 1984). Celle-ci devient sensible au-delà des huit premiers centimètres par rapport à la partie proche du cuir chevelu. Cette contamination augmente de façon exponentielle (Valkovic et coll., 1973; Dresch et Fortmann, 1976; Alder et coll., 1977; Chattopadhyay et coll., 1977; Grandjean, 1978). Les quantités mesurées peuvent atteindre deux à trois fois les valeurs initiales (proximité du cuir chevelu) au-delà du dixième centimètre (Renshaw et coll., 1972). Chez l'enfant, le cheveu pousse généralement d'environ un centimètre par mois (Snyder et coll., 1974). Il existe un temps de latence d'un mois entre la formation du cheveu dans des cellules matrices (en contact avec les capillaires sanguins) et son apparition à la surface du cuir chevelu (Rabinowitz et coll., 1976). Par ailleurs, la phase de croissance du cheveu alterne avec une phase de repos et de dégénérescence. On estime que 90 % des cheveux d'un individu sont dans une phase de croissance (Hopps, 1977). En absence d'un examen microscopique de la racine pour déterminer la phase de la vie d'un

263

cheveu, il paraît plus adéquat d'effectuer le prélèvement d'un échantillon de plusieurs cheveux de manière aléatoire dans la zone occipitale. Le fait de ne pas retenir la fraction terminale du cheveu permet d'éliminer la plus forte contamination exogène. Le prélèvement d'un échantillon de cheveu à ras du cuir chevelu et la conservation des trois premiers centimètres, par exemple, permet d'obtenir

approximativement, après analyse, le degré moyen d'exposition d'une période comprise entre le début du deuxième mois et la fin du quatrième mois précédant le prélèvement de l'échantillon.

La concentration du plomb placentaire prélevé à l'accouchement a fait l'objet d'une attention particulière pour évaluer le degré d'imprégnation fœtale (Saxena et coll., 1994; Lagerkvist et coll., 1996).

Plombémie comme indicateur d'exposition

A l'heure actuelle, la plombémie apparaît comme l'indicateur le mieux standardisé. Elle fait l'objet de contrôles de qualité nationaux et internationaux permettant de procéder aux intercomparaisons des résultats d'études épidémiologiques. Par ailleurs, en médecine légale, seule la plombémie possède une valeur.

Covariables potentielles

La surveillance des populations doit permettre, le cas échéant, de détecter de nouvelles zones géographiques présentant un risque d'exposition au plomb pour les populations. L'observation cartographique devrait donc entraîner, ici ou là, une recherche approfondie des sources de contaminations possibles.

Enfin, le retour à l'observation au niveau individuel permettra de détecter des plombémies anormalement élevées chez certains sujets (supérieures à 100µg/l chez les enfants et supérieures à 150 ou 200µg/l chez les adultes).

Avant toute interprétation sur l'intensité d'une exposition, il convient de repérer les éléments “ naturels individuels ” de fluctuation interindividuelle (âge, sexe, mode de vie: consommation de tabac ou d'alcool) de la plombémie et, le cas échéant, d'isoler le ou les facteurs environnementaux permettant, avec les caractéristiques dont on dispose, d'expliquer ces variations (ancienneté et situation du logement, consommation d'eau de distribution, voisinage d'une source de contamination...). Ces éléments seront de nature à permettre aux autorités compétentes d'intervenir afin d'infléchir les anomalies constatées.

On sait que la plombémie peut varier en fonction de caractéristiques des sujets étudiés, principalement le sexe et l'âge (figure 14.1). Il importe donc, pour avancer dans la compréhension de ce que représente la plombémie en tant qu'indicateur d'imprégnation d'une population, d'étudier l'influence spécifique de ceux de ces facteurs qui pourraient apporter une contribution notable aux niveaux individuels constatés.

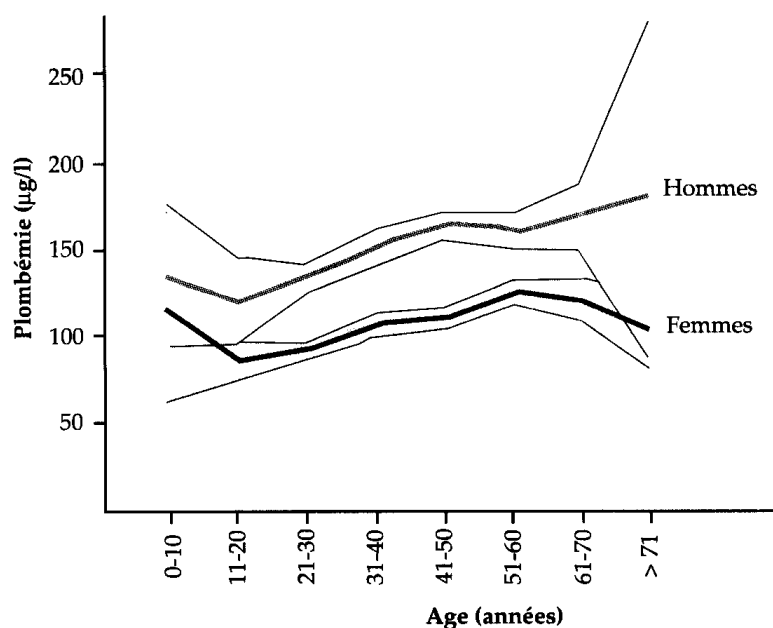


Figure 14.1: Variation de la plombémie en fonction de l'âge et du sexe -Moyenne et intervalle de confiance à 95 % (d'après Awad et coll., 1981).

Comme cela a été mis en évidence par de nombreux auteurs, la plombémie est nettement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Awad et coll., 1981; Probst-Hensch et coll., 1993; Rivas Crespo et coll., 1993; WietlisLach et coll., 1995; Fawcett et coll., 1996; Staessen et coll., 1996; Yang et coll., 1996; Weyermann et Brenner, 1997). Elle varie significativement avec l'âge, montrant une tendance générale à la croissance chez les uns comme chez les autres. Une décroissance est observée jusqu'à l'adolescence puis une croissance est observée qui tend à se ralentir aux alentours de la soixantaine (figure 14.2).

La consommation de tabac ou d'alcool est considérée comme source de variation non négligeable de la plombémie (Brockhaus et coll., 1980; Awad et coll., 1981; Grandjean, 1981; Lehnert et Szadkowski, 1983; Pocock et coll., 1983; Quinn, 1985; Bortoli et coll., 1985; Grasmick et coll., 1985; Huel et coll., 1986a; Moore, 1986; Sherlock et coll., 1986; Rickenbach et coll., 1987; Watanabe et coll., 1987; Elinder et coll., 1988; Ewers et coll., 1990; Fabrenkrug et Mueller, 1990; Smart et coll., 1990; Berode et coll., 1991; Probst-Hensch et coll., 1993; Wietlishach et coll., 1995; Yang et coll., 1996; Rhainds et Levallois, 1997; Weyermann et Brenner, 1997).

Parmi les facteurs physiques liés à l'âge, soit du fait du vieillissement (poids, tension artérielle), soit par un effet de cohorte (taille), seuls les premiers sont parfois liés à la plombémie. De nombreuses études épidémiologiques ont d'ailleurs incriminé le plomb dans la genèse d'une augmentation de la tension

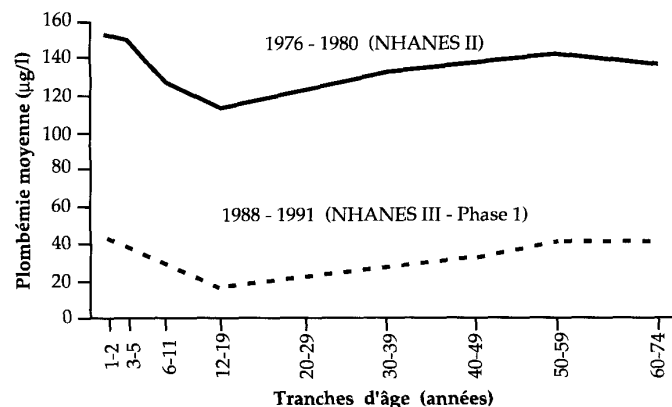


Figure 14.2: Moyenne géométrique des plombémies par classe d'âge pour les périodes 1976-1980 et 1988-1991 (d'après Anonymous, 1994).

artérielle (Moreau et coll., 1988). Des variations saisonnières sont également rencontrées (Rabinowitz et Needleman, 1982; Schell et coll., 1997).

Problèmes de représentativité

Les études de cette nature, fondées sur le prélèvement et l'analyse de tissus biologiques humains en vue d'évaluer l'imprégnation de l'homme par le plomb, comportent une difficulté méthodologique non résolue. Il paraît en effet délicat de procéder selon les règles de l'art à un échantillonnage utilisant un tirage au sort formel (ou tout autre processus aléatoire) d'individus de la population étudiée. Ces études stipulent que les prélèvements doivent être faits chez des “ volontaires ”, mais elles supposent aussi, implicitement, que les sujets examinés soient “ représentatifs ” des populations vivant dans les zones faisant l'objet d'une investigation. Or ces deux exigences sont manifestement contradictoires, les facteurs de sélection associés au volontariat pouvant de toute évidence perturber gravement la représentativité d'un échantillon initialement constitué avec toute la rigueur statistique nécessaire.

Pour pallier cette difficulté et pour éviter d'imposer un prélèvement sanguin pour les seuls besoins de l'enquête, la grande majorité de ces études recourt à une technique que l'on peut qualifier de “ pseudo-échantillonnage ” (Bouyer, 1982). Elle consiste à recueillir une fraction minimale d'un prélèvement de tissu (sang, par exemple) effectué à d'autres fins sur une population de sujets dont on n'a aucune raison de penser que leur recrutement puisse être influencé par une exposition non professionnelle au plomb: donneurs de sang, personnes désirant subir un bilan de santé, femmes enceintes lors d'une visite légale, appelés du contingent lors de l'examen médical d'incorporation 266 etc. Cette méthode ne pouvait être considérée comme valide que dans la

mesure où divers “ pseudo échantillons ” recueillis dans la même zone donnaient des résultats “ analogues ”, une fois corrigées les différences résultant des facteurs individuels connus de variation (âge et sexe notamment). C'est cette technique qui a été adoptée lors de la mise en œuvre de la directive du Conseil des Communautés européennes en date du 29 mars 1977 relative à la surveillance biologique des populations vis-à-vis du risque Saturnin (Berlin, 1982; Huel et coll., 1986b). Elle est largement utilisée lors d'enquêtes de prévalence.

Evaluation des degrés d'imprégnation

L'éradication progressive du plomb tétraéthyle des carburants automobiles dans les pays industrialisés justifie l'évaluation des degrés d'imprégnation effectuée dans ces pays, au cours des précédentes décennies. Cela a été le cas en Europe dans le cadre de la directive qui vient d'être mentionnée et qui visait, entre autres, à évaluer l'imprégnation de populations vivant dans de grandes agglomérations ou à leur périphérie, et à l'intérieur de zones à risque élevé de pollution. Cette directive avait pour objet le criblage des niveaux de contamination en plomb des populations européennes non exposées professionnellement à ce métal; elle prévoyait également l'élimination des causes de dépassement(individuel ou collectif) des seuils conventionnellement tolérés à l'époque; elle utilisait la mesure de la plombémie comme base de détection des contaminations.

En France, deux campagnes ont été effectuées, à deux années d'intervalle, avant et après l'application d'une autre directive fixant la teneur maximale du plomb dans l'essence à 0,40 g/l au lieu de 0,55 g/l en 1979. L'échantillonnage portait sur toutes les agglomérations de plus de 500 000 habitants et sur les zones présentant un risque élevé de pollution par une source spécifique. Il était stipulé que les échantillons de population devaient être composés de “ volontaires ” et ne pas comporter moins de 100 sujets. La mise en œuvre a été effectuée, entre autres, au sein des huit agglomérations répondant à la définition de la directive: Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nantes, Nice, Paris, Toulouse, à deux reprises, en 1979 et en 1982. Ces campagnes faisaient suite à une pré-enquête effectuée quelques mois plus tôt, pour valider la méthode d'échantillonnage envisagée.

Quinze ans après l'application de la directive européenne relative à la surveillance de la population française vis à-vis du risque Saturnin, il était légitime de s'interroger sur les conséquences d'une politique soutenue d'élimination du plomb dans l'essence. En effet, si l'adoption de l'essence sans plomb est de nature à diminuer l'imprégnation du plomb au sein des populations urbaines, il est vraisemblable que les bénéfices d'une telle politique d'éradication ne peuvent se faire sentir qu'après plusieurs années. En 1995, l'estimation de l'évolution de l'imprégnation saturnine dans la population adulte urbaine française depuis les dernières campagnes de surveillance de 1979 et de 1982 a

été effectuée. Cette dernière surveillance a été réalisée en utilisant la méthodologie épidémiologique retenue lors de l'application en France de la directive européenne de mars 1977, cela, à l'évidence, pour permettre principalement de maintenir la comparabilité d'une période à l'autre. Cependant, seules les trois plus importantes agglomérations urbaines françaises, Paris, Lyon et Marseille ont été retenues (figure 14.3).

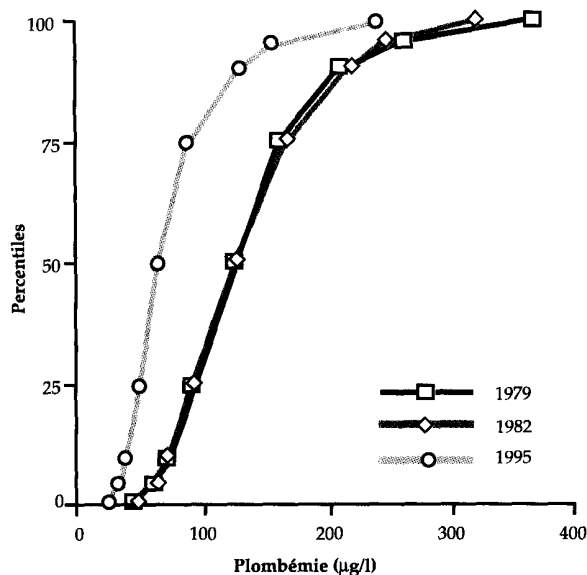


Figure 14.3: Distribution de la plombémie au sein des populations urbaines de Paris, Marseille et Lyon en 1979, 1982 et 1995.

Le résultat majeur de ce travail est le constat d'une diminution de l'imprégnation de la population adulte par le plomb à Paris, Marseille et Lyon. Cette diminution (de l'ordre de 50 %) apparaît constante quel que soit le percentile étudié. Cette diminution (- 60µg/l de sang aussi bien chez les hommes que chez les femmes) est statistiquement hautement significative et montre que les efforts en matière d'éradication du plomb de l'environnement porte enfin ses fruits. Ce fait est sans doute attribuable, en première analyse, à la diminution drastique de l'utilisation du plomb depuis de nombreuses années. En résumé, si l'on se risque à généraliser des observations effectuées à Paris, Lyon et Marseille, l'évolution de l'imprégnation par le plomb des populations urbaines françaises semble se caractériser par une nette diminution depuis le début des années 1980.

Cette diminution moyenne de l'imprégnation corrobore les résultats d'une étude antérieure réalisée en 1984 au sein de la population de femmes enceintes résidant en Bretagne et en Lorraine (Grasmick et coll., 1985). On peut également constater une décroissance de l'ordre de 50 % des plombémies moyennes au sein de la population des mères (61µg/l en 1984 contre 33µg/l aujourd'hui en Bretagne). Cette étude est en accord avec une autre enquête réalisée au sein de la population parisienne en 1986 et 1994 sur une population de femmes parturientes et de leur nouveau né (INSERM-RNSP, 1997). Certes, la pollution automobile n'est pas l'unique vecteur de dissémination du plomb au sein des zones urbaines, mais c'est là que s'est porté l'effort le plus soutenu en matière d'éradication. D'ailleurs, la stratification par zones géographiques montre une tendance croissante de la plombémie moyenne, selon le degré d'urbanisation, avec l'augmentation de la densité de la population (Aldrich et coll., 1997). Le bénéfice constaté est incontestablement à mettre en grande partie au compte de la politique suivie en matière de carburants sans plomb. Ces résultats corroborent ceux des autres pays industriels. Néanmoins, le risque saturnin n'est pas l'apanage des zones urbaines. Il est aussi présent au sein des zones rurales (Norman et coll., 1994; Paulozzi et coll., 1995). Nous n'avons en effet aucune raison de penser que l'utilisation des peintures au plomb ait été réservée exclusivement aux zones urbaines.

Variations géographiques en France

En France, deux “ pseudo-échantillons ” ont été réalisés, l'un constitué d'enfants de 1 à 6 ans, l'autre d'appelés du contingent. Sur le plan de la distribution géographique de la plombémie, les départements et territoires d'outre mer, si l'on se réfère à la population des jeunes hommes, apparaissent relativement plus exposés. Le 90^{ème} percentile observé de 102 µg/l (10 % de la population présentent une plombémie supérieure à cette valeur) traduit l'ampleur du problème. La Guadeloupe semble présenter l'exposition la plus intense (95^{ème} percentile: 146µg/l). En absence d'études complémentaires et spécifiques, il paraît hasardeux d'émettre toute hypothèse sur le rôle causal de tel ou tel facteur. En termes de variations géographiques au sein du territoire métropolitain, on observe une relative homogénéité aussi bien dans la population des appelés que dans celle des enfants. A l'échelle régionale, aucune valeur moyenne n'apparaît alarmante. A l'échelle départementale, les distributions géographiques des 90^{ème} et 95^{ème} percentiles laissent cependant apparaître en plusieurs sites des valeurs assez préoccupantes. L'échantillon des appelés permet la détection d'une zone à risque plus élevé constituée des départements de l'Ardèche, de la Loire, de la Haute-Loire et de la Lozère. Cette zone est caractérisée par une moyenne géométrique (corrigée des facteurs connus de variation) de 62 µg/l, ce qui représente la plus forte imprégnation (comparable à celle observée dans les DOM-TOM). Les paramètres de dispersion illustrent l'intensité de l'imprégnation des populations résidentes (75, 104 et 145µg/l respectivement aux 75^{ème}, 90^{ème} et 95^{ème}

269

percentiles). Il est intéressant de constater que cette zone se singularise également par la proportion de la population la plus importante desservie par une eau

agressive donc, en supposant l'existence de canalisations en plomb, avec un risque important d'imprégnation.

La distribution géographique de l'imprégnation saturnine chez le jeune enfant se caractérise principalement par une zone constituée des départements de l'Aveyron, du Cantal, de la Corrèze, du Lot, de la Lozère et du Puy-de-Dôme. Cette zone présente des valeurs élevées aux 90^{ème} et 95^{ème} percentiles (92,2 et 99,7 µg/l respectivement). En d'autres termes, 5 % de la population enfantine de cette région présente une plombémie supérieure à 99,7µg/l. C'est également dans cette région que le pourcentage de population exposée à une eau agressive est le plus élevé (48,2 %). Une seconde zone constituée par Paris et le Val-de-Marne exhibe des valeurs préoccupantes aux 90^{ème} (81µg/l) et 95^{ème} percentiles (98 µg/l). On connaît les préoccupations des autorités sanitaires concernant la population enfantine de Paris et de sa périphérie, préoccupations liées à la persistance de peintures à base de plomb dans les anciens immeubles.

En fin de compte, le facteur “ ancienneté de l'habitat ”, avec la consommation de l'eau d'alimentation, paraît bien dominer le risque de contamination de la population générale le risque des populations vivant dans l'environnement de complexes industriels reste entier mais ne peut faire l'objet d'une évaluation à l'occasion de cette étude. Les problèmes du risque lié aux anciennes peintures au plomb (notamment dans de vieux immeubles de la région parisienne) sont connus, mais on constate que le risque est plus élevé dans les résidences individuelles que dans les “ grands ensembles ”. Cette notion de risque lié à la période de construction de la résidence est confirmée par l'existence d'une association significative entre plombémie et période de construction du logement (avant ou après 1945).

L'association entre l'imprégnation des jeunes enfants, des jeunes hommes, des femmes parturientes et de leur nouveau-né et la consommation d'eau de distribution met en relief le risque hydrique, indépendamment de l'ancienneté de la résidence. Ce risque persiste même dans les régions où l'eau est peu “ agressive ” (INSERM RNSP, 1997). Il apparaît ici sensible et traduit la présence probable de plomb dans de nombreuses canalisations.

Par ailleurs, les DOM-TOM, le département du Rhône (l'agglomération lyonnaise en particulier), Paris, le Val-de-Marne ainsi que deux zones du Centre (d'une part Aveyron, Cantal, Corrèze, Lot, Lozère, Puy-de-Dôme, d'autre part Allier, Alpes de Haute-Provence, Ardèche, Drôme, Rhône) se révèlent prioritairement touchés. Les zones industrielles se caractérisent par des moyennes nettement plus élevées. Une grande partie de la population est donc concernée.

Sur la base des données nationales dont on dispose et compte tenu de la structure d'âge à l'échelle de la région (recensement 1990), on estime que

270

2,1 ± 0,5 % de la population des enfants de la tranche d'âge 1-6 ans présente raient une plombémie supérieure à 100 µg/l, soit en moyenne 84 000 enfants; 28 300 enfants de cette tranche d'âge présenteraient une plombémie supérieure à 150µg/l et 8 200 une plombémie supérieure à 250µg/l.

Variations géographiques hors de France

En Europe, au début de la décennie 1980, les retombées de la politique d'éradication du plomb des carburants automobiles sur l'imprégnation des populations des agglomérations urbaines sont comparables à celles qui viennent d'être évoquées en France (Morisi et coll., 1989; Quinn et Delves, 1989; Ducoffre et coll., 1990; Bono et coll., 1995; Wietlistach et coll., 1995; Torra et coll., 1997). La Suède, cependant, présentait dès 1978 une situation privilégiée par rapport à l'imprégnation de sa population infantile

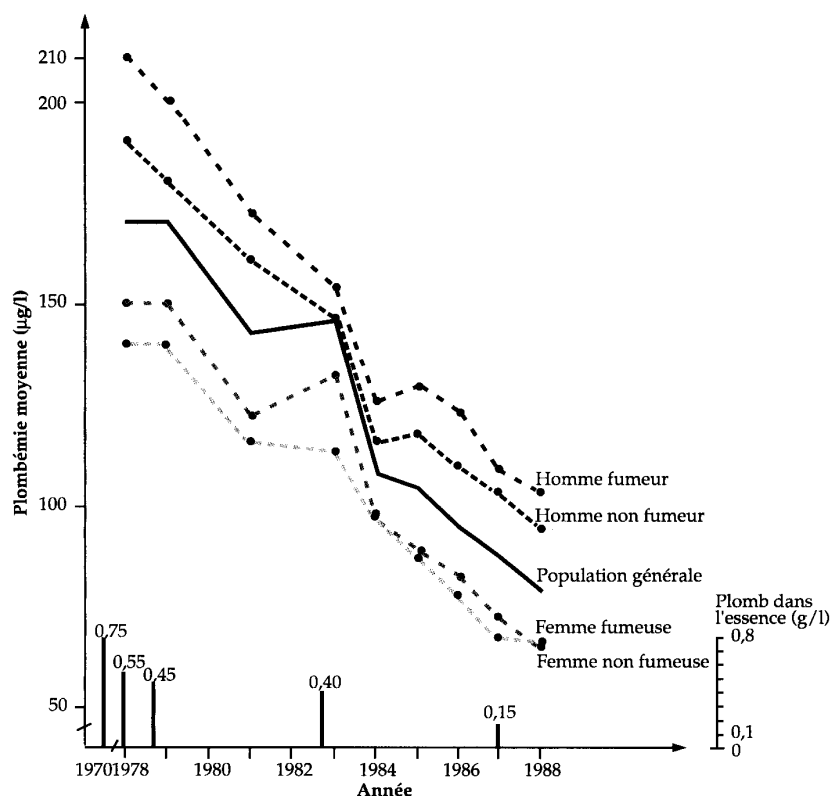


Figure 14.4: Evolution du taux médian de plomb sanguin en Belgique depuis 1978 (d'après Ducoffre et coll., 1990).

271

(Strömberg et coll., 1995). Les pays d'Europe de l'Est sont confrontés actuellement à une grave contamination (Zejda et coll., 1995, 1997; Jakubowski et coll., 1996; Bitto et coll., 1997; Cikrt et coll., 1997). Le taux de décroissance des paramètres de distribution de la plumbémie observée dans les pays de l'Union européenne est

assez comparable à celui observé en France. Ce phénomène peut être illustré par l'exemple belge (Ducoffre et coll., 1990). La figure 14.4 représente l'évolution de valeurs médianes de plombémies de la population urbaine belge, ainsi que l'application des valeurs réglementaires européennes relatives au plomb dans les carburants automobiles.

Au Canada et aux Etats-Unis, la politique du “ sans-plomb ” a été adoptée plus tôt qu'en Europe. Si l'on se réfère aux données publiées par les différentes étapes de l'enquête NHANES (CDC, 1997; Pirkle et coll., 1994, 1998), on constate que, chez les enfants de 1 à 5 ans, la moyenne géométrique des plombémies était de l'ordre de 140µg/l entre les années 1976 et 1980. Dix ans plus tard (1988-1991), cette même médiane était inférieure à 40µg/l. Entre 1991 et 1994, la médiane était de l'ordre de 27µg/l. Les autres caractéristiques de la distribution sont recensées dans le tableau 14.I, qui illustre la décroissance observée. Différentes études montrent une imprégnation en régression dans d'autres conditions d'observation de classes d'âge spécifiques (Muldoon et coll., 1994). En France, la médiane des plombémies des enfants pour cette même tranche d'âge, estimée en 1995, est égale à 40µg/l, ce qui traduit un écart de 5 ans avec les Etats-Unis. On est donc en droit d'espérer atteindre une valeur médiane de l'ordre de 25µg/l en 2000 dans la population générale des enfants de moins de 7 ans. La situation canadienne semble, a priori, comparable à celle observée aux Etats-Unis (Rhainds et Levallois, 1993; Jin et coll., 1995; Smith et Rea, 1995). La figure 14.5 illustre l'évolution des plombémies moyennes dans la province de l'Ontario entre 1983 et 1992.

Tableau 14.1: Caractéristiques de la distribution des plombémies chez les enfants de 1 à 5 ans aux Etats-Unis, selon les périodes de l'étude “ NHANES (d'après Harvey,1997)

Période d'étude	Moyenne géométrique (µg/l)	Plombémies > 100 µg/l (%)	Plombémies > 150 µg/l (%)
NHANES II (1976-1980)	150	88,2	24,7
NHANES III, phase I (1988-1991)	36	8,9	1,1
NHANES III, phase II (1991-1994)	27	4,4	0,4

Un fait général marquant mérite d'être rapporté. L'effet “ décroissance ” est tellement marqué qu'il se traduit par un changement du type même de distribution (Pirkle et coll., 1994). Ainsi, à la fin des années 1970, cette distribution

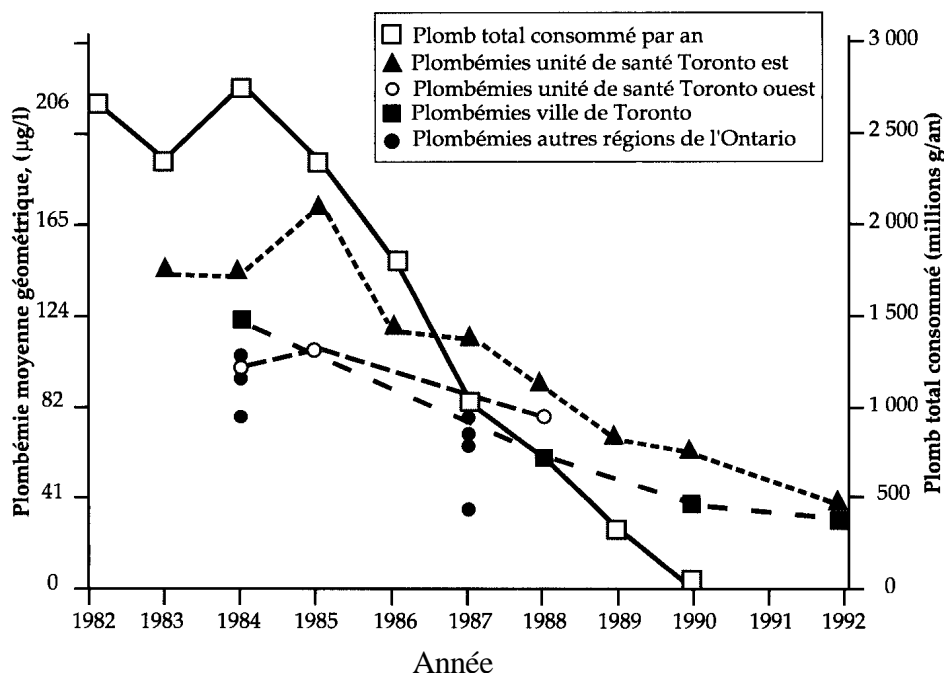


Figure 14.5: Evolution des moyennes géométriques de Plombémies comparativement à celle des quantités de plomb consommé dans les carburants entre 1983 et 1992, dans la province de l'Ontario (d'après Wang et coll., 1997).

pouvait encore être qualifiée de “ normale ”, ce qui justifiait l'utilisation de la moyenne arithmétique en tant que valeur centrale. Or, la fin de la décennie 1980 se caractérise par une distribution typiquement “ log-normale ”, ce qui contraint à l'utilisation de moyennes géométriques ou de la médiane en tant que paramètre de valeur centrale (figure 14.6). Cette remarque relative à l'enquête NHANES est également transposable aux données françaises sur la population urbaine adulte de 1979-1982 comparée à celle de 1995 (figure 14.7).

En Amérique du Sud, la situation est difficilement comparable à celles observées en Europe et en Amérique du Nord (OPS, 1996; Romieu et coll., 1997), essentiellement parce que l'essence plombée est largement répandue malgré les efforts entrepris (inégaux d'un pays à l'autre). Les études proviennent majoritairement du Mexique (Rothenberg et coll., 1993) où, en raison de l'ampleur de l'exposition au plomb, à Mexico notamment, plusieurs équipes ont évalué l'imprégnation de la population urbaine (Friberg et Vahter, 1983; Parias et coll., 1996; OPS, 1996).

Des études de prévalence ont été mises en œuvre dans d'autres pays, en Europe de l'Est par exemple, généralement au sein de zones contaminées, en Nouvelle-Zélande ou en Australie (Taylor et coll., 1995; Mira et coll., 1996),

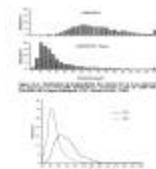


Figure 14.7 Distribution de la plombémie des population urbaines adultes française en 1979-1982 et en 1995

274

révélant au sein des agglomérations urbaines des valeurs moyennes sensiblement équivalentes à celles observées au sein de l'Union européenne. Des études d'origines diverses ont été mises en œuvre à travers le monde, révélant très souvent un dépassement du seuil recommandé par les autorités sanitaires internationales (Kimet Cho, 1994; Mayan et coll., 1994; Liou et coll., 1996; Lopez-Carrillo et coll., 1996; Nriagu et coll., 1997a et b). Les pays en voie de développement tels que la Chine semblent présenter un risque élevé de contamination (Awasthi et coll., 1996; Shen et coll., 1996).

En résumé, depuis 1979, date de mise en œuvre, en France, de la directive européenne du 29 mars 1977 relative à la surveillance biologique des populations vis à-vis du risque de contamination au plomb, la décroissance de l'imprégnation de la population adulte française résidant au centre des agglomérations urbaines semble indéniable. Elle représente une chute de plus de 50 % par rapport au début des années 1980. Cette décroissance corrobore les résultats observés dans la plupart des agglomérations urbaines de plus de 500 000 habitants de l'Union européenne. Le bénéfice estimé est à mettre en grande partie au compte de la politique européenne suivie en matière d'éradication du plomb, notamment celle concernant les carburants automobiles. En Amérique du Nord, la politique du "sans plomb" a été adoptée plus tôt qu'en Europe. Aux Etats-Unis, selon les données des différentes étapes de l'enquête NHANES, on constate, chez les enfants de moins de 6 ans, des plombémies moyennes (géométriques) de l'ordre de 150 µg/l entre les années 1976 et 1980. Quinze ans plus tard (1991-1994), cette moyenne géométrique était égale à 27 µg/l. La situation canadienne semble, à Mort, comparable à celle observée aux Etats-Unis, si l'on se réfère à l'évolution de la plombémie moyenne dans la province de l'Ontario entre 1983 et 1992. En France, la moyenne géométrique des plombémies des enfants de 1 à 6 ans est égale à 36 µg/l, moyenne supérieure à celle observée aux Etats-Unis.

Stratégies de dépistage

Quoique discuté, le critère de décision d'une exposition élevée est fondé sur le niveau de plombémie (Schaffer et Campbell, 1994). La plombémie tolérable admise est actuellement de 100µg/l (CDC, 1997). Devant l'impossibilité de réaliser un prélèvement sanguin chez l'ensemble de la population enfantine pour des raisons d'éthique et de faisabilité, un dépistage orienté des enfants est réalisé. Il est fondé sur des critères de présomption ou d'analyses chimiques ou biochimiques d'indicateurs d'exposition. Les critères de présomption sont souvent d'ordre environnemental: présence de logements vétustes, risques d'origine hydrique ou industrielle. Un ciblage du dépistage fondé sur la " qua lité " du logement est le plus souvent réalisé (Bronson et Renier, 1995).

De manière plus spécifique, le but du dépistage est de recenser les enfants ayant besoin d'une intervention afin de les soustraire à l'exposition au plomb.

275

Il conviendra de suivre la prise en charge des enfants intoxiqués après le primo-dépistage. Les stratégies mises en œuvre doivent faire l'objet d'une évaluation régulière d'être éventuellement améliorées.

Aux Etats-Unis, en 1994, près de 25 % des enfants âgés de 0 à 6 ans ont fait l'objet d'un dépistage (Binder et coll., 1996).

Outils de primo-dépistage (ou repérage)

On le sait, la plombémie offre l'avantage de fournir une indication sur l'exposition présente individuelle. Elle constitue néanmoins un indicateur qu'il ne faut utiliser qu'avec prudence. Dans certains cas, une plombémie peut rester élevée longtemps après que l'exposition a cessé et, a contrario, être faible malgré une forte exposition ou, ce qui est normal, après la fin de l'exposition. Dans ce dernier cas, même si l'exposition est terminée, une prise en charge peut se révéler nécessaire en raison du caractère cumulatif du plomb. En fait, l'association d'un autre indicateur biologique d'exposition à plus long terme est indispensable.

Pour qu'elles puissent être utilisées en routine, les techniques de repérage devraient être " non invasives ", ne pas porter préjudice à l'individu et rapides. Pour cette raison, des questionnaires standardisés d'évaluation du risque ont été mis au point à travers le monde. Le plus connu est sans doute celui des Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Questionnaires

La plupart du temps, un ciblage est effectué vers un groupe de la population générale, souvent en zone géographique de résidence. C'est à ce groupe de la population qu'est appliqué le questionnaire individuel de risque. Celui mis en œuvre par le CDC est simple (tableau 14.II). Il est composé de trois questions et peut être enrichi selon le ou les risques potentiels spécifiques de la population suspectée d'exposition.

Tableau 14.11: Questionnaire individuel de risque (CDC, 1997).

-
- 1 Votre enfant vit-il ou séjourne-t-il régulièrement dans un logement construit avant 1950 ? Cette question peut également s'appliquer à la crèche fréquentée ou au logement de la nourrice ou d'un parent.
 - 2 Votre enfant vit-il ou séjourne-t-il régulièrement dans un logement construit avant 1978, rénové ou transformé actuellement ou récemment (dans les derniers 6 mois) ?
 - 3 Votre enfant a-t-il un frère, une sœur ou un camarade qui est ou a été intoxiqué par le plomb ?
-

Ce questionnaire a fait l'objet d'évaluations de ses performances et de sa validité chez l'enfant (Casey et coll., 1994, 1996; Rooney et coll., 1994; Schaffer et coll., 1994, 1996; Schlenker et coll., 1994a; Snyder et coll.

276

1995; Striph, 1995), voire chez la femme enceinte (Stefanak et coll., 1996). Différentes études mettent en doute sa validité (Gellert et coll., 1994; Kazal et Bullock, 1994; Dalton et coll., 1996; Haan et coll., 1996; Kazal, 1997). La date de construction du logement semble être le meilleur prédicteur d'une imprégnation élevée (Binns et coll., 1994; Cambra et Alonso, 1995; France et coll., 1996; Holmes et coll., 1997).

Substituts

Différents outils de substitution peuvent être utilisés dans un but de repérage des enfants potentiellement intoxiqués. Des indicateurs primaires d'exposition ont été envisagés. Certains ont fait l'objet d'études pilotes: plomb du sang capillaire (Johnson et coll., 1997; Rainey et Schonfeld, 1994; Schlenker et coll., 1994b; Schonfeld et coll., 1994, 1995; Taubman et coll., 1994), plomb urinaire, osseux, plomb du cheveu ou biologies indirectes (ALA urinaire, par exemple).

L'une des difficultés d'étude des performances de chacun de ces substituts résulte du fait qu'il n'est pas possible éthiquement d'imposer à l'enfant un prélèvement sanguin veineux pour le seul besoin d'une enquête. De ce fait, l'évaluateur se trouve devant la quasi-impossibilité d'estimer le taux de " faux négatifs " dérivant d'un primo-dépistage. Cette donnée est, à l'évidence, tout à fait indispensable puisque il est " grave " de déclarer un enfant " non exposé ", alors qu'en fait il l'est. Elle se traduit en terme d'efficacité ou de valeur prédictive négative (VPN). Les informations disponibles proviennent le plus souvent d'études réalisées à d'autres fins, dans des conditions d'observation extérieures au contexte de dépistage, donc potentiellement soumises à des biais.

Surveillance du saturnisme infantile en France

La mise en place progressive d'un dépistage en France a débuté en 1993. Elle a été officialisée par la circulaire ministérielle DGS/VS3.SP2/93/n° 73. Cette circulaire

invite les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS) à mettre en œuvre des actions pour lutter contre l'exposition infantile au plomb. Dans ce cadre, des projets départementaux sont financés afin d'entreprendre des actions de formation, de dépistage et des enquêtes environnementales. Des comités de pilotage ont été mis en place dans plusieurs départements.

Le ministère chargé de la Santé a mis en place un programme d'actions concertées en collaboration avec d'autres ministères: Logement, Transports, Industrie, Environnement. Un système de traitement des informations relatives aux dépistages a été mis en place au niveau national par arrêté du 19 janvier 1995. Sa mise en œuvre a été définie par une circulaire du 9 mai 1995 stipulant que la maîtrise d'ouvrage du système est confiée au Centre anti-poisons de Paris qui en exerce les compétences toxicologiques et informatiques. Les compétences épidémiologiques sont assurées par le Réseau national de santé publique (RNSP). 277

Ce système vise à repérer les enfants exposés sur le territoire national, à synthétiser leurs caractéristiques pour identifier les populations à risque, à évaluer les stratégies de dépistage mises en œuvre et à organiser la prise en charge et le suivi des enfants repérés présentant un taux anormalement élevé de plombémie. Une évaluation des projets de lutte contre l'intoxication par le plomb chez l'enfant a été réalisée par le département de Santé publique de la faculté Bichat (Oupanatha et coll., 1995; Vincelet et Fontaine, 1996). Un bilan des activités de dépistage du saturnisme infantile a été réalisé par le RNSP (1997).

Il ressort des informations disponibles que les comités de pilotage ont été mis en place dans moins de 30 départements à des degrés divers. Ces comités sont très hétérogènes, tant du point de vue de leur composition que de celui de leur mode organisationnel. Diverses stratégies de dépistage des enfants à haut risque d'exposition ont été mises en œuvre (Ginot et coll., 1995), dont deux principales. L'une, dite "environnementale", qui consiste à identifier un environnement à risque puis à confirmer l'exposition par une plombémie, repose soit sur des critères de présomption, soit sur des dosages environnementaux de plomb. Une autre stratégie, dite "clinique", consiste à repérer un enfant à risque lors d'une visite en service de santé (Alfaro et coll., 1993).

Les meilleurs prédicteurs de plombémies élevées sont des facteurs de risque d'exposition (logement construit avant 1948 présentant des peintures dégradées, zone géographique caractérisée par des eaux agressives, logement à proximité d'un complexe industriel...) ou des signes cliniques évocateurs. Quelle que soit la stratégie, le diagnostic de saturnisme est lié aux résultats du dosage de la plombémie. La grande majorité des départements a adopté une stratégie de dépistage "environnementale", répartie de façon à peu près équivalente entre critères de présomption et mesures du plomb dans l'environnement.

Différentes questions sont soulevées, notamment concernant les performances des stratégies mises en œuvre. Il ne paraît pas raisonnable de mettre en place de tels systèmes sans que soient évalués le pouvoir de détection d'un enfant intoxiqué et l'erreur qui lui est associée, c'est-à-dire ses valeurs prédictives positive et négative.

Il semblerait intéressant, compte tenu de l'hétérogénéité des stratégies développées dans les départements, de tirer de ces expériences des éléments permettant d'avancer vers une plus sérieuse harmonisation de la politique de dépistage.

Entre 1992 et la fin 1997, 30 départements ont participé au système national de surveillance du saturnisme infantile, mais seulement 18 ont effectué plus de 10 prélèvements sanguins. Une plombémie initiale a été mesurée chez 13 381 enfants. Le tableau 14.III montre la répartition des enfants testés selon leur classe de plombémie initiale, dans les départements des agglomérations parisiennes, marseillaise, lyonnaise et de la région Nord. A l'évidence, la comparaison interdépartementale n'est pas très pertinente, puisque les politiques de dépistage ne sont pas homogènes. Cependant, ce tableau liste les

278

départements qui ont participé le plus activement au système en termes de nombre de mesures de plombémies effectuées. Ce sont aussi des départements composés de grandes agglomérations et donc présentant potentiellement une forte concentration de logements anciens. D'ailleurs, la fréquence d'enfants dépistés sur le critère de l'habitat ancien prime largement sur les autres critères de repérage, tels que l'environnement industriel ou l'observation de pica.

Tableau 14.III: Répartition selon leur plombémie des enfants testés dans les départements des agglomérations parisiennes, marseillaise, lyonnaise et de la région Nord (données disponibles fin 1997, adaptation d'après RNSP 1997).

Département	Total(N)	Répartition (%)			
		≥100µg/l	≥150µg/l	≥250µg/l	≥450µg/l
Paris	3123	50,7	30,7	13,0	-
Hauts-de-Seine	438	39,0	19,4	7,3	3,4
Seine-Saint-Denis	4 422	34,0	14,4	4,3	0,8
Val-de-Marne	360	32,7	19,1	8,0	2,5
Bouches-du-Rhône	662	5,5	1,9	11,0	1,9
Rhône	407	74,2	34,4	11,0	1,9
Pas-de-Calais	621	13,0	2,4	0,5	-

Interventions

Diverses interventions peuvent être envisagées: efforts des industriels pour minimiser les émissions de plomb, remplacement des sols contaminés, décontamination des logements, éducation des parents, modifications de la composition alimentaire, etc. (Luke, 1991; Maynard et coll., 1993; Gulson et coll., 1996; Aschengrau et coll., 1998). Le relogement à l'extérieur d'une zone à risque apparaît le meilleur prédicteur d'une réduction de la plombémie de l'enfant.

En France, les informations concernant la nature des mesures visant à soustraire l'enfant à un environnement à risque apparaissent très fragmentaires. Le Système national de surveillance du saturnisme infantile (SNSSI) disposerait, à la fin de

1997, de 631 informations sur les mesures prises pour infléchir le degré d'exposition de l'enfant: 334 relogements, 138 mesures palliatives, 53 réhabilitations, 17 mesures correctives de qualité de l'eau et 89 de nature diverse. A priori, 1 456 enfants ayant une plombémie initiale supérieure à 100µg/l n'ont fait l'objet d'aucun suivi.

Un certain nombre d'actions en vue d'infléchir l'exposition au plomb des enfants initialement exposés sont envisagées et, selon les situations, ont

279

donné des résultats plus ou moins positifs: conseils aux parents (Kimbrough et Levois, 1994; Chaisson et Glotzer, 1996), décontamination du site (terrains environnants) (Langlois et coll., 1996; Maisonnet et coll., 1997), programme d'éducation des populations (Marlowe et Trathen, 1996; Goulet et coll., 1996; Mahon, 1997). Par ailleurs, des essais d'intervention ont été réalisés: décapage du site, encapsulage... (Médecins sans frontières, 1992, 1995), aspirateurs de particules d'air de grande efficacité (Hilts et coll., 1995), contrôle de l'empoussièrement des logements (Lanphear et coll., 1996a et b). Les travaux de réhabilitation et de rénovation de logements dégradés constituent une augmentation du risque pour les enfants présentant une valeur initiale légèrement supérieure à 100µg/l (Shannon et Graef, 1992; Willis et coll., 1995; Bates et coll., 1997). D'autres études, au contraire, montrent un bénéfice non négligeable en termes de plombémie (Amitai et coll., 1987; Staes et coll., 1994; Swindell et coll., 1994; Aschengrau et coll., 1997).

En conclusion, depuis la décennie 1970, la diminution de l'imprégnation des populations résidant en agglomérations urbaines semble indéniable. Si l'on se réfère aux résultats obtenus en France, cette diminution moyenne est de l'ordre de 60µg/l. Elle représente une chute de plus de 50 % par rapport au début de la décennie 1980. Ce constat corrobore celui des autres pays industrialisés. A l'heure actuelle, la vétusté de l'habitat paraît bien dominer le risque de contamination de la population générale des jeunes enfants dans la plupart des pays industrialisés. On connaît en effet le risque lié à la présence d'anciennes peintures au plomb dans l'habitat ancien. Le risque lié à la contamination de l'eau livrée à la consommation persiste dans certaines régions où l'eau possède un caractère " agressif ". En France, comme dans tous les pays industrialisés ou en voie de développement, le risque des populations vivant dans l'environnement de complexes industriels reste entier et semble extrêmement préoccupant dans certains pays d'Europe de l'Est. La mise en œuvre d'actions de prévention et le renforcement des mesures d'éradication paraissent légitimes. Ces mesures doivent concerner la réduction des risques liés notamment aux peintures à base de plomb utilisées autrefois dans l'habitat ancien dégradé. On est en droit de penser que les futures mesures réglementaires européennes vis-à-vis de la teneur en plomb des eaux d'alimentation seront de nature à endiguer le risque hydrique. D'ores et déjà, une politique de décontamination a été mise en œuvre dans divers pays. Elle concerne l'éradication

des canalisations en plomb, quel que soit le degré de minéralisation des eaux, l'élimination progressive des peintures à base de plomb dans l'habitat ancien, le recensement des zones habitées implantées près des complexes industriels et la mise en place d'une surveillance de la contamination de l'environnement.

En France, la politique de dépistage et de prise en charge des enfants exposés mérite d'être renforcée. La circulaire DGS/VS3.SP2/93/n° 73 est appliquée de façon très inégale sur le territoire. Au niveau national, la coordination et l'animation existent mais apparaissent trop peu actives et trop peu directives pour envisager l'éradication du risque dans les toutes prochaines années. Une 280 coordination des actions de prévention et de dépistage sur l'ensemble du territoire paraît impérative. De ce point de vue, les structures de médecine scolaire apparaissent comme la clef de voûte des actions de prévention et de dépistage. Le médecin scolaire a un rôle prépondérant à jouer pour identifier les enfants à risque d'intoxication par le plomb. Il possède les moyens d'éduquer les jeunes et leur famille aux mesures de prévention vis-à-vis de l'exposition au plomb (Arvidson et Colledge, 1996).

Le caractère cumulatif du plomb dans l'organisme lui confère une toxicité sournoise a *priori* irréversible. Même en l'absence d'une exposition aiguë, l'imprégnation chronique à long terme entraîne une altération de certaines fonctions du système nerveux central de l'enfant. Il convient donc de repérer de façon précoce les enfants présentant une imprégnation et de leur éviter toute contamination même faible et épisodique. Il paraît donc essentiel de détecter l'exposition potentielle le plus tôt possible dans la vie de l'enfant, c'est-à-dire dès sa naissance, voire dès le début de sa vie fœtale. De ce point de vue, l'information maternelle, le dépistage et la prévention prénatals seraient de nature à infléchir l'imprégnation saturnine du jeune enfant.

BIBLIOGRAPHIE

AL-MAHROOS F. AL-SALEH FS. Lead levels in deciduous teeth of children in Bahrain. *Ann Trop Pediat* 1997, 17: 147-154

ALDER JF, SAMUEL AJ, WEST TS. The anatomical and longitudinal variation of trace element concentration in human hair. *Ann Chim Acta* 1977, 92: 217-221

ALDRICH R. TONEGUZZI R. WLODARCZYK J. HENSLEY M, NICHOLS B et coll. Opportunistic blood lead testing in a paediatric inpatient population. *Aust N Z J Publ Health* 1997, 21: 163-167

ALFARO C, VINCELET C, LOMBRAIL P. DELOUR M, SQUINAZI F et coll. Evaluation of the screening strategy for lead poisoning in 1-to-3-year-old children monitored in maternal-child welfare centers in Paris. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1993, 41: 473-479

AMITAI Y, GRAEF JW, BROWN MJ, GERSTLE RS, KAHN N. COCHRANE PE. Hazards of deleading homes of children with lead poisoning. *Am J Dis Child* 1987, 141: 758-760

ANONYMOUS. Blood lead levels-United States, 1988-1991. *Morb Mortal Wkly Rep* 1994, 43 :545 548

ARREOLA P. FOWLER C, SCHALLER K. WEAVER Z. NEUMANN C, BOYER L. Lead-tainted crayons from China. Part 1: secondary prevention in Arizona. *J Environ Health* 1996, 58: 6-10

ARVIDSON CR, COLLEDGE P. Lead screening in children: the role of the school nurse. *J School Nursing* 1996, 12: 8- 13

ASCHENGRAU A, BEISER A, BELLINGER D, COPENHAFFER D, WEITZMAN M. Residential lead-based-paint hazard remediation and soil lead abatement: their impact among children with mildly elevated blood lead levels. *Am J Public Health* 1997, 87: 1698-1702

ASCHENGRAU A, HARDY S. MACKEY P. PULTINAS D. The impact of low technology lead hazard reduction activities among children with mildly elevated blood lead levels. *Environ Res* 1998, 79: 41-50

AWAD L, HUEL G. LAZAR P. BOUDENE C. Facteurs de variation interindividuelle de la plombémie. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1981, 29: 113-124

AWASTHI S. AWASTHI R. PANDE VK, SRIVASTAV RC, FRUMKIN H. Blood lead in pregnant women in the urban slums of Lucknow, India. *Occup Environ Med* 1996,53: 836-840

BALOH R. STURM R. GREEN B. GLESER G. Neuropsychological effects of chronic asymptomatic increased lead absorption. *Arch Neurol* 1975, 32: 326-330

BATES MN, WYATT R. GARRETT N. Old paint removal and blood lead levels in children. *N Z Med J* 1997, 110: 373-377

BEATTIE AD, MOORE MR, GOLDBERG, FINLAYSON MJ, GRAHAM JF et coll. Role of chronic low-level lead exposure in the aetiology of mental retardation. *Lancet* 1975, 1: 589-592

BERLIN A. Assessment of exposure to lead of the general population in the European Community through biological monitoring. *Environ Monitor Assess* 1982, 2: 225-231

BERODE M, WIETLISBACH V, RICKENBACH M, GUILLEMIN M. Lifestyle and enviromental factors as determinants of bleed lead levels in a Swiss population. *Environ Res* 1991, 55:1 17

BINDER S. MATTE T. Childhood lead poisoning. The impact of prevention. *JAMA* 1993, 269: 1679-1681

BINDER S. MATTE T, KRESNOW M-J, HOUSTON B. SACKS JJ. Lead testing of children and homes: results of a national telephone survey. *Public Health Rep* 1996, 111: 342-346

BINNS HJ, LEBAILLY SA, PONCHER J. KINSELLA TR, SAUNDERS SE. Is there lead in the suburbs ? Risk assessment in Chicago suburban pediatric practices. Pediatric Practice Research Group. *Pediatrics* 1994, 93: 164-171

BITTO A, HORVATH A, SARKANY E. Monitoring of blood lead levels in Hungary. *Cent EurJ Public Heulth* 1997, 5: 75-78

BONITHON-KOPP C, HUEL G. GRASMICK C, SARMINI H. MOREAU T. Effects of pregnancy on the inter individual variations in blood levels of lead, cadmium and mercury. *Biol Res Pregn Perinatol* 1986, 7: 37-42

BONNEFOY X, HUEL G. GUEGUEN R. Variation of the blood lead level as a function of lead contamination of the subjects drinking water. *Water Res* 1985, 19: 1299-1303

BONO R. PIGNATA C, SCURSATONE E. ROVERE R. NATALE P. GILLI G. Updating about reductions of air and blood lead concentrations in Turin, Italy, following reductions in the lead content of gasoline. *Environ Res* 1995, 70: 30-34

BORTOLI A, FAZZIN G. MARCHIORI M, TRABUIO G. ZOTTI S. High levels of Pb-B and 282 Cd-B induced by alcohol and smoke. In: Heavy metals in the environment. Lekkas TD. International conference, Athens, September 1985. Edinburgh, CEP Consultants Ltd., 1985, pp 439-441

BOUYER J. Contribution à l'étude des procédures d'échantillonnage dans les enquêtes d'observation. DERBH, Université Paris-Sud. 1982

BROCKHAUS A, FREIER I, EWERS U. BAGINSKI B. KRAEMER U. DOLGNER R. Concentrations of lead and free erythrocyte porphyrin in the blood of adult urban men in North-West Germany. *Int Arch Occup Environ Health* 1980, 46: 59-70

BRODY JD, PIRKLE JL, KRAMER RA, FLEGAL KM, MATTE TD et coll. Blood lead levels in the US population. Phase 1 of the third national health and nutrition examination survey (NHANES III, 1988 to 1991. *JAMA* 1994, 272: 277-283

BRONSON MA, RENIER CM. The location of residence as a basis for childhood lead poisoning screening programs. *Am J Public Health* 1995, 85: 589-590

CALDERON-SALINAS JV, VALDEZ-ANAYA B. MAZUNIGA-CHARLES, ALBORES-MEDINA A. Lead exposure in a population of Mexican children. *Hum Exp Toxicol* 1996, 15: 305-311

CAMBRA K. ALONSO E. Blood lead levels in 2 to 3-year-old children in the Greater Bilbao Area (Basque Country, Spain): relation to dust and water lead levels. *Arch Environ Health* 1995, 50: 362-366

CAPEL I, PINNOCK M, DORRELL H. WILLIAMS D, GRANT E. Comparison of concentrations of some trace, bulk, and toxic metals in the hair of normal and dyslexic children. *Clin Chem* 1981, 27: 879-881

CASEY R. WILEY C, RUTSTEIN R. PINTO-MARTIN). Prevalence of lead poisoning in an urban cohort of infants with high socioeconomic status. *Clin Pediatr* 1994, 33: 480-484

CASEY R. WILEY C, RUTSTEIN R. PINTO-MARTIN J. Longitudinal assessment for lead poisoning. *Clin Pediatr* 1996, 35: 58-61

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Preventing lead poisoning in young children. US Department of Health and Human Services. October 1991

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Screening young children for lead poisoning. Guidance for state and local public health officials. 1997

CHAISSON CE, GLOTZER DE. Counselling to prevent childhood lead poisoning. *J Nat Med Ass* 1996, 88: 489-492

CHATTOPADHYAY A, ROBERTS TM, TERVIS RE. Scalp hair as a monitor of community exposure to lead. *Arch Environ Health* 1977, 32: 226-236

CIKRT M, SMERHOVSKY Z. BLAHA K. NERUDOVA J. SEDIVA V et coll. Biological monitoring of child lead exposure in the Czech Republic. *Environ Health Perspect* 1997, 105: 406-411

DALTON MA, SARGENT JD, STUKEL TA. Utility of a risk assessment questionnaire in identifying children with lead exposure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, 150: 1972-1977

DAVID O, CLARK J. VOELLER K. Lead and hyperactivity. *Lancet* 1972, 2: 900-903

DAVID O, HOFFMAN S. SVERD J. CLARK J. Lead and hyperactivity. Behavioural response to chelation: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1976a, 133: 1155-1158

DAVID O, HOFFMAN S. SVERD J. MC GANN B. Low lead levels and mental retardation. *Lancet* 1976b, 2: 1376-1379

DAVID O, HOFFMAN S. Blood lead and mental retardation. *Lancet* 1977, 2: 906-907

DAVID O, HOFFMAN S. SVERD J. CLARK J. Lead and hyperactivity: lead levels among hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 1977, 5: 405-416

DE LA BURDE B. CHOATES L. Does asymptomatic lead exposure in children have latent sequelae? *J Pediatr* 1972, 81: 1088-1091

DE LA BURDE B. CHOATES L. Early asymptomatic lead exposure and development at school age. *J Pediatr* 1975, 87: 638-642

DRESCH W. FORTMANN KM. Blei-einschlüsse in menschlichen haar. *Naturwissen schafren* 1976, 33: 436-437

DUCOFFRE G. CLAEYS F. BRUAUX P. Lowering time of blood lead levels in Belgium since 1978. *Environ Res* 1990, 5 1: 25-34

ELINDER CG, LIND B. NILSSON B. OSKARSSON A. Wine: an important source of lead exposure. *Food Add Contam* 1988, 5: 641-644

EWERS U. BROCKHAUS A, DOLGNER R. FREIER I, TURFELD M et coll. Blutblei und Blutcadmiumkonzentrationen bei 55-66jährigen Frauen aus verschiedenen Gebieten Nordrhein-Westfalens. Entwick-lungstrends 1982-1988. *Zentralblatt Hyg* 1990, 189:405-418

FAHRENKRUG H. MUELLER R. Gesunder ins jahr 2000 ? Eine Untersuchung der schweizerischen fachstelle für Alkoholprobleme (SFA) zu Gensundheit und Alkoholkonsum der 15-74jährigen Schweizer Bevölkerung. *ISPA-Press*, 1990

FARIAS P. BORJA-ABURTO VH, RIOS C, HERTZ PICCIOTTO, ROJAS-LOPEZ M, CHAVEZ, AYALA R. Blood lead levels in pregnant women of high and low socioeconomic status in Mexico City. *Environ Health Perspect* 1996, 104: 1070-1074

FAWCETT JP, WILLIAMS SM, HEYDON JL, WALMSLEY TA, MENKES DB. Distribution of blood lead levels in a birth cohort of New Zealanders at age 21. *Environ Health Perspect* 1996, 104: 1332-1335

FOO SC, KHOO NY, HENG A, CHUA LH, CHIA SE et coll. Metals in hair as biological indices for exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1993, 65: S83-S86

FRANCE EK, GITTERMAN BA, MELINKOVICH P. WRIGHT RA. The accuracy of a lead questionnaire in predicting elevated pediatric blood lead levels. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, 150: 958-963

FRIBERG L, VAHTER M. Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: results of a UNEP/WHO global study. *Environ Res* 1983, 30: 95-128

GELLERT GA, WAGNER GA, MAXWELL RM, MOORE D, FOSTER L. Lead poisoning: from screening to primary prevention. *Pediatrics* 1994, 93: 343-344

285

GINOT L, PEYR C, FONTAINE A, CHEYMOL J. BUISSON B. BELLIA G. DA CRUZ F. BUISSON J. Screening for lead poisoning in children by measuring

lead levels in housing: a study of the Paris region. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, 43: 477-484

GOULET L, GAUDREAU J, MESSIER A. Results of a lead decontamination program. *Arch Environ Health* 1996, 51: 68-72

GRANDJEAN P. Lead concentration in single hairs as monitor of occupational lead exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1978, 42: 69-81

GRANDJEAN P. Blood lead concentrations reconsidered. *Nature* 1981, 291: 188

GRANDJEAN P, OLSEN NB, HOLLNAGEL H. Influence of smoking and alcohol consumption on blood lead levels. *Int Arch Occup Environ Health* 1981, 48: 391-397

GRASMICK C, HUEL G, MOREAU T, SARMINI H. The combined effect of tobacco and alcohol consumption on the level of lead and cadmium in blood. *Sci Total Environ* 1985, 41: 207-217

GULSON BL, MIZON KJ, KORSCH MJ, HOWARTH D, PHILLIPS A, HALL J. Impact on blood lead in children and adults following relocation from their source of exposure and contribution of skeletal tissue to blood lead. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996, 56: 543-550

HAAN MN, GERSON M, ZISHKA BA. Identification of children at risk for lead poisoning: an evaluation of routine pediatric blood lead screening in an HMO-insured population. *Pediatrics* 1996, 97: 79-83

HANSEN JC, CHRISTENSEN LB, TARP U. Hair lead concentration in children with minimal cerebral dysfunction. *Danish Med Bull* 1980, 27: 259-262

HARVEY B. Should blood lead screening recommendations be revised ? *Pediatrics* 1994, 93: 201-204

HARVEY B. New lead screening guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention: how will they affect pediatricians ? *Pediatrics* 1997, 100: 384-388

285

HILTS SR, HERTZMAN C, MARION SA. A controlled trial of the effect of HEPA vacuuming on childhood lead exposure. *CanJ Public Health* 1995, 86: 345-350

HOLMES SE, DRUTZ JE, BUFFONE GJ, RICE TD. Blood lead levels in a continuity clinic population. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997, 35: 181-186

HOPPIN JA, HU H. ARO A, RYAN PB. Validation of bone lead measurements in adolescent. *Environ Health Perspect* 1995, 103: 78-83

HOPPIN JA, RYAN PB, HU H. ARO A. Letter to the Editor on Needleman et al. *JAMA* 1996, 275: 1727

HOPPIN JA, ARO A, HU H. RYAN PB. In vivo bone lead measurements in suburban teenagers. *Pediatrics* 1997, 100: 365-370

HOPPS HC. The biologic bases for using hair and nail for analyses of trace elements. *Sci Total Environ* 1977, 7: 71-89

HU H. HASHIMOTO D, BESSER M. Levels of lead in blood and bone of women giving birth in a Boston hospital. *Arch Environ Health* 1996, 51: 52-58

HUEL G. BOUDENE C, IBRAHIM MA. Cadmium and lead content of maternal and newborn hair relationship to parity, birth weight and hypertension. *Arch Environ Health* 1981, 36: 221-227

HUEL G. EVERSON RB, MENDER I. Increased hair cadmium in newborns of women occupationally exposed to heavy metals. *Environ Res* 1984, 35: 115-121

HUEL G. BOUDENE C, JOUAN M, LAZAR P. Assessment of exposure to lead of the general population in the French community through biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 1986a, 58: 131-139

HUEL G. PETIOT JF, LAZAR P. Algorithm for the grouping of contiguous geographical zones. *Stat In Med* 1986b, 5: 171-181

HUEL G. MOREAU T, CHAVANCE M. Lead and children's IQ. *Lancet* 1987, 2: 285-285

HUEL G. TUBERT P. FRERY N. MOREAU T, DREYFUS J. Joint effects of gestational age and maternal lead exposure on psychomotor development of the child at six years. *Neurotoxicology* 1992, 13: 249-254

286

HUEL G. CAMPAGNA D, MOREAU T, TUBERT-BITTER P. Environmental lead and children's intelligence. *Br Med J* 1995, 310: 397-398

INSERM-RNSP. Surveillance de la population française vis-à-vis du risque saturnin. Direction générale de la Santé. 1997

JAKUBOWSKI M, TRZCINKA-OCHECKA M, RAZNIEWSKA G. CHRISTENSEN JM, STAREK A. Blood lead in the general population in Poland. *Int Arch Occup Environ Health* 1996,68: 193-198

JIN A, HERTZMAN C, PECK SH, LOCKITCH G. Blood lead levels in children aged 24 to 36 months in Vancouver. *Can Med Assoc J* 1995, 152: 1077-1086

JOHNSON NH, ASH KO, NUTTALL KL, ASHWOOD ER. The adequacy of capillary specimens for determining whole blood lead. *Ann Clin Lab Sci* 1997, 27: 179-184

JUNCO-MUNOZ P. OTTMAN R. LEE JH, BARTON SA, RIVAS F. CERDA-FLORES RM. Blood lead concentrations and associated factors in residents of Monterrey, Mexico. *Arch Med Res* 1996, 27: 547-551

KARAKAYA A, ILKO M, ULUSU T, AKAL N. ISIMER A, KARAKAYA AE. Lead levels in deciduous teeth of children from urban and suburban regions in Ankara (Turkey). *Bull Environ Contam Toxicol* 1996, 56: 16-20

KAZAL L. The failure of CDC screening questionnaires to efficiently detect elevated lead levels in a rural population of children. *J Fam Pract* 1997, 45: 515-518

KAZAL LA JR, BULLOCK PW. Lead questionnaire not always efficient. *Pediatrics* 1994,94: 408

KIM H. CHO SH. Estimation of the geometric means and the reference values of blood lead levels among Koreans. *J Korean Med Sci* 1994, 9: 304-312

KIM R. LANDRIGAN C, MOSSMANN P. SPARROW D, HU H. Age and secular trends in bone lead levels in middle-aged and elderly men: three-year longitudinal follow-up in the Normative Aging Study. *AmJ Epidemiol* 1997, 146: 586-591

KIMBROUGH RD, LEVOIS M, WEBB DR. Management of children with slightly elevated blood lead levels. *Pediatrics* 1994, 93: 188-191

287

KOTOK D, KOTOK R. HERIOT JT. Cognitive evaluation of children with elevated blood lead levels. *AmJ Dis Child* 1977, 131: 791-793

KURTIN D, THERRELL BL JR, PATTERSON P. Demographic risk factors associated with elevated lead levels in Texas children covered by Medicaid. *Environ Health Perspect* 1997, 105: 66-68

LAFOREST L, ANNINO MC, ALLUARD A, VAN DEN WIELE F. PRECAUSTA D, ALBOUY J. Etude épidémiologique sur la contamination secondaire au plomb des enfants de salariés professionnellement exposés et évaluation des mesures de prévention. 1998

LAGERKVIST BI, SANDBERG S. FRECH W. JIN T, NORDBERG GF. Is placenta a good indicator of cadmium and lead exposure ? *Arch Environ Health* 1996, 51: 389-394

LAKER M. On determining trace element levels in man: the use of blood and hair. *Lancet* 1982, 2: 260-262

LANDRIGAN P. BALOH R. BARTHEL W. Neuropsychological dysfunction in children with chronic low-level lead absorption. *Lancet* 1975a, 29: 708-712

LANDRIGAN PJ, MCKINNEY AS, HOPKINS LC, RHODES WW. Chronic lead absorption. Result of poor ventilation in an indoor pistol range. *JAMA* 1975b, 234: 394-397

LANGLOIS P. SMITH L, FLEMING S. GOULD R. GOEL V, GIBSON B. Blood lead levels in Toronto children and abatement of lead-contaminated soil and house dust. *Arch Environ Health* 1996, 51: 59-67

LANPHEAR BP, WEITZMAN M, WINTER NL, EBERLY S. YAKIR B et coll. Lead-contaminated house dust and urban children's blood lead levels. *Am J Public Health* 1996a, 86: 1416-1421

LANPHEAR BP, WINTER NL, APETZ L, EBERLY S. WEITZMAN M. A randomized trial of the effect of dust control on children's blood lead levels. *Pediatrics* 1996b, 98: 35-40

LANPHEAR BP, WEITZMAN M, EBERLY S. Racial differences in urban children's environmental exposures to lead. *Am J Public Health* 1996c, 86: 1460-1463

287

LANDSDOWN RG, CLAYTON BE, GRAHAM PJ. Blood-lead levels, behaviour, and intelligence: a population study. *Lancet* 1974 30: 538-541

LEDRANS M, PACLOT C. L'intoxication par le plomb chez l'enfant. *Santé de l'homme* 1995, 316: 13-14

LEHNERT G. SZADKOWSKI D. Die Bleibelastung des Menschen. Weinheim. Verlag Chemie 1983: 20-48

LEVALLOIS P. RHAINDS M. Blood lead in children. *Can Med Assoc J* 1993, 149: 1776-1777

LIU SH, WU TN, CHIANG HC, YANG T, YANG GY et coll. Three-year survey of blood lead levels in 8828 Taiwanese adults. *Int Arch Occup Environ Health* 1996, 68: 80-87

LOPEZ-CARRILLO L, TORRES-SANCHEZ L, GARRIDO F. PAPAQUI-HERNANDEZ J. PALAZUELOS-RENDON E et coll. Prevalence and determinants of lead intoxication in Mexican children of low socioeconomic status. *Environ Health Perspect* 1996, 104: 1208-1211

LUKE C. A study of factors associated with trends in blood levels in Port Pirie children exposed to home-based interventions. University of Adelaide, 1991

MAHON I. Caregivers' knowledge and perceptions of preventing childhood lead poisoning. *Public Health Nurs* 1997, 14: 169-182

MAISONET M, BOVE FJ, KAYE WE. A case-control study to determine risk factors for elevated blood lead levels in children, Idaho. *Toxicol Ind Health* 1997, 13: 67-72

MARLOWE M, ERRERA J. Low lead levels and behaviour problems in children. *Behav Disord* 1982, 7: 163-172

MARLOWE M, FOLIO R. HALL D, ERRERA J. Increased lead burdens and trace-mineral status in mentally retarded children. *J Spec Educ* 1982, 16: 87-97

MARLOWE M, MOON C, ERRERA J, STELLERN J. Hair mineral content as a predictor of mental retardation. *Orth Molec Psy* 1983a, 12: 26-33

288

MARLOWE M, ERRERA J, JACOBS J. Increased lead and cadmium burdens among mentally retarded children and children with borderline intelligence. *Am J Ment Deficiency* 1983b, 87: 477-483

MARLOWE M, TRATHEN W. The adventures of lead commander: an environmental education program to prevent lead poisoning in young children. *J Environ Educ* 1996, 28: 19-23

MAYAN O, MARQUES L, DUARTE R. HENRIQUES A, BASTOS A, ALVES D, CALHEIROS J. Children and lead exposure. Preliminary study. *Acta Medica Portuguesa* 1994, 7: 607-610

MAYNARD E. CALDER I , PHIPPS C . The Port Pirie lead implementation program. South Australian Health Commission, Hyde Park Press, Adelaide, 1993

MEDECINS DU MONDE. Rapport de la mission saturnisme infantile à Paris. Juillet 1997

MEDECINS SANS FRONTIERES. Programme de prévention du saturnisme infantile à Paris: 1990-1992. Rapport final sur les interventions de décontamination de l'habitat toxique dans 59 logements parisiens d'enfants intoxiqués par les peintures au plomb. Octobre 1992

MEDECINS SANS FRONTIERES. Expérimentation de méthodes palliatives de décontamination de l'habitat ancien responsable d'intoxication saturnine. Octobre 1995

MIRA M, BAWDEN-SMITH J, CAUSER J. ALPERSTEIN G. KARR M et coll. Blood lead concentrations of preschool children in central and southern Sydney. *Med J Austr* 1996, 164: 399-402

MOORE MR. Sources of lead exposure. *In: The lead debate: the environment, toxicology and child health.* LANSDOWN R. YULE W. Eds. London, Sydney. *Croom Helm Ltd* 1986, pp 96-126

MOREAU T, HANNAERT P. ORSSAUD G. HUEL G. GARAY RP et coll. Influence of membrane sodium transport upon the relation between blood lead and blood pressure in a general male population. *Environ Health Perspect* 1988, 78: 47-53

MORISI G. PATRIARCA M, CARRIERI MP, FONDI G. TAGGI F. Lead exposure: assessment of the risk for the general Italian population. *Ann Ist Super Sanitd* 1989, 25: 423-436

289

MULDOON SB, CAULEY JA, KULLER LH, SCOTT J. ROHAY J. Lifestyle and sociodemographic factors as determinants of blood lead levels in elderly women. *Am J Epidemiol* 1994, 139: 599-608

NEEDLEMAN H. GUNNOE C, LEVITON A, REED R. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979, 300: 288 689-695

NORDIN JD, ROLNICK SJ, GRIFFIN JM. Prevalence of excess lead absorption and associated risk factors in children enrolled in a midwestern health maintenance organization. *Pediatrics* 1994, 93: 172-177

NORMAN EH, BORDLEY WC, HERTZ-PICCIOTTO I, NEWTON DA. Rural-urban blood lead differences in North Carolina children. *Pediatrics* 1994, 94: 59-64

NRIAGU JO, BLANKSON ML, OCRAN K. Childhood lead poisoning in Africa: a growing public health problem. *Sci Total Environ* 1996, 181: 93-100

NRIAGU J. JINABHAI CC, NAIDOO R. COUTSODIS A. Lead poisoning of children in Africa. II. Kwazulu, Natal, South Africa. *Sci Total Environ* 1997a, 197: 1-11

NRIAGU J. OLERU NT, CUDJOE C, CHINE A. Lead poisoning of children in Africa, III. Kaduna, Nigeria. *Sci Total Environ* 1997b, 197: 13-19

O P S. Organisation panaméricaine de la Santé. El problema de exposicion al plomo en América latina y el Caribe. Serie ambiental No 16, Mexico, 1996

OLAIZ G. FORTOUL TI, ROJAS R. DOYER M, PALAZUELOS E. TAPIA CR. Risk factors for high levels of lead in blood of schoolchildren in Mexico City. *Arch Environ Health* 1996, 51: 122-126

OUPANANTHA B. VINCELET C, FONTAINE A. Projets de lutte contre l'intoxication par le plomb chez l'enfant mis en œuvre suite à la circulaire DGS/VS3.SP2/93/No 73 du le' décembre 1993. Rapport intermédiaire. Ministère chargé de la Santé. 1995

PALLIES B. Lead sampling. *Am Ind Hyg Ass J* 1997, 58: 397-398

PAUL C. Etude sur l'intoxication lente par les préparations de plomb, de son influence sur le produit delaconception. *ArchGenMed* 1860, 15 :511 533

289

PAULOZZI LJ, SHAPP J. DRAWBAUGH RE, CARNEY JK. Prevalence of lead poisoning among two-year-old children in Vermont. *Pediatrics* 1995, 96: 78-81

PERINO J. ERNHART C. The relation of subclinical lead level to cognitive and sensorimotor impairment in Black preschoolers. *J Learn Disord* 1974, 7: 26 30

PIETRZYK JJ, NOWAK A, MITKOWSKA Z. ZACHWIEJA Z. CHLOPICKA J et coll. Prenatal lead exposure and the pregnancy outcome. A case-control study in southern Poland. *Przeg Lek* 1996, 53: 342-347

PIHL RO, PARKES M. Hair element content in learning disabled children. *Science* 1977, 198: 204-206

PIRKLE JL, BRODY DJ, GUNTER EW, KRAMER RA, PASCHAL DC et coll. The decline in blood lead levels in the United States. The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *JAMA* 1994, 272: 284-291

PIRKLE JL. Exposure of the US population to lead, 1991 - 1994. *Environ Health Perspect* 1998, 106: 745-750

POCOCK SJ, SHAPER AG, WALKER M et coll. Effects of tap water lead, water hardness, alcohol, and cigarettes on blood lead concentrations. *J Epidemiol Comm Health* 1983, 37: 1-7

PROBST-HENSCH N. BRAUN FAHRLAENDER C, BODENMANN A, ACKERMANN-LIEBRICH U. Alcohol consumption and other lifestyle factors: avoidable sources of excess lead exposure. *Soz Pravent* 1993, 38: 43-50

QUINN M. Factors affecting blood lead concentrations in the UK: results of the EEC blood lead surveys, 1979-1981. *Int J Epidemiol* 1985, 14: 420-431

QUINN M, DELVES H. The UK blood lead monitoring programme 1984-1987: results for 1986. *Human Toxicol* 1989, 8: 205-220

RABINOWITZ M, WETHERILL G. KOPPLE J. Delayed appearance of tracer lead in facial hair. *Arch Environ Health* 1976, 31: 220-223

RABINOWITZ MB, NEEDLEMAN HL. Temporal trends in the lead concentrations of umbilical cord blood. *Science* 1982, 216: 1429-1431

RAINEY PM, SCHONFELD DJ. Comparability of capillary and venous blood samples for lead screening. *JAMA* 1994, 272: 1482

290

RATCLIFFE JM. Developmental and behavioural functions in young children with elevated blood lead levels. *Br J Prev Soc Med* 1977, 31: 258-264

RENSHAW GB, POUNDS CA, PEARSON EF. Variation in lead concentration along single hairs as measured by non flame atomic absorption spectrometry. *Nature* 1972, 238: 162-163

RHAINDS M, LEVALLOIS P. Umbilical cord blood lead levels in the Quebec city area. *Arch Environ Health* 1993, 48: 421-427

RHAINDS M, LEVALLOIS P. Effects of maternal cigarette smoking and alcohol consumption on blood lead levels of newborns. *Am J Epidemiol* 1997, 145: 250-257

RICKENBACH M, WIETLISBACH V, BERODE M, GUILLEMIN M. La plombémie en Suisse en 1985: résultats de l'enquête MONICA. *Soz Präventivmed* 1987, 32: 87-90

RIVAS CRESPO JA, RIVAS CRESPO MF, CRESPO HERNANDEZ M. Childhood lead poisoning in Asturias. *Ann Esp Pediatr* 1993, 38: 390-393

RNSP. Surveillance du saturnisme infantile en France. Bilan des activités de dépistage. Novembre 1997

ROMIEU I, LACASANA M, MCCONNELL R. Lead exposure in Latin America and the Caribbean. Lead Research Group of the Pan-American Health Organization. *Environ Health Perspect* 1997, 105: 398-405

ROONEY BL, HAYES EB, ALLEN BK, STRUTT PJ. Development of a screening tool for prediction of children at risk for lead exposure in a midwestern clinical setting. *Pediatrics* 1994, 93: 183-187

ROTHENBERG SJ, SCHNAAS-ARRIETA L, PEREZ-GUERRERO IA, HERNANDEZCERVANTES R et coll. Factors related to the blood lead level in children 6 to 30 months old in the Prospective Lead Study in Mexico City. *Salud Publica Mexico* 1993, 35: 592-598

SARGENT JD, BROWN MJ, FREEMAN JL, BAILEY A, GOODMAN D, FREEMAN DH. Childhood lead poisoning in Massachusetts communities: its association with sociodemographic and housing characteristics. *Am J Public Health* 1995, 85: 528-534

291

SAXENA DK, SINGH C, MURTHY RC, MATHUR N, CHANDRA SV. Blood and placental lead levels in an Indian city: a preliminary report. *Arch Environ Health* 1994, 49: 106-110

SCHAFFER SJ, CAMPBELL JR. The new CDC and AAP lead poisoning prevention recommendations: consensus versus controversy. *Pediatr Ann* 1994, 23: 592-599

SCHAFFER SJ, SZILAGYI PG, WEITZMAN M. Lead poisoning risk determination in an urban population through the use of a standardized questionnaire. *Pediatrics* 1994, 93: 159-163

SCHAFFER SJ, KINCAID MS, ENDRES N, WEITZMAN M. Lead poisoning risk determination in a rural setting. *Pediatrics* 1996, 97: 84-90

SCHELL LM, STARK AD, GOMEZ MI, GRATTAN WA. Blood lead level, by year and season, among poor pregnant women. *Arch Environ Health* 1997, 52: 286-291

SCHLENKER TL, FRITZ CJ, MURPHY A, SHEPEARD S. Feasibility and effectiveness of screening for childhood lead poisoning in private medical practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994a, 148: 161-176

SCHLENKER TL, FRITZ CJ, MARK D, LAYDE M, LINKE G, MURPHY A, MATTE T. Screening for pediatric lead poisoning. Comparability of simultaneously drawn capillary and venous blood samples. *JAMA* 1994b, 271: 1346-1348

SCHONFELD DJ, CULLEN MR, RAINEY PM, BERG AT, BROWN DR et coll. Screening for lead poisoning in an urban pediatric clinic using samples obtained by fingerstick. *Pediatrics* 1994, 94: 174-179

SCHONFELD DJ, RAINEY PM, CULLEN MR, SHOWALTER DR, CICCHETTI DV. Screening for lead poisoning by fingerstick in suburban pediatric practices. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995, 149:447-450

SCHUHMACHER M, DOMINGO JL, LLOBET JM, CORBELLÀ J. Lead in children's hair, as related to exposure in Tarragona Province, Spain. *Sci Total Environ* 1991, 104: 167-173

SCHUHMACHER M, BELLES M, RICO A, DOMINGO JL, CORBELLÀ J. Impact of reduction of lead in gasoline on the blood and hair lead levels in the population of Tarragona Province, Spain, 1990-1995. *Sci Total Environ* 1996, 184: 203-209

SCHUHMACHER M, MENESES M, GRANERO S, LLOBET JM, DOMINGO JL. Trace element pollution of soils collected near a municipal solid waste incinerator; human health risk. *Bull Environ Contam Toxicol* 1997, 59: 861-867

SELYPES A, BANFALVI S, BOKROS F, GYORY E, TAKACS S. Chronic lead exposure in children living in Miskolc, Hungary, on the basis of teeth lead levels. *Bull Environ Contam Toxicol* 1997, 58: 408-414

SHANNON MW, GRAEF JW. Lead intoxication in infancy. *Pediatrics* 1992, 89: 87-90

SHEN X, ROSEN JF, GUO D, WU S. Childhood lead poisoning in China. *Sci Total Environ* 1996, 181: 101-109

SHERLOCK IC, PICKFORD CJ, WHITE GF. Lead in alcoholic beverages. *Food Addit Contam* 1986, 3 :347 354

SILBERGELD EK. Preventing lead poisoning in children. *Annu Rev Public Health* 1997, 18: 187-210

SMART GA, PICKFORD J, SHERLOCK JC. Lead in alcoholic beverages: a second survey. *Food Add Contam* 1990, 7: 93-99

SMITH LF, REA E. Low blood lead levels in Northern Ontario - what now ? *Can J Public Health* 1995, 86: 373-376

SNYDER WS, COOK MJ, NASSET ES, KARHAUSSEN LR, HOWELLS PG, TRIPTON IH. Report of the task group on reference in man. *Int Comm Radiat Protect* 1974, n° 23

SNYDER DC, MOHLE-BOETANI JC, PALLA B, FENSTERSHEIB M. Development of a population-specific risk assessment to predict elevated blood lead levels in Santa Clara County, California. *Pediatrics* 1995, 96: 643-648

STAES C, MATTE T, COPLEY CG, FLANDERS D, BINDER S. Retrospective study of the impact of lead-based paint hazard remediation on children's blood lead levels in St. Louis, Missouri. *Am J Epidemiol* 1994, 139: 1016-1026

STAESSEN JA, BUCHET JP, GINUCCHIO G, LAUWERYS RR, LIJNEN P et coll. Public health implications of environmental exposure to cadmium and lead: an overview of epidemiological studies in Belgium. Working Groups. *J Cardiovasc Risk* 1996, 3: 26-41
293

STEFANAK MA, BOURGUET CC, BENZIES-STYKA T. Use of the Centers for Disease Control and Prevention childhood lead poisoning risk questionnaire to predict blood lead elevations in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1996, 87: 209-212

STRIPH KB. Prevalence of lead poisoning in a suburban practice. *J Family Practice* 1995, 41: 65-71

STROMBERG U, SCHUTZ A, SKERFVING S. Substantial decrease of blood lead in Swedish children, 1978-94, associated with petrol lead. *Occup Environ Med* 1995, 52: 764-769

SWINDELL SL, CHARNEY E, BROWN MJ, DELANEY J. Home abatement and blood lead changes in children with class 1111lead poisoning. *Clin Pediatr* 1994, 33: 536-541

TAUBMAN B, WILEY C, HENRETIG F. Prevalence of elevated blood lead levels in a suburban middle class private practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994, 148: 757-760

TAYLOR R, BAZELMANS J, GOLEC R, OAKES S. Declining blood lead levels in Victorian children. *AustJ Public Heulth* 1995, 19: 455-459

TELISMAN S, PRPIC MAJIC D, BERITIC T. PbB and ALAD in mentally retarded and normal children. *Int Arch Occup Environ Heulth* 1983, 52: 361-369

TORRA M, RODAMILANS M, MONTERO F, FARRE C, CORBELLA J. Exposure to lead among the population of Barcelona: chronologic trends from 1984 to 1995. *Med Clin* 1997, 108: 601-603

TREPKA MJ, HEINRICH J, KRAUSE C, SCHULZ C, LIPPOLD U et coll. The internal burden of lead among children in a smelter town: a small area analysis. *Environ Res* 1997, 72: 118-130

TUTHILL RW. Hair lead levels relatod to children's classroom attention-deficit bevavior. *Arch Environ Health* 1996, 51: 214-220

US DEPT OF HOUSING AND URBAN DEVELOPMENT. Comprehensive and workable plan for the abatement of lead-based paint in privately owned housing. Washington DC. US Dept of Housing and Urban Development, 1991

292

VALKOVIC V, MILJANIC D, WHECLER RM, LIEBERT RB, ZABEL T, PHILLIPS GC. Variation in trace metal concentrations along single hairs as measured by proton induced X-ray emission photometry. *Nature* 1973, 243: 543

VINCELET C, FONTAINE A. Lutte contre l'intoxication par le plomb: programmes d'action départementaux financés par le collectif budgétaire 1993 (circulaire DGS/VS3.SP2/93/No 73). Rapport final. Ministère chargé de la Santé. 1996

WANG ST, PIZZOLATO S, DEMSHAR HP, SMITH LF. Decline in blood lead in Ontario children correlated to decreasing consumption of leaded gasoline, 1983 1992. *Clin Chem* 1997, 43: 1251-1252

WATANABE T, KASAHARA M, NAKATSUKA H, IKEDA M. Cadmium and lead contents of cigarettes produced in various areas of the world. *Sci Total Environ* 1987, 66: 29-37

WEYERMANN M, BRENNER H. Alcohol consumption and smoking habits as determinants of blood lead levels in a national population sample from Germany. *Arch Environ Health* 1997, 52: 233-239

WHELAN EA, PIACITELLI GM, GERWEL B, SCHNORR TM, MUELLER CA et coll. Elevated blood lead levels in children of construction workers. *Am J Public Health* 1997, 87: 1352-1355

WIETLISBACH V, RICKENBACH M, BERODE M, GUILLEMIN M. nme trend and determinants of blood lead levels in a Swiss population over a transition (1984-1993) from leaded to unleaded gasoline use. *Environ Res* 1995, 68: 82-90

WILLIS FR, ROSSI E, BULSARA M, SLATTERY MJ. The Fremantle Lead Study. *J Paediatr Child Health* 1995, 31: 326-331

YANG JS, KANG SK, PARK IJ, RHEE KY, MOON YH, SOHN DH. Lead concentrations in blood among the general population of Korea. *Int Arch Occup Environ Health* 1996, 68: 199-202

YOUROUKOS S, LYBERATOS C, PHILIPPIDOU A, GARDIKAS C. Increased blood lead levels in mentally retarded children in Greece. *Arch Environ Health* 1978, 33: 297-300

ZEJDA JE, SOKAL A, GRABECKI J, PANASIUK Z, JARKOWSKI M, SKIBA M. Blood lead concentrations in school children of Upper Silesian industrial zone, Poland. *Cent Eur J Public Health* 1995, 3: 92-96

ZEJDA JE, GRABECKI J, KROL B, PANASIUK Z, JEDRZEJCZAK A, JARKOWSKI M. Blood lead levels in urban children of Katowice Voivodship, Poland: results of the population based biomonitoring and surveillance program. *Cent Eur J Public Health* 1997, 5: 60-64

Exposition infantile et QI

L'étude du lien entre l'exposition au plomb et le développement psychomoteur de l'enfant est délicate car beaucoup de facteurs, en particulier socioculturels, ont un effet sur le développement psychomoteur et peuvent jouer le rôle de facteurs de confusion. Il n'est pas aisé d'évaluer le niveau d'exposition au plomb à l'échelle individuelle uniquement sur la plombémie. De plus, les expositions prénatales sont difficiles à estimer, sauf dans les études longitudinales récentes; la part entre expositions pré- et postnatales n'est pas toujours évidente. Les effets attendus étant faibles, il faut une puissance statistique suffisante pour les mettre en évidence et donc des études de grande taille. En 1994, une méta-analyse a tenté d'estimer la liaison entre le QI de l'enfant et l'exposition postnatale au plomb (Pocock et coll., 1994). Les études prospectives (Cleveland, Boston, Cincinnati, Port Pirie, Sydney) ont mis en évidence une baisse de 1,85 point de QI à l'âge scolaire ou préscolaire, pour une augmentation de la plombémie de 100 à 200 µg/l. Les résultats des 14 études transversales sélectionnées, bien qu'hétérogènes, présentent en moyenne une baisse du QI de 2,53 points pour une augmentation de la plombémie de 100 à 200 µg/l. Une autre méta-analyse (Schwartz, 1994), ayant pris en compte des articles différents, trouvait une baisse de 2,6 points de QI pour une augmentation de la plombémie de 100 à 200 µg/l, avec présence d'une relation dose effet.

Le seuil de plombémie considéré sans risque pour l'enfant a été abaissé progressivement, dans la mesure où les études épidémiologiques montraient la présence d'effets néfastes pour des niveaux de plombémies de plus en plus faibles. Ainsi, aux Etats-Unis, en 1970, le niveau maximum acceptable de plombémie était passé de 600 à 400 µg/l. Le seuil donné par les Centers for Disease Control était de 300 µg/l en 1975, 250 µg/l en 1985 et 100 µg/l en 1991.

On a très peu de données objectives pour des niveaux de plombémie inférieurs à 100 µg/l. Schwartz considère qu'une relation dose effet existe en dessous de 100 µg/l (Schwartz, 1994). L'étude de Boston montre une liaison continuant en dessous de 50 µg/l (Schwartz, 1991).

L'objectif de ce chapitre est de proposer une quantification de l'effet de l'exposition au plomb sur le développement psychomoteur de l'enfant évalué par la mesure du QI en supposant le lien de causalité parfaitement démontré.

Hypothèses

Plusieurs hypothèses peuvent être faites:

- On suppose l'existence d'un seuil d'innocuité à $100\mu\text{g/l}$, c'est-à-dire une absence d'effet du plomb sur le développement psychomoteur de l'enfant en dessous de ce niveau de plombémie. Ce postulat est difficilement démontrable dans l'état actuel des connaissances, tant au niveau épidémiologique qu'expérimental.
- On postule que les effets sur le développement sont décroissants avec le niveau d'exposition et on extrapole aux expositions correspondant à des plombémies inférieures à $100\mu\text{g/l}$ la relation entre effets et niveau d'exposition observée pour des plombémies supérieures à $100\mu\text{g/l}$.
- On peut aussi faire une hypothèse intermédiaire: il n'existe aucun effet jusqu'à $50\mu\text{g/l}$ et on extrapole de 50 à $100\mu\text{g/l}$ la forme de dépendance du risque en fonction du niveau des expositions observé pour des plombémies supérieures à $100\mu\text{g/l}$.
- En supposant que le risque ne diminue pas quand le niveau d'exposition diminue pour des valeurs de plombémie inférieures à $100\mu\text{g/l}$, on postule que toute exposition même très faible est associée à un risque inacceptable et on en conclut que seule l'interdiction totale est envisageable. Cette approche a été utilisée pour de nombreux agents cancérogènes.

Dans l'évaluation ci-dessous, trois hypothèses ont été retenues:

- il existe un effet seuil à $100\mu\text{g/l}$ avec une relation dose-effet linéaire au dessus;
 - la relation dose-effet linéaire existe de 0 à $100\mu\text{g/l}$ et continue au-dessus;
 - il existe un effet seuil à $50\mu\text{g/l}$, et une relation dose-effet linéaire au-dessus.
- Dans l'incertitude, cette extrapolation est considérée comme l'estimation la plus plausible. Elle pourra être remise en cause si des connaissances expérimentales permettent d'objectiver l'existence d'un seuil d'innocuité et de situer la valeur de ce seuil.

Modélisation des risques sur un échantillon type

Le QI a une distribution théorique normale avec une valeur moyenne de 100 et un écart type de 15 ou 16 , selon les tests utilisés dans les études. Dans une population de $10\,000$ enfants non exposés au plomb, on observerait donc 228 enfants ayant un $\text{QI} < 70$, ce qui correspond à un retard mental léger. Par symétrie, il y aurait autant d'enfants ayant un QI au dessus de 130 .

“ Faible risque ”: plombémies comprises entre 100 et 500 ng/l

Pour le calcul, on considère qu'il y a une relation linéaire dose-effet avec une baisse de 2 points de QI pour une augmentation de la plombémie de $100\mu\text{g/l}$,

et on choisit un écart type de 15. Dans cette hypothèse, si les enfants de la population ont une plombémie qui passe à 100µg/l au lieu de 0, ils auront en moyenne 2 points de QI en moins. Du fait de l'exposition au plomb, il y aura alors 82 enfants de plus ayant un QI < 70, ce qui fera un total de 310 enfants ayant un retard mental. De même, il y aura 448 enfants en plus dans la catégorie de QI 70-99, portant le nombre d'enfants dans cette catégorie de 4 773 à 5 221.

Dans la même population, si les enfants ont une plombémie à 200 µg/l, il y aura 187 enfants en plus ayant un QI < 70, c'est-à-dire 415 au lieu de 228 s'il n'y avait pas eu d'exposition. On voit qu'il y a alors deux fois plus d'enfants ayant un retard mental léger. Le tableau 15.I fait apparaître le décalage de la distribution des QI < 70 et des QI entre 70 et 99 selon le niveau d'exposition, avec le nombre supplémentaire d'enfants dans chaque catégorie.

Tableau 15.1: Distribution des effectifs dans les classes de QI inférieur pour un risque “faible” (plombémies comprises entre 100 et 500ng/1), dans des échantillons de 10 000 enfants.

Plombémie	QI								
	Moyen	< 70				70 - 99			
		Total		Supplémentaires		Total		Supplémentaires	
		%	n	%*	n**	%	n	%*	n**
0	100	2,27	228	—	—	47,73	4 773	—	—
100	98	3,10	310	0,82	82	52,21	5 221	4,48	448
150	97	3,59	359	1,31	131	54,33	5 433	6,60	660
200	96	4,15	415	1,87	187	56,36	5 636	8,63	863
250	95	4,78	478	2,50	250	58,28	5 828	10,55	1 055
300	94	5,48	548	3,20	320	60,06	6 006	12,33	1 233
350	93	6,26	626	3,98	398	61,70	6 170	13,97	1 397
400	92	7,12	712	4,84	484	63,19	6 319	15,46	1 546
450	91	8,08	808	5,80	580	64,50	6 450	16,77	1 677
500	90	9,12	912	6,84	684	65,63	6 563	17,90	1 790

* : pourcentage d'enfants en plus dans la classe de QI en fonction du niveau d'exposition au plomb mesuré par la plombémie (µg/l), en comparaison avec la population non exposée.

** : nombre de cas en plus dans la classe de QI en fonction du niveau d'exposition au plomb mesuré par la plombémie (µg/l), en comparaison avec la population non exposée.

“ Très faible risque ”: plombémies comprises entre 10 et 100 ng/1

Le tableau 15.II montre l'impact d'expositions au plomb correspondant à des plombémies inférieures à 100 µg/l sur la distribution du QI, en extrapolant

pour ces expositions la relation observée entre 100 et 200µg/l et en supposant donc une baisse de 0,2 point de QI pour une augmentation de plombémie de 10µg/l. Si le décalage observé est plus faible que dans le cas précédent, l'impact de ces niveaux d'exposition dans la population n'est pas pour autant négligeable. On observerait par exemple 38 cas supplémentaires de retard mental pour 10 000 enfants ayant une plombémie de 50 µg/l, soit 17 % de plus (38/228).

Tableau 15.11: Distribution des effectifs dans les classes inférieures de QI pour un risque “ très faible ” (plombémies comprises entre 10 et 100 ng/l), dans des échantillons de 10 000 enfants.

QI									
Plombémie	Moyen		< 70				70 - 99		
	Total		Supplémentaires		Total		Supplémentaires		
	%	n	%*	n**	%	n	%*	n**	
0	100,0	2,27	228	—	—	47,73	4 773	—	—
10	99,8	2,35	235	0,07	7	48,18	4 818	0,42	45
20	99,6	2,42	242	0,14	14	48,64	4 864	0,91	91
30	99,4	2,50	250	0,22	22	49,10	4 910	1,37	137
40	99,2	2,58	258	0,30	30	49,55	4 955	1,82	182
50	99,0	2,66	266	0,38	38	50,00	5 000	2,27	227
60	98,8	2,74	274	0,46	46	50,44	5 044	2,71	271
70	98,6	2,83	283	0,55	55	50,89	5 089	3,16	316
80	98,4	2,92	292	0,64	64	51,33	5 133	3,60	360
90	98,2	3,00	300	0,72	72	51,77	5 177	4,04	404
100	98,0	3,10	310	0,82	82	52,21	5 221	4,48	448

* : pourcentage d'enfants en plus dans la classe de QI en fonction du niveau d'exposition au plomb mesuré par la plombémie (µg/l), en comparaison avec la population non exposée.

** : nombre de cas en plus dans la classe de QI en fonction du niveau d'exposition au plomb mesuré par la plombémie (µg/l), en comparaison avec la population non exposée.

Application des modélisations aux expositions en France

Les risques mentionnés dans les tableaux précédents sont appliqués à un échantillon type qui montre une distribution des plombémies tirée de deux enquêtes: l'enquête de l'INSERM-RNSP (1997) et celle du SSIF (1997).

Echantillon de l'enquête INSERM-RNSP

Un tirage au sort des services publics de chirurgie infantile a été effectué et des dosages de plombémie ont été réalisés sur 3 445 enfants en 1997. Tous les dosages supérieurs à 100µg/l ont été réanalysés et des contrôles de qualité effectués. Cette étude fournit un échantillon “ représentatif ” de la plombémie des enfants sur le territoire français. La distribution des plombémies dans cet échantillon est montrée dans le tableau 15.III (Huel, 1998, communication personnelle). Il y a 67 enfants ayant une plombémie supérieure à 100µg/l, ce qui représente 1,9 % des enfants. Pour les valeurs de plombémie élevées, on voit que la décroissance des effectifs n'est pas linéaire. Cette distribution de la plombémie a été appliquée à une population de 10 000 enfants. Le tableau 15.IVA montre la répartition des 10 000 enfants dans les différentes classes de plombémie. On applique à chaque classe de plombémie les risques exposés dans les tableaux 15.I et 15.II. Parmi les 2 305 enfants de la classe 20-30µg/l, 56 auront un QI < 70, 1 126 seront dans la catégorie 70-99, 1 073 dans la catégorie 100-130 et 48 auront un QI > 130.

Tableau 15.111: Distribution des plombémies chez 3 445 enfants en France (Huel, 1998, communication personnelle).

Plombémie (µg/l)	Distribution	
	n	%
0-10	85	2,47
10-20	418	12,13
20-30	794	23,05
30-40	752	21,83
40-50	526	15,27
50-60	344	9,99
60-70	206	5,98
70-80	125	3,63
80-90	67	1,94
90-100	61	1,77
100-110	15	0,43
110-120	16	0,46
120-130	5	0,14
130-140	7	0,20
140-150	3	0,09
150-160	3	0,09
160-170	4	0,12
170-180	1	0,03
180-190	3	0,09
190-200	4	0,12
≥ 200	6	0,17
Total	3 445	100,00

Tableau 15.1V: Fréquences et effectifs des différentes classes de QI dans un échantillon de 10 000 enfants dont l'exposition est celle donnée dans l'enquête INSERM-RNSP (Huel, 1998).

A: pas d'effet seuil; B: selon les trois hypothèses de l'existence d'un seuil.

A	QI									
	Effectif		< 70		70 - 99		100 - 130		> 130	
	Plombémie (µg/l)	N	%*	%	n	%	n	%	n	%
0-10	247	2,47	2,31	5,71	47,95	118,45	47,50	117,31	2,24	5,53
10-20	1 213	12,13	2,39	28,93	48,41	587,25	47,03	570,51	2,17	26,31
20-30	2 305	23,05	2,46	56,73	48,87	1 126,42	46,57	1 073,43	2,10	48,42
30-40	2 183	21,83	2,54	55,43	49,32	1 076,70	46,10	1 006,46	2,04	44,41
40-50	1 527	15,27	2,62	39,99	49,77	760,04	45,64	696,89	1,97	30,08
50-60	999	9,99	2,70	26,98	50,22	501,72	45,17	451,25	1,91	19,05
60-70	598	5,98	2,78	16,66	50,67	302,99	44,70	267,31	1,85	11,04
70-80	363	3,36	2,87	10,42	51,11	185,53	44,23	160,56	1,79	6,49
80-90	194	1,94	2,96	5,74	51,55	100,01	43,76	84,90	1,73	3,35
90-100	177	1,77	3,05	5,40	51,99	92,02	43,29	76,62	1,67	2,96
100-110	43	0,43	3,14	1,35	52,42	22,54	42,82	18,41	1,62	0,70
110-120	46	0,46	3,24	1,49	52,85	24,31	42,34	19,48	1,57	0,72
120-130	14	0,14	3,34	0,47	53,28	7,46	41,87	5,86	1,51	0,21
130-140	20	0,20	3,44	0,69	53,70	10,74	41,40	8,28	1,46	0,29
140-150	9	0,09	3,54	0,32	54,13	4,87	40,92	3,68	1,41	0,13
150-160	9	0,09	3,64	0,33	54,54	4,91	40,45	3,64	1,37	0,12
160-170	12	0,12	3,76	0,45	54,95	6,59	39,97	4,80	1,32	0,16
170-180	3	0,03	3,86	0,12	55,36	1,66	39,50	1,18	1,28	0,04
180-190	9	0,09	3,98	0,36	55,76	5,02	39,03	3,51	1,23	0,11
190-200	12	0,12	4,09	0,49	56,17	6,74	38,55	4,63	1,19	0,14
≥ 200	17	0,17	4,78	0,81	58,27	9,91	35,96	6,11	0,98	0,17

*: pourcentage de l'échantillon dans chaque classe d'exposition au plomb

B	< 70		70 - 99		100 - 130		> 130	
	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n
Population exposée								
Non	2,27	227,50	47,73	4 772,50	47,73	4 772,50	2,27	227,50
Oui, seuil à 100 µg/l	2,30	229,97	47,85	4 784,66	47,59	4 759,49	2,26	225,88
<i>Différence (n)</i>	+ 2,47		+ 12,16		- 13,01		- 1,62	
Oui, seuil à 50 µg/l	2,42	242,14	48,54	4 854,46	46,88	4 687,66	2,16	215,74
<i>Différence (n)</i>	+ 14,64		+ 81,96		- 84,84		- 11,76	
Oui, pas de seuil	2,59	258,87	49,56	4 955,88	45,85	4 584,82	2,00	200,43
<i>Différence (n)</i>	+ 31,37		+ 183,38		- 187,68		- 27,07	

Les distributions selon les différentes hypothèses retenues pour la modélisation sont décrites dans le tableau 15.IVB:

- s'il existe un effet seuil à 100µg/l, c'est-à-dire aucun effet au-dessous de ce niveau, on observera dans cette population 2,47 cas supplémentaires de retard mental dus au plomb: 229,97 enfants au lieu de 227,5 soit une augmentation de 1,1 % (2,47/227,5);
- s'il y a un effet seuil à 50 µg/l, on observera 14,64 cas supplémentaires de retard mental dus au plomb: 242,14 enfants au lieu de 227,5 soit une augmentation de 6,4 % (14,64/227,5).
- s'il n'y a pas d'effet seuil on observera 31,37 cas supplémentaires de retard mental: 258,87 enfants au lieu de 227,5 soit une augmentation de 13,7 % (31,37/227,5).

Le décalage existe aussi pour les autres classes de QI: on aura ainsi plus d'enfants ayant un QI compris entre 70 et 99, moins au dessus de 100. Dans l'hypothèse où il n'y a pas d'effet seuil, on aura 27 enfants en moins dans la classe des QI > 130, c'est-à dire 200 enfants au lieu de 227 (-12 %).

Echantillon du système national de surveillance du saturnisme infantile (rapport 1 997)

Depuis 1992, trente départements français ont participé au système national de surveillance du saturnisme infantile. Les résultats de plombémies concernent 13 378 enfants et la distribution des classes de plombémie est donnée à partir de 100µg/l (tableau 15.VA). Dans cette population, 32 % des enfants ont une plombémie supérieure à 100µg/l, ce qui est beaucoup plus élevé que dans l'échantillon précédent (1,9 %). Les prélèvements ont été réalisés surtout dans les PMI qui font un dépistage " ciblé " sur les enfants les plus à risque

Dans cette extrapolation, on considère que toutes les plombémies inférieures à 100µg/l n'ont aucun effet sur le QI (relation dose-effet linéaire avec un effet seuil à 100µg/l) et on utilise donc exclusivement les estimations présentées dans le tableau 15.1. En prenant un effet seuil à 100µg/l, on observerait dans cette population 90 cas supplémentaires de retard mental: 22,8 % (90/394) des cas de retard mental seraient donc attribués au plomb (tableau 15.VB).

Application des risques aux enfants de la population française

Dans cette extrapolation, on applique la distribution des plombémies des enfants de 1 à 6 ans de l'étude de l'INSERM-RNSP (1997) aux enfants particulièrement à risque vivant en France, c'est-à dire les enfants âgés de 1 à 6 ans. Les données concernant le nombre d'enfants en France proviennent du

distribution des expositions au plomb selon l'échantillon de 13 378 enfants du SSIF (1997).

A: Effet seuil à 100 µg/l; B: existence ou non d'un effet seuil à 100 µg/l.

A			QI								
Effectif			Moyen	< 70		70-99		100-130		> 130	
Plombémie	N	%*		%	n	%	n	%	n	%	n
< 100**	9 064	67,8	100,0	2,27	206	47,73	4 326	47,73	4 326	2,27	206
100-149	2 209	16,5	97,5	3,34	74	53,28	1 177	41,87	925	1,51	33
150-249	1 326	9,9	96,0	4,15	55	56,36	747	38,32	508	1,17	16
250-449	589	4,4	93,0	6,26	37	61,70	363	31,36	185	0,68	4
450-700	190	1,4	88,0	11,51	22	67,31	128	20,93	40	0,25	0

* : pourcentage de l'échantillon dans chaque classe de plombémie (µg/l).

** : les plombémies en dessous de 100 µg/l sont toutes considérées comme n'ayant pas d'effet sur le QI.

B	< 70		70 - 99		100 - 130		> 130	
Population exposée	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n	p (%)	n
Non	2,27	304	47,73	6 385	47,73	6 385	2,27	304
Oui, seuil à 100 µg/l	2,95	394	50,39	6 741	44,73	5 984	1,94	259
Différence (n)	+ 90		+ 356		- 401		- 45	

recensement de 1990: 4,5 millions d'enfants de 1 à 6 ans. Ils ont été répartis dans le tableau 15.VIA en considérant que la distribution était la même que classe de plombémie avec le décalage produit par l'exposition au plomb tel qu'il a été montré dans les tableaux 15.I et 15.II. Dans la classe 80-90µg/l, il y a 2 615 enfants avec un QI < 70, 45 542 avec un QI entre 70 et 99, 38 659 avec un QI entre 100 et 130 et 1 527 avec un QI > 130.

Dans le tableau 15.VIB, on observe qu'il y a dans l'hypothèse d'un effet seuil à 100 µg/l, 1 120 cas supplémentaires de retard mental (104 719 au lieu de 103 598); dans l'hypothèse d'un seuil à 50µg/l, 6 665 cas supplémentaires de retard mental (110 264 au lieu de 103 598); dans l'hypothèse de l'absence d'effet seuil, 14 283 cas de retard mental supplémentaires (117 882 au lieu de 103 598).

Dans le cadre de cette extrapolation, les commentaires ont porté sur les modifications de la classe des QI < 70, mais les tableaux montrent également un nombre important d'enfants en moins dans la classe > 130: 739 dans la

Tableau 1 5.VI: Répartition de la population française des enfants de 1 à 6 ans dans les différentes classes de QI, selon la distribution des plombémies observée dans l'échantillon INSERM-RNSP (1998).

A: pas d'effet seuil; B: selon les trois hypothèses d'existence d'un seuil.

The image shows a table with multiple columns and rows, likely representing the distribution of children across different IQ classes under various assumptions. The table is too small and blurry to read the specific data values.

303

première hypothèse, 5 357 dans la deuxième et 12 321 avec la troisième. Il y a également un report des enfants dans les classes intermédiaires vers les classes de QI les plus basses. Il faut également rappeler que ces calculs ont été effectués à partir d'une distribution théorique normale du QI dans une population non exposée au plomb: le chiffre de 2 600 enfants âgés de 1 à 6 ans ayant un QI < 70 est une construction théorique. L'effectif réel d'enfants dans cette classe n'est pas connu et, s'il était connu, comprendrait déjà les enfants actuellement exposés au plomb.

En conclusion, les données résultant de l'analyse des articles d'épidémiologie ont été appliquées au niveau de la population française et des estimations ont été faites en appliquant aux enfants de 1 à 6 ans vivant en France la distribution des fréquences retrouvées dans l'enquête INSERM-RNSP: si l'on considère l'existence d'un effet seuil au niveau de plombémie 100µg/l, il y aurait 1 120 cas supplémentaires de retard mental (QI < 70); si l'on situe l'effet seuil à un niveau de 50µg/l, il y aurait 6 665 cas supplémentaires de retard mental; enfin, si l'on considère qu'il n'y a pas de seuil, il y aura 14 283 cas supplémentaires de retard mental.

Ces estimations, si elles ne créent pas une information scientifique certaine car elles ont été calculées à partir de l'hypothèse de la causalité des effets du plomb sur le QI, représentent toutefois une aide à la réflexion en matière de maîtrise des risques.

304

BIBLIOGRAPHIE

INSERM-RNSP. Surveillance de la population française vis-à-vis du risque saturnin. Décembre 1997

POCOCK SJ, SMITH M, BAGHURST P. Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *Br Med J* 1994, 309: 1189-1197

SCHWARTZ J Beyond LOEL's, p values, and vote counting; methods for looking at the shape and strengths of associations. *Neurotoxicology* 1991, 14: 237-246

SC`HWARTZ J. Low-level lead exposure and children's IQ: a meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 1994, 65: 42-55

SSIF. Surveillance du saturnisme en Ile-de-France. Bilan des activités de dépistage, RNSP-DGS, 1997

Approches économiques et socio-économiques

L'approche économique du saturnisme se situe en aval de la détermination et de l'évaluation des risques et vise à apporter des éléments d'appréciation facilitant leur gestion. Ce faisant, elle cumule les incertitudes propres aux mécanismes du saturnisme (chimiques, biologiques, épidémiologiques, statistiques, médicaux...) et ses propres incertitudes (d'ordre monétaire). Il n'est donc guère surprenant que les ordres de grandeurs soient larges, comme l'illustrent les résultats de l'évaluation du coût d'un programme de réduction des risques dans l'habitat pour l'ensemble des Etats Unis en 1992: le House Committee aboutit à un coût de 10 milliards de dollars, alors que, pour le Senate Committee, ce coût s'élèverait à 200 milliards de dollars (Kraft et Scheherle, 1995).

Le manque d'études françaises (elles ne représentent que 10 % des sources consultées, le reste étant d'origine anglo-saxonne) conduit à présenter les études étrangères, avec les risques inhérents aux transpositions, accrus par les distorsions liées aux niveaux de vie, aux habitudes de consommation ou aux spécificités des systèmes de soins. En l'absence de données nationales, les résultats étrangers ont été adaptés à la situation de la France, en essayant de tenir compte des hypothèses des études initiales. Enfin, les divers articles ayant un rapport avec l'économie sont plutôt le fait de spécialistes de la santé ou de techniciens traitant d'un problème particulier que d'économistes, si bien qu'un certain nombre de réflexions sur le caractère irréversible des intoxications, sur la prise en compte du futur ou les imbrications des effets dans le temps n'ont pas été mentionnées.

Ce chapitre présentera d'abord les déterminants individuels (groupe ethnique, revenu, lieu de résidence) susceptibles de traduire des disparités dans les plombémies, ainsi qu'une évaluation de la population touchée en France. Les trois principales sources de contamination, l'air (et les sols), l'eau de boisson et l'habitat ainsi que les coûts associés à leur réduction seront ensuite abordés. Différentes stratégies de dépistage seront évaluées en mentionnant les polémiques qu'elles ont engendrées. Enfin, les bénéfices sanitaires à attendre d'une réduction du niveau de plombémie moyen de la population et d'une réduction

du niveau de plombémie de la population la plus exposée (plombémies supérieures à 250 µg/l) seront présentés.

Disparités individuelles en termes d'exposition de la population

En dehors des sources industrielles locales d'émission (usines de raffinage ou de transformation du plomb), les teneurs en plomb les plus élevées se rencontrent chez les populations des centres urbains, en particulier celles aux revenus les plus faibles, et généralement non blanches, pour les Etats-Unis, ou immigrées pour la France. Les raisons avancées tiennent au fait que ces populations sont les plus exposées à une contamination par l'habitat, parce qu'elles résident dans les zones les plus pauvres des centres urbains, dans un habitat en moyenne plus ancien donc plus dégradé, et parce qu'elles sont en majorité en location alors que les propriétaires n'effectuent pas les travaux d'entretien nécessaires. De plus, les critères de pauvreté sont plus souvent associés à des carences en minéraux, connues pour favoriser la fixation du plomb dans l'organisme (Sargent, 1994).

Aux Etats-Unis, l'enquête *National health and nutrition examination survey-II* (NHANES-II) menée entre 1976 et 1980 met en évidence des différences selon la race. La proportion d'enfants de moins de 6 ans dépassant la concentration de 300µg/l dans le sang (norme maximale admissible entre 1981 et 1986) est de 12,2 % pour les enfants d'origine afro-américaine, contre 2 % pour ceux de race blanche (Farfel, 1985). La différence est aussi nette entre la population la plus défavorisée (11 % des enfants) et la classe moyenne (1,2 % des enfants).

Dans l'enquête de l'Agence *for toxic substances and disease registre* (ATSDR) de 1988, la proportion d'enfants de moins de 6 ans dépassant la concentration de 150µg/l est de 26,6 % pour les enfants d'origine afro-américaine, contre 7,1 % pour ceux de type caucasien (Lively, 1994). Ember (1992), à partir de la même enquête, distingue les proportions d'enfants de moins de 5 ans dépassant 250µg/l en fonction de l'ethnie et des revenus. Pour les familles du centre des villes dont le revenu est inférieur à 6 000 dollars, 68 % des enfants d'origine afro-américaine et 36 % de ceux de race blanche dépassent ce seuil. Lorsque le revenu familial excède 15 000 dollars, ces proportions sont respectivement de 38 % et 12 %. Cela semble indiquer que les différences ne doivent pas uniquement être attribuées à un effet revenu mais sont à rechercher également dans des comportements spécifiques aux enfants de ces populations ou dans un type d'habitat différent. L'enquête de l'ATSDR indique qu'au sein de certaines communautés urbaines, la moitié des enfants afro-américains risque des séquelles permanentes liées à des concentrations de plomb élevées dans le sang.

L'enquête NHANES III, plus récente (1988-1991), fait apparaître une très nette diminution des concentrations de plomb dans la population, puisque la moyenne géométrique passe de 128µg/l dans NHANES-II à 28µg/l. D'après Kraft et Scheterle (1995), la proportion d'enfants de moins de 6 ans dépassant 100µg/l (norme au-dessus de laquelle l'Environnement protection Agency (EPA), depuis 1992, considère qu'il y a intoxication) est de 8,9 % dans l'ensemble de la population (soit 1,7 million d'enfants), mais de 21,6 % chez les enfants d'origine afro-américaine.

L'âge est également un facteur d'importance puisque, à partir de cette même enquête, Miceli et coll. (1995) déterminent que 11,5 % des enfants entre 1 et 2 ans ont un niveau de plombémie supérieur à 100µg/l et 0,6 % au-dessus de 250µg/l. Ces chiffres sont respectivement de 7,3 % et 0,4 % pour les enfants de 3 à 5 ans.

Une enquête de l'EPA sur 83 villes du Middle West conduit à une proportion de 12 % d'enfants de moins de 6 ans dépassant 100µg/l pour la population enfantine urbaine, parmi lesquels 40 % sont d'origine afro-américaine ou hispanique (Kraft et ScheLerle, 1995). Certains, comme le directeur du projet, pensent même que ces résultats sont encore en dessous de la réalité (Sanders, 1994).

En France, dans le cadre d'une campagne de dépistage menée par le Système national de surveillance du saturnisme infantile (SNSSI) entre 1992 et 1996, la plombémie de 13 381 enfants de 6 mois à 6 ans a été mesurée, ces enfants étant dépistés sur des critères de risque liés à l'ancienneté et à la dégradation de l'habitat, au comportement (pica) et à des anémies (RNSP DGS, 1997). Parmi les enfants à risque résidant en région parisienne, 47 % sont d'origine sub-saharienne, 21 % d'Afrique du Nord ou du Moyen-Orient, les 32 % restant d'origine européenne. Dans le reste de la France (qui ne représente toutefois qu'un quart des plombémies mesurées), 27 % sont originaires d'Afrique du Nord ou du Moyen-Orient, mais la majorité est d'origine européenne.

Concernant le risque hydrique, on constate également une inégalité devant l'exposition. Dans les régions à terrains primaires, les caractéristiques de l'eau augmentent la teneur hydrique en plomb lorsque la distribution se fait dans des canalisations contenant du plomb. C'est le cas chez les populations métropolitaines habitant dans les Vosges, en Bretagne ou dans le Massif central, soit environ 6 000 unités de distribution d'eau et 3,7 millions de personnes (DGS, 1996). Dans les deux premières régions, des mesures ont été prises depuis plusieurs années si bien que la population semble relativement épargnée, mais ce n'est pas le cas pour le Massif central. Dans les DOM-TOM, c'est l'ensemble de la population qui est exposée, soit 1,1 million de personnes (DGS, 1996).

Dans l'étude INSERM-RNSP, sur 3 445 enfants de 1 à 6 ans sélectionnés aléatoirement en France, on constate que 1,94 % a une plombémie supérieure à 100µg/l et 0,2 % supérieure à 200µg/l. Pour les appelés du contingent (4 208), ces chiffres sont respectivement de 5,5 % et 0,6 %. Avec 3,920 millions d'enfants de 1 à 6 ans (recensement INSEE 1990), ces chiffres conduisent à environ 85 500 enfants ayant une plombémie supérieure à 100,ug/l, et 12 400 une plombémie supérieure à 200µg/l. Toutefois, cette étude, en raison de son mode de sélection aléatoire, sous-estime sans doute la part des plombémies élevées dans la population par manque d'échantillonnage dans les zones concernées.

Le SNSSI établit, sur un échantillon de 13 381 enfants présentant des facteurs de risque, que 32,2 % des plombémies sont supérieures à 100µg/l, 5,8 % supérieures à 250µg/l et 1,4 % supérieure à 700 µg/l (RNSP-DGS, 1997). La population des enfants à risque de 6 mois à 6 ans est très mal définie, mais sur la base de sources du ministère de la Santé reprises par la presse (AFP du 27 novembre 1997 et France-Soir du 28 novembre 1997), on peut l'évaluer entre 150 000 et 200 000. L'approximation du nombre d'enfants dont la plombémie serait supérieure à 100 µg/l est alors comprise entre 48 000 et 66 000, au-dessus de 250µg/l comprise entre 8 700 et 11 600, et dépassant 700µg/l entre 2 100 et 2 800.

Coûts associés à la lutte contre les principales sources de pollution

La forte diminution des apports atmosphériques de plomb résulte essentiellement de la disparition progressive de l'essence plombée, favorisée par la part croissante du diesel qui, depuis 1991, est le carburant le plus vendu en France. Les sources de pollution sont donc actuellement associées à l'habitat (peintures au plomb dégradées, poussières et sols), à l'eau de boisson (imprégnations liées à la dégradation des canalisations contenant du plomb) et d'origine professionnelle.

Pollution atmosphérique

L'utilisation de l'essence sans plomb s'étant progressivement généralisée, les fonderies sont devenues les principales sources de pollution au niveau local. En 1995, l'Union européenne estimait que 40 % des fonderies européennes devaient être mises aux normes (diminution de 50 à 75 % des émissions de plomb, traitement des eaux avant rejet et protection des travailleurs). Le coût moyen, en 1986, était évalué entre 37 et 97 millions de dollars pour des usines de raffinage de capacité comprise entre 90 et 225 000 tonnes, soit un coût à la tonne entre 267 et 882 dollars (Union européenne, 1997). Le surcoût à la tonne, pour une usine de recyclage d'une capacité de 30 000 à 40 000 tonnes,

est de 400 à 500 dollars/tonne en 1995 (Broad, 1995), ce qui revient à doubler le cours actuel de la tonne de plomb sur le marché des matières premières.

Afin d'étudier les coûts de mortalité des émissions de plomb en Grande-Bretagne, Dubourg (1996) se fonde sur des relations exposition-réponse issues de la Framingham Study (DawEer, 1980), liant les concentrations de plomb atmosphérique dans les zones urbaines avec les décès masculins pour cause cardio-vasculaire. Sur des données datant de 1987, il attribue 62 décès par infarctus au plomb atmosphérique (soit 1 décès sur 2 000) et, fixant la valeur pour une vie humaine à 1,49 million de livres, estime le coût à 92 millions de livres.

Sur la base de concentrations de plomb dans l'atmosphère observées cinq ans plus tard (en 1992), Dutourg (1995) attribue alors 35 décès au plomb atmosphérique, pour un total de 70 millions de livres (la valeur retenue pour la vie humaine résulte d'une simple actualisation par le biais de l'inflation de celle retenue en 1987).

Sans remettre en cause les fondements épidémiologiques de ces études, et sans entrer dans le débat relatif aux justifications éthiques d'une valorisation de la vie humaine, on peut s'interroger sur la validité du choix de 2 millions de livres (20 millions de francs en 1998). En effet, ce chiffre correspond à la valeur d'évitement d'un décès de cause accidentelle (accident de la route) d'un individu dont l'âge moyen est d'environ 39 ans, soit une perte d'espérance de vie d'une quarantaine d'années par rapport à la population moyenne. L'âge moyen d'un décès pour cause cardio-vasculaire s'établit par contre à une soixantaine d'année, soit une perte d'espérance de vie deux fois moindre, ce qui soulève le problème de la transposition de valeurs établies dans des contextes différents. Le choix d'une valeur de référence pour la vie humaine est un domaine dans lequel aucun consensus n'existe, et soumis de surcroît à de larges variations selon que le risque à l'origine du décès est volontaire/involontaire, choisi/subi, contrôlable/incontrôlable, évident/insidieux... (Caspar-Nera, 1998).

Le plomb atmosphérique se dépose sur les sols, notamment autour des sites industriels, où il reste accessible aux enfants jouant à l'extérieur (inhalation des poussières et ingestion) même longtemps après la disparition de la source polluante. Une étude menée à Boston a mesuré la plombémie des enfants ayant l'habitude de jouer dans leur jardin, avant et après remplacement de la terre (sur 15 cm d'épaisseur et pour des surfaces de 12 à 702 m², Weitzman et coll., 1993). Le coût moyen du remplacement est évalué à 9 600 dollars et les effets sur la plombémie des enfants sont faibles mais mesurables (diminution de 16 µg/l environ).

L'EPA considère qu'aux Etats-Unis environ 30 000 sites sont contaminés par le plomb. Paff et Bosilovitch (1995) étudient une technique de récupération du plomb contenu dans les matériaux contaminés (sols, déchets automobiles, matériaux issus de démolition) par des fonderies. Ils évaluent le coût net de

traitement entre 80 et 374 dollars par tonne, ce qui en fait une alternative aux autres modes de réhabilitation dès que la concentration en plomb dans le matériau traité dépasse 1 %.

Pollution hydrique

Aux Etats-Unis, plusieurs études considèrent que la concentration de plomb dans l'eau de boisson distribuée par le réseau peut constituer la cause principale d'intoxication dans certaines populations de jeunes enfants. D'après Mauss (1994), l'eau contribue au niveau de plomb dans le sang des enfants américains dans une proportion de 20 à 40 %. Il considère qu'une exposition à 10µg/l entraîne une augmentation de la plombémie de 24 à 44µg/l en moyenne. D'après Lively (1994), 16 % de la population américaine serait exposée à une teneur en plomb dans l'eau supérieure à 20µg/l, ce qui constituerait la cause majeure d'intoxication dans 7 des 83 villes du Middle West étudiées par l'EPA.

Levin (1986) estime que les bénéfices associés à la surveillance de la corrosion dans les canalisations d'eau potable aux Etats-Unis seraient quatre fois supérieurs à ses coûts.

En France, la norme actuelle fixe à 50,ug/l la concentration à ne pas dépasser. Une directive européenne adoptée à la fin de 1996 impose un abaissement de ce niveau à 25µg/l dans cinq ans et à 10µg/l dans quinze ans, un délai supplémentaire de neuf ans ayant toutefois été obtenu depuis. Une étude commandée par les industriels de l'eau conclut que 56 % des robinets français délivrent une eau dont la teneur en plomb est supérieure à la norme de 10µg/l (Lewino, 1997). Le respect par la France de cette directive, indéniablement positive d'un point de vue sanitaire, nécessite l'investissement de sommes considérables.

Le plomb a été utilisé dans les réseaux privés de distribution d'eau jusqu'en 1948, si bien qu'environ le tiers des logements français possède des canalisations intérieures partiellement ou totalement plombées. Il semblerait que les réseaux publics ne contiennent que très rarement du plomb, mais qu'il ait été utilisé jusqu'à récemment (1995) pour relier les réseaux intérieurs aux réseaux publics (branchements publics). Le nombre de logements et de branchements au réseau contenant du plomb n'est pas clairement établi. Les estimations les plus courantes se trouvent dans le tableau 16.I. Dans ses publications, l'OMS cite les chiffres de Bouillot et Rancon (1994), sans toutefois mentionner la source.

Coût d'application de la norme de 25 ng/l dans 5 ans (+ 9 ans) en France

Deux traitements principaux permettent de rendre l'eau distribuée moins nocive lors de son contact avec des canalisations en plomb (Vilagines et Leroy, 1995), le chemisage n'étant pas envisageable pour les réseaux intérieurs et les branchements du fait du faible diamètre des canalisations. Le premier

Tableau 16.1: Estimation du nombre de logements français possédant des canalisations de distribution d'eau contenant du plomb.

	Nombre de logements (kilométrage de canalisations)		
	d'après 1		d'après 2
	Paris	France	France
Réseau intérieur	910 000	9 940 000	2 000 000 (52 000 km)
Branchement au réseau public	70 000	3 900 000	4 500 000 (40 000 km)

1 : Vilagines et Leroy, 1995 ; 2 : Bouillot et Rançon, 1994

est le traitement aux orthophosphates plus ou moins acides, dont le coût est estimé à environ 10,15 milliards de francs. Il nécessite toutefois l'introduction de phosphates dans l'eau, si bien que les stations d'épuration doivent être équipées pour éviter que ces phosphates ne se retrouvent dans les eaux de surface (Vilagines et Leroy, 1995). Le coût de ces retraitements ne semble pas avoir fait l'objet d'évaluations, et doit être ajouté à celui du traitement initial de l'eau. L'autre traitement consiste à corriger son pH afin qu'il se situe au-dessus de 6,5. Ce coût est évalué à 24,15 milliards de francs.

D'après Lewino (1997), le taux moyen en plomb de 25µg/l correspond à la norme française de 50µg/l actuelle, qui ne s'applique qu'aux valeurs de pointe, car la teneur en plomb dans les tuyaux est très sensible à la température, au temps de contact eau plomb, à la longueur et au diamètre des tuyaux. Le coût serait donc beaucoup plus faible, ne concernant qu'un faible nombre d'unités de distribution, et se trouverait dans une fourchette allant de 0,93 à 2,21 milliards de francs.

Coût d'application de la norme 10 µg/l dans 15 ans (+ 9 ans)

Au niveau français, la seule possibilité pour respecter la norme européenne de 10µg/l consiste à remplacer l'ensemble des canalisations en plomb, ce qui implique des coûts élevés (tableau 16.II).

Selon les sources d'information, le coût du remplacement des canalisations contenant du plomb se chiffrerait entre 54 et 119 milliards de francs. La somme de 60,8 milliards de francs correspond au seul remplacement des canalisations, et ne comprend pas l'ensemble des coûts induits (maçonneries, peintures, tapisseries). Le remplacement d'environ 4 millions de branchements publics au plomb d'un coût unitaire moyen estimé de 6 000 francs, implique à lui seul un investissement de 24 milliards de francs de la part des communes et des distributeurs d'eau. La répercussion sur le coût du mètre cube d'eau est évaluée entre 1 et 2 F. à rapporter d'un prix moyen au mètre cube de 15 F en 1996 (Verbaere, 1997).

Tableau 16.11: Estimation des sommes nécessaires pour le remplacement des canalisations en plomb (respect de la norme 10 mg/l en 2023).

	Coût (milliards de francs)		
	d'après 1, 2	d'après 3	d'après 4
Réseau intérieur	—	24	26
Branchement au réseau public	—	36,8	28
Total	119	60,8	54

1 : Vilagines et Leroy, 1995 ; 2 : Organisation mondiale de la Santé, 1995 ; 3 : Bouillot et Raçon, 1994 ; 4 : Union européenne, 1995

Par ailleurs, n'oublions pas que les normes de 25µg/l et de 10 µg/l doivent être toutes deux respectées selon le calendrier prévu. Le coût total à envisager est donc en fait compris entre 55 milliards de francs (somme des évaluations minimales du respect de chacune des deux normes) et 143 milliards de francs (somme des évaluations maximales). L'Union européenne, pour sa part, évalue le coût total nécessaire pour respecter ces deux normes à 129 milliards de francs (Union Européenne, 1995). Parmi ces coûts, 20 % correspondent à la mise aux normes du réseau public et seront à la charge des collectivités locales et des distributeurs (Lyonnaise des Eaux, Vivendi ex Générale des Eaux), les 80 % restant correspondent au changement des réseaux intérieurs et seront à la charge des particuliers (évaluation approximative: 15 000 à 30 000 F par logement).

Afin d'obtenir une évaluation minimale fiable de l'ensemble des coûts, il conviendrait d'étudier les moyens les moins coûteux, utilisant les techniques les plus efficaces et les moins dommageables pour les logements. Il conviendrait également de prendre en compte le fait qu'une (faible) partie des réseaux devra de toute façon être remplacée d'ici 24 ans (échéance actuelle) et que le recyclage des 92 000 kilomètres de tuyauterie en plomb représente des sommes non négligeables (la tonne de plomb de récupération se négocie autour de 2 000 F).

Certaines aides financières de l'État (dispositions fiscales, aides à l'amélioration de l'habitat, prêts sans intérêts...) s'appliquent déjà ou peuvent être mises en place pour des travaux visant à éliminer les canalisations en plomb. Cependant, si elles allègent la charge financière reposant sur les particuliers, elles constituent également une perte de ressources pour l'État.

Compte tenu des sommes considérables en jeu, il est sans doute souhaitable qu'un groupe de travail (au sein du comité interministériel technique plomb, ou conçu comme une extension nationale du Comité de lutte contre le saturnisme à Paris...) se penche spécifiquement sur l'ensemble des effets économiques associés à l'élimination des canalisations en plomb, en centralisant tout d'abord les données existant sur le recensement de ces canalisations, en

étudiant les différentes possibilités concernant l'éradication du plomb et leurs conséquences à plus long terme. Le plus urgent est sans doute de concentrer les efforts sur les 8,6 % de la population qui résident dans les zones à risque hydrique élevé (soit 4,8 millions de personnes, DGS 1995), et parmi elle, celle qui possède des canalisations en plomb et dont les enfants sont âgés de moins de 6 ans (soit sans doute moins de 100 000 foyers).

Pollution liée à l'habitat dégradé

Aux Etats-Unis, on considère qu'il subsiste 3 millions de tonnes de plomb dans les 57 millions des logements datant d'avant 1980 (le plomb a définitivement été banni des peintures en 1978), dont 14 à 20 millions posséderaient un intérieur dégradé (Kraft et Scheherle, 1995). Parmi ces derniers, 3,8 millions seraient occupés par des enfants qui se trouveraient donc potentiellement exposés (Goodman et coll., 1993). Miceli et coll. (1995) pensent que ce chiffre est compris entre 1,5 et 5 millions.

La loi *Residential Lead-Based Paint Hazard Reduction Act* du 28 octobre 1992, dite aussi " Aile X ", demande aux agences gouvernementales de mettre en place un cadre législatif pour définir et lancer les initiatives appropriées en réponse au problème de l'intoxication par le plomb. Les sommes prévues étaient de 375 millions de dollars pour l'année 1992, et devaient servir à alimenter un fonds pour l'évaluation et la réduction des risques dans l'habitat privé à faible revenu (250 millions de dollars par le biais du *Housing and Urban Development*), à inciter l'EPA à informer le public des risques encourus par une exposition au plomb et à former un personnel qualifié pour éliminer le plomb dans l'habitat en garantissant la sécurité des populations. Le " Title X " a néanmoins été critiqué sur le faible montant des sommes prévues au regard de l'importance du problème et sur la terminologie employée, jugée par certains trop restrictive (la loi évoque les poussières, sols, terres et peintures au plomb détériorées et non l'ensemble des surfaces contenant du plomb) (Mauss, 1994). Par ailleurs, les acheteurs d'un bien immobilier construit avant 1978 disposent d'un délai de dix jours pour vérifier s'il y a du plomb dans l'habitation. Ainsi, certains acteurs du marché immobilier craignent d'être victimes d'un " remords de l'acheteur ", celui-ci pouvant profiter de cette clause pour rompre une promesse de vente.

Selon deux groupes de travail du Congrès (*House Committee et Senate Committee*) (Kraft et Scheberle, 1995), les coûts pour rendre les logements détériorés sans risque aux Etats-Unis sont évalués entre 10 et 200 milliards de dollars. Sides (1996) estime ces coûts à environ 38 milliards de dollars (soit 10 000 dollars x 3,8 millions d'habitations à risque occupées par des enfants). Ces coûts varient considérablement dans les études selon les techniques de suppression des risques utilisées, le degré de détérioration [de 3 500 dollars (Brugge, 1995) à 15 000 dollars par logement (Goodman et coll., 1993)] et le nombre d'habitations à traiter. Certains souhaitent favoriser la limitation des

sources du plomb dans l'habitat au coût le plus faible en adaptant les interventions en fonction du degré de dégradation (Goodman et coll., 1993), soit un coût de traitement par logement variant de 1 000 à 15 000 dollars. L'avantage est de pouvoir, avec la même somme d'argent, rendre sans danger un plus grand nombre d'appartements, et donc protéger plus d'enfants, ce qui s'apparente à un critère d'efficacité économique. Les détracteurs de cette approche soulignent que la source de contamination n'est pas éliminée définitivement, mais seulement masquée, ce qui nécessite un suivi que l'on ne peut *a priori* garantir que si les logements concernés ont un caractère social.

En France, la peinture au plomb a été utilisée professionnellement jusqu'en 1948, et l'on admet qu'environ 1,7 million de logements locatifs privés (soit environ 700 000 en Ile-de-France et 1 million dans le reste de la France) construits avant 1948 représentent la quasi totalité des habitations à risque (Thiriot 1998, communication personnelle). Des sources émanant du ministère de la Santé font état de 150 000 à 200 000 enfants en contact direct avec le plomb dans ces logements (dont 70 000 en Ile-de-France, selon Médecins du Monde, 1997). Parmi eux, un tiers environ (entre 50 000 et 60 000) aurait une plombémie supérieure à 100µg/l. Ageron (1995) avance le chiffre de 5 000 cas de saturnisme infantile pour l'agglomération lyonnaise (environ 1 million d'habitants).

Comme aux Etats-Unis, il est difficile d'évaluer le coût moyen des travaux nécessaires pour rendre sans danger pour les jeunes enfants un logement contenant des peintures au plomb. On peut distinguer trois types de travaux (Ageron, 1995): des travaux d'urgence visant à limiter l'accessibilité du plomb dans les logements particulièrement dégradés, des travaux palliatifs visant à recouvrir les peintures toxiques (qui nécessitent un suivi du fait du caractère non définitif du traitement), et des travaux lourds d'éradication définitive. Ageron (1995), dans le département du Rhône, évalue le coût des travaux d'urgence entre 8 000 et 20 000 francs pour des appartements de type 2 ou 3, et un coût au m² de surface traitée qui varie entre 80 et 200 francs pour des travaux palliatifs ou lourds. Le coût des mesures d'urgence effectuées par la Ville de Paris sur une centaine d'appartements en 1997 s'établit autour de 30 000 à 35 000 F par appartement. Les chiffres avancés par l'Agence nationale de l'amélioration de l'habitat (ANAH) pour des travaux palliatifs sont de l'ordre de 40 000 F. et 10 000 F de plus si l'on prend en compte l'hébergement des occupants du logement pendant les travaux. Mais un traitement plus lourd peut aisément doubler cette somme.

Ainsi, le coût de mesures palliatives concernant le plomb dans les peintures de l'ensemble des logements français se situerait dans une fourchette comprise entre 34 et 85 milliards de francs, avec une valeur extrême de 170 milliards de francs pour une élimination complète du plomb dans tous les logements.

Une solution consisterait à détecter, parmi les logements, ceux dont les peintures sont détériorées, afin de les traiter en priorité. Le coût d'une enquête environnementale complète (frais d'amortissement des appareils de mesure,

2 500 F par logement (Ageron, 1995). Ce coût pourrait sans doute être réduit si l'on commençait par effectuer des prélèvements dans les parties communes des immeubles, celles ci pouvant être un indicateur du degré de dégradation des appartements en région parisienne (Ginot et coll., 1995), même si cela ne semble pas être le cas dans le Rhône. Une fois ces logements présentant des risques immédiats repérés, il est envisageable de ne traiter que ceux là, et d'inciter à un suivi régulier l'ensemble des autres unités d'habitation à risque. Le coût estimé est de 4,25 milliards de francs pour la détection (2500 F x 1,7 million de logements) et entre 3 et 7,5 milliards pour la réhabilitation des 150 000 logements présentant des dangers pour les enfants de moins de 6 ans.

L'ANAH peut, dans certaines conditions, subventionner jusqu'à 70 % des dépenses dans la limite de 40 000 F (soit 28 000 F). Elle pourrait financer dix fois plus de projets qu'elle ne le fait actuellement, et plus encore dans un futur proche puisque le secrétaire d'État au Logement a annoncé un financement de 22,5 millions de francs et compte doter cette agence de 200 millions de francs supplémentaires. Mais il faudrait que les procédures d'insalubrité (articles L.17 et L.26 du Code de la santé publique) soient plus souvent prononcées par les préfets afin que les propriétaires se voient dans l'obligation de réaliser les travaux. Il est envisageable que le Code pénal puisse également venir renforcer les incitations à effectuer les travaux, à travers l'article 63 sur la “ non assistance à personne en danger ”.

Le programme triennal de réinsertion sociale et de lutte contre la misère prévoit la mobilisation de 50 milliards de francs sur trois ans, dont 22 pour des mesures nouvelles, dont la lutte contre le saturnisme. Les conditions exactes d'application de ces mesures ne sont pas encore connues à l'heure actuelle.

Imbriquer prêts publics et privés et favoriser une intervention active de l'État peut inciter les propriétaires à réaliser des travaux de réhabilitation. En effet, un des problèmes majeurs rencontrés vient de ce que les logements à risque se trouvent essentiellement dans le secteur locatif privé, et particulièrement dans les populations à faibles revenus. De ce fait, les propriétaires, s'il ne leur est pas imposé d'effectuer les travaux de protection, ne les font pas, dans la mesure où ils n'ont qu'un faible espoir de pouvoir répercuter une partie de ces coûts sur les loyers. De même n'ont-ils que peu de possibilités de revente permettant une plus-value suffisante pour absorber ce coût. Une possibilité serait d'inciter les propriétaires à réaliser ces travaux en leur accordant des prêts à des conditions avantageuses. Dans le cas où, une fois ces travaux réalisés et le propriétaire désirant vendre, le prix de vente ne serait pas assez élevé au regard du prix d'achat et des travaux réalisés, le propriétaire se verrait exempté du remboursement d'une partie du prêt (Most, 1996). Il semblerait que, tout comme aux Etats-Unis, le ministère de la Santé n'ait pas encore

315

validé un encapsulant, c'est-à-dire une substance garantissant un recouvrement durable et sans risque des surfaces détériorées.

Par ailleurs, les possibilités de relogement pendant les travaux, sous la forme de logements publics pouvant être occupés le temps nécessaire (quelques mois), sont à envisager (Farfel et Quinn, 1994) dans la mesure où la décontamination doit être effectuée dans des conditions garantissant la sécurité des occupants (et des professionnels l'effectuant).

Il est également intéressant de profiter de ces travaux de réhabilitation et d'élimination (ou de recouvrement) des sources pour, d'une part, informer les membres des communautés défavorisées de la nature de ces travaux et permettre ainsi une prévention au sein de ces communautés et, d'autre part, former une partie des jeunes sans emploi à ce type de travaux.

Coûts et bénéfices associés aux stratégies de dépistage

En 1991, les *Centers for diseases control* (CDC) recommandaient un dépistage systématique du plomb chez tous les enfants américains de moins de 6 ans, sauf quand un pourcentage très faible d'enfants intoxiqués avait été observé lors de campagnes précédentes dans une communauté donnée. Seuls quelques Etats (Californie, Connecticut, Illinois, Indiana, Massachusetts, New York et Rhode Island) ont adopté cette recommandation (Tiller, 1994), mais l'opportunité du caractère systématique (et surtout le coût qu'il occasionne) fait l'objet de critiques, car sa pertinence dépend beaucoup des spécificités de chaque zone, c'est-à-dire des risques associés à l'habitat, aux caractéristiques de l'eau et à la proximité d'industries *a priori* polluantes.

Plusieurs études ont cherché à déterminer le coût d'une campagne de dépistage et la stratégie optimale pour réduire ce coût. Il n'existe toutefois aucune étude française sur les stratégies de dépistage, ni sur les bénéfices attendus d'une diminution des concentrations de plomb.

Coûts associés à la mise en place d'une campagne de dépistage

Pantell et coll. (1993) établissent le coût du dépistage systématique pour l'ensemble des enfants américains de moins de 6 ans à 1,08 milliard de dollars par an (y compris les chélations nécessaires pour 8,75 % des enfants avec une plombémie supérieure à 250µg/l), soit 50 dollars par enfant. Certains auteurs ramènent le coût total du dépistage à un coût par cas détecté. France et coll. (1996) calculent que le coût marginal du dépistage d'un enfant ayant un taux supérieur à 200µg/l est de 4 925 dollars. Schloming et Singer (1996) estiment que le coût par cas dépisté est de 20 000 dollars, puisque parmi 5 000 enfants d'un quartier pauvre testés, seuls 6 cas ayant une plombémie supérieure à 200µg/l ont été dépistés, pour un coût de 115 000 dollars.

316

Plusieurs études ont porté sur des critères de coût-efficacité. Berwick et Komaroff (1982) concluent qu'un dépistage par le dosage de la protoporphyrine libre érythrocytaire est moins coûteux qu'un dosage du plomb sanguin, quel que soit le taux de prévalence. Toutefois, le seuil de sensibilité de cette technique correspond

à un taux de plomb sanguin de 200µg/l, bien au-delà du seuil considéré comme sans risque actuellement. Par ailleurs, une carence en fer augmente le taux de protoporphyrine érythrocytaire.

Pour Glotzer et coll. (1994), la méthode la moins coûteuse (au taux de prévalence de 17 %) consiste à effectuer un dépistage par une prise de sang chez tous les enfants. Le coût est alors de 25 dollars par enfant, soit 350 millions de dollars par an. Campbell et coll. (1996) ne sont pas de cet avis puisqu'ils considèrent que, dans le cadre d'une campagne de dépistage systématique, un prélèvement de sang capillaire au bout du doigt est moins coûteux qu'une prise de sang veineux (8,16 dollars, contre 10 dollars par enfant), tant que la prévalence est inférieure à 38 %. Un appareil pratique et maniable, mesurant le taux de plomb dans le sang capillaire prélevé au bout du doigt, pour un coût évalué à 7,6 dollars, a été récemment mis sur le marché aux Etats Unis. Cet appareil posséderait d'excellentes performances rendant inutile la confirmation par prise de sang veineux (voir communication de Matte).

Le CDC a élaboré un questionnaire pour permettre de déterminer les enfants à risque et d'élaborer des stratégies en fonction du niveau de risque détecté. Toutefois, les résultats de ce questionnaire ne sont pas probants. Dalton et coll. (1996), à partir d'une étude effectuée sur 463 enfants urbains du Massachusetts, concluent que les questions posées ne permettent pas d'identifier les enfants ayant une plombémie supérieure à 100µg/l. France et coll. (1996), sur un échantillon de 2 978 enfants, concluent également que le questionnaire du CDC et un autre, plus complet, " font à peine mieux que le hasard " pour déterminer les enfants à risque. Campbell et coll. (1996), toutefois, considèrent que l'utilisation d'une enquête pour évaluer le risque, suivie d'une prise de sang au doigt pour les seuls enfants présentant des risques est la stratégie la moins coûteuse (4,13 dollars lorsque la prévalence est de 2 %). Mais il convient d'être prudent quand à la spécificité et à la sensibilité des méthodes.

Bénéfices associés à la mise en place d'une campagne de dépistage

Le dépistage d'une plombémie élevée (supérieure à 250µg/l) chez un enfant entraîne généralement un traitement (chélation) afin d'abaisser le niveau de plomb. Les bénéfices sanitaires liés à l'abaissement lui-même ne sont pas parfaitement connus, mais l'on peut, par contre, tenter d'évaluer les bénéfices attendus de la suppression de chaque cas de plombémie supérieure à 250µg/l: ce sont ceux relatifs au traitement sanitaire et à la nécessité d'une éducation spécialisée, ainsi que ceux relatifs aux meilleures perspectives d'études (et donc de revenus), qui portent sur l'ensemble de la durée de vie de l'individu.

317

Concernant les bénéfices à attendre d'une réduction de la plombémie, le CDC considère que chaque enfant dépassant le taux de 250µg/l coûte à la société 1 300 dollars en dépenses médicales et 3 330 dollars en éducation spécialisée (orthophoniste, psychologue scolaire, éducateur), auxquels on peut ajouter 1 300 dollars de pertes de revenus actualisées sur l'ensemble sa vie active pour chaque

augmentation du niveau de plombémie de 10µg/l (Schwartz, 1994). Salkever (1995) a déterminé de nouvelles relations entre la plombémie et les revenus futurs escomptés (passant par la scolarité et estimant les probabilités d'obtenir un meilleur diplôme et de participer au marché du travail pour les femmes) et considère qu'il faut augmenter cette somme de 50 %, soit 2 000 dollars.

Aux Etats Unis, Glotzer et coll. (1995) calculent qu'en 1988, 1,4 % des enfants de moins de 6 ans (soit plus de 200 000) ont un niveau de plomb supérieur à 250µg/l. Si les effets d'une chélation diminuent le risque d'incapacité à lire de plus de 20 %, 45 000 cas de difficultés de lecture seront évités, et les bénéfices attendus au niveau de la société dépassent 900 millions de dollars par an en termes de système d'éducation adapté et de coûts médicaux évités.

Berwick et Komaroff (1982), sur la base de l'enquête NHANES-II et des données de coût assez anciennes, considèrent que le dépistage systématique est profitable si la prévalence dans la population est supérieure à 7 %, donc essentiellement dans les zones urbaines.

Briss et coll. (1997) estiment que, si plus de 14 % d'une population possèdent un taux de plombémie supérieur à 100µg/l, le coût d'un dépistage universel est inférieur aux bénéfices qui en sont attendus. Si le taux de prévalence est inférieur à 14 %, ils recommandent un dépistage ciblé. Des travaux plus récents conduisent à réviser le taux de prévalence à la baisse, 6 à 7 % (Matte 1998, communication personnelle).

Karp (1993), citant une étude du Département de la santé américain concernant les bénéfices liés au dépistage, pense que les gains individuels (meilleures opportunités de carrière) et les gains de la société (diminution des frais médicaux et des frais d'éducation) représentent à eux seuls 28 milliards de dollars, alors même que ne sont pas pris en compte les dépenses pénales réduites, les emplois créés, les revenus fiscaux supplémentaires, le fait que les maisons soient plus économes en énergie une fois réhabilitées.

Bénéfices associés à deux scénarios de diminution de la plombémie

Les bénéfices sanitaires (y compris les pertes de revenus) relatifs à deux scénarios de réduction de la plombémie peuvent être envisagés. Le premier concerne une réduction du niveau moyen de plombémie de l'ensemble de la population et permet d'évaluer les bénéfices actuels liés à la réduction de la

318

teneur en plomb dans l'atmosphère, ou ceux à attendre d'une politique de réduction des teneurs en plomb dans l'eau de boisson. Le second considère que seules les plombémies supérieures à la valeur de 250µg/l vont être réduites, et ramenées à ce niveau. Il correspond aux bénéfices à attendre d'une campagne de dépistage permettant de réduire le nombre d'enfants soumis à une intoxication au plomb liée à l'habitat. Dans les deux cas, les bénéfices seront calculés sur la base d'études

américaines, dans la mesure où il ne semble pas exister d'études françaises équivalentes.

Diminution de 10 µg/l de la plombémie moyenne de l'ensemble de la population

L'étude de Schwartz (1994) est construite sur ce scénario et a été menée sur des données de plombémie observées dans l'enquête NHANES-II (1984), sur des données épidémiologiques issues de la Framingham Study (Dawber, 1980) et sur diverses sources pour les coûts (dont certaines datant de 1979). L'ensemble des données utilisées date d'une vingtaine d'années. Dans un travail plus récent, Salkever (1995) estime qu'il faut augmenter de 50 % les revenus escomptés sur l'ensemble de la vie active suite à une diminution moyenne de la plombémie de 10 µg/l. Les résultats de Schwartz (1994) sous leur forme initiale sont présentés dans le tableau 16.III. L'application des résultats de Salkever (1995) conduit à ajouter 2 500 millions de dollars aux pertes de revenus associées à une baisse de QI, soit un bénéfice total à attendre de 20 milliards de dollars environ. Les effets du plomb sur l'hypertension ne font pas l'unanimité au sein des scientifiques (Staessen et coll., 1996). Ils représentent pourtant la totalité des bénéfices chez les adultes, directement (traitement de l'hypertension) ou indirectement (hospitalisations et décès associés). Par ailleurs, ne sont pas pris en compte dans cette étude les effets sur l'audition, la perception, et ceux liés à l'agressivité. Selon Needleman et coll. (1996), cette dernière est un facteur favorisant la criminalité donc, à terme, l'augmentation des dépenses pénales. Ce point est toutefois également soumis à controverse (voir les réactions à l'article de Needleman et coll., 1996, dans *JAMA Letters* du 12 juin 1996).

Application à la population française

En l'absence d'étude française, l'étude de Schwartz (1994), d'un point de vue épidémiologique, est appliquée à la France à partir des taux de prévalence disponibles (RNSP-DGS, 1997) et de données sur les coûts qui semblent plus réalistes s'agissant des revenus (Salkever, 1995) et de la valorisation de la vie humaine (tableau 16.IV). Une approche des coûts de chélation et de détermination de la plombémie est donnée dans les tableaux 16.V et 16.VI.

Le bénéfice sanitaire (hors décès), y compris les pertes de production, associé à une réduction de la plombémie de l'ensemble de la population française de 10 µg/l s'établit à 8,3 milliards de francs par an environ. Il ne représente

319

Tableau 16.III: Bénéfices annuels associés à une diminution de 10 µg/l de la plombémie moyenne dans la population américaine (d'après Schwartz, 1994).

Poste	Nombre de sujets	Coût unitaire (\$ 1989)	Coût total (millions \$)
Enfants			
Traitement par chélation (plombémie > 250 µg/l)	145 000	1 300 ¹	189
Troubles de l'apprentissage (20 % des enfants > 250 µg/l)	145 000	3 320 ²	481
Pertes de revenus induites par une baisse de QI de 0,245 point (pour les enfants de chaque tranche d'âge)	3 900 000	1 300	5 070
Décès d'enfants prématurés	380	3 millions	1 140
Soins intensifs pour enfants prématurés (symptômes respiratoires...)	1 710	39 000	67
<i>Total</i>			<i>6 947</i>
Adultes			
Coûts d'hospitalisation pour cause cardio- vasculaire (y compris pertes de revenus)	3 200	44 000	141
	1 300	30 000	39
Coûts de traitement pour hypertension (y compris pertes de revenus)	635 000	628	400
Décès liés à l'hypertension	3 300	3 millions	9 900
<i>Total</i>			<i>10 480</i>
TOTAL SUR LA POPULATION AMERICAINE			17 427

¹ : Le coût est calculé par enfant dont la plombémie est supérieure à 250 µg/l (Schwartz, 1994). Le coût d'une cure de chélation en milieu hospitalier aux Etats-Unis est évalué entre 3 880 \$ (Vergara et coll., 1996) et 5 000 \$ (Pantell et coll., 1993)

² : Ce coût est calculé par enfant dont la plombémie est supérieure à 250 µg/l (Schwartz, 1994). Le surcoût est lié à l'éducation spécialisée (par rapport à l'éducation traditionnelle) est évalué à 10 000 \$ pendant trois ans, selon Simon et coll. (1995)

toutefois qu'une situation d'équilibre de long terme puisque, quelle que soit la stratégie adoptée pour parvenir à cette réduction, les bénéfices ne seront intégralement ressentis que lorsqu'aucun effet attribuable à une exposition passée ne subsistera dans la population.

Un certain nombre de relations et d'hypothèses effectuées dans l'étude de Schwartz sont, comme souligné précédemment, à considérer avec précaution. Le coût sanitaire associé aux adultes est entièrement dû à la relation entre plombémie et hypertension, laquelle est sujette à controverses, du moins en Europe. De même, la relation entre prématurité et plombémie, qui conduit à une plus grande mortalité infantile et à des soins néonataux, demande à être confirmée. Enfin, Schwartz applique la relation entre le niveau de plombémie et le QI à l'ensemble de la cohorte des enfants de 6 ans, y compris ceux dont la plombémie est inférieure à 100µg/l. Si l'on suppose que l'effet serait négligeable

Poste	Nombre de sujets	Coût unitaire (\$)	Coût total (millions FF*)
Enfants			
Traitement par chélation (Plombémie > 250 µg/l)	700 ¹	1 300 ²	4,95
Troubles de l'apprentissage (20 % des enfants > 250 µg/l)	700 ¹	3 320 ²	12,65
Pertes de revenus pour une baisse de QI de 0,245 point (pour les enfants de chaque tranche d'âge)	750 000 ³	2 000 ⁴	8 250
Décès d'enfants prématurés	84 ⁵	1 million ⁶	462
Soins intensifs pour enfants prématurés (symptômes respiratoires...)	378 ⁵	39 000 ²	80,9
Total			8 810
Adultes			
Coûts médicaux pour cause cardiovasculaire (y compris pertes de revenus)	708 ⁵ 288 ⁵	44 000 30 000 ²	219
Coûts médicaux pour hypertension (y compris pertes de revenus)	140 000 ⁵	628 ²	481
Décès	733 ⁵	1 million ⁶	4 032
Total			4 732
TOTAL SUR LA POPULATION FRANÇAISE			13 542

* : calculs basés sur 1 dollar US à 5,50 FF ; ¹ : calcul effectué à partir des données SNSSI (sources RNSP-DGS, 1997) et correspondant au nombre d'enfants dont la plombémie est comprise entre 250 et 259 µg/l ; ² : coûts unitaires, voir Schwartz (1994) ; ³ : données du recensement de l'INSEE de 1990 ; ⁴ : Salkever (1995) ; ⁵ : données calculées au prorata du rapport des populations américaine et française, en l'absence de données françaises adaptées ; ⁶ : données issues de Desaignes et Rabl (1995).

Tableau 1 6.V: Approche du coût de chélation associé au plomb en France.

Poste	Coût moyen (francs)
Traitement	57 000 ¹
Cure ^{2,3}	Hospitalisation en pédiatrie : 4 510 × 5 jours = 22 550 A domicile : 500 × 5 jours = 2 500

¹ : à l'hôpital Trousseau, d'après Ageron, 1995.

² : nombre de cures nécessaire pour un traitement (valeurs indicatives).

- plombémie < 450 µg/l : 2 cures ;
- plombémie comprise entre 450 et 700 µg/l : 3 cures ;
- plombémie > 700 µg/l : 5 cures (d'après Dolfuss, 1998) ;

³ : la répartition hospitalisation/domicile était de 60/40 à l'hôpital Trousseau en 1996/1997 (Dolfus 1998, communication personnelle).

Analyse	Coût moyen (francs HT)	
	DRASS Lyon	LHVP
Eau	180	148
Poussières	230	48
Ecailles de peinture	340	164
Plombémie	≈ 100 (remboursement SS : 100 %)	
Enquête environnementale complète d'un logement	2 500 ³	

¹ : Direction régionale des affaires sanitaires et sociales ; ² : Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris ; ³ : d'après Ageron, 1995.

pour ces enfants, les pertes de revenus doivent seulement être calculées pour les 2 % d'enfants dont la plombémie est supérieure à ce seuil.

Si l'on prend en compte ces trois remarques, les bénéfices attendus en termes sanitaires ne sont que de 180 millions de francs environ.

Suppression des plombémies supérieures à 250 $\mu\text{g/l}$ dans la population française

Un tel scénario s'intéresse aux bénéfices sanitaires à attendre d'une réduction de la plombémie chez la population la plus touchée. Les bénéfices sanitaires d'un scénario dans lequel les plombémies des enfants de moins de 6 ans supérieures à 250 $\mu\text{g/l}$ sont ramenées à 250 $\mu\text{g/l}$ ont été calculés (tableau 16.VII). Les données sur la distribution des plombémies supérieures à 250 $\mu\text{g/l}$ sont extrapolées de l'échantillon Système national de surveillance du saturnisme infantile (SNSSI), en considérant que le nombre d'enfants à risque en France (c'est-à-dire ceux correspondant aux critères de dépistage) est de 200 000. En France, il y aurait ainsi 11 600 enfants présentant une plombémie supérieure à 250 $\mu\text{g/l}$, dont 2 800 supérieure à 450 $\mu\text{g/l}$. La perte de revenus est calculée en terme de points de QI perdus (RNSP-DGS, 1997; Schwartz, 1994). Les bénéfices attendus sont de l'ordre de 630 millions de francs, soit plus de 3,5 fois supérieurs à ceux attendus d'une réduction de la plombémie moyenne (180 millions).

Stratégie de lutte contre le saturnisme par évaluation du risque chez la femme enceinte

On peut envisager une stratégie de lutte contre le saturnisme infantile par le dépistage, chez la femme enceinte, des risques liés à l'habitat dégradé, c'est à-dire avant même la première exposition de l'enfant. Ainsi, lors d'une visite

322

Tableau 16.VII: Bénéfices associés à la suppression des plombémies supérieures à 250 $\mu\text{g/l}$ dans la population française.

Poste	Nombre de sujets	Coût unitaire (\$)	Coût total (millions FF*)
Traitement par chélation (plombémie > 250 µg/l)	11 600 ¹	1 300 ²	83
Coûts d'éducation (20 % des enfants > 250 µg/l)	11 600 ¹	3 320 ²	212
Pertes de revenus induites par une baisse de QI (pour les enfants > 250 µg/l de chaque tranche d'âge)	7 422 pts de QI ^{1,3}	8 200 ⁴	335
Total			630

* : calculs basés sur 1 dollar US à 5,50 FF ; ¹ : calcul fondé sur les données SNSSI (RNSP-DGS, 1997), extrapolés au niveau national ; ² : d'après Schwartz (1994) ; voir également notes ¹ et ² du tableau 16.III ; ³ : calcul réalisé sur la base des résultats de Schwartz (1994) ; ⁴ : d'après Salkever (1995).

prénatale (dans la mesure du possible, la première), le médecin pourra déterminer l'importance du risque à partir de quelques questions portant sur le type d'habitat, son ancienneté et l'existence d'une éventuelle plombémie élevée chez autres enfants de la femme enceinte. Si l'on admet que les logements locatifs privés antérieurs à 1948 représentent 7 % des habitations principales (soit 1,7 million sur 23 millions), et que la répartition des lieux de résidence des femmes enceintes ne diffère pas significativement de celle de ces logements, les 740 000 enfants naissant chaque année en France occuperaient environ 52 000 logements potentiellement à risque. Une autre approche corrobore cet ordre de grandeur: partant de l'hypothèse que 2 % de ces enfants auraient eu un taux de plombémie supérieur à 100µg/l si rien n'avait été fait (enquête INSERM-RNSP, 1997), soit 14 800 enfants, et qu'environ trois fois plus répondaient à un critère de risque lié à l'habitat (donnée issue de RNSPDGS, 1997), nous obtenons environ 45 000 logements potentiellement à risque.

Une enquête environnementale menée sur le futur lieu de résidence de l'enfant, pour un coût évalué à 2 500 francs, permettra de déterminer le degré d'urgence de l'intervention. L'idéal serait bien sûr d'éradiquer le plomb de tous les logements, mais si l'on s'intéresse seulement aux logements les plus dégradés, environ 15 000 à 20 000 nécessitent une intervention. Le coût de dépistage est nul, et celui de la détection des logements dégradés par enquête environnementale s'élève à environ 125 millions sur la base de 50 000 logements.

Concernant le coût des travaux qui doivent être effectués avant que l'enfant n'ait atteint l'âge de six mois (soit dans un délai d'environ un an après le dépistage par questionnaire auprès de sa mère), il s'élève à 50 000 x 50 000 F soit 2,5 milliards de francs environ pour des travaux palliatifs dans l'ensembles

323

des logements, et 5 milliards de francs pour une éradication complète. Si l'on choisit de ne traiter que les 20 000 logements plus dégradés, le coût est évalué respectivement à 1 et 2 milliards. Un suivi des logements, selon un calendrier qui est fonction de l'état de dégradation observé, est alors impératif.

Ce scénario de dépistage présente l'avantage sanitaire primordial de ne jamais exposer l'enfant au risque lié à l'habitat (les coûts associés aux chélations, aux troubles d'apprentissage et aux pertes de revenus futurs sont ainsi totalement évités), et offre un calendrier intuitif puisque fonction des naissances. De plus, les coûts liés aux travaux diminueront dans le temps avec le traitement des logements à risque. Ce scénario requiert par contre un suivi très attentif, d'une part parce que les familles peuvent déménager entre le moment de la visite prénatale et celui où l'enfant atteint l'âge de 6 ans, et d'autre part parce que les logements n'ayant pas fait l'objet de travaux parce qu'alors peu dégradés - ou n'ayant subi que des travaux palliatifs, vont évoluer dans le temps, et qu'ils devront bénéficier d'une nouvelle enquête environnementale si un enfant devait y habiter dans le futur.

En conclusion, l'approche économique peut éclairer les modalités d'intervention de l'État dans le domaine de la santé environnementale, en évaluant l'impact des normes de réglementation ou de la mise en place de mécanismes à vocation incitative individuelle. Elle permet d'introduire le concept de risque *économiquement* acceptable et de mettre en évidence d'éventuelles incohérences associées à des fixations non justifiées des niveaux de risque. Ces dernières peuvent conduire à des allocations de ressources non optimales pour la collectivité, dont l'utilisation pour un autre projet pourrait dégager un gain social net. Il est d'autant plus nécessaire de déceler ces allocations non optimales que les ressources étatiques sont limitées et que les sommes en jeu sont considérables. A l'heure actuelle, les études économiques françaises sur les relations entre le plomb et la santé sont trop peu nombreuses pour autoriser autre chose que des pistes de travail.

BERWICK DM, KOMAROFF AL. Cost effectiveness of lead screening. *N EngJ Med* 1982, 306 1392-1398

BOUILLOT D, RANCON J. Actions sur les réseaux de distribution procédés techniquescoûts. *Techniques sciences méthodes, génie urbain génie rural* 1994, 3: 158-163

BRISS PA, MATTE TD, SCHWARTZ J. ROSENBLUM LS, BINDER S. Costs and benefits of a universal screening program for elevated blood lead levels in 1-year-old-children.

NCEH, CDC, 1997: 1-19

BIBLIOGRAPHIE

AGERON C. Le plomb dans l'habitat ancien: comparaison des techniques de neutralisation. Etudes de leur mise en œuvre. Mémoire de fin d'études Formation Ingénieur du Génie sanitaire, ENSP, 1995

BERWICK DM, KOMAROFF AL. Cost effectiveness of lead screening. *N Eng J Med* 1982, 306: 1392-1398

BOUILLOT D, RANCON J. Actions sur les réseaux de distribution: procédés techniques coûts. *Techniques sciences méthodes, génie urbain génie rural* 1994, 3: 158-163

BRISS PA, MATTE TD, SCHWARTZ J. ROSENBLUM LS, BINDER S. Costs and benefits of a universal screening program for elevated blood lead levels in 1-year-old-children. *NCEH, CDC*, 1997: 1-19

BROAD A. Costs rise as pressure mounts on secondary lead producers. *Met Bull Mon* 1995,218:41 45

BRUGGE D. Market share legislation: Holding the lead pigment companies accountable for their role in lead poisoning. *New Solut* 1995, 5: 74 80

CAMPBELL JR, PARIS M, SCHAFFER SJ. A comparison of screening strategies for elevated blood lead levels. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, 150: 1205-1208

CASPAR-NERA S. Valuation of deaths from air pollution. Report for the Department of Environment, Transport and the Regions and the Department of Trade and Industry, National Economic Research Associates, 1998, London

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Preventing lead poisoning in young children. US Department of Health and Human Services. Octobre 1991

DALTON MA, SARGENT JD, STUKEL TA. Utility of a risk assessment questionnaire in identifying children with lead exposure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, 150: 197202

DAWBERT TR. The Framingham Study, Cambridge, MA: Harvard University Press,1980

DESAIGUES B. RABL A. Reference values for human life, dans Schwab N. et N. Soguel (Eds), *Contingent valuation, transport safety and value of life*, 1995, Kluwer 324

DGS. Enquête détaillée sur les eaux d'alimentation naturellement peu minéralisées. Rapport 1996

DGS. Carte des populations concernées par une distribution d'eau faiblement minéralisée, 02/1995. *Quotidien du Médecin* 1997, 6166: 35

DUBOURG WR. A Note on estimating the mortality costs of lead emissions in England and Wales: filling the data gaps. *Resour Policy* 1995, 21: 107-112

DUBOURG WR. Estimating the mortality cost of lead emissions in England and Wales. *Energy policy* 1996, 24: 621-625

EMBER LR. House Subcommittee Blasts EPA's environmental equity report. *Chemical and Engineering News* 1992, 70: 13-15

FARFEL MR, QUINN R. A lead-safe family shelter in an urban minority community. *Am J Public Health* 1994, 84: 1338-1339

FARFEL MR. Reducing lead exposure in children. *Annu Rev Public Health* 1985, 6: 333-360

FRANCE EK, GITTERMAN BA, MELINKOVICH P. WRIGHT RA. The accuracy of a lead questionnaire in predicting elevated pediatric blood lead levels. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996, 150: 958-963

GINOT L, PEYR C, FONTAINE A, CHEYMOL J. BUISSON B. BELLIA G. DA CRUZ F. BUISSON J. Screening for lead poisoning in children by measuring lead levels in housing: a study of the Paris region. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995, 43: 477-484

GLOTZER DE, BAUCHNER H. FREEDBERG KA, PALFREY S. Screening for childhood lead poisoning: a cost-minimization analysis. *Am J Public Health* 1994, 84: 110-112

GLOTZER DE, FREEDBERG KA, BAUCHNER H. Management of childhood lead poisoning: clinical impact and cost-effectiveness. *Medical Decision Making* 1995, 15: 13-24

GOODMAN AK, SHULTZ H. KLITZMAN S. KIMMELBLATT M, SPADARO W. Preventing lead poisoning in New York City: priorities for lead abatement in housing. *Bull N Y Acad Med* 1993, 70: 236-250

INSERM RNSP. Surveillance de la population française vis-à-vis du risque saturnin. Rapport 1997 324

JACKSON PJ. Respect de la CMA proposée pour le plomb: stratégies et coûts. *TMS* 1996, 7-8: 536-540

KARP HN. Preventing lead poisoning in kids: a win-win opportunity. *Pediatrics* 1993, 91: 1216-1217

KRAFT ME, SCHEBERLE D. Environmental justice and the allocation of risk: the case of lead and public health. *Policy Stud J* 1995, 23: 113-122

LEVIN R. Reducing lead in drinking water: a benefit analysis. 1986 US-EPA, Washington D.C.

LEWINO P. Eau potable: alerte au plomb. 1997, Le Point du 1/11/97, 72-76

LIVELY DE. The diminishing relevance of rights: racial disparities in the distribution of lead exposure risks. *Boston Coll Environ Aff Law Rev* 1994, 21: 309-334

MAUSS EA. Childhood lead poisoning prevention: the tortuous trail from human health impact assessment to effective environmental policy. *Environ Impact Assess Rev* 1994, 14: 403-423

MEDECINS DU MONDE. Rapport de la Mission Saturnisme Infantile à Paris, juillet 1997

MICELI TM, PANCAK KA, SIRMANS CF. Protecting children from lead-based paint poisoning: should landlords bear the burden? *Boston Coll Environ Aff Law Rev* 1995, 23: 1-41

MOST H. Financing lead control: weighing safety and cost. *Forum Appl Res Public Policy* 1996, 11 65-67

NEEDLEMAN HL, RIESS JA, TOBIN MJ, BIESECKER GE. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996, 275: 363-369

OMS. Lead and Health, Toxicology. World Health Organization, 1995

PAFF SW, BOS ILOVI CH BE . Use of lead reclamation in secondary lead smelters for the remediation of lead contaminated sites. *J Hazard Mater* 1995, 40: 139-164

PANTELL RH, TAKAYAMA JL, NEWMAN TB. Costs and benefits of lead screening. *JAMA* 1993, 270: 2054-2055

325

RNSP-DGS. Surveillance du saturnisme infantile en France. Bilan des activités de dépistage. Rapport 1997

SALKEVER DS. Updated estimates of earnings benefits from reduced exposure of children to environmental lead. *Environ Res* 1995, 70: 1-6

SANDERS B. Interview with Dr. Bill Sanders, project LEAP Director, US-EPA Region 5, 28/07/94

SARGENT JD. The role of nutrition in the prevention of lead poisoning in children. *326Pediatr Ann* 1994, 23: 636-642

SCHLOMING L, SINGER R. Lead poisoning: is there a thief somewhere ? *The Small Property Owner Newsletter*, 1996

SCHWARTZ J. Societal benefits of reducing lead exposure. *Environ Res* 1994, 66: 105-124

SIDES SR. Preventing Lead Poisoning: View from Private Sector. *Forum Appl Res Public Policy* 1996, 11: 59-64

SIMON PR, DUNDULIS WP JR, BOULAY L, VANDERSLICE RR. Lead poisoning among RI preschoolers: the cost. *Rhode Island Medicine* 1995, 78: 121-122

STAESSEN JA, ROELS H, FAGARD R. Lead exposure and conventional and ambulatory blood pressure: a prospective population study. PheeCad Investigators. *JAMA* 1996, 275: 1563-1570

TILLER J. Easing lead paint laws: a step in the wrong direction. *Harv Environ Law Rev* 1994, 18: 265-276

UNION EUROPEENNE. Air quality daughter directives, Position paper on lead, Commission of the European Communities, DGXI, 1997, UE-AQ-523EN

UNION EUROPEENNE. The financial and economic implications of a change of the MAC for lead, CRECEP, DVGW (TZW), KIWA, WRc, Final report to the European Commission Directorate General for Environment, WRc Report EC3818, 1995

VERBAERE I. Les Français ont du plomb dans le sang. *Pèlerin Magazine* 1997, 5998: 28-32

326

VERGARA AE, PERTOWSKI CA, ROSENBLUM LS. Lead poisoning: costs of care in the United States, 1988-1992. *JAMA* 1996, 276: 1221

VILAG IN ES R, LEROY P. Lead in drinking water. determination of its concentration and effects of new recommendations of the World Health

Organization (WHO) on public and private networks management. *Bull Acad Natl Med* 1995, 179: 1393-1408

VINCELET C. Programme de surveillance du saturnisme infantile en Ile-de-France (SSIILF) mai 1992-octobre 1995: Bilan de 3 ans et demi d'expérience. *Comité de pilotage du SSIIF* 1997: 1-9

WEITZMAN M, ASCHENGRAU A, BELLINGER D, JONES R. HAMLIN JS, BEISER A. Lead-contaminated soil abatement and urban children's blood lead levels. *JAMA* 1993, 269: 1647-1654

Synthèse

Le plomb est un métal exploité depuis des millénaires, mais son usage s'est accentué avec la révolution industrielle. L'exposition de populations travaillant dans les industries utilisant le plomb a révélé les effets délétères de ce métal sur différentes fonctions biologiques. L'introduction du plomb dans certaines peintures en tant que pigment, puis dans l'essence après la découverte de ses propriétés antidétonantes, a eu pour conséquence une diffusion encore plus large dans l'environnement. Cette pollution, touchant l'ensemble de la planète, conduit à s'interroger maintenant sur les conséquences en termes de santé publique d'une exposition permanente au cours de la vie à des doses faibles ou moyennes. Les enfants sont une population particulièrement vulnérable puisque les effets du plomb sont importants sur le cerveau en développement, mais ces effets toxiques pourraient également se manifester à d'autres périodes de la vie.

L'analyse des études épidémiologiques effectuées dans les populations professionnellement exposées au plomb ou en population générale et des travaux expérimentaux *in vivo* et *in vitro*, permet de répertorier les différents effets du plomb sur l'organisme. Chez les enfants, les études longitudinales et transversales mettent en évidence que des niveaux croissants d'exposition au plomb sont corrélés à une réduction des scores de développement intellectuel et psychique exprimés notamment par le QI.

Des stratégies de dépistage chez les enfants ont été développées à large échelle aux Etats-Unis sous l'impulsion des *Centers for disease control* sur la base de plusieurs facteurs de risque, principalement l'habitat dégradé, source potentielle de poussières chargées de plomb, et le niveau socio-économique. Une approche différente du dépistage doit-elle être envisagée à la lumière des données sur les risques liés à une exposition plus faible ? Quel est le nombre d'enfants affectés en France par une baisse de QI, selon l'existence ou non d'un seuil d'exposition ? Quelles sont les principales sources d'apport en plomb selon le site géographique, pour le nourrisson, l'enfant et l'adulte ? Quels sont les bénéfices attendus d'une réduction globale de l'exposition au plomb de la population générale et ceux de la baisse de l'exposition chez les enfants de moins de 6 ans vivant dans un habitat dégradé ? Quels sont les coûts d'une politique visant principalement le risque hydrique, et ceux résultant des mesures de réhabilitation d'urgence ou d'éradication complète du plomb dans l'ensemble des logements ?

329

L'accumulation du plomb dans l'environnement constitue une source rémanente d'exposition

Du fait de ses propriétés physiques (densité élevée, point de fusion bas, malléabilité, résistance à la corrosion et imperméabilité), le plomb est un métal largement utilisé depuis la période antique. L'extraction de plomb a connu son apogée à l'époque romaine, pour la production d'ustensiles, de récipients, de conduites, de soudure et de monnaies, ainsi que lors de la révolution industrielle où une demande sans précédent s'est accompagnée d'une augmentation exponentielle de l'intensité des émissions dans l'environnement. Trois grandes sources de contamination ont conjugué leurs effets. Une pollution d'origine industrielle, souvent ancienne (activités minières, fonderies primaires ou de recyclage, fabriques de batteries, incinération des déchets...), s'est dispersée par voie atmosphérique, surtout au voisinage des sites d'activité, mais aussi à très longue distance; on en retrouve encore des marques dans les profondeurs des glaces du Groenland. L'usage important des pigments au plomb dans les peintures, depuis la fin du XIX^e siècle jusqu'au milieu du XX^e siècle (voire beaucoup plus récemment dans certains pays), constitue une seconde source de dispersion massive, encore très présente dans les revêtements intérieurs, plus rarement extérieurs, d'une fraction élevée de l'habitat ancien non réhabilité.

Depuis la découverte des propriétés antidétonantes des alkyls de plomb introduits dans l'essence (1923), la diffusion de ce polluant, principalement au voisinage des voiries des grands centres urbains mais également à longue distance, est un phénomène planétaire. L'introduction de la technologie du pot catalytique entraîne un abandon plus ou moins rapide de ce carburant au plomb dans les pays industrialisés, mais celui-ci reste prédominant à l'échelle du globe. En France, la part de l'essence plombée demeure élevée, soit 50 % en 1995. Toutefois, la réglementation sur le plomb d'origine automobile a entraîné une diminution du plomb particulaire dans l'atmosphère, comme le montre la situation à Paris entre 1986 et 1992 (figure 1).

Très peu mobile, le plomb déposé sur les sols demeure dans les couches superficielles où il reste accessible à l'homme, surtout aux enfants, et représente une source rémanente d'envol de poussières légères pénétrant l'habitat.

La libération intense de ce métal indestructible, sa dispersion à l'échelle planétaire, son accumulation massive et définitive dans l'environnement ont débordé les cycles naturels géobiochimiques dans beaucoup d'écosystèmes et conduit à son accumulation dans les organismes où, dénué de toute fonction physiologique, il exerce uniquement des effets toxiques. Chaque année, du fait de l'extraction et de l'utilisation de 3 millions de tonnes de plomb dans le monde, près de 200 000 tonnes de ce métal sont émises dans l'atmosphère, ce qui fait de ce toxique environnemental ubiquitaire une menace permanente pour la santé des populations.

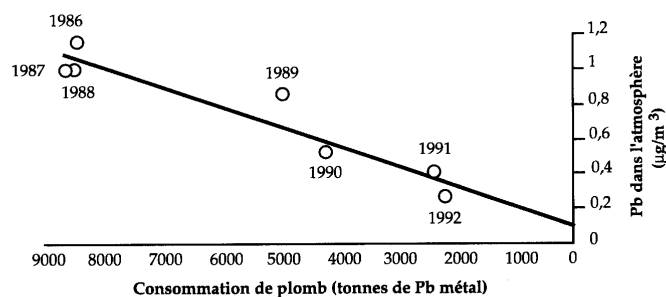


Figure 1: Relation entre le plomb utilisé et le plomb atmosphérique (LCPP, Paris, 1993).

Les sources importantes de contamination par le plomb sont l'eau, les aliments et les poussières

L'exposition de la population au plomb se fait par des voies multiples. Les principales sont l'ingestion d'aliments contenant du plomb (après pénétration foliaire dans les végétaux, concentration dans les tissus ou liquides comestibles d'origine animale ou contamination lors de la production ou la conservation des denrées); la déglutition, après portage main-bouche, des poussières et des écailles déposées sur les sols dans l'habitat (notamment par dégradation des anciennes peintures au plomb) ou à l'extérieur; la consommation d'eau de boisson chargée lors de son séjour dans des canalisations riches en plomb (conduites ou soudures) et l'inhalation de poussières fines émises dans l'atmosphère à partir de sources générant du plomb (activités minières et métallurgiques, aérosols mêlés aux gaz d'échappement des véhicules à moteur...).

En France, où le plomb a été interdit en 1995 pour les canalisations et utilisé jusqu'en 1996 pour les soudures et les brasures, l'eau de distribution publique transitant par des réseaux incluant des tuyaux, raccords ou soudures comportant du plomb est une source classique d'apport en plomb, voire de saturnisme. La concentration en plomb est d'autant plus élevée que l'eau est faiblement minéralisée, que son temps de stagnation est long, et que la longueur de tuyauterie métallique en cause et la température sont grandes.

Des teneurs de 1 à 2 mg/l au premier jet ne sont pas rares dans certaines régions françaises en raison du contexte géochimique. Au total, 6 000 unités de distribution (27 000 sur l'ensemble du territoire) alimentant 3,7 millions d'habitants pour la France métropolitaine, présentent ce risque sur la base d'une conductivité de l'eau < 150 microsiemens/cm et un pH < 6,5.

La concentration maximale admissible en plomb dans l'eau doit passer progressivement de 50 µg/l (valeur recommandée en France aujourd'hui) à 25 µg/l puis à 10 µg/l (recommandation européenne).

Une campagne de reminéralisation des eaux et d'élimination des tuyaux de plomb dans les réseaux publics a été entreprise depuis de nombreuses années, mais il reste cependant à accélérer la rénovation des réseaux intérieurs des immeubles qui, lorsqu'il s'agit d'habitat ancien, comportent souvent des tuyaux d'adduction en plomb. L'apport journalier est alors fonction de la minéralisation de l'eau et des habitudes de prélèvement avant consommation (rinçage des tuyauteries).

La contamination des aliments par le plomb a deux origines: les retombées atmosphériques qui, même en forte diminution actuellement (du fait de l'usage de moins en moins répandu de l'essence plombée), touchent en priorité les fruits et autres végétaux, et les procédés de transformation et de stockage impliquant un contact avec le plomb ou des alliages (conserves). Mais les aliments les plus contaminés sont ceux où des processus de concentration biologique ont lieu, comme les produits de la mer (mollusques bivalves et crustacés) ou certains abats animaux; ces produits, malgré des concentrations élevées (de l'ordre de 500, µg/kg), ne constituent qu'une partie relativement restreinte de la consommation et donc ne contribuent que marginalement à l'apport total alimentaire en plomb.

Les valeurs moyennes retrouvées dans les aliments français, même si ceux-ci sont actuellement plus contaminés que ceux des Etats Unis et des pays scandinaves, ne dépassent généralement pas les valeurs limites proposées par le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France (tableau I).

Tableau I :

Teneurs limites en plomb retenues en 1993 par le Conseil supérieur d'Hygiène publique de France

Aliment	Valeur limite (µg/kg de poids frais)
Mollusques	2 000
Crustacés, abats (rein)	1 000
Abats (foie), poissons, céréales	500
Fruits et légumes	300
Vins, bières et cidres, viandes (muscles)	250
Jus de fruits et nectars	100

Selon l'enquête réalisée par la DGS en 1992, l'apport alimentaire moyen en France était de 48, µg de plomb par jour, et a probablement baissé depuis. A la même période, les aliments apportaient 3 à 4, µg de plomb par jour à un adolescent américain (pour 38 ,µg dix ans plus tôt).

Le plomb contenu dans les poussières du logement est le reflet des retombées atmosphériques de plomb (liées au trafic automobile et à la contamination des sols d'origine industrielle), et de peinture utilisée. Depuis 1948, les peintures ne contiennent plus qu'une teneur limitée en plomb, mais celles utilisées ou vendues antérieurement pouvaient en contenir jusqu'à 50 % en poids.

Selon l'ancienneté et l'état de dégradation de l'habitat, des écailles ou des poussières peuvent être accessibles à des enfants en bas âge qui les mangent (comportement de pica) ou les absorbent involontairement (mains et jouets contaminés). Des teneurs de l'ordre de 200 à 300,µg de plomb par gramme de poussières sont assez classiques, pouvant atteindre plusieurs centaines de mg/g dans le cas d'écailles de peinture. Il convient de faire très attention, lors de la rénovation de logements contaminés, puisqu'un ponçage mal conduit peut s'avérer un remède pire que le mal. Ces travaux de rénovation doivent être réalisés par des professionnels spécialement formés aux techniques de réhabilitation. La destruction et le ravalement d'immeubles anciens pourraient également constituer une source de contamination pour le voisinage, comme l'ont montré certaines études américaines.

Le plomb ingéré ou inhalé est stocké dans les tissus mous, comme le cerveau, et surtout dans l'os

Le plomb présent dans l'environnement pénètre dans l'organisme humain par voie digestive, essentiellement via les aliments et l'eau de boisson, ou aérienne, par inhalation des poussières atmosphériques contaminées. Quelle que soit la voie d'exposition, le plomb diffuse rapidement via la circulation sanguine vers différents organes, comme le cerveau, et vers les tissus fortement calcifiés comme les dents et les os.

Si la demi-vie du plomb dans les tissus mous et dans le sang est d'environ 30 jours, sa demi-vie dans l'os est très longue, de l'ordre de 1 an dans l'os trabéculaire et de 10 à 20 ans dans l'os compact. Ainsi, l'os représente un intégrateur de l'exposition passée au plomb. Siège de l'accumulation du toxique, l'os contient 95 % de la charge corporelle en plomb.

Il existe une diffusion régulière du plomb du compartiment osseux vers le sang, qui est liée à la résorption osseuse physiologique. En dehors de toute exposition, le taux de plomb dans le sang total (plombémie) reflète ce relargage endogène, et peut être ponctuellement augmenté lorsque le plomb est mobilisé dans les situations où le métabolisme osseux est modifié (grossesse, allaitement, ménopause...).

En cas d'exposition ponctuelle récente, la plombémie s'élève dès le début de l'intoxication et chute souvent très vite. En cas d'intoxication chronique, la plombémie peut fluctuer, mais reste à un niveau élevé. Des concentrations supérieures à 700,µg/l peuvent être détectées lors d'intoxications aiguës, alors qu'une concentration inférieure à 100,µg/l traduit, en l'état actuel des connaissances, l'absence d'intoxication.

Le dosage de la plombémie, qui nécessite un prélèvement veineux, requiert l'emploi d'une technique rigoureuse basée sur l'utilisation de la spectrophotométrie

d'absorption atomique Le développement d'appareils portables fiables est encouragé par les *Centers for Disease Control* (CDC): un appareil qui permet de mesurer par voltamétrie la plombémie en pratique courante, à partir de sang capillaire, vient d'être mis sur le marché, ce qui pourrait considérablement améliorer les stratégies de dépistage.

Des techniques non invasives par fluorescence X (mesure des rayons X émis après excitation des atomes de plomb par une source photonique) mesurent au niveau du tibia ou des phalanges l'accumulation du plomb dans le tissu osseux. De même, les taux de plomb dans les dents ou les cheveux sont des marqueurs rétrospectifs d'exposition cumulée qui permettent, en complément de la plombémie, de mieux estimer l'exposition réelle. Le dosage de la protoporphyrine érythrocytaire par microméthode sur prélèvement capillaire évalue indirectement l'intoxication par le plomb; même si elle manque de sensibilité et de spécificité, cette méthode peut être utilisée pour suivre les enfants déjà intoxiqués.

Le plomb libre ionisé interfère avec différentes fonctions du métabolisme cellulaire et perturbe l'homéostasie calcique

Le plomb libre ionisé exerce ses effets cytotoxiques par plusieurs mécanismes: altération fonctionnelle de nombreuses protéines possédant des groupements thiol et inhibition de la synthèse protéique; effet oxydant cellulaire direct ou indirect; altération de l'homéostasie calcique.

Le plomb libre ionisé modifie les propriétés de nombreuses protéines cytosoliques et membranaires, en se liant de façon réversible avec les groupements thiol. Le plomb inhibe ainsi l'activité de nombreuses enzymes et particulièrement celle de deux enzymes de la voie de biosynthèse de l'hème, l'acide δ -aminolévulinique déshydratase (ALAD) et la ferrochélatase. L'inhibition de l'ALAD s'accompagne d'une excrétion urinaire augmentée d'acide δ -aminolévulinique (ALA). Différentes études effectuées sur le polymorphisme de l'ALAD n'ont pas apporté d'arguments en faveur d'une susceptibilité génétique vis-à-vis de l'intoxication par le plomb. L'inhibition de la ferrochélatase entraîne l'accumulation de protoporphyrine érythrocytaire libre, en particulier la protoporphyrine-zinc (PPZ). Il en résulte une carence en hème, qui est le groupe prosthétique présent dans l'hémoglobine, dans certaines enzymes de la respiration cellulaire, comme les cytochromes, et dans d'autres enzymes protectrices des processus oxydatifs, comme la catalase. Cette carence en hème affecte donc non seulement la synthèse de l'hémoglobine au niveau du système hématopoïétique, mais aussi des processus cellulaires critiques au niveau de tous les tissus, comme l'activité respiratoire mitochondriale ou le métabolisme oxydatif.

334

La carence en hème induit également l'activation de la protéine kinase R (PKR) conduisant à la phosphorylation de la sous-unité de l'un des facteurs d'initiation de la synthèse protéique, (eIF-2). Cette modification covalente inhibe très fortement la synthèse protéique.

L'effet pro-oxydant du plomb s'exercerait principalement par l'intermédiaire de l'accumulation de l'ALA, entraînant une synthèse accrue d'ion super oxyde. Par ailleurs, les systèmes protecteurs de l'organisme contre l'oxydation sont perturbés dans les érythrocytes de sujets exposés, comme en témoigne une augmentation des concentrations en lipoperoxides, en méthémoglobine, en glutathion oxydé et en activité glutathion peroxydase.

Le plomb interagit avec le calcium à différents niveaux cellulaires. Il inhibe les systèmes de transport membranaire comme les pompes (ATPase- Ca^{2+} et plus indirectement ATPase- Na^+/K^+) et certains canaux calciques. Ainsi, le plomb libre ionisé s'oppose à l'influx de calcium par les canaux voltage dépendants, mais il ne semble pas pénétrer dans le cytosol par cette voie. Parmi ces canaux, ceux de type L (sensibles aux dihydropyridines, s'ouvrant à la suite d'une dépolarisation relativement importante et s'inactivant lentement) apparaissent les plus sensibles au plomb. Cet effet inhibiteur est rapidement réversible; il est également spécifique puisque les canaux sodiques et potassiques voltage dépendants sont insensibles au plomb. Ainsi, le plomb, en modifiant les flux de calcium, peut indirectement altérer les innombrables réactions intracellulaires dépendant des concentrations de calcium libre ionisé.

Le plomb affecte la neurotransmission glutamatergique impliquée dans la mémorisation et l'apprentissage

La variabilité des effets du plomb sur les différents systèmes de neurotransmission conduit à penser que le plomb n'affecterait pas un système particulier, mais pourrait modifier l'efficacité d'une grande variété de transmissions au niveau du système nerveux central. Cependant, quelques études particulièrement convaincantes ont mis en évidence une action spécifique du plomb sur le système glutamatergique.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau. Le plomb interfère sur la transmission neuroexcitatrice glutamatergique en agissant sur une famille de récepteurs du glutamate, les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Ces récepteurs sont en fait des canaux ioniques physiologiquement activés par la liaison conjointe du glutamate et de la glycine sur deux sites distincts. L'ouverture de ces canaux permet un influx important de sodium et de calcium.

335

Les récepteurs NMDA sont impliqués au cours du développement dans la synaptogenèse et participent aux mécanismes élémentaires de mémorisation et d'apprentissage tels que la potentialisation à long terme (LTP).

Les études expérimentales sur des neurones en culture montrent que le plomb interfère avec la transmission glutamatergique selon un mécanisme biphasique dépendant de sa concentration. Des concentrations d'ion pb^{2+} inférieures à 1 μM

potentialisent la réponse glutamatergique NMDA lorsque la glycine est présente à des concentrations non saturantes. Une libération de glutamate trop importante ou trop prolongée provoque une mort neuronale par un mécanisme nécessitant un influx de calcium. Ce mécanisme neurotoxique pourrait avoir un rôle physiologique durant les étapes précoces de l'ontogenèse en éliminant les neurones surnuméraires. Cependant, durant la vie postnatale, le glutamate libéré de façon prolongée, après un épisode ischémique par exemple, est partiellement responsable de la perte neuronale observée. De plus fortes concentrations de plomb diminuent les effets du glutamate sur le canal NMDA quand la glycine est présente à concentration saturante. Cette diminution de la transmission glutamatergique pourrait interférer avec les processus d'apprentissage et de mémorisation.

Ainsi, le plomb en augmentant ou en diminuant l'efficacité de la transmission glutamatergique (selon sa concentration et celle du cotransmetteur, la glycine) pourrait provoquer des anomalies du développement du système nerveux central durant son ontogenèse et avoir des effets variables sur la toxicité induite par le glutamate. Il convient aussi de rappeler qu'à concentration plus élevée, le plomb exerce un effet toxique sur les neurones comme sur beaucoup d'autres types cellulaires par apoptose ou nécrose, indépendamment de ses capacités à moduler la transmission glutamatergique.

Chez l'animal, le plomb perturbe tous les stades du développement fœtal

Les conséquences de l'imprégnation par le plomb pourraient résulter d'un effet direct du plomb sur les structures cérébrales. Ainsi, au cours du développement cérébral, le plomb perturbe certains mécanismes neurobiologiques fondamentaux: au niveau des neurones, il interfère avec des neurotransmetteurs excitateurs (glutamate et dopamine notamment) qui jouent le rôle de morphogènes; il modifie aussi la fonction astrocytaire en retardant la différenciation des fibres gliales radiaires en astrocytes. Quoique diffuse, l'imprégnation du cerveau par le plomb concerne en particulier les structures cérébrales impliquées dans les processus de mémorisation et les apprentissages (hippocampe, amygdale, cortex préfrontal et cervelet).

Les études chez l'animal ont montré que l'imprégnation par le plomb était responsable d'anomalies de fermeture du tube neural.

336

Elles corroborent certaines données épidémiologiques humaines montrant une association entre l'imprégnation au plomb pendant la grossesse et l'apparition de malformations fœtales mineures ou suggérant un lien entre la teneur en plomb de l'eau (supérieure à 10, µg/l) et la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural. Les études comportementales chez l'animal (singe, rat, poulet) permettent surtout de confirmer le rôle de l'imprégnation par le plomb à faibles doses dans la survenue ultérieure de troubles des apprentissages, de la mémoire spatiale et non spatiale ainsi que de défauts d'attention. Les dysfonctionnements des fonctions visuelles et auditives mises en évidence chez l'animal et chez l'enfant pourraient contribuer aux

effets négatifs de faibles doses de plomb sur le développement cognitif. L'ensemble de ces études démontrent la gravité de l'imprégnation anténatale et le rôle de l'imprégnation postnatale, mais les résultats ne permettent pas de conclure à l'existence d'une relation effet-dose linéaire ou d'un seuil.

Le plomb pourrait également perturber les processus d'apprentissage par des effets indirects sur la croissance et la durée de la gestation. Il est en effet responsable de retards de croissance intrautérine, voire de naissances prématurées, dont on connaît les conséquences neurologiques à long terme sur les processus d'apprentissage et la survenue de troubles du comportement.

Des plombémies comprises entre 100 et 400 ng/l sont associées à une diminution des fonctions cognitives

Du fait de l'absence de symptomatologie spécifique chez l'enfant, la survenue d'effets toxiques subtils sur le système nerveux, en rapport avec une exposition au plomb mesurée par une plombémie en dessous de 400,µg/l, n'a été évoquée qu'au cours des deux dernières décennies par les études épidémiologiques.

Les études épidémiologiques (transversales et longitudinales) ont montré des associations entre l'exposition au plomb et des troubles du développement psychomoteur ou intellectuel et des troubles du comportement jusqu'à l'âge scolaire chez l'enfant. Ces associations ont été montrées pour des niveaux d'exposition variés et dans différentes populations. Il est difficile de différencier les aires cérébrales des fonctions cognitives spécifiquement touchées par l'exposition au plomb, mais différents résultats montrent que l'intégration visuo-motrice serait particulièrement affectée par le plomb. Pour le comportement, les troubles mis en lien avec l'exposition sont l'hyperactivité, l'inattention, l'impulsivité. Plusieurs études ont conclu à une persistance des effets du plomb sur le développement neuropsychique de l'enfant d'âge scolaire lorsque l'exposition a eu lieu durant la petite enfance, voire en phase prénatale.

Des niveaux croissants d'exposition (appréciés par la plombémie) sont corrélés à des scores décroissants pour les indices globaux du développement intellectuel, estimé par le quotient intellectuel (QI). Les résultats de méta-analyses donnent une fourchette de 1 à 3 points de baisse du QI pour une augmentation de 100,µg/l de la plombémie.

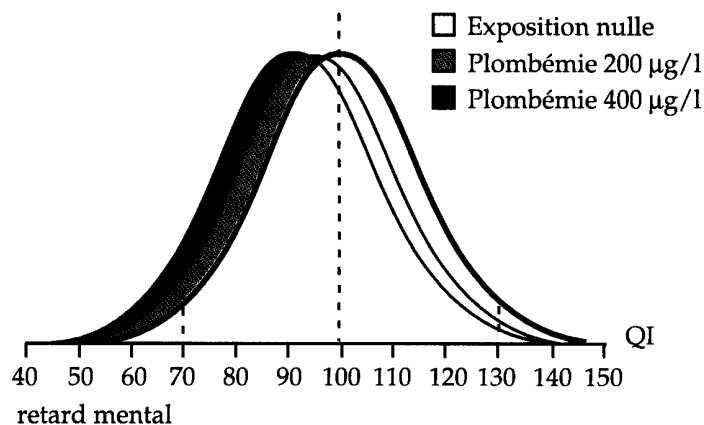


Figure 2 : Distribution des QI selon le niveau d'exposition au plomb (d'après Larroque, communication personnelle).

Ces effets sur le QI constatés pour des plombémies entre 100 et 400,µg/l ne semblent pas importants au niveau individuel, mais ils le sont au niveau d'une population par le déplacement de la distribution des QI vers des valeurs plus faibles (figure 2). Une diminution de QI a également été montrée pour des plombémies inférieures à 100,µg/l, mais les résultats des études épidémiologiques divergent et une valeur seuil à partir de laquelle les effets sont mesurables ne peut être déterminée.

Les études épidémiologiques ne sont pas exemptes de problèmes méthodologiques liés à la mesure de l'exposition au plomb, à l'évaluation des fonctions cognitives par le QI et à l'existence de facteurs de confusion ayant également un impact sur le développement de l'enfant. En raison de ces problèmes, la relation observée entre des expositions faibles au plomb et les altérations des fonctions cognitives chez l'enfant pourraient ne pas être la preuve d'un lien causal si les études expérimentales ne donnaient des arguments forts en faveur de ce lien.

Chez l'adulte, le plomb exerce des effets toxiques sur les systèmes nerveux central et périphérique

Une exposition prolongée se traduisant par des plombémies supérieures à 300,µg/l retentit sur le système nerveux central comme l'ont montré de nombreuses études en milieu professionnel. Il existe une corrélation négative entre les performances neuro-comportementales et les taux cumulés de plomb dans l'organisme, les tests de dextérité motrice et de capacité de perception étant les plus affectés. On retrouve également une telle relation entre performances intellectuelles et exposition cumulée au plomb.

Une corrélation positive est également retrouvée entre anomalies des activités électriques produites par des groupes de neurones médullaires ou cérébraux à la suite d'une stimulation d'un des appareils sensitifs (potentiels évoqués visuels, auditifs, corporels ou somesthésiques) et exposition cumulée au plomb, suggérant que les fonctions de conduction nerveuse sont affectées par le plomb.

Le système nerveux périphérique est moins sensible au plomb que le système nerveux central. Des signes cliniques interviennent pour des plombémies supérieures à 1 200,µg/l. Des paralysies sont alors observées au niveau du nerf radial, les extensions des paralysies étant plus rares. Leur récupération, très lente, peut être accélérée par une thérapie chélatrice.

Au niveau infraclinique, une diminution de la vitesse de conduction nerveuse se produit pour des valeurs de plombémie généralement supérieures ou égales à 300,µg/l. Les nerfs moteurs sont plus rapidement atteints que les nerfs sensitifs et concernent d'abord les membres supérieurs, secondairement les membres inférieurs. Les diminutions de vitesse de conduction nerveuse sont faiblement corrélées avec la plombémie ou les paramètres de la synthèse de l'hémoglobine (ALAD, ALA urinaire, PPZ), la corrélation étant meilleure avec les plombémies cumulées ou avec le plomb osseux. Ces corrélations sont encore moins bonnes avec les anomalies de l'électromyographie qui accompagnent cette neuropathie périphérique.

La mesure des vitesses de conduction nerveuse pourrait être un examen intéressant, mais elle nécessite une standardisation de la méthode. Les anomalies sont néanmoins un peu tardives par rapport aux effets sur le système nerveux central.

Les effets du plomb au niveau hématopoïétique, rénal, cardio-vasculaire et thyroïdien interviennent pour des plombémies supérieures à 400 ng/l

L'intoxication par le plomb entraîne des perturbations hématologiques par tant essentiellement sur la lignée érythroïde. L'anémie, manifestation clinique classique de l'intoxication, résulte à la fois de l'inhibition par le plomb de la production d'hème et de globine, et d'un effet toxique direct sur les érythrocytes. Le degré de l'anémie est variable et fonction du niveau de plombémie. Elle peut être normocytaire, ou microcytaire et hypochrome s'il existe une carence en fer associée. La coexistence d'un déficit en fer peut significativement augmenter la sévérité de l'anémie. La présence de granulations basophiles dans les hématies est très évocatrice de l'intoxication. En cas d'intoxication aiguë, l'effet toxique direct sur les érythrocytes est prépondérant: leur durée de vie est raccourcie et l'anémie est de type hémolytique. A l'arrêt de l'intoxication, une érythropoïèse normale est restaurée au bout de plusieurs mois, comme en témoignent la disparition de l'anémie et la diminution progressive de la protoporphyrine érythrocytaire.

Le retentissement d'une intoxication par le plomb sur les lignées lymphoïde et myéloïde et donc sur le système immunitaire est très discret: aucune pathologie infectieuse spécifique ou augmentation de la prévalence de maladies infectieuses n'a été observée chez les sujets intoxiqués par le plomb.

On sait depuis longtemps qu'une intoxication sévère par le plomb entraîne un tableau de néphrosclérose allant d'une néphropathie interstitielle à une réduction de la filtration glomérulaire. Ces manifestations ont été décrites en cas d'exposition professionnelle intense (plombémie $> 600, \mu\text{g/l}$) et ont pu être reproduites expérimentalement chez l'animal. Les études qui ont examiné des populations professionnelles exposées à des niveaux moins élevés (plombémie $< 600\text{--}700, \mu\text{g/l}$) n'ont en général pas démontré d'effet néfaste sur la fonction glomérulaire évaluée par la mesure de l'urée ou de la créatinine sériques. En revanche, des effets tubulaires, mis en évidence par une excrétion urinaire de N acétyl, β -glucosaminidase, ont pu être observés à des niveaux d'exposition inférieurs. La signification pathologique de ces altérations tubulaires reste incertaine, et il n'existe pas d'information permettant de juger de leur réversibilité potentielle.

D'après les études environnementales, il semble exister, même à des niveaux faibles de plombémie ($< 100, \mu\text{g/l}$), une association négative entre le niveau d'exposition des populations au plomb et le taux de filtration glomérulaire. Aucune donnée ne permet de juger de la réversibilité de ces effets, et aucune étude n'a apparemment recherché la susceptibilité éventuelle de certains groupes de la population (pathologies pré existantes telles que diabète, enfants, vieillards...).

L'action hypertensive du plomb est clairement démontrée en cas d'intoxication aiguë (crises d'hypertension artérielle paroxystique) et, dans le passé, chez certains travailleurs exposés pendant de longues années à des niveaux élevés de plomb (hypertension artérielle permanente). L'ensemble des études réalisées dans la population générale ne met pas formellement en évidence d'effet du plomb sur la tension artérielle. Si une relation entre la plombémie et la tension artérielle existe, elle est très faible et il est impossible de définir un seuil ou des groupes particulièrement susceptibles. Plusieurs facteurs de confusion, identifiés (consommation d'alcool) ou non, obscurcissent considérablement l'examen de cette relation. Comme pour d'autres manifestations pathologiques associées à l'intoxication par le plomb, il est très difficile d'identifier clairement l'effet sur la tension artérielle d'un environnement socio-économique défavorable, que l'on sait être associé à des niveaux de plombémie élevés.

Un effet inhibiteur du plomb sur la captation de l'iode a été rapporté dans des populations professionnelles exposées. Toutefois, le plomb n'exercerait d'effet dépresseur sur la glande thyroïde que pour des niveaux d'exposition élevés (plombémie $> 600\text{--}700, \mu\text{g/l}$).

340

Les enquêtes épidémiologiques récentes en milieu professionnel suggèrent un effet cancérigène du plomb

Le potentiel cancérigène d'une substance chimique est généralement apprécié par le pouvoir génotoxique de la substance, les résultats de tests de cancérigénèse effectués chez l'animal et en fonction des données recueillies par les études épidémiologiques.

Un faisceau d'études démontre que l'ion Pb^{++} exerce *in vitro* un effet génotoxique indirect en altérant une série de processus biologiques comprenant les systèmes de réparation de l'ADN, le maintien de la structure de l'ADN et l'expression de certaines kinases régulant le contrôle du cycle cellulaire. Chez l'animal, certains sels de plomb, comme l'acétate de plomb, ont montré un pouvoir cancérigène complet (tumeurs du rein et du cerveau). D'autres composés comme l'oxyde de plomb ont également démontré un pouvoir co-cancérigène lorsqu'ils étaient administrés en association avec un cancérigène de référence. Chez l'homme, une conjonction de données indique qu'une exposition professionnelle au plomb et à ses composés inorganiques peut être associée à un risque accru de cancer bronchique ou rénal (pour des expositions de longue durée). Il n'existe cependant aucune étude ayant examiné cette relation dans la population générale.

Il paraît donc prudent de considérer que le plomb et ses dérivés inorganiques exercent une activité cancérigène en milieu industriel.

Des effets du plomb sur la fonction de reproduction sont observés dans les populations exposées chroniquement à de fortes doses

Des études chez l'animal ont montré que chez le mâle intoxiqué pendant plusieurs mois, présentant ainsi des plombémies très élevées, le plomb agit dans le testicule directement sur les cellules de Leydig en réduisant la biosynthèse de testostérone. Il provoque une diminution d'hormone lutéinisante (LH), sans modification de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). La production de spermatozoïdes est rarement altérée, mais une tératospermie est parfois observée. Pour des plombémies de l'ordre de 400, µg/l, le pouvoir fécondant des spermatozoïdes *in vidéo* est diminué. Chez le singe exposé toute sa vie à de faibles doses de plomb (plombémies de 100, µg/l), une altération de la chromatine des spermatozoïdes a été observée. Cependant, la fertilité des animaux mâles intoxiqués est peu ou pas affectée; des morts fœtales peuvent se produire pour de fortes intoxications chez le mâle.

Le plomb affecte le développement et la maturation des follicules de l'ovaire, réduit également la stéroïdogénèse ovarienne et perturbe la fonction hypophysaire.

L'expérimentation animale démontre clairement que le plomb administré à forte dose pendant la gestation est tératogène et peut entraîner des morts fœtales alors

qu'à dose modérée avant et/ou pendant la gestation, il réduit la taille des portées, le poids des nouveau nés et leur survie.

Chez l'homme, en milieu professionnel, une exposition chronique au plomb révélée par des plombémies supérieures à 400,µg/l peut entraîner une diminution de la production des spermatozoïdes qui accroît le risque d'hypofertilité. Pour des plombémies supérieures à 600 ,µg/l, une diminution de la concentration de testostérone circulante peut être observée, en association avec une perturbation du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire touchant la sécrétion de LH. Pour des plombémies inférieures à 400,µg/l, la production des spermatozoïdes ou des hormones sexuelles ne semble pas affectée.

Concernant la fertilité, une étude récente réalisée sur une grande cohorte d'ouvriers de l'industrie du plomb a montré un nombre de naissances inférieur à celui attendu, en particulier après une durée d'exposition supérieure à 5 ans. De plus, les conséquences d'une exposition paternelle semblent être associées à une augmentation du risque d'avortement spontané, mais pas avec celui de malformations congénitales.

Chez la femme, les effets délétères sur la grossesse d'une exposition à de fortes doses de plomb sont connus: avortement, mort fœtale, malformations et altérations de la croissance fœtale. Une exposition donnant des niveaux de plombémie inférieurs à 400,µg/l pourrait également affecter la croissance fœtale et la durée de la gestation.

Les femmes en âge de procréer et les personnes âgées présentent un risque particulier vis-à-vis de l'intoxication par le plomb

Les femmes enceintes sont exposées, comme le reste de la population générale, aux sources environnementales de plomb (eau, alimentation, poussières). Du fait de la perméabilité de la barrière placentaire au plomb sanguin, la libération accrue de plomb endogène à partir du stock osseux durant la grossesse constitue une source d'intoxication pour le fœtus, qui accumule le toxique dans le cerveau et le squelette. Lorsque les besoins du fœtus en calcium augmentent, un transfert osseux de plomb maternel peut se produire, même si la mère a été exposée au toxique plusieurs années avant sa grossesse. Le plomb stocké dans l'os chez la mère peut également être transféré à l'enfant lors de la lactation.

Différentes pathologies peuvent entraîner une libération de plomb à partir du stock osseux: fractures, ostéoporose, thyrotoxicose. Chez les femmes ménopausées, la mobilisation du plomb osseux du fait de la déminéralisation peut contribuer à la survenue de troubles neuropsychologiques.

342

Enfin, chez les femmes âgées, des études épidémiologiques récentes ont montré que les taux de plomb osseux étaient corrélés positivement avec l'âge et constituaient la source majeure de plomb circulant. Dans un travail récent, des

niveaux de plomb de l'ordre de 80,µg/l étaient significativement associés à une diminution des fonctions cognitives. Ces résultats demandent toutefois à être confirmés par des travaux complémentaires. D'autres études montrent que ce sont les fonctions sensorimotrices qui sont les plus touchées chez les personnes âgées.

En l'absence de symptomatologie spécifique, le diagnostic d'intoxication repose essentiellement sur un dosage biologique

En cas d'intoxication, qu'elle soit aiguë, subaiguë ou chronique, la symptomatologie clinique est peu spécifique, voire absente. Les symptômes les plus souvent rapportés sont d'ordre neurologique et digestif. L'encéphalopathie saturnine est dominée par des convulsions, un coma ou un tableau d'hypertension intracrânienne qui peuvent conduire au décès. D'autres manifestations neurologiques de moindre gravité peuvent être observées: troubles mnésiques, dégradation de l'humeur, tendance dépressive, troubles du comportement à type d'hyperactivité, trouble de la motricité fine, diminution des performances scolaires. D'autres symptômes tels que pesanteur épigastrique, nausées, diarrhées, constipation, asthénie, anorexie, céphalées peuvent traduire une intoxication par le plomb.

Face à une expression clinique peu évocatrice, il paraît difficile de diagnostiquer une intoxication par le plomb en pratique médicale courante. Néanmoins, le clinicien averti saura penser à ce diagnostic sur les données de l'interrogatoire: habitat dégradé antérieur à 1948, comportement de pica (tendance à manger des substances non comestibles), autres cas de saturnisme dans le même immeuble, pollution industrielle ou risque hydrique connu, exposition professionnelle ou accidentelle. Le diagnostic sera confirmé par le dosage de la plombémie sur sang total par prélèvement intraveineux. En fonction du résultat, différentes modalités de prise en charge peuvent être appliquées.

L'absence de signes cliniques spécifiques de l'intoxication par le plomb rend difficile son diagnostic spontané, même dans une population fortement exposée. C'est pourquoi la réalisation de dépistages orientés dans des populations repérées sur la base des circonstances d'exposition est de nature à améliorer la reconnaissance précoce des sujets intoxiqués. L'intoxication concerne principalement les enfants entre l'âge de 1 à 3 ans mais peut se poursuivre au delà, justifiant des contrôles réguliers de la plombémie tant que le risque d'exposition au contaminant persiste.

Modalités de prise en charge des enfants en fonction de la plombémie, d'après les recommandations des CDC (Groupe de travail sur le saturnisme infantile, DGS, 1993).

Classe	Plombémie (µg/l)	Interprétation/Recommandations
I	< 100	Absence d'intoxication. Répéter le dosage tous les 6 mois, jusqu'à l'âge de 3 ans, si l'enfant appartient à un groupe à risque
II A	100 - 149	Répéter le dosage tous les 3-4 mois, jusqu'à l'âge de 3 ans ; actions de prévention primaire si nombre important d'enfants
II B	150 - 249	Rechercher des sources de plomb dans l'environnement de l'enfant. Répéter le dosage tous les 3-4 mois
III	250-449	Confirmer le résultat, adresser l'enfant à une structure médicale. Identifier et éliminer les sources de plomb
IV	450-699	Confirmer le résultat, adresser l'enfant à une structure médicale pour traitement dans les 48 heures. Identifier et éliminer les sources de plomb
V	≥ 700	Confirmer le résultat, adresser l'enfant en milieu hospitalier (urgence médicale) pour traitement. Identifier et éliminer les sources de plomb

Le bénéfice clinique du traitement chélateur des intoxications reste à évaluer à moyen et long terme

Le seuil de plombémie imposant un traitement chélateur est déterminé en fonction des conséquences médicales à court terme de l'intoxication et de la toxicité potentielle du traitement proposé. Une chélation est pratiquée chez les enfants à partir de 450,µg/l de plombémie. Dans les intoxications aiguës et les intoxications très sévères (plombémie (700,µg/l), le traitement chélateur est une urgence thérapeutique et le bénéfice clinique est évident.

Il existe à ce jour en France, trois agents chélateurs efficaces dans le traitement de l'intoxication au plomb. Le *British anti-Lewisite (BAL)* ou Dimercaprol est administré exclusivement par voie intramusculaire et mobilise le plomb des tissus mous de façon préférentielle. C'est le traitement de référence des formes les plus sévères, notamment en cas d'atteinte neurologique, mais les effets secondaires dus au produit sont fréquents. L'EDTA calcique, administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, est actif sur la résorption du plomb osseux. Son utilisation prolongée ou itérative est limitée par les risques de toxicité rénale et de fuite urinaire importante d'oligo-éléments comme le zinc. L'acide dimercaptosuccinique (DMSA) est un chélateur oral, disponible depuis peu en France sur prescription hospitalière. Comme le BAL, il favorise préférentiellement l'excrétion du plomb à partir des tissus mous. La tolérance clinique est satisfaisante. Sa forte affinité pour le plomb explique que la fuite urinaire en oligo-éléments (calcium, cuivre, zinc) est moindre que celle induite par les autres chélateurs. Son efficacité n'a été validée que pour les intoxications en rapport avec des plombémies inférieures à 700,µg/l.

Lorsque l'intoxication s'est constituée de façon chronique, et que la plombémie est modérément élevée, l'indication et le bénéfice d'un traitement chélateur sont

discutables. En effet, même si des chélations répétées sont réalisées et que des mesures de prévention efficaces toujours nécessaires sont mises en place, l'existence d'un stock osseux important de plomb à demi-vie longue (10 à 20 ans) partiellement accessible, représente potentiellement une source permanente d'intoxication endogène. En outre, le bénéfice à moyen et long terme de cures répétées de chélations, notamment sur l'amélioration des capacités intellectuelles, n'est actuellement pas encore vraiment établi.

En France, les apports de plomb chez l'homme sont élevés et varient selon le site géographique

L'importance relative des différentes sources d'exposition varie sensiblement selon les milieux et les modes de vie des personnes. Plusieurs scénarios, correspondant à différents types d'environnement (milieu rural, milieu urbain, zone riveraine d'une industrie polluante) ont été évalués sur la base des concentrations moyennes de plomb rencontrées dans chacun de ces environnements, avec les valeurs d'ingestion et d'inhalation et les coefficients d'absorption ou de pénétration reconnus comme vraisemblables au travers de la littérature pour le nourrisson, l'enfant de 2 ans et l'adulte.

Cinq scénarios sont proposés pour fournir une estimation quantitative de cette exposition: environnement rural, environnement rural avec eau agressive et canalisations en plomb, environnement urbain, environnement urbain avec habitat dégradé et zone riveraine d'une industrie polluante. Pour chacun de ces environnements, on prend en compte les différentes ingestions par exposition à l'eau, à l'air, aux poussières et à l'alimentation. L'estimation quantitative de toutes ces expositions est comparée à la dose journalière tolérable.

Dans un environnement rural, il apparaît que l'eau apporte la moitié du plomb ingéré par un nourrisson pour lequel les biberons seraient préparés avec de l'eau du robinet (scénario retenu par l'OMS pour proposer la valeur limite de $10\mu\text{g/l}$ dans l'eau de distribution). Ce niveau de $10\mu\text{g/l}$ permet sans difficulté de respecter la dose journalière tolérable ($18\mu\text{g/j}$). Dans un environnement rural où la teneur en plomb dans l'eau varie de 50 à $500\mu\text{g/l}$ (valeurs classiquement rencontrées en zone d'eau agressive avec des canalisations en plomb), le risque d'imprégnation saturnine et d'intoxication lié à l'eau est prédominant, puisqu'environ 90 % du plomb incorporé par le nourrisson provient de l'eau de boisson. Le seul apport en plomb par l'eau peut largement dépasser les valeurs tolérables de $18\mu\text{g/j}$ chez le nourrisson.

Dose journalière tolérable (DJT) selon l'âge.

	Poids (kg)	DJT (µg/j)
Nourrisson	5	18
Enfant 2 ans	13,6	48,5
Adulte	60	214

Incorporation quotidienne de plomb dans cinq environnements types et selon l'âge de la vie.

	Incorporation totale de plomb (µg/j) selon le milieu				
	Rural	Rural exposé	Urbain	Urbain exposé	Industriel
Nourrisson	6,9-9,0	21,1-185,2	7,4-9,4	47,2-74,2	23-36
Enfant de 2 ans	10,3-18,6	22,3-165,6	11,6-20	150-283	88-149
Adulte	8-14	16-112	12-17,2	75-130	47-82

Dans un environnement urbain typique en France, l'inhalation du plomb contenu dans l'air ne représente qu'une source modeste. Avec des immissions moyennes de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (jusqu'à $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans des zones très influencées par un fort trafic automobile), une inhalation de l'ordre de $2,5 \text{ m}^3$ d'air par jour par un nourrisson, accompagnée d'un taux de pénétration du plomb particulaire voisin de 30 à 50 %, apporte par exemple un total de 0,4 à 0,6 µg/j. L'eau reste la voie de contamination prépondérante pour le nourrisson, en particulier si elle est très chargée en plomb. Pour l'enfant et l'adulte, l'alimentation représente, comme dans un environnement rural, 40 à 75 % de l'incorporation journalière en plomb, ces apports en plomb restant inférieurs aux doses journalières tolérables.

Dans un environnement urbain avec un habitat ancien dégradé (peintures au plomb), les poussières représentent la voie d'exposition principale. Ces poussières de maison peuvent être chargées de 5 000 à 10 000 µg de plomb par gramme. Un enfant peut ingérer 125 à 250 µg de plomb par jour, et beaucoup plus s'il mange des écailles de peinture qui contiennent plusieurs centaines de milligrammes de plomb par gramme. Même si l'enfant consomme une eau contenant de l'ordre de 50 µg de plomb par litre, la dose de plomb ingérée dans les poussières représente de 55 à 90 % de la quantité totale de plomb absorbée.

346

Chez le nourrisson et l'enfant, l'apport total devient très largement supérieur aux doses journalières tolérables.

Dans une zone industrielle au voisinage de laquelle les sols sont pollués par dépôt des particules atmosphériques, les concentrations dans la couche superficielle atteignent des valeurs souvent supérieures à 1 000 µg de plomb par gramme de sol; les poussières de maison contiennent alors de l'ordre de 3 000 à 5 000 µg de plomb par gramme. Compte tenu de l'ingestion de ces poussières de maison et de sols à raison de 10 à 50 mg/jour selon l'âge de l'enfant, cette voie de pénétration peut représenter un apport de 15 à 125 µg de plomb par jour. La contribution des autres sources d'exposition, même faible (eau à la concentration moyenne de 10 µg/l et alimentation contenant typiquement 20 à 40 µg de plomb/j), conduit alors un enfant de 2 ans à incorporer quotidiennement un total de 85 à 150 µg de plomb, supérieur à la dose journalière tolérable.

Principales sources d'exposition responsables d'un apport supérieur à la dose journalière tolérable chez le nourrisson et l'enfant.

Milieu	Age	Exposition principale	Apport de l'exposition principale (µg/j)	Apport exposition principale/DJT
Rural exposé	Nourrisson	Eau	18 - 180	1-10
Urbain exposé	Nourrisson	Poussières	25 - 50	1,39-2,78
	Enfant	Poussières	125 - 150 ¹	2,6-3,1
Industriel	Enfant	Poussières	75 - 125	1,55-2,58

¹ : + écailles

Ces scénarios permettent de démontrer que les poussières et l'eau sont les deux principales sources de contamination pour les nourrissons et les enfants, contribuant à un apport largement supérieur aux doses journalières tolérables. Dans un contexte où ces deux sources sont réduites, l'alimentation constitue la part principale de l'apport journalier en plomb.

En France, l'imprégnation des populations par le plomb est en régression, mais reste supérieure à celle estimée en Amérique du Nord

Depuis l'introduction de l'essence sans plomb, on a pu observer dans l'ensemble des pays concernés (Etats-Unis, Europe) une diminution sensible des plombémies moyennes dans la population générale. Aux Etats-Unis, une corrélation positive entre la diminution des niveaux de plomb dans l'essence et la valeur moyenne des plombémies était déjà manifeste pendant les toutes premières années de mise en œuvre de cette politique (figure 3). Depuis, la diminution de la plombémie moyenne chez les enfants de moins de 6 ans s'est encore accentuée, puisqu'elle est passée de 100 µg/l en 1980 à 27 µg/l quinze années plus tard.

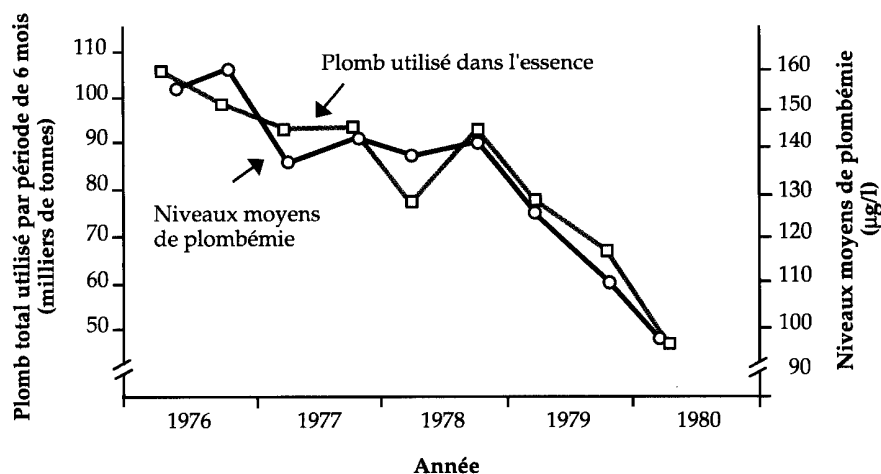


Figure 3 : Evolution des plombémies moyennes des enfants aux Etats-Unis, en relation avec la baisse de l'usage de l'essence plombée entre 1976 et 1980 (d'après Annest, 1983).

En France, une chute d'environ 50 % du niveau de la plombémie de la population adulte résidant au centre des agglomérations urbaines est observée entre les années 1980 et 1995. La plombémie médiane est ainsi passée de 125 à 65 µg/l. Cette décroissance corrobore les résultats observés dans la plupart des agglomérations urbaines de plus de 500 000 habitants dans l'Union européenne et résulte en grande partie de la politique européenne suivie en matière d'éradication du plomb concernant les carburants automobiles. D'après une étude réalisée dans des services publics hospitaliers répartis sur l'ensemble du territoire (enquête INSERM RNSP), la moyenne géométrique des plombémies des enfants de 1 à 6 ans était égale à 36 µg/l en 1995.

Parmi les appelés du contingent, 5,5 % présentaient une plombémie supérieure à 100 µg/l, alors que chez les enfants, ce pourcentage était de 1,94 %, ce qui représenterait environ 85 000 enfants de 1 à 6 ans au total en France. Parmi les enfants ayant une plombémie supérieure à 100 µg/l, 8 200 à 11 600, selon l'estimation de l'enquête INSERM RNSP ou du SSIF (Surveillance du saturnisme infantile en France), auraient une plombémie supérieure à 250µg/l.

D'après ces enquêtes, deux facteurs principaux apparaissent responsables des plombémies élevées observées dans un nombre restreint de départements. Dans les régions touchées par un problème d'eau agressive, 25 % de la population adulte présentent des plombémies supérieures à 75 µg/l et environ 5 % de la population infantile présentent des plombémies supérieures à 100 µg/l.

Ce même pourcentage de 5 % est retrouvé chez les enfants vivant dans les départements où le problème relève de la vétusté de l'habitat. Cette situation se retrouve prioritairement à Paris et en région parisienne où près de 500 enfants, dépistés par le SSIF, présentaient une plombémie supérieure à 250,µg/l.

Diverses stratégies de dépistage de l'intoxication par le plomb ont été mises en œuvre

En 1991, les CDC recommandaient un dépistage universel de tous les enfants, à moins que l'on puisse démontrer qu'une communauté donnée n'avait pas de problème d'intoxication par le plomb. Les enfants ayant des plombémies élevées (< 200 µg/l) étaient pris en charge médicalement. Ceux ayant des plombémies anormales mais plus basses (comprise entre 100 et 200,µg/l) bénéficiaient de conseils d'éducation et d'intervention sur leur environnement. Les pédiatres étaient également impliqués dans la prévention de l'intoxication chez les très jeunes enfants avant l'âge de un an, lors des visites systématiques. Un relevé épidémiologique national effectué en 1994 a toute fois démontré que seulement un quart des enfants avaient été testés, et un enfant sur trois parmi les plus pauvres *a priori* plus exposés.

Du fait de la baisse de la plombémie moyenne estimée par l'enquête NHANES chez l'enfant de moins de 6 ans durant les années 1990, les CDC ont recommandé en 1997 de pratiquer un dépistage plus ciblé parmi les enfants de 1 et 2 ans (et entre 36 et 72 mois quand ils n'ont pas été testés auparavant). Le dépistage est recommandé au sein de régions ou de populations particulières sur la base de différents facteurs de risque: résidence dans une ville contenant au moins 27 % de logements construits avant 1950; pauvreté du foyer (estimée par le fait de bénéficier d'une assistance médicale ou alimentaire gratuite); réponse positive ou absence de réponse des parents à l'un des trois items du questionnaire individuel de risque (tableau II). Le CDC met désormais l'accent sur les actions visant à réduire directement les expositions plutôt que reposant exclusivement sur le dépistage des populations.

En France, à la suite d'une circulaire de la DOS parue en 1993, des actions de formation et de dépistage ont été engagées dans près de 20 départements.

Chacun d'entre eux a mis en place sa propre stratégie de dépistage, orientée sur des critères de présomption (repérage des enfants par les services de Protection maternelle et infantile (PMI) et repérage des logements anciens) ou sur des analyses de plomb dans l'environnement (sites industriels, risque hydrique). Depuis 1992, 14 216 enfants ont été testés par le SSIF dont les trois quarts en Ile de France. Sur les 4 314 enfants qui avaient une plombémie supérieure à 100 µg/l, 244 ont subi un traitement chélateur. Si on estime qu'il y a environ 85 000 enfants présentant une plombémie supérieure à 100 µg/l, seulement 5 % des enfants concernés sont dépistés aujourd'hui.

Tableau II : Questionnaire individuel de risque (CDC, 1997).

1	Votre enfant vit-il ou séjourne-t-il régulièrement dans un logement construit avant 1950 ? Cette question peut également s'appliquer à la crèche fréquentée ou au logement de la nourrice ou d'un parent.
2	Votre enfant vit-il ou séjourne-t-il régulièrement dans un logement construit avant 1978, rénové ou transformé actuellement ou récemment (dans les derniers 6 mois) ?
3	Votre enfant a-t-il un frère, une sœur ou un camarade qui est ou a été intoxiqué par le plomb ?

Il importe aujourd'hui d'harmoniser les programmes de dépistage compte tenu de la grande inégalité des pratiques entre départements. L'évaluation comparative des performances de diverses procédures utilisées en France aiderait à améliorer le rendement de ce dépistage à l'échelle du pays. L'expérience étrangère invite à développer un dépistage orienté à partir de facteurs de risque sociaux et environnementaux.

Les risques pour le développement psychomoteur des enfants associés à l'exposition aux faibles doses de plomb sont quantifiables au niveau de la population française

D'après les résultats des méta-analyses, il existe une relation dose effet linéaire (pour des plombémies d'au moins 100 µg/l): une augmentation de 100 µg/l de la plombémie est associée à une perte moyenne de 2 points de QI. Sur un échantillon type de 10 000 enfants non exposés au plomb, on observe théoriquement 228 enfants ayant un QI < 70 (retard mental léger), et 228 enfants ayant un QI > 130¹. Si la plombémie des 10000 enfants augmente de 100 µg/l, il y aura 82 enfants supplémentaires ayant un QI < 70 (310 au total) et 82 enfants en moins ayant un QI > 130. Si, dans la même population, la plombémie augmente de 200 µg/l, 187 enfants supplémentaires auront un QI < 70, soit 415 enfants au lieu de 228. Les calculs sont effectués en prenant comme référence la distribution théorique normale du QI d'une population non exposée au plomb.

Une quantification du risque de diminution de QI dans la population française d'enfants exposés à de faibles doses de plomb a été réalisée à partir de la distribution des plombémies observée dans l'étude INSERM-RNSP et extrapolée à la population d'enfants de 1 à 6 ans vivant en France (près de 4,5 millions selon le recensement de 1990).

1. On considère que le QI, hors exposition au plomb, a une distribution normale avec une valeur moyenne de 100 et un écart type de 15. Le nombre de 228 enfants est une construction 350 théorique, qui comprend déjà les enfants actuellement exposés au plomb.

La distribution des plombémies dans la tranche d'âge 1-6 ans dans cette étude montre que 98 % des valeurs se situent entre 0 et 100 µg/l. Pour cet intervalle, on ne peut pas quantifier la relation entre l'exposition au plomb et la valeur du QI dans l'état actuel des connaissances.

Trois hypothèses peuvent être considérées: il existe un effet seuil à un niveau de plombémie de 100 µg/l, c'est-à-dire une absence d'effet au dessous de ce niveau; il existe un effet seuil à un niveau de plombémie de 50 µg/l et une relation dose-effet linéaire au-dessus de ce seuil; il n'y a pas d'effet seuil entre 0 et 100 µg/l de plombémie, et l'on postule que les risques sont décroissants lorsque le niveau d'exposition diminue, comme ce qui est montré pour les valeurs supérieures à 100 µg/l. Le nombre d'enfants de 1 à 6 ans supplémentaires ayant un QI < 70 varie selon chacune des trois hypothèses.

Effectifs des enfants dans la classe de QI < 70 selon trois hypothèses de risque.

Hypothèse	Enfants supplémentaires		Enfants au total*
	N	%	N
Seuil à 100 µg/l	1 120	1,1	104 718
Seuil à 50 µg/l	6 665	6,4	110 263
Pas de seuil entre 0 et 100 µg/l	14 283	13,8	117 881

* : le nombre d'enfants ayant un QI < 70 en l'absence d'exposition est estimé à 103 598.

Ces calculs ont été basés sur une modification des effectifs de la classe des QI < 70. Il est bien évident que toute la distribution est décalée vers des QI plus faibles.

Ces estimations, calculées sous l'hypothèse de la causalité des effets du plomb sur le développement intellectuel de l'enfant, ne constituent pas une information scientifique certaine, mais peuvent aider à la réflexion en matière de maîtrise des risques.

L'approche économique compare une suppression des risques liés à l'habitat dégradé à une diminution des apports en plomb pour la population générale

Sur la base d'études épidémiologiques américaines, appliquées aux données sanitaires françaises, l'évaluation des bénéfices sanitaires associés à une diminution de 10 µg/l de la plombémie moyenne se chiffre à environ 200 millions de francs par an pour les enfants de 1 à 6 ans. Elle atteint près de 9 milliards de francs si l'on admet le bien-fondé des relations entre la plombémie et le niveau de QI pour les plombémies inférieures à 100 µg/l d'une part, et les naissances d'enfants prématurés d'autre part. Ces estimations correspondent à une diminution moyenne qui ne garantit aucunement que la plombémie de la population la plus touchée diminue. C'est néanmoins par ce type d'approche que l'on peut évaluer les bénéfices des stratégies visant à réduire l'exposition générale de la population: diminution de la teneur en plomb dans l'atmosphère et dans l'eau de boisson (pour respecter la directive européenne de 10 µg/l d'eau).

L'évaluation d'un scénario adapté à une autre principale source d'imprégnation et d'intoxication par le plomb - les écailles et les poussières issues des peintures des habitations dégradées datant d'avant 1948 - est également pertinente. Si l'on considère que ce scénario pourrait permettre de ramener les plombémies des enfants les plus exposés à 250 µg/l (environ 11 600 cas chez les enfants de moins de 6 ans, d'après les données de surveillance du saturnisme infantile en France), les bénéfices sanitaires minimaux attendus se chiffrent, sur la base de travaux américains, à environ 630 millions de francs (coûts évités en traitements par chélation, éducation spécialisée, pertes de revenus induites par les baisses de QI).

Bénéfices sanitaires annuels attendus selon deux stratégies de réduction des plombémies chez les enfants.

Stratégie	Bénéfices annuels (milliards de francs)
Réduire la plombémie moyenne de 10 µg/l chez les enfants de 1 à 6 ans	0,18 ¹ à 8,81 ²
Ramener la plombémie des enfants de 1 à 6 ans les plus exposés à 250 µg/l	0,63 ¹

¹ Calculs effectués sur la base des relations établies entre niveaux de plombémie et variables sanitaires, largement admises par la communauté scientifique internationale.

² Calculs effectués sur la base de relations suspectées entre niveaux de plombémie et variables sanitaires, mais ne faisant pas l'objet d'un consensus au sein de la communauté scientifique internationale.

2. La valeur de 250 µg/l semble le seuil en deçà duquel on ne peut espérer abaisser les plombémies par chélation avec les traitements disponibles.

Réduire la plombémie chez les enfants les plus exposés requiert la recherche, puis la neutralisation des sources d'intoxication liées à l'habitat. Cette stratégie peut être mise en place soit par un dépistage des populations à risque, et en tout premier lieu des enfants de 6 mois à 6 ans résidant dans un habitat antérieur à 1948, soit par une enquête environnementale dans l'ensemble des logements locatifs privés antérieurs à 1948, avec une priorité, dans le temps, aux logements insalubres occupés par des enfants en bas âge.

Dans le cadre du dépistage ciblé sur les enfants à risque, on peut estimer que 200 000 à 250 000 enfants seront soumis à une plombémie, en partant du chiffre de 85 500 enfants de 1 à 6 ans ayant une plombémie supérieure à 100 µg/l (estimation à partir de l'enquête INSERM/RNSP) et considérant que seulement un enfant sur trois exposés présenterait une plombémie supérieure à 100 µg/l. Le coût total du dépistage (plombémie) est ainsi évalué à 20-25 millions de francs par an. En fonction du niveau de plombémie mesuré, une enquête environnementale menée au domicile (analyse des peintures, des poussières et de l'eau de boisson pour un coût de 2 500 F par logement) renseignera sur les mesures à prendre: relogement immédiat, travaux palliatifs d'urgence (50 000 F environ pour chaque logement), éradication complète du plomb avec remplacement des canalisations d'eau (100 000 F). Si l'on estime, après enquête, que tous les enfants ayant une plombémie supérieure à 100 µg/l vivent bien dans des logements dégradés, le coût des travaux palliatifs s'élèvera à 2,5 milliards de francs sur la base d'une estimation de 50 000 logements à risque (85 500 enfants dépistés et 1,5 enfant par foyer), et à 5 milliards de francs si l'éradication du plomb est visée. Si les travaux palliatifs et d'éradication ne sont menés en première urgence que pour les logements abritant des enfants ayant une plombémie supérieure à 250 µg/l (11 600 enfants environ d'après le SSIF), pour éviter toute aggravation nécessitant une chélation, ce coût sera de 0,6 à 1,2 milliard de francs si l'on assimile le nombre de logements au nombre d'enfants. Bien entendu, il convient que les procédures prévues par le Code de la Santé soient utilisées efficacement et rapidement et que le relogement des occupants soit assuré pendant la durée des travaux (loi n° 98-657 du 29 juillet 1998 d'orientation relative à la lutte contre les exclusions).

La seconde approche, consistant à effectuer une enquête environnementale dans l'ensemble des logements locatifs privés antérieurs à 1948 (environ 1,7 million de logements d'après des données officielles), permet de repérer et d'effectuer les travaux nécessaires dans l'ensemble des logements dégradés occupés par des enfants en bas âge. Le nombre de ces logements est estimé en France à environ 150 000 si l'on se réfère aux enquêtes américaines qui indiquent qu'aux Etats-Unis, un logement sur quatre contenant potentiellement du plomb est dégradé et qu'un tiers environ est habité par des enfants de 6 mois à 6 ans. Le coût de la seule détection des logements présentant des risques est de 4 milliards de francs environ pour 1,7 million de logements.

Cette approche devrait en principe permettre de repérer les 150 000 logements à risque abritant des enfants, dont les travaux palliatifs coûteraient 7,5 milliards de francs, contre 15 milliards de francs si l'éradication du plomb est visée. Au total, le coût de cette stratégie est évalué entre 11,5 et près de 20 milliards de francs.

Coûts associés aux stratégies proposées de lutte contre le saturnisme.

Objectif visé	Coûts (milliards de francs)
Détecter et réhabiliter les logements abritant des enfants contaminés	2,5-20
Eradiquer le plomb dans tous les logements antérieurs à 1948	170
Réduire le risque hydrique	55-143

A terme, l'idéal serait d'éradiquer le plomb de l'ensemble des logements, occupés ou susceptibles de l'être à l'avenir par des enfants, pour un coût évalué à environ 100 000 F pour 1,7 million de logements d'avant 1948, soit 170 milliards de francs.

Une solution également envisageable serait de soustraire la femme enceinte à la source de contamination afin de limiter l'imprégnation du fœtus. Le dépistage des femmes enceintes (par interrogatoire et éventuellement mesure de la plombémie) effectué lors d'une visite prénatale permettrait dès la première année de sa mise en place de détecter 15 000 à 45 000 logements dégradés, ce chiffre allant bien sûr en diminuant d'année en année. Le coût des travaux palliatifs dans ces logements à risque s'élèvera à 1,5 (0,75-1,25) milliards de francs et 3 (1,5-4,5) milliards de francs si l'éradication du plomb est visée.

A titre de comparaison, le coût de la politique de réduction des risques hydriques permettant de respecter la directive européenne 98/83/CE de 25 µg de plomb par litre d'eau de conduite dans cinq ans (50 µg/l aujourd'hui), et 10µg/l à terme, est estimée en France entre 55 (somme des évaluations minimales du respect de chacune des deux normes) et 143 milliards de francs (somme des évaluations maximales).

Recommandations

Le plomb est un métal lourd utilisé encore aujourd'hui pour ses propriétés particulières dans la réalisation de nombreux produits manufacturés (accumulateurs, câbles, pigments de peintures...). Son exploitation intensive à certaines époques de notre histoire a conduit à sa dissémination sur toute la surface du globe. Métal indestructible, il se concentre dans les couches superficielles du sol.

Le plomb est toxique sur différents organes, comme l'ont montré les travaux expérimentaux et diverses études sur des populations exposées professionnellement. Chez le jeune enfant, l'intoxication par le plomb est particulièrement grave car elle peut entraîner une déficience persistante des fonctions cognitives, même lorsque l'exposition est relativement faible. Le caractère quasiment irréversible de l'intoxication chronique par le plomb, du fait de sa localisation osseuse et de sa libération épisodique durant toute la vie, rend capitale l'éradication du plomb dans l'environnement.

En population générale, l'exposition au plomb révélée par les mesures du taux de plomb sanguin (plombémie) est aujourd'hui en diminution dans la plupart des pays développés, en raison de la généralisation de l'essence automobile sans plomb. Dans ce domaine, la France accuse un retard certain par rapport à l'Europe du Nord, puisque 50 % du parc automobile fonctionne encore à l'essence plombée. Il en résulte une plombémie médiane de la population générale française équivalente à celle des Etats-Unis il y a dix ans.

On peut estimer qu'en France les plombémies médianes ont diminué globalement de 50 % en 15 ans, soit de 125 à 65, $\mu\text{g/l}$. On constate néanmoins que plus de 5 % des adultes et près de 2 % des enfants de 1 à 6 ans ont encore une plombémie supérieure à 100, $\mu\text{g/l}$. Parmi les enfants ayant une plombémie supérieure à 100, $\mu\text{g/l}$, ceux présentant une plombémie supérieure à 250, $\mu\text{g/l}$ (environ 10 000 enfants) nécessitent une intervention urgente, médicale et sociale. En effet, une plombémie supérieure à 250, $\mu\text{g/l}$ chez un enfant de 1 à 6 ans est le reflet d'une intoxication due à l'ingestion d'écailles de peintures ou de poussières contenant un taux élevé de plomb, retrouvées essentiellement dans les logements dégradés construits avant 1948. Le maintien dans l'habitat contaminé peut entraîner une majoration de l'intoxication nécessitant d'effectuer une chélation si la plombémie devient supérieure à 450, $\mu\text{g/l}$. Le seul moyen pour que les enfants ne constituent plus des marqueurs biologiques du risque lié aux peintures anciennes serait finalement de réhabiliter l'ensemble des logements d'avant 1948, en commençant bien sûr par ceux qui sont dégradés.

Plusieurs sources de contamination (sites industriels, eau agressive, alimentation) peuvent être à l'origine de plombémies supérieures à 100, $\mu\text{g/l}$, mais généralement inférieures à 250, $\mu\text{g/l}$. Dans ces situations, l'identification de la (ou des) source(s) responsable(s) est souvent complexe. Ce sont les actions engagées en amont, pour

réduire ces sources, qui contribueront à limiter la plombémie des populations exposées aux alentours de 100,µg/l.

355

Une de ces actions concerne par exemple la réduction du risque hydrique, avec l'application en Europe de la norme de 10,µg de plomb par litre d'eau de distribution, fixée par l'Organisation mondiale de la Santé. Pour tous les enfants ayant une plombémie supérieure à 100,µg/l (seuil de toxicité admis actuellement par les CDC), un suivi du développement des fonctions sensorielles et cognitives s'impose, compte tenu des effets du plomb sur les processus de mémorisation et d'apprentissage, démontrés dans les études expérimentales.

Si un certain nombre de mesures seront à même de faire baisser les plombémies de l'ensemble de la population dans les années à venir, il convient néanmoins d'attirer l'attention aujourd'hui sur le groupe des femmes en âge de procréer. Exposées récemment ou dans leur enfance, elles constituent une source de contamination pour l'enfant qu'elles portent. Le fait de vivre après l'accouchement dans une zone à risque (habitat dégradé, site industriel, eau agressive) majore d'autant le risque d'intoxication pour le nourrisson.

Réduire l'exposition et les risques d'intoxication chronique par le plomb nécessite l'intervention d'un grand nombre d'acteurs politiques, administratifs, techniques et sociaux. Plusieurs modalités d'action peuvent être conduites à l'échelon local et national, selon les contextes sociaux et environnementaux. Il convient de définir des mesures d'urgence et des mesures à plus ou moins long terme. Il faut également ajuster les mesures indispensables en fonction des différents groupes cibles: enfants ayant une plombémie supérieure à 450,µg/l, 250,µg/l ou 100,µg/l, femmes enceintes, en priorité celles vivant dans des zones à risque et population générale. La coordination interministérielle devrait permettre d'optimiser et d'entretenir l'effort important qui doit être engagé dans le cadre d'un programme national de dépistage et de réduction des risques de l'intoxication par le plomb.

Informier, former et prévenir

INFORMER ET FORMER LE CORPS MÉDICAL ET LES ACTEURS SOCIAUX À LA RECONNAISSANCE DU RISQUE D'INTOXICATION PAR LE PLOMB

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques permettant de reconnaître une intoxication par le plomb. Le diagnostic d'intoxication sera facilité par la recherche d'un risque d'exposition et confirmé par le dosage du plomb dans le sang (plombémie).

La multiplicité des sources de pollution par le plomb constitue l'une des difficultés de l'évaluation de ce risque. Cependant, l'habitat vétuste constitue encore aujourd'hui la source principale d'intoxication en termes de gravité, pouvant conduire à des plombémies supérieures à 250,µg/l chez l'enfant en bas âge.

Les autres sources de contamination que sont l'eau de distribution dans certaines régions, l'air pollué par les rejets près des sites industriels ou par les gaz d'échappement des voitures en zone urbaine et l'alimentation contribuent généralement chez l'enfant à des contaminations moins massives.

Les médecins généralistes, les médecins scolaires, les pédiatres, les assistantes sociales, les infirmières de PMI, doivent être sensibilisés à l'importance de l'interrogatoire dans la recherche d'une source d'exposition. Afin d'aider les professionnels de santé dans le dépistage des enfants exposés au plomb, le groupe d'experts recommande d'introduire une rubrique concernant le risque " plomb " dans les certificats d'examens de santé obligatoires de la naissance, du 9ème et du 24ème mois.

Les acteurs de santé peuvent également informer et éduquer les familles sur les risques de contamination par les sols et les poussières. L'éducation des familles doit porter sur l'hygiène des locaux, l'hygiène individuelle des enfants (lavage des mains...), le nettoyage des légumes cultivés en zone contaminée, la décontamination des vêtements des parents exposés au plomb.

Le retard important de la France dans la prise en compte des relations entre la santé et l'environnement est aussi lié à l'absence de formation des médecins dans ce domaine. Les médecins généralistes doivent être capables de suspecter une exposition au plomb, d'en évaluer les conséquences, d'orienter le dépistage et le traitement. Le groupe d'experts recommande une formation pluridisciplinaire aux problèmes de santé environnementale au cours des études médicales et des enseignements post universitaires. Une telle formation doit aussi intéresser les professions paramédicales et tous ceux qui auront un rôle à jouer dans le domaine de l'environnement.

METTRE EN PLACE UNE STRATÉGIE DE DÉPISTAGE D'INTOXICATION AU PLOMB CHEZ LES ENFANTS VIVANT DANS UN HABITAT ANCIEN DÉGRADÉ OU À PROXIMITÉ D'UN SITE INDUSTRIEL EXPOSÉ

Des intoxications aiguës associées à des plombémies supérieures à 700,µg/l peuvent entraîner chez l'enfant des encéphalopathies conduisant au coma, voire au décès. Des séquelles neurologiques ou psychomotrices graves (retard psychomoteur épilepsie, cécité, hémiparésie...) ont été décrites. Dans les intoxications chroniques, les conséquences sur le système nerveux central ont pu être mises en évidence à l'aide de tests psychométriques par les études épidémiologiques. Elles ont montré la persistance chez l'enfant de troubles du comportement et de difficultés d'apprentissage et de concentration à la suite d'une exposition en bas âge.

Il convient d'entreprendre à court terme le dépistage d'une intoxication chez sous les enfants vivant dans une zone à risque. Les études réalisées en France permettent d'estimer à environ 10 000 les enfants ayant une plombémie supérieure à 250,µg/l.

Il convient d'insister de nouveau sur la nécessité de prendre en charge rapidement sur le plan médical et social les enfants dépistés présentant une plombémie supérieure à 250,µg/l, afin d'éviter une augmentation de plombémie et le recours à un traitement chélateur souvent long et douloureux. La présence de peintures à base de plomb dans l'habitat ancien dégradé est le facteur de risque d'intoxication massive le plus fréquent pour le jeune enfant, lié à l'ingestion d'écailles de peinture ou de poussières contaminées. Le repérage de l'ensemble des logements construits avant 1948, présentant un risque potentiel du fait de la présence possible de peintures au plomb, est un préalable indispensable à la mise en place d'une politique efficace d'élimination du risque d'exposition au plomb par l'habitat.

Dans les zones proches de sources d'émissions industrielles, les risques d'exposition sont également élevés, par ingestion de poussières déposées dans l'habitat et les sols environnants.

Le groupe d'experts recommande un dépistage systématique des enfants dans les zones à risque (habitats dégradés ou sites industriels) identifiées par les enquêtes environnementales. Cette cartographie des zones contaminées permettrait aux médecins d'identifier rapidement les enfants à risque sur la base de l'adresse de leur domicile.

METTRE EN PLACE UN DÉPISTAGE CIBLÉ SUR LES FEMMES ENCEINTES DANS LES ZONES IDENTIFIÉES À RISQUE

Les femmes enceintes contaminées récemment ou au cours de leur enfance constituent une source de contamination endogène pour leur enfant. De nombreux travaux montrent que le plomb interfère avec le développement cérébral du fœtus, mais également avec la croissance intra-utérine et la durée de gestation. En raison de la répercussion de ces effets occasionnés pendant la période prénatale sur les fonctions cognitives et sensorielles du jeune enfant, il serait essentiel de détecter une exposition potentielle dès le début de la vie fœtale.

Le groupe recommande un dépistage systématique chez les femmes enceintes dans les zones reconnues à risque. Ce programme devra, selon les contextes locaux, cibler les femmes résidant au voisinage de sols pollués par des sources industrielles ou un trafic automobile intense, dans un habitat d'avant 1948, ou encore dans des quartiers où les logements sont alimentés en eau par des canalisations comportant du plomb. En cas de dépistage positif, le groupe recommande de soustraire la femme au risque et de lui prodiguer des recommandations hygiéno-diététiques (consommation d'eau minérale, supplémentation en calcium...).

FAIRE PORTER L'EFFORT ÉCONOMIQUE SUR LES MESURES D'URGENCE PERMETTANT DE SOUSTRAIRE L'ENFANT INTOXIQUÉ ET SA FAMILLE AU RISQUE

Les jeunes enfants présentant une plombémie supérieure à 450,µg/l ne doivent pas retourner dans leur habitat après la cure de chélation, sous peine de voir leur intoxication s'aggraver. De plus, le coût sanitaire lié à des cures répétées se révèle rapidement supérieur à terme à celui des mesures de relogement définitif, ou transitoire si des travaux d'éradication sont envisageables. Le relogement hors de la zone à risque est la meilleure garantie d'une réduction de la plombémie de l'enfant. Même pour des plombémies comprises entre 250 et 450,µg/l, il apparaît impératif que les familles exposées soient relogées le plus rapidement possible dès le risque connu, dans un délai de quelques semaines tout au plus.

Le groupe d'experts recommande de soustraire immédiatement l'enfant aux sources d'exposition dès que l'intoxication est confirmée par une plombémie supérieure à 250,µg/l, afin d'éviter le recours à un traitement chélateur.

En ce qui concerne le logement, qui à ces niveaux d'intoxication constitue la principale source de contamination, une intervention active de l'Etat devrait, en utilisant l'arsenal législatif, obliger les propriétaires à entreprendre les travaux nécessaires (loi n° 98-657 du 29 juillet 1998 d'orientation relative à la lutte contre les exclusions). Les fonds de l'Agence nationale d'amélioration de l'Habitat (ANAH) et du programme triennal de réinsertion sociale et de lutte contre la misère doivent s'orienter en priorité vers la réhabilitation de l'habitat dégradé. L'ANAH peut, dans certaines conditions, subventionner jusqu'à 70 % des dépenses dans la limite de 40 000 francs. Des dispositions fiscales et des prêts sans intérêts peuvent également être accordés. Le groupe d'experts recommande une large information des propriétaires sur l'existence des aides financières concernant les travaux de réhabilitation de l'habitat ancien.

LANCER UNE CAMPAGNE D'INFORMATION SUR LE RISQUE “ PLOMB ” DANS TOUS LES CORPS DE MÉTIER DU BÂTIMENT ET AUPRÈS DU PUBLIC

La réhabilitation des logements contaminés et l'élimination (ou le recouvrement) des sources de plomb doivent être effectuées par des professionnels prenant les précautions techniques nécessaires pour éviter la dissémination des poussières. Il est impératif que toutes les précautions soient prises pour protéger les populations concernées lors de la destruction des habitats insalubres. Les professions du bâtiment, notamment les peintres doivent connaître le risque de dissémination de plomb lors d'intervention dans le bâti ancien. Les plombiers doivent sensibiliser les donneurs d'ordre à la nécessité d'éliminer les parties de réseau intérieur en plomb lors de travaux réalisés. Il conviendrait que soit établi un cahier des charges pour les entreprises chargées de ces travaux et qu'une structure habilitée valide les procédés de réhabilitation quant à leur efficacité lors de la réinstallation d'occupants (absence de plomb dans les poussières dans le logement et les parties communes).

Le groupe d'experts recommande la création d'un label qualité pour les entreprises s'engageant à utiliser des techniques validées pour la réhabilitation de l'habitat et l'élimination de ses déchets.

Mettre en place des dispositifs d'observation et de suivi

RECENSER LES POPULATIONS POTENTIELLEMENT EXPOSÉES AU PLOMB D'ORIGINE INDUSTRIELLE

L'inventaire des sols pollués s'étend progressivement au niveau national. Cet effort doit être poursuivi et renforcé. Un accent particulier devrait être mis pour repérer et explorer les sites qui, du fait des activités industrielles passées et présentes, ont un risque important d'être contaminés par le plomb. L'inventaire des sites devrait être accompagné du recensement des personnes potentiellement exposées aux polluants présents sur ces sites, et notamment des enfants et des femmes en âge de procréer, afin de mettre en œuvre un dépistage systématique. Le groupe recommande qu'une réhabilitation des sites et diverses mesures de protection des personnes soient engagées en priorité lorsque l'exposition est patente.

DEVELOPPER UN RÉSEAU NATIONAL DE SURVEILLANCE DE L'ENSEMBLE DES PLOMBÉMIES

Dans diverses circonstances (enquêtes, dépistage, signes cliniques...), des plombémies sont demandées. La collecte de l'ensemble des résultats doit permettre d'avoir des informations sur la distribution des plombémies élevées sur le territoire. Cette base de données sera utile à titre descriptif et pour la mise en œuvre de programmes de dépistage ciblés. Le groupe recommande que les différentes équipes (CPAM, maternités, PMI...) et les structures de toxico-vigilance mettent en commun leurs données afin de constituer un fichier national de recensement des plombémies et des circonstances de leur réalisation, sous la responsabilité d'un réseau national de surveillance. En tout état de cause, le groupe d'experts recommande que les plombémies supérieures à 100,µg/l fassent l'objet d'une déclaration obligatoire et que celles supérieures à 250,µg/l soient considérées comme des urgences médicales et soient suivies d'un relogement familial dans un délai maximum de trois semaines.

METTRE EN PLACE UN SUIVI MÉDICAL ADAPTE POUR LES ENFANTS DEPISTES

Selon la gravité de l'intoxication, différentes structures peuvent participer au suivi de l'enfant. Les enfants ayant une plombémie supérieure à 250,µg/l doivent être pris en charge par une structure hospitalière (consultations spécialisées à l'hôpital, hospitalisations à domicile), en lien avec les PMI qui ont effectué le dépistage. Le suivi des enfants qui ne nécessitent pas de traitement chélateur peut être assuré par les structures médicales de proximité. Différents acteurs sociaux pourraient exercer des actions éducatives auprès des familles dans les milieux les plus défavorisés. Les données issues des suivis médicaux doivent être centralisées pour permettre l'évaluation des mesures de réduction du risque Saturnin. Le groupe d'experts recommande d'intégrer dans le bilan médical de l'enfant une évaluation des fonctions cognitives, visuo-motrices et des processus de mémorisation et d'audition. Les résultats de ces tests devraient permettre d'étudier les effets à long terme du plomb sur les fonctions sensorielles et cognitives.

UTILISER LES DONNÉES ALIMENTAIRES POUR ACTUALISER L'EXPOSITION AU PLOMB EN FRANCE

En France, les apports de plomb par voie alimentaire sont supérieurs à ceux constatés aux Etats-Unis et dans certains pays nordiques, tout en restant en deçà des doses journalières tolérables (DIT) s'élevant à 18,ug/j pour un nourrisson, 48,5 ,µg/j pour un enfant de 2 ans et 214,µg/j pour un adulte. L'apport journalier alimentaire s'échelonne de 30 à 50,µg/jour chez l'enfant et l'adulte d'après une enquête de la Direction générale de la Santé (DGS); il serait de 6 à 10 ,µg/jour chez un nourrisson, d'après les études faites à l'étranger. Ces apports journaliers représentent déjà plus de la moitié de la dose tolérable chez le nourrisson et l'enfant, ce qui peut s'avérer rapidement critique si d'autres sources d'exposition au plomb (risque hydrique, peintures au plomb) sont présentes. Le groupe d'experts recommande d'évaluer les apports journaliers en plomb chez le nourrisson et l'enfant en tenant compte, selon le type d'environnement, de la part de l'alimentation parmi celle des autres sources potentielles de contamination.

Développer des recherches

EVALUER LES PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE MÉDICALE DE L'INTOXICATION PAR LE PLOMB

Une chélation doit être pratiquée chez les enfants intoxiqués lorsque la plombémie est supérieure à 450 ,µg/l. Il existe trois agents chélateurs efficaces:

l'EDTA (*Ethylene diamine tetroacetic acid*), le BAL (*British anti-Lewisite*) et le DMSA (*Dimercapto succinic acid*). Le DMSA présente l'avantage d'être administré oralement et de provoquer une fuite urinaire plus réduite en oligoéléments. Si dans les intoxications aiguës ou sévères le traitement chélateur est une urgence thérapeutique, il peut se discuter lorsque l'intoxication s'est constituée de façon chronique et/ou que la plombémie est moins élevée. En effet, l'existence d'un stock osseux peu accessible à la thérapeutique et à la chélation et à demi-vie longue représente une source rémanente d'intoxication endogène. Le groupe d'experts recommande la mise en place d'une conférence de consensus sur les traitements chélateurs et leurs indications.

ETUDIER LE RÔLE DU PLOMB EN MATIÈRE DE TÉRATOGENÈSE PAR L'UTILISATION DES DONNÉES DES REGISTRES

Quelques données épidémiologiques et des résultats expérimentaux chez le rongeur suggèrent que le plomb pourrait être un facteur de risque de survenue d'anomalies de fermeture du tube neural. L'utilisation des données de registres des malformations humaines devrait apporter des arguments pour ou contre cette hypothèse en comparant les zones de forte prévalence de spina bifida et d'anencéphalie et les zones à haut risque d'imprégnation par le plomb, voire en constituant une banque d'échantillons sanguins pour dosage de la plombémie.

Compte tenu de la responsabilité possible de l'imprégnation plombique dans la survenue d'insuffisance de croissance intra-utérine, de retards mentaux et de troubles graves du comportement, le groupe d'experts recommande des études prospectives comportant un dosage systématique de plombémie dans la population française des enfants présentant de telles anomalies du développement.

FAIRE UNE ETUDE PILOTE SUR L'INTERET D'UN DEPISTAGE SYSTEMATIQUE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES EN DEBUT DE GROSSESSE, EN VUE D'UNE REDUCTION DES RISQUES

Le plomb maternel traverse le placenta dès le premier trimestre de grossesse. La grande sensibilité du fœtus aux effets toxiques du plomb est liée au faible développement de la barrière hémato-encéphalique et à la susceptibilité du système nerveux pendant sa période de développement. Le plomb est directement responsable de troubles spécifiques du développement d'apparition tardive (troubles cognitifs et comportementaux), conséquence d'une exposition prénatale. Certaines études montrent que les effets délétères pourraient être atténués par une prise en charge précoce et globale de l'enfant. Le plomb peut aussi être responsable de troubles spécifiques du développement par l'intermédiaire d'une augmentation de la fréquence des malformations congénitales principalement des anomalies de fermeture du tube neural (anencéphalies), ou par l'intermédiaire de retards de croissance intra utérine et de prématurité.

Le groupe d'experts recommande qu'une étude-pilote soit conduite pour évaluer l'intérêt d'un dosage du plomb sanguin chez toutes les femmes enceintes, en termes de prévention des conséquences pour le fœtus et l'enfant.

EVALUER LES PERFORMANCES DES DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE

Quelle que soit la stratégie d'un dépistage, le diagnostic d'intoxication par le plomb repose actuellement sur le dosage de la plombémie qui est une mesure ponctuelle ne reflétant ni l'exposition passée, ni le cumul des doses absorbées, ni la charge en plomb de l'organisme et qui nécessite une prise de sang veineux. Le groupe d'experts recommande d'évaluer la pertinence d'outils de mesure moins invasifs utilisables dans des stratégies de dépistage: appareils de dosage rapide de la plombémie sur sang capillaire, appareils de fluorescence X mesurant le stock osseux, dosage du plomb dans les phanères.

Une stratégie de dépistage doit permettre de retrouver un maximum de sujets à risque. Or, l'on constate une hétérogénéité des programmes de dépistage dans les différents départements français. Le groupe d'experts recommande une évaluation comparative des performances de diverses procédures, en particulier la valeur prédictive positive et négative de chacune des stratégies mises en œuvre.

INITIER DES RECHERCHES SOCIO ÉCONOMIQUES SUR LE DÉPISTAGE ET LA RÉDUCTION DES EXPOSITIONS

Les recherches internationales à caractère socio-économique spécifiques au plomb, encore peu nombreuses, sont plus le fait de spécialistes de la santé ou de techniciens traitant d'un problème particulier que d'économistes. L'adaptation à la situation française des études étrangères, généralement anglo saxonnes, présente les risques inhérents à de telles transpositions, majorés par les distorsions liées aux niveaux de vie, aux habitudes de consommation ou aux spécificités des systèmes de soins. Afin d'établir des priorités en matière d'actions en santé environnementale le groupe d'experts recommande la mise en œuvre d'une approche socio économique complète préalable aux analyses coût-efficacité (traitements chélateurs, stratégies de dépistage...) et coût-bénéfice.

DÉVELOPPER CHEZ L'ANIMAL DES RECHERCHES DE CO CANCÉROGÈNE ENTRE LE PLOMB ET D'AUTRES MÉTAUX

Les données épidémiologiques tendent à montrer une augmentation du risque cancérogène au niveau bronchique et rénal dans les populations exposées professionnellement. Ces études ont fait l'objet d'analyses en fonction de l'exposition au plomb, alors qu'il s'agit d'un effet souvent lié à une exposition complexe incluant notamment d'autres métaux qui ont également une influence sur l'apparition de tels cancers. Ces expositions polymétalliques sont rencontrées dans des industries comme la métallurgie du plomb, les cristalleries ou les fabriques de batteries. D'autre part, il a été montré que certains dérivés du plomb sont génotoxiques *in vitro* et cancérogènes chez l'animal. Il existe donc un faisceau d'arguments expérimentaux et épidémiologiques indiquant que le plomb peut exercer un effet cancérogène. Le mécanisme de cette activité cancérogène pourrait être indirect, résultant d'une interaction avec d'autres cancérogènes. Le groupe d'experts recommande de développer des recherches chez l'animal de co-cancérogénèse entre le plomb et d'autres métaux en utilisant les formes chimiques et les voies d'exposition qui sont celles rencontrées dans les industries.

ETUDIER CHEZ L'ANIMAL LES EFFETS A LONG TERME DU PLOMB SUR LA QUALITÉ DES SPERMATOZOÏDES

Les études expérimentales concernant les effets du plomb sur la fonction de reproduction mâle ou femelle ont montré que ce métal pouvait avoir un effet direct sur le testicule ou l'ovaire mais qu'il entraînait également une perturbation du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire. D'après les données de la littérature, la fertilité masculine pourrait être réduite après une exposition chronique à long terme avec une plombémie élevée. Des résultats expérimentaux récents suggèrent une altération de la qualité des spermatozoïdes, ce qui pourrait contribuer à la baisse de la fertilité des sujets exposés. Le groupe d'experts recommande que les études expérimentales intègrent une analyse qualitative ultrastructurale des spermatozoïdes en plus des examens habituels de production, de forme et de motilité.

Plomb atmosphérique urbain et industriel

Les affluents d'origine automobile et industrielle sont les deux principales sources de plomb dans l'atmosphère. L'évaluation de la teneur en plomb dans les glaces du Groenland par carottage montre une augmentation considérable des émissions au moment de la révolution industrielle et une diminution depuis ces vingt dernières années.

Emissions d'origine automobile

Le plomb fut ajouté comme antidétonnant pour la première fois aux Etats Unis en 1923. Ce plomb d'origine automobile est généralement émis sous forme de fines particules de diamètre inférieur à 1 micron qui ont donc une forte probabilité d'atteindre les alvéoles pulmonaires. Le principal facteur de diminution du plomb particulaire dans l'atmosphère est la réglementation sur le plomb d'origine automobile. La directive européenne 82/884/CEE de décembre 1982 sur les valeurs limites de polluants atmosphériques fixe la concentration du plomb à $2, \mu\text{g}/\text{m}^3$ (moyenne annuelle). L'arrêté du ministère de l'industrie de 1989 spécifie une diminution en deux étapes de la teneur en plomb dans les carburants plombés. A compter du le' août 1989, la concentration du plomb dans les carburants plombés devait être inférieure à 0,25 g/l; à compter du le' juin 1991, elle ne devait pas dépasser les 0,15 g/l, soit être 2,6 fois inférieure au taux maximal autorisé jusqu'en 1989 (0,40 g/l). Malgré ces dispositions, la France (avec 3 780 tonnes) restait, en 1990, le 4^{ème} pays européen émetteur de plomb atmosphérique (hors la Fédération de Russie) après l'Allemagne (4 160 tonnes), le Royaume-Uni (4 040 tonnes) et l'Espagne (3 800 tonnes).

En France, la “ diésélisation ” progressive du parc automobile (46 % des nouvelles immatriculations de voitures particulières en 1995) se traduit par une décroissance de la consommation totale d'essence auto et de supercarburants plombés. Celle-ci a baissé d'environ 4 % entre 1994 et 1995. Elle est inférieure de 14 % à celle de 1990 (Comité professionnel du pétrole, CPDP, 1996). La consommation d'essence sans plomb poursuit sa croissance au détriment des carburants plombés. En 1995, la quantité d'essence sans plomb consommée représentait environ 50 % de la consommation totale de supercarburants (tableau I).

La consommation d'essence sans plomb est également favorisée par une moindre taxation de ce carburant par rapport au super plombé. Depuis le 1^{er} janvier 1993, toutes les voitures particulières neuves à essence sont équipées d'un catalyseur trois voies.

Tableau I : Evolution de la quantité d'essence-auto et supercarburants produits puis consommés en France entre 1978 et 1995 (d'après CPDP 1996).

	Essence-auto et supercarburants	
	1978	1995
Raffinage (milliers de tonnes)	18 099	19 983
Commerce extérieur (milliers de tonnes)		
Importations	359	2 218
Exportations	1 879	3 530
Distribution (milliers de m³)		
Vente super plombé	19 469	10 320
Vente super sans plomb	0	10 409

A la fin de l'année 1995, le nombre de véhicules particuliers catalysés représentait environ 20 % du parc des voitures à essence, d'après l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie et l'Union technique de l'automobile et du cycle. Cependant, en France, entre 1992 et 1995, on constate un plafonnement de la consommation d'essence sans plomb (qui s'équilibre avec celle de l'essence plombée), plafonnement lié semble-t-il à l'augmentation des ventes de véhicules diesel et à la stabilisation du prix de l'essence plombée.

Emissions d'origine industrielle

Les émissions industrielles ont une origine plus ancienne que les émissions automobiles. La principale source de plomb généré par l'industrie est directement liée à l'extraction et à la production métallique primaire. Le plomb entre dans la composition de nombreux produits manufacturés: pesticides, accumulateurs, céramique, alliages à bas points de fusion, verres, poudres, explosifs et cartouches, caractères d'imprimerie, peintures, pigments de peintures antirouilles (aujourd'hui interdites), meubles céruses, produits de traitement agricoles... A cela il faut ajouter les émissions liées à l'incinération des déchets domestiques. Le Ministère de l'environnement dresse une liste des 40 installations industrielles émettrices de plomb et de ses composés dans l'atmosphère (tableau II). En 1996, leurs émissions journalières se situent dans la gamme de 0,2 à 67,4 kg/j. Cinq d'entre elles émettent plus de 10 kg/j de plomb. Parmi celles ci, on trouve des usines d'incinération des ordures ménagères, des fonderies, des ateliers de fabrication de batteries et d'additifs plombés.

Code	Libellé	Unité	Valeur
1	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
2	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
3	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
4	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
5	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
6	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
7	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
8	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
9	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
10	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
11	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
12	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
13	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
14	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
15	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
16	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
17	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
18	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
19	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
20	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
21	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
22	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
23	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
24	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
25	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
26	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
27	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
28	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
29	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
30	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
31	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
32	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
33	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
34	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
35	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
36	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
37	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
38	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
39	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
40	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
41	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
42	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
43	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
44	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
45	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
46	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
47	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
48	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
49	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
50	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
51	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
52	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
53	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
54	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
55	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
56	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
57	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
58	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
59	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
60	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
61	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
62	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
63	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
64	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
65	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
66	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
67	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
68	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
69	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
70	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
71	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
72	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
73	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
74	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
75	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
76	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
77	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
78	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
79	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
80	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
81	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
82	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
83	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
84	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
85	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
86	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
87	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
88	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
89	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
90	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
91	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
92	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
93	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
94	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
95	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
96	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
97	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2
98	Rejets de plomb dans l'eau	kg/j	0,2
99	Rejets de plomb dans les sols	kg/j	0,2
100	Rejets de plomb dans l'air	kg/j	0,2

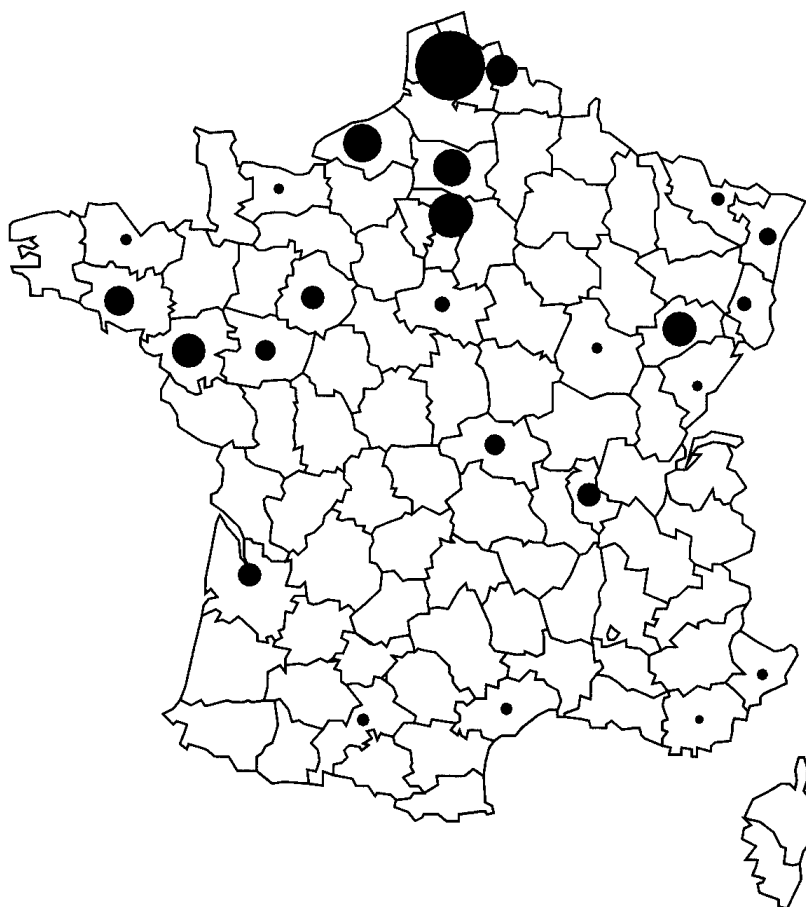


Figure 1 : Rejets de plomb dans l'air, cumulés par département (valeur basse : 0,2 kg/j ; valeur haute : 68,2 kg/j) (d'après ADEME).

La figure 1, qui présente la répartition par département des rejets cumulés en France, montre que le Nord, le Bassin parisien, la Picardie et la Bretagne sont des régions particulièrement touchées par le rejet industriel de plomb.

Concentration en plomb dans l'air ambiant

Des mesures ponctuelles de la concentration de plomb dans l'environnement permettent une surveillance journalière du plomb atmosphérique dans des sites particulièrement exposés à la pollution par le plomb.

Modalités et techniques de mesure de la concentration

Ces mesures sont réalisées sur 62 sites par les associations agréées par le ministère de l'environnement (AASQA).

382

Parmi ces stations, environ 30 fonctionnent en zones de centre ville directement sous l'influence des émissions du trafic automobile. Les villes représentées pour les prélèvements sont les suivantes: Grenoble (2), Marseille, Paris (4), Lyon (2), Le Canet, Saint Louis, Nantes, Le Perreux, Lille, La Rochelle (3), Montpellier (2), Marcq en Barœul, Amiens, Besançon, Saint Jérôme.

D'autres appareils de mesure sont placés à proximité de sites industriels émetteurs de pollution plombée. Dès le début de la décennie 1970, cinq préleveurs avaient été mis en place en divers sites de Paris par le Laboratoire central de la préfecture de police (LCPP). Aujourd'hui, d'autres laboratoires tels que le Service d'hygiène de la ville de Lyon, le Laboratoire de la faculté de pharmacie de Marseille (pour l'APPA) et le Laboratoire départemental et régional d'hygiène de la Rochelle gèrent également des stations de prélèvement.

Les échantillons journaliers issus des capteurs sont généralement prélevés sur filtres par des appareils de type PPA 60 (débit: $1,5 \text{ m}^3/\text{h}$ correspondant à la norme AFNOR X43 021) dans des conditions de prélèvement identiques (hauteur par rapport au sol, distance à la voie de circulation, type de trafic près duquel la station est placée). Les échantillons de plomb particulaire sont analysés par spectrométrie d'absorption atomique selon la méthode préconisée par la directive européenne n° 82/884/CEE et normalisée (AFNOR X 43026) ou par fluorescence X.

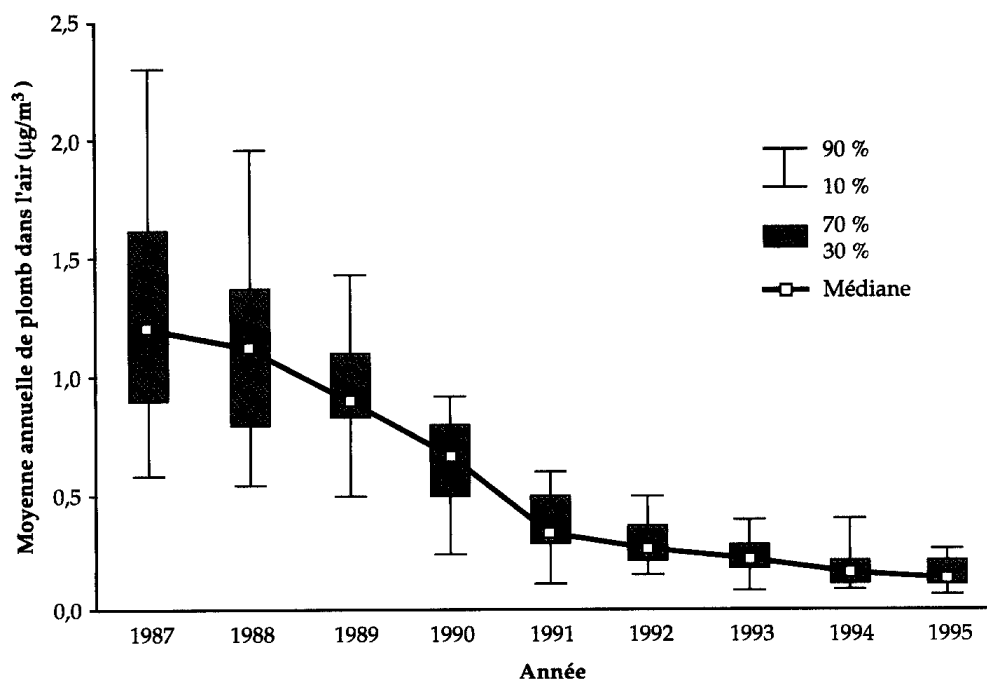


Figure 2 : Evolution des distributions des moyennes annuelles de plomb dans 23 stations urbaines.

Résultats

La décroissance des moyennes annuelles en concentrations de plomb dans l'air observée durant les années précédentes se poursuit mais plus lentement. Il est vrai que les teneurs sont désormais faibles et généralement, sauf cas particulier, inférieures à $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Les concentrations mesurées tendent ainsi à se rapprocher du seuil de mesure de la méthode analytique mise en œuvre. Sur la période 1987-1995 (figure 2), la diminution des moyennes annuelles est notable (entre 70 et 85 %). La médiane des moyennes annuelles sur 23 stations urbaines a diminué de 88 % entre 1987 et 1995.

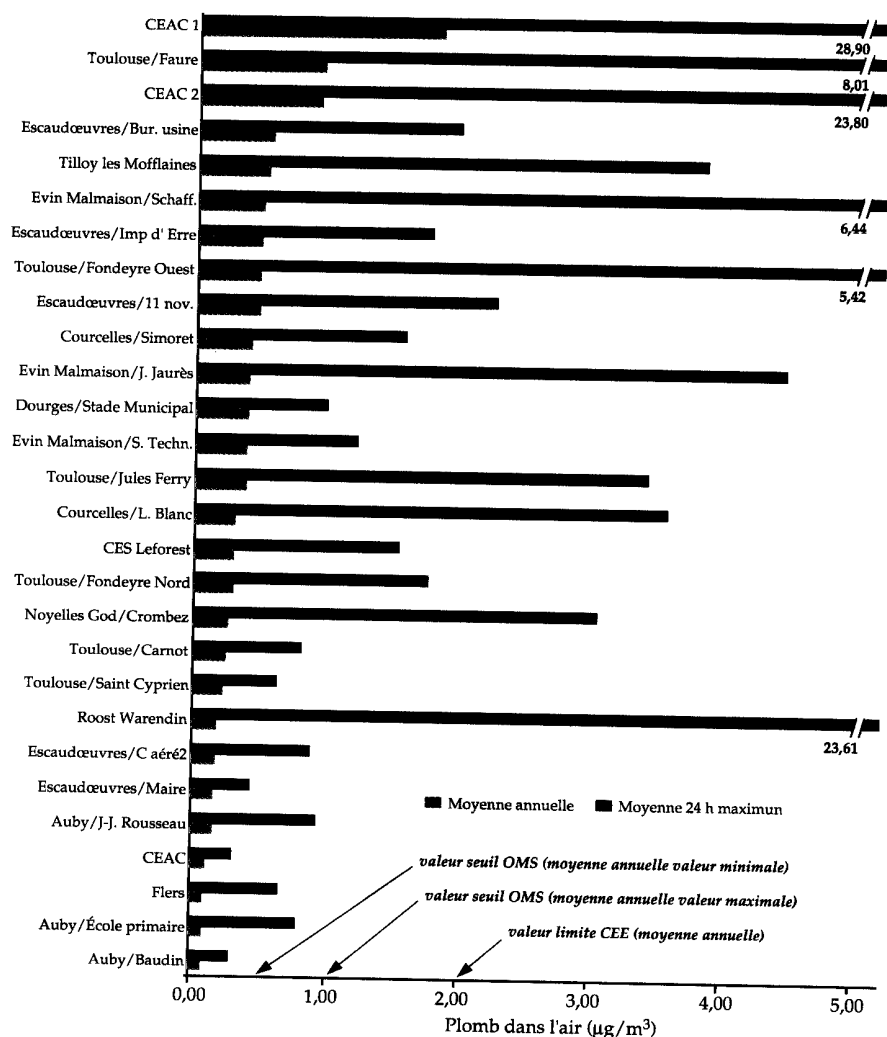


Figure 3 : Moyennes annuelles et moyennes en plomb 24 heures maximum en stations susceptibles d'être placées sous l'influence d'installations industrielles.

En 1995, 70 % des stations enregistraient une moyenne inférieure à $0,22, \mu\text{g}/\text{m}^3$. Tous les sites urbains respectent désormais la valeur limite de la directive de l'Union Européenne 82/884/CEE ($2, \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne arithmétique annuelle). L'ensemble des stations urbaines, sauf une (Grenoble-Foch), respectent également la valeur seuil basse de l'OMS ($0,5, \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne arithmétique annuelle). Les teneurs les plus élevées (figure 3) sont relevées à ce jour par les stations susceptibles d'être sous l'influence de sources industrielles (installations de première ou de seconde fusion de plomb en particulier). Environ 4 % d'entre elles ne respectent pas la valeur maximale recommandée par l'OMS ($1, \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne arithmétique annuelle) et 18 % d'entre elles dépassent le niveau minimum des valeurs recommandées par l'OMS ($0,5, \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne arithmétique annuelle). Les émissions de plomb les plus élevées en France sont d'origine industrielle.

Même si elles sont en décroissance (-27 % entre 1992 et 1995, figure 4), tout n'est pas résolu au niveau industriel. En 1995, 70% des stations enregistraient une moyenne annuelle inférieure à $0,41\mu\text{g}/\text{m}^3$. Sur l'ensemble des 62 sites contrôlés, une station en centre ville et cinq sites dépassent la valeur seuil basse de $0,5\mu\text{g}/\text{m}^3$ recommandée par l'OMS (tableau III).

En conclusion, à partir des années 1960, la réglementation concernant les émissions de polluants d'origine industrielle, ainsi que la loi de 1976 sur les installations classées pour la protection de l'environnement, a permis de diminuer la pollution atmosphérique par le plomb.

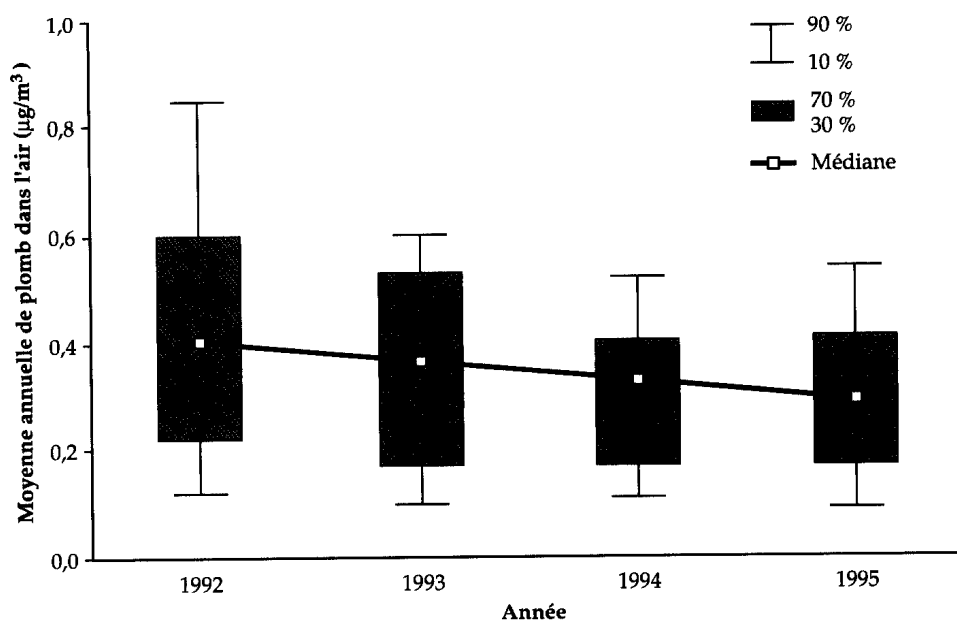


Figure 4 : Evolution des moyennes annuelles de plomb (31 stations industrielles essentiellement localisées dans la région Nord – Pas-de-Calais).

Tableau III : Méthodes de prélèvement des échantillons.

Méthode	Avantages	Inconvénients
Décapage thermique électrique	Applicable sur une grande variété de surfaces	Dégagement de composés organiques susceptibles d'être toxiques (utilisation d'un masque respiratoire, site non occupé...)
Grattage à température ambiante	Applicable sur une grande variété de surfaces	Mise en œuvre plus difficile et plus coûteuse en temps que les deux autres techniques
Carottage	Mise en œuvre plus facile et plus rapide que les deux autres techniques	Affûtage et remplacement des couteaux fréquents Impossibilité de déterminer la teneur en plomb par unité de masse de peinture

Cette diminution s'est accompagnée plus récemment d'une réduction des émissions d'affluents d'origine automobile, rendue possible par l'instauration d'une réglementation qui a induit un recul de l'utilisation du plomb au niveau de la production (depuis la directive européenne de 1982). Cependant malgré les progrès réalisés en France, il convient de maintenir les efforts entrepris, notamment en matière d'émission et de surveillance du plomb d'origine industrielle.

Rémy Stræbel

Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME)

COMITE PROFESSIONNEL DU PETROLE (CPDP). Pétrole 95, éléments statistiques, juin 1996

Directive du Conseil n° 82/884/CEE du 3 décembre 1982 relative au plomb

Directive du Conseil 96/62/CEE du 27 septembre 1996 concernant l'évaluation et la gestion de la qualité de l'air ambiant, *JOCE* 21 novembre 1996

MINISTERE DE L'AMENAGEMENT DU TERRITOIRE ET DE L'ENVIRONNEMENT. Principaux rejets industriels en France. Bilan de l'année 1996, décembre 1997

NORME AFNOR x43-026. Qualité de l'air. Air ambiant. Détermination du plomb dans les aérosols. Spectrométrie d'absorption atomique, juin 1990

NORME AFNOR x43-027. Qualité de l'air. Air ambiant. Détermination du plomb dans les aérosols. Spectrométrie de fluorescence X, novembre 1993

Proposition de directive du Conseil relative à des valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, les oxydes d'azote, les particules de plomb dans l'air ambiant (98/C9/95), présentée par la Commission le 21 novembre 1996

SOCIETE FRANÇAISE DE SANTE PUBLIQUE (SFSP). La pollution atmosphérique d'origine automobile et la santé publique. Bilan de 15 ans de recherche internationale. Collection Santé et Société, n°4, mai 1996

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Air quality guidelines for Europe. Europe series, n° 23, 1987

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Air quality guidelines for Europe. The news letter of the International Center for Studies and Research in *Biomedecine*, avril 1997

Plomb dans l'habitat urbain

Diverses sources peuvent être à l'origine de la présence de plomb dans l'organisme:

- L'alimentation, qui représente un apport hebdomadaire moyen de 1,5 mg chez l'adulte;
- L'air, dont la concentration dans les agglomérations se situe entre 0,5 et 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, alors qu'elle n'est que de 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à la campagne;
- L'eau, pour laquelle le décret n° 89-3 du 3 janvier 1989 a fixé la teneur limite à 50 $\mu\text{g}/\text{l}$, dépassée dans certaines régions du fait de réseaux de distribution comportant des canalisations en plomb. Une directive européenne vise à abaisser à moyen terme cette limite à 10 $\mu\text{g}/\text{l}$;
- les retombées de certaines activités industrielles (situations spécifiques);
- la peinture, enfin, considérée comme la cause principale du saturnisme infantile.

En France, 10 % des enfants fréquentant les centres de protection maternelle et infantile sont porteurs d'un taux de plomb supérieur à 100 $\mu\text{g}/\text{l}$, ce qui représente 50 000 à 60 000 enfants intoxiqués. Par ailleurs, la population infantile française exposée est estimée entre 150 000 et 200 000 enfants, dont 70 000 en Ile de France. Le saturnisme ayant pour origine la peinture concerne principalement les enfants de 1 à 6 ans, avec un pic entre 18 et 36 mois.

Le parc locatif privé (PLP) est la principale source de saturnisme infantile: 5,1 millions d'habitations, contre 4,1 millions pour le parc public, sur un total de 23 millions de résidences principales (INSEE/ENL 96/ANAH). La répartition géographique du PLP est présentée dans le tableau I, à comparer avec celle des résidences principales (RP). Le tableau II présente la répartition du PLP en fonction de sa date de construction.

Tableau I : Répartition géographique du parc locatif privé en France (INSEE/ENL 96/ANAH).

Situation	Distribution (%)	
	PLP	RP
Communes rurales	14,5	24,1
Unités urbaines < 100 000 habitants	27,6	29,5
Unités urbaines > 100 000 habitants	37,6	29,1
Agglomération parisienne (hors Paris)	10,9	12,4
Paris	9,4	4,9

Tableau II : Répartition du parc locatif privé selon la période de construction (INSEE/ENL 96/ANAH).

	Nombre de logements			Total
	Avant 1948	1949-1981	Après 1982	
Individuel	905 000	430 000	170 000	1 500 000
Collectif	1 560 000	1 420 000	610 000	3 600 000
Total	2 470 000	1 850 000	780 000	5 100 000

Détermination de la présence de plomb dans l'habitat

Plusieurs techniques permettent de déterminer la présence de plomb dans les bâtiments.

L'utilisation des appareils détectant le plomb par fluorescence aux rayons X (XRF) est très répandue aux Etats Unis, moins en France (acquisition par la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales, par Médecins sans frontières). Il s'agit d'appareils de mesures portables qui permettent de déterminer la teneur en plomb par unité de surface. Cette technique est précise et rapide. L'essai consiste à appliquer quelques secondes l'appareil sur la surface à tester. La valeur s'affiche en mg/cm² sur un petit écran. Les valeurs étant connues immédiatement, leur exploitation et l'établissement des prescriptions visant à supprimer les risques peuvent être faits sur site. L'achat de l'appareil implique cependant un investissement initial important et sa rentabilisation suppose une fréquence d'utilisation élevée. En outre, dans certains cas, cette technique peut s'avérer inapplicable (surface trop petite, angles). Enfin, ces appareils contenant une source radioactive de faible puissance, leur utilisation est soumise à la législation correspondante.

Les techniques de mesure réalisées en laboratoire sur des échantillons de peinture prélevés sont celles qui permettent de déterminer la teneur en plomb avec le plus de précision. Elles présentent également l'avantage de ne pas nécessiter un investissement très important. En revanche, les résultats de ces analyses ne peuvent généralement être connus avant plusieurs jours. Le diagnostiqueur dispose de trois méthodes de prélèvement des échantillons de vieilles peintures: décapeur thermique électrique, grattage à température ambiante, carottage (tableau III).

Tableau III : Méthodes de prélèvement des échantillons.

Méthode	Avantages	Inconvénients
Décapage thermique électrique	Applicable sur une grande variété de surfaces	Dégagement de composés organiques susceptibles d'être toxiques (utilisation d'un masque respiratoire, site non occupé...)
Grattage à température ambiante	Applicable sur une grande variété de surfaces	Mise en œuvre plus difficile et plus coûteuse en temps que les deux autres techniques
Carottage	Mise en œuvre plus facile et plus rapide que les deux autres techniques	Affûtage et remplacement des couteaux fréquents Impossibilité de déterminer la teneur en plomb par unité de masse de peinture

Le saturnisme, lorsqu'il a pour origine les peintures au plomb, résulte en grande partie de l'ingestion d'écailles et de poussières toxiques. La détermination de la teneur en plomb contenue dans les poussières est donc importante lors d'un diagnostic "entrée santé". Cette mesure permet également, à la fin des travaux, de contrôler la qualité de ceux-ci et de décider de la réintégration des locaux par les occupants. La méthode consiste en un prélèvement des poussières sur une surface déterminée (en général un carré de 30 cm x 30 cm) à l'aide d'une chiffonnette humide. Les prélèvements ne peuvent être réalisés sur des surfaces poreuses ou souples (béton brut, moquettes...). Les résultats sont exprimés en μg de plomb par unité de surface. Cette méthode ne permet pas de déterminer la teneur en plomb par unité de masse de poussières. Enfin, son utilisation implique un certain nombre de précautions.

Décontamination, travaux de rénovation et aides de l'Etat

Différents procédés peuvent être mis en œuvre lorsqu'un habitat s'est révélé contaminé par le plomb (voir annexes). L'Agence nationale pour l'amélioration de l'habitat (ANAH) peut soutenir le propriétaire ou le locataire d'un logement de plus de quinze ans pour les travaux de rénovation. Pour cela, le propriétaire doit s'engager à louer pendant une durée de dix ans et le logement doit être assujéti au versement de la TADB (taxe additionnelle au droit de bail). Ces aides concernent les logements loués à titre de résidence principale, les logements non loués mais destinés à la location, les locaux professionnels ou commerciaux situés dans des immeubles à usage principal d'habitation et transformés en logements, les locaux annexes au logement. Les travaux doivent être destinés à l'amélioration de l'habitat en matière de sécurité, de salubrité et d'équipement, aux économies d'énergies, à l'isolation acoustique, à l'accessibilité et à l'adaptation aux personnes handicapées physiques.

Leur réalisation (fourniture et mise en œuvre des matériaux) doit être confiée à des professionnels du bâtiment inscrits soit au répertoire des métiers, soit au registre du commerce. Le taux de base de ces aides est de 25 % des travaux subventionnables. Des taux majorés sont prévus en OPAH (Opérations programmées d'amélioration de l'habitat) en cas de plafonnement des loyers et pour des opérations à caractère social.

La déduction fiscale concerne les propriétaires bailleurs de logements locatifs. Elle s'applique à des travaux d'entretien ou de réparation destinés à maintenir ou à remettre en bon état l'immeuble (réparation d'installation électrique, notamment). Il s'agit d'une déduction du montant des dépenses intervenant soit sur les revenus fonciers, soit sur le revenu global.

La réduction d'impôt est destinée au propriétaire occupant et concerne les immeubles de plus de quinze ans. Les travaux doivent être réalisés par des entreprises (sauf cas spécifiés). Ils sont destinés au ravalement ou aux grosses réparations (option fiscale), à l'isolation thermique ou acoustique ou à la régulation du chauffage (en cas d'extension aux locataires), ou encore à certaines dépenses d'amélioration (mise aux normes d'installation électrique, notamment). La réduction d'impôt s'élève à 25 % des dépenses plafonnées ou, le cas échéant, s'applique au titre des intérêts d'emprunt.

Cadre législatif

Un certain nombre de textes sont parus ou sont en projet, visant à réduire les risques d'exposition au plomb dans l'habitat. Il s'agit de lois réglementant l'utilisation de produits plombifères dans les peintures ou instaurant les mesures d'urgences à mettre en place pour lutter contre le saturnisme (voir annexes).

Christian Thiriot
Chargé de mission
Agence Nationale pour l'Amélioration de l'Habitat

Intoxication professionnelle en France

L'exposition au plomb et à ses composés lors de l'activité professionnelle, en particulier industrielle, fait l'objet d'une réglementation fixant les concentrations et les modalités d'évaluation de celles-ci pour les catégories professionnelles concernées.

Exposition aux composés du plomb: généralités

Dans le cadre de l'activité industrielle, les opérations pouvant être considérées comme les plus dangereuses sont les suivantes:

- la fonte et le raffinage du métal;
- le brasage et le découpage de structures métalliques enduites de peinture au plomb;
- la démolition des navires;
- le brasage de plaques galvanisées;
- la métallurgie des métaux non ferreux;
- la manufacture d'accumulateurs au plomb;
- la peinture au pistolet;
- le mélange de stabilisants au plomb dans le PVC;
- le mélange des masses de verre à cristal;
- le sablage ou le grattage des peintures au plomb;
- le chauffage du plomb dans les ateliers d'émaillage;
- la réparation de radiateurs automobiles.

Cette liste n'est pas exhaustive. A titre indicatif on a pu signaler des cas d'intoxication ou d'imprégnation parmi:

- des instructeurs travaillant en salle de tir;
- des potiers et les membres de leur famille;
- des salariés travaillant dans les chantiers de démolition d'habitations anciennes;
- des mécaniciens de l'automobile;
- des pompistes;
- des techniciens de laboratoires contrôlant le titre des métaux précieux par coupellation...

Notion de maladie professionnelle

Le plomb se trouve naturellement dans l'environnement de l'homme, en dehors même de toute retombée d'activité industrielle ou de pollution. En effet, du fait des apports hydrique et alimentaire, les êtres humains non exposés professionnellement absorbent en moyenne quotidiennement 100 à 400,µg de plomb.

Ces quantités sont parfaitement tolérées. Pour les travailleurs exposés au plomb sous forme d'aérosols ou de vapeurs, les quantités susceptibles d'être absorbées sont plus élevées (Cézard et Haguenoer, 1992).

Trois voies de pénétration du plomb dans l'organisme sont à considérer: la voie digestive, la voie respiratoire, la voie percutante, minime mais possible quand la peau est lésée. Le plomb et ses composés minéraux peuvent provoquer une intoxication connue sous le nom de saturnisme qui se manifeste cliniquement sous diverses formes d'acuité plus ou moins marquée avec manifestations digestives, sanguines, nerveuses, rénales. Les travailleuses dont l'état de grossesse est confirmé devraient être soustraites à tout risque au plomb sur les lieux de travail. Le décret n° 96-364 du 30 avril 1996 relatif à la protection des travailleuses enceintes ou allaitant contre les risques résultant de leur exposition à des agents chimiques, biologiques ou physiques et modifiant notamment le code du travail, a mis la réglementation française en conformité (article 6 de la Directive 92/85/CEE du Conseil du 19 octobre 1992) avec le droit communautaire sur ce point. Il prévoit l'interdiction d'affecter des femmes déclarées enceintes à des travaux les exposant au plomb métallique et à ses composés. D'autre part le chromate de plomb (souvent utilisé comme pigment) figure parmi les substances soupçonnées d'avoir une action cancérogène chez l'homme. Les affections dues au plomb et à ses composés sont décrites dans le tableau I des maladies professionnelles du régime général de la Sécurité Sociale créé en octobre 1919.

La pénétration par inhalation et la répartition d'un aérosol liquide, solide ou gazeux (Lippmann, 1995; Phalen, 1985; Vincent et Mark, 1987; INRS, 1997; Centre d'information du plomb, 1990) dans l'appareil respiratoire humain est fonction de la granulométrie des particules inhalées. Les fractions d'aérosols atteignant les zones d'action sont appelées conventionnellement:

- fraction inhalable (anciennement inspirable) pour les particules franchissant la zone respiratoire du sujet;
- fraction extra-thoracique pour les particules se déposant dans la zone larynx, pharynx;
- fraction trachéobronchique pour les particules atteignant la trachée, les bronches et les bronchioles;
- fraction alvéolaire pour les particules atteignant les voies non ciliées et les alvéoles, zone de leur assimilation.

Les particules inspirées peuvent soit se déposer dans une des différentes zones, soit ressortir avec l'air expiré (rejet respiratoire). Pour chaque diamètre de particule, il existe une probabilité d'inspiration exprimée en pourcentage de captage par le nez ou la bouche rapporté aux particules présentes dans l'aérosol total et une probabilité de dépôt exprimée en pourcentage rapporté aux particules inspirées. Le produit des deux est donc la probabilité d'inspiration dépôt.

Category	Item	Value
1. General Information	Name of the company	ABC Corporation
2. Financial Data	Revenue (USD)	1,200,000
	Profit (USD)	300,000
	Assets (USD)	500,000
	Liabilities (USD)	200,000
	Equity (USD)	300,000
3. Operational Data	Production Volume (Units)	10,000
	Quality Score (%)	95
	Customer Satisfaction (%)	88
4. Market Data	Market Share (%)	15
	Competitor Analysis	See Appendix A
5. Summary	Overall Performance	Good
	Recommendations	Improve marketing strategy

Des études expérimentales conduites sur de nombreux sujets ont permis d'adopter des valeurs moyennes pour ces probabilités qui sont des fonctions dépendant du diamètre des particules. Ces fonctions sont fournies sous forme de tableaux et de courbes dans le Rapport Technique ISO 7708 et dans sa transcription dans le fascicule de documentation AFNOR X43 100. Ces fonctions ont été choisies en adoptant une hypothèse de rejet respiratoire nul (comme si toutes les particules inspirées se déposaient), ce qui augmente la probabilité d'inspiration-dépôt pour les particules les plus fines, comprises entre 0,1 et 5, μm (fumées), qui sollicitent principalement la région alvéolaire.

Dans un but de prévention, l'étude de la qualité de l'air aux postes de travail met en œuvre des méthodes d'échantillonnage représentatives autant que possible des particules susceptibles de se déposer dans l'arbre respiratoire des salariés exposés. Des démarches réglementaires et normatives choisissent ces méthodes, décrivent des appareils de mesure ainsi que les conditions d'utilisation.

Le non respect des règles d'hygiène du travail (vestiaire, lavage des mains avant les repas, onychophagie, tabagisme.) entraîne un risque notoire de contamination par ingestion de particules toxiques. Une partie de l'aérosol inhalé est susceptible d'être déglutie et véhiculée dans le tractus digestif. Cette deuxième voie de contamination est fréquente pour des polluants minéraux comme le plomb et le cadmium par exemple. La quantité de produit toxique ingérée durant un poste de travail ne peut être mesurée mais il faut garder à l'esprit que ce mode de pénétration est souvent plus pernicieux que le mode par inhalation.

Valeurs limites d'exposition

Aux Etats-Unis, les valeurs limites de moyennes d'exposition (VME) au plomb et à ses composés dans l'air des locaux de travail ont été fixées en 1995 par *l'American conference of governmental industrial hygienists* (ACGIH) à:

- 0,05 mg/m³ (exprimé en plomb) pour le chromate de plomb;
- 0,15 mg/m³ en Pb₃(AsO₄)₂ pour l'arséniate de plomb;
- 0,05 mg/m³ (exprimé en plomb) pour les poussières et fumées de plomb et de ses autres composés minéraux.

La valeur limite que doivent adopter les Etats membres de la Communauté économique européenne conformément à la Directive 85/605/CEE du 28 juillet

1982 relative à la protection des travailleurs exposés au plomb et à ses composés ioniques est de $0,15 \text{ mg/m}^3$.

En France, le Ministère du Travail a établi des valeurs limites pour la concentration des substances dangereuses dans les atmosphères de travail et celles signalées comme cancérigènes dans les circulaires du 19 juillet 1982 et du 14 mai 1985 et suivantes. Ces valeurs sont généralement indicatives. Pour quelques substances (amiante, benzène, gaz de fumigation, chlorure de vinyle, poussières, plomb), elles sont réglementaires.

394

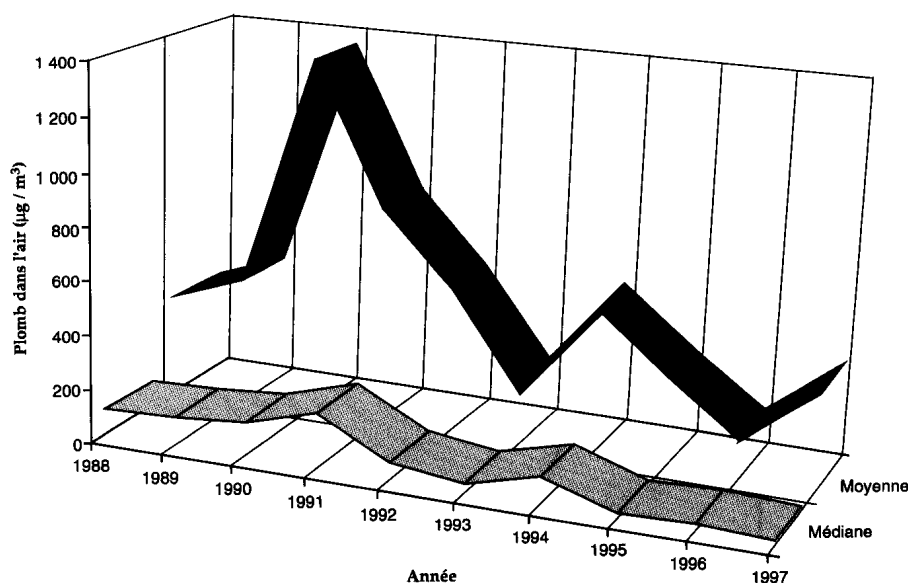


Figure 1 : Exposition moyenne et médiane au plomb dans le secteur métallurgique en France entre 1988 et 1997.

Pour le plomb métallique et ses composés minéraux, la valeur limite d'exposition est de $0,15 \text{ mg/m}^3$ pour une semaine de travail de 40 heures.

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie publie chaque année les statistiques des maladies professionnelles constatées chez les travailleurs salariés du Régime général de la Sécurité Sociale. La figure 2 fait état des cas de saturnisme recensés entre 1969 et 1995. On relève une diminution sensible des constats à la fin des années 1970.

Parallèlement, les services prévention des Caisses régionales d'assurance maladie (CRAM) et l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) ont effectué entre 1971 et 1982 près de 2 500 contrôles atmosphériques dans près de 560 établissements: la fréquence de dépassement de la valeur limite d'exposition de l'ACGIH était de l'ordre de 30 % (Peltier et Demange, 1984). De 1987 à 1997, près de 13 000 prélèvements atmosphériques ont été réalisés par les Services prévention et l'INRS (tableau II). La fréquence de dépassement de la VME réglementaire est de 33 % pour l'ensemble des mesures (2 765 dépassements pour 6 840 mesures exprimées en mg/m^3 dans les prélèvements individuels, 712

dépassements pour 3 825 mesures exprimées en mg/m^3 dans les prélèvements d'ambiance). On relevait respectivement 420 et 255 prélèvements sans détection de plomb. Dans le cadre de la réglementation de 1988 des prélèvements atmosphériques sont réalisés par des laboratoires agréés et des entreprises ayant l'autorisation d'autocontrôle. A titre indicatif, le tableau III montre le nombre de mesures (3 293 au total) ayant été effectuées de 1992 à 1995 dans les différents secteurs d'activité concernés.

395

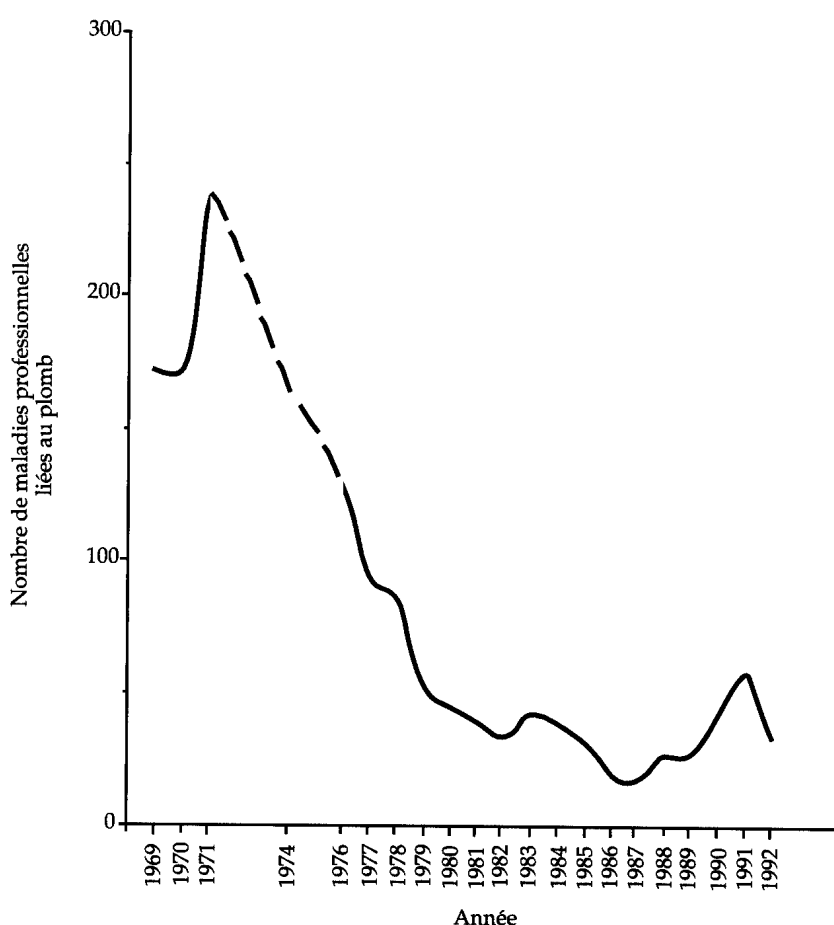


Figure 2 : Statistiques des maladies professionnelles liées au plomb constatées chez les salariés de 1969 à 1992.

L'évolution des teneurs atmosphériques en plomb dans le secteur d'activité de la métallurgie d'un des plus concernés par le risque Saturnin) est donnée dans la figure 1.

Hygiène et sécurité du travail: réglementation

L'hygiène et la sécurité du travail reposent essentiellement sur le décret n°88-120 du 1er février 1988 applicable aux établissements dans lesquels les travailleurs sont exposés au plomb métallique et à ses composés (J.O. du 5 février 1988).

En application de la directive 85/605/CEE du 28 juillet 1982, ce décret fixe une concentration en vapeurs, poussières, fumées, ne devant pas dépasser au total 0,15 mg de plomb métallique par m³, en moyenne, sur quarante heures.

396

Tableau II : Bilan des contrôles atmosphériques réalisés par les CRAM et l'INRS - Résultats obtenus par branche d'activité, de 1987 à 1997.

Secteur d'activité	Nombre de prélèvements	
	Individuels ¹	D'ambiance ²
Métallurgie	5 230 ⁴	2 842 ⁵
Bâtiment	274	129
Industrie chimique ³	387	305
Industrie du verre et des terres à feu	1 599	807
Industrie du papier carton	284	341
Groupe interprofessionnel (divers)	324	208
Total	8 442	4 943

¹ : la durée des prélèvements est comprise entre 30 et 60 minutes pour 1 000 mesures, entre 60 et 120 minutes pour 2 254 mesures et entre 120 et 480 minutes pour 5 120 mesures ; ² : la durée des prélèvements est comprise entre 30 et 60 minutes pour 718 mesures, entre 60 et 120 minutes pour 1 224 mesures et entre 120 et 480 minutes pour 2 911 mesures ; ³ : dont fabrication de pigments et peintures ; ⁴ : dont 866 en fabrication d'accumulateurs au Pb, 461 en réparation de radiateurs automobile, 455 en affinage de vieux métaux ; ⁵ : dont 348 en fabrication d'accumulateurs au Pb, 244 en réparation de radiateurs automobile, 213 en traitement et préparation des surfaces.

Tableau III : Prélèvements atmosphériques réalisés par les laboratoires agréés et les entreprises autorisées entre 1992 et 1995.

Année	Nombre de mesures	Secteur d'activité
1992	1 246 dont 558 par laboratoires agréés	Fabrication d'accumulateurs
1993	542 dont 487 par laboratoires agréés	Fabrication de céramiques
1994	818 dont 243 par laboratoires agréés	Fabrication de peintures
1995	687 dont 253 par laboratoires agréés	Industrie automobile, industrie du verre, transformation des matières plastiques

Les modalités du contrôle de l'exposition prévoient des mesures initiales de la concentration ambiante en composés du plomb inhalé, ainsi qu'un dosage de la plombémie de chaque salarié exposé. Ces contrôles doivent être renouvelés tous les ans, voire tous les trimestres si le médecin du travail indique des taux individuels de plombémie dépassant 600,µg/l de sang.

L'arrêté du 11 avril 1988 fixe les modalités des contrôles de la concentration en poussières, fumées, vapeurs de plomb dans l'air qui sont à la charge de l'employeur et doivent être pratiqués par un organisme agréé par arrêté des ministres chargés du Travail et de l'Agriculture. L'employeur peut procéder lui même à ces contrôles en se conformant aux méthodes et procédures de l'arrêté, après autorisation de la Direction départementale du travail et de l'emploi dont il dépend.

397

Tout organisme souhaitant l'agrément prévu dans la réglementation de 1988, tout employeur qui sollicite l'autorisation d'autocontrôle, sont tenus d'adresser au ministère du travail ou à la Direction du travail et de l'emploi un dossier dont les éléments figurent dans l'arrêté (section II) et doivent participer à des “ essais d'aptitude et de contrôle qualité ”, organisés par l'INRS, qui est, pour la circonstance, le laboratoire de référence du ministère; agrément et autorisation sont révocables. La liste des laboratoires agréés et autorisés est publiée dans les Cahiers de Notes Documentaires de l'INRS ainsi qu'au Journal officiel (premier numéro de chaque année).

D'autres dispositions réglementaires consacrées à l'hygiène et la sécurité du travail chez les salariés exposés doivent être appliquées (annexes).

Echantillonnage de l'atmosphère

Après une évaluation initiale qualitative détaillée (produits, procédés, fonctions de travail, conditions d'exposition), les points d'échantillonnage sont sélectionnés selon le niveau de stratégie nécessaire: le plus simple ne retient que les ouvriers les plus exposés, le second inclut des situations représentatives du travail usuel. Moment et durée des prélèvements dépendent de la nature de la valeur limite à contrôler, leur nombre étant fonction des exigences de base et de la variabilité observée; quelques prélèvements d'ambiance sont souvent utiles.

Trois cas de figure peuvent être envisagés:

- échantillonnages successifs couvrant toute la journée de travail: ils permettent d'aborder la variabilité de l'exposition sur un poste;
- échantillonnage unique sur la journée de travail. Il fournit directement la valeur moyenne d'exposition pondérée sur la durée de travail;
- échantillons successifs couvrant une partie de la durée du travail: ils peuvent renseigner sur l'exposition durant certaines phases ou pratiques d'atelier.

En parallèle des prélèvements des produits utilisés (matières premières ou produits finis) sont à effectuer afin d'en préciser la composition (échantillons massifs).

Sur les lieux de travail, les prélèvements d'air peuvent être de deux types:

- prélèvement à poste fixe ou d'ambiance;

- prélèvement individuel au niveau des voies respiratoires. Les modalités sont décrites dans la norme AFNOR X43-257.

La durée de ces prélèvements doit couvrir, autant que possible, la totalité de la journée de travail. Si ce n'est pas le cas, les expertises réalisées sur les échantillons seront rapportées à cette période de référence (soit 8 heures).

En pratique, la norme AFNOR X43 256 décrit une méthode d'échantillonnage à appliquer avec des réglages stricts:

398

- membrane filtrante ou filtre en profondeur placé dans une cassette Millipore;
- orifice d'entrée (captage): diamètre 4 mm;
- débit d'aspiration compris entre 1 et 1,09 l/minute.

Ces réglages sont compatibles avec ceux de la Directive Européenne 82/605/CEE du 28 juillet 1982, directive qui permet de choisir dans des plages de réglage bien plus larges:

- orifice d'entrée: supérieur ou égal à 4 mm de diamètre;
- vitesse linéaire d'aspiration: 1,25 mis ± 10 %;
- débit moyen supérieur ou égal à 1 l/minute.

La fixation d'une valeur limite ou d'un niveau d'action exprimé en concentration de plomb dans l'air respiré, est liée au choix d'un système d'échantillonnage défini et fiable. C'est dans cet esprit qu'a été rédigée la directive européenne de 1982.

Nocivité des polluants minéraux contenant du plomb et spéciation

Chaque espèce a sa réactivité propre. Le concept de spéciation est le raisonnement qui prend en compte les différences d'effets dues à différentes espèces et/ou la détermination et la caractérisation des espèces.

Différentes approches toutes complémentaires sont à considérer:

- spéciation chimique par composé, par famille de composés;
- spéciation par caractérisations physiques (étude des structures, de la solubilité, de la granulométrie, de la morphologie des particules et des propriétés de surface...);
- spéciation biochimique [étude de la biodisponibilité initiale et des chaînes de bioréactivité (organe cible cellule cible noyau - ADN)];
- spéciation réglementaire (ex: nomenclature CEE à différenciation très succincte);
- spéciation industrielle (ex: minerais polymétalliques, fumées de sondage).

Dans le cas de la prévention ou de la mise en évidence du risque de saturnisme, l'appréciation du danger encourra est très complexe et dépend de la taille des particules inspirées: les particules de 5 à 25, μm ont une forte probabilité de dépôt dans les régions extra-thoracique et trachéo-bronchique et sont rapidement soit

rejetées, soit dégluties vers l'appareil digestif. Les particules fines inférieures à 5 μm , (fumées principalement) ont une probabilité de dépôt plus faible (dépôt principalement dans la région alvéolaire) mais ont une durée de séjour plus longue et une probabilité d'assimilation plus forte. L'appréciation du danger dépend également de la composition chimique: la " biodisponibilité " varie de façon considérable selon la nature des composés chimiques contenant le plomb.

399

Il n'existe pas d'étude ayant permis de valablement quantifier cette question, mais on peut proposer l'échelle qualitative (très partielle) suivante:

- Sulfure de Pb biodisponibilité extrêmement faible
- Silicate de Pb biodisponibilité extrêmement faible
- Sulfate de Pb biodisponibilité faible
- Oxydes de Pb biodisponibilité assez forte
- Chlorure de Pb biodisponibilité très forte

Enfin, le danger sera évalué en fonction de la forme et de l'état de surface des particules (surface spécifique...), et éventuellement de la structure des particules et de leur composition de surface.

Recommandations de l'INRS (fiche toxicologique n°59, édition 1998)

En raison de la très grande toxicité du plomb et de ses composés, chaque fois que la chose est techniquement possible, il y aura lieu de substituer à ces produits des composés moins toxiques.

Lorsque des produits plombifères sont utilisés, des mesures sévères de prévention et de protection sont nécessaires et notamment au point de vue technique.

- Le sol, les murs des locaux ainsi que les postes de travail seront construits en matériaux imperméables. Le sol sera légèrement incliné dans la direction d'un dispositif d'évacuation et de récupération.
- On effectuera mécaniquement dans des appareils clos et étanches les travaux susceptibles de donner lieu à dégagement de vapeurs, fumées et poussières plombifères. Pour les produits susceptibles de dégager des poussières, lorsqu'on ne pourra travailler dans ces conditions, les manipulations s'effectueront sur des matières à l'état humide. Enfin, si cela est impossible, les locaux où s'effectuent tous ces travaux seront séparés des autres ateliers et les postes seront pourvus d'une captation des vapeurs et poussières.
- Les locaux et postes de travail seront maintenus en parfait état de propreté; les tables, le sol et les murs seront nettoyés fréquemment, soit par lavage, soit par aspiration mécanique.
- Dans tous les travaux de peinture en bâtiment de quelque nature qu'ils soient, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur des locaux, l'emploi de la céruse, du sulfate de

plomb, de l'huile de lin plombifère (huiles de lin renfermant de la céruse ou du sulfate de plomb) et de tout produit qui en renferme sera interdit.

- Dans les travaux de peinture, la céruse, le sulfate de plomb et le minium ne pourront être employés qu'à l'état de pâte.
- Le grattage et le ponçage à sec des peintures renfermant des composés du plomb seront interdits.
- Les composés du plomb ne seront pas manipulés à main nue.

400

- Il sera interdit de tremper des poteries à main nue dans les bouillies contenant des composés du plomb.
- Il sera interdit de vérifier l'étanchéité des travaux de plomberie et des poteries d'étain par soufflage ou pompage à la bouche.
- On procédera à de fréquents dosages d'atmosphère.
- Le personnel sera averti des risques que peut entraîner la manipulation du plomb et de ses composés. A cet effet, étant donné l'importance primordiale de cet aspect de la protection, on devra lui faire comprendre la nécessité de ne pas fumer, boire et manger sur les lieux de travail et d'observer une hygiène corporelle très stricte: à cet effet, des douches et des armoires-vestiaires individuelles (séparation complète des vêtements de travail et des vêtements de ville) seront mises à la disposition du personnel ainsi que des moyens de nettoyage, de séchage et d'essuyage.
- Lorsque les conditions de travail le nécessitent, on distribuera au personnel des effets de protection individuelle: gants et tabliers imperméables, bottes ou chaussures renforcées... Ces effets seront entretenus en bon état et lavés fréquemment.
- Dans certains cas exceptionnels, et lorsqu'il est impossible d'appliquer une protection collective efficace, le personnel sera muni d'appareils respiratoires.
- Les travailleurs seront informés des obligations de la surveillance médicale.

Arlette Peltier
*Service Evaluation et Prévention du Risque Chimique
Laboratoire de Caractérisation de la Pollution Minérale
Institut National de Recherche et de Sécurité*

CENTRE D'INFORMATION DU PLOMB. " Plomb et Santé dans l'Industrie " Edition octobre 90. Péripole 118 - 52 rue Roger Salengro. 94126 Fontenay sous Bois Cedex, 62pp

CEZARD C, HAGUENOER JM. Toxicologie du plomb chez l'homme. Technique et Documentanion - Lavoisier, Paris. 1992, 350pp

HERVE BAZIN B. Guide d'évolution de l'exposition au risque toxique sur les lieux de travail par échantillonnage de l'atmosphère. Cahiers de Notes Documentaires INRS ND 1730-135-89, N°135, 2ème trimestre 1989, 265-288

HURE P. PIETTRUSZYNSKI M. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Cahiers de Notes Documentaires N° 153 4ème trimestre 1993 (Mise à jour décembre 1996), 557-514

INRS. Fiche Toxicologique N° 59, " Plomb et composés minéraux " 1998

LIPPMANN M. Size selective health hazard sampling. Air sampling instruments for evaluation of atmospheric contaminants. In: CHAP 1, HERINGS SV eds. Air 7th ed Cincinnati OH: ACGIH. 1995, 81 - 119

NF X43-100. Qualité de l'air - Définitions des fractions de tailles des particules pour l'échantillonnage lié aux problèmes de santé

NF EN 689 (indice de classement X43 279). Conseils pour l'évaluation des agents chimiques aux fins de comparaison avec les valeurs limites et stratégie de mesurage

NF X43-257. Prélèvement individuel de la fraction inspirable de la pollution particulaire

Norme AFNOR X43-256 + Annexe A. Qualité de l'air - Air des lieux de travail "Prélèvement et dosage du plomb dans les aérosols"

Organismes agréés pour les mesures et contrôles du risque chimique. Cahiers de Notes Documentaires INRS ND 2080-171 98, 2ème trimestre 1998, 179-186

PELTIER A, DEMANGE M. Prévention du saturnisme. Bilan des contrôles en entreprises entre 1971 et 1992. Cahiers de Notes Documentaires n°116, 3ème trimestre 1984, 327-331

PHALEN RF. Particle Size Selective Sampling in the Workplace. " Introduction and Recommendations, airway anatomy and physiology ". Report front the ACGIH Technical Committee on Air Sampling Procedures - Cincinnati - OH: ACGIH. 1985, 60pp

VINCENT JH, MARK D. Comparison of criteria per defining inspirable aerosol and the development of appropriate samplers. Am Ind Hyg Assoc J 1987, 48: 454-457

Valeurs limites d'exposition professionnelle aux substances dangereuses de l'ACGIH aux Etats-Unis et de la Commission MAK en Allemagne. Cahiers de Notes Documentaires n°163 2^{ème} trimestre 1996, 119-126

Stratégies dépistage de l'intoxication infantile à Paris

Cette communication porte sur les principaux axes de la stratégie de dépistage mise en place à Paris depuis 1987 et sur les nouvelles perspectives de prévention.

Mise en évidence de l'intoxication et de son origine

A la suite de la découverte, d'octobre 1985 à avril 1986, à l'hôpital Trousseau, de six cas d'intoxication saturnine chez des enfants vivant dans des logements vétustes et dégradés du 11^{ème} arrondissement, deux enquêtes, effectuées par le service de Protection Maternelle et Infantile (PMI) et le Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris (LHVP), ont permis de mettre en évidence un problème médico-social jusque-là insoupçonné.

En juillet 1986, l'ensemble de la population domiciliée aux deux adresses concernées a fait l'objet d'un dépistage biologique systématique. Les adultes prélevés avaient une plombémie dans les limites des valeurs habituelles tandis que 4 enfants âgés de moins de six ans présentaient des taux supérieurs à 250,µg/l, seuil d'intervention préconisé en 1985 par le centre américain de contrôle des maladies (CDC Atlanta). La recherche de plomb dans l'environnement montrait que les concentrations dans l'eau et l'air ambiant des appartements ne dépassaient pas les valeurs habituelles relevées à Paris. En revanche, les écailles de peinture prélevées sur les murs renfermaient des teneurs très élevées, jusqu'à 54 mg par gramme de peinture.

En mars-avril 1987, un dosage de plombémie a été proposé à 82 enfants de 1 à 6 ans, recrutés auprès de trois centres de PMI du 11^{ème} arrondissement. Le critère exclusif d'inclusion dans l'étude était la vétusté ou l'insalubrité de l'habitat, sans indication d'ordre clinique. Sept enfants sur 82 testés, soit 8,7 %, présentaient une plombémie comprise entre 250 et 600,µg/l. Dans un groupe témoin de 40 enfants habitant l'arrondissement et recrutés auprès du centre des bilans de santé de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de Paris, aucun sujet ne dépassait la valeur de 250,µg/l. De plus, la comparaison des taux moyens de plombémie du groupe témoin (100 ,µg/l) et de l'échantillon des enfants de PMI (150,µg/l) confirmait l'influence significative de l'habitat vétuste sur l'augmentation de la plombémie. La mise en évidence de teneurs élevées de plomb dans les peintures confirmait là aussi la responsabilité de celles-ci dans l'intoxication saturnine.

Résultats du programme de dépistage médical

Des activités de dépistage systématique et ciblé sur des enfants “ à risque ” ont alors été mises en place pour tous les enfants fréquentant les centres de PMI des 11^{ème} et 18^{ème} arrondissements. En 1990, le dépistage a été étendu à d'autres arrondissements du nord-est parisien puis dans les autres arrondissements où des îlots d'habitation à risque étaient connus des équipes de PMI.

Le programme de dépistage médical initié dans les centres de PMI depuis 1987 et repris par les médecins libéraux depuis 1995 repose sur la recherche des facteurs de risque suivants: habitat ancien datant d'avant 1948 (après cette date, l'utilisation de la céruse dans la peinture en bâtiment a été progressivement abandonnée), dégradé avec présence d'écailles de peinture dans l'appartement mais aussi dans les parties communes de l'immeuble, comportement de l'enfant vis-à-vis de la peinture, autre cas d'intoxication dans l'entourage. Des signes cliniques tels qu'une anémie rebelle, une stagnation pondérale, des troubles digestifs ou des signes neuropsychologiques doivent être replacés dans le contexte d'exposition au toxique.

De mai 1987 à décembre 1997, 7 014 enfants des centres de PMI ont bénéficié d'un dosage de plombémie; 6 032 dosages ont été pratiqués pour le suivi médical des enfants atteints de saturnisme. A ce jour, 528 enfants âgés de moins de 6 ans ont une plombémie supérieure à 150,µg/l, seuil justifiant une prise en charge médicale (figure 1).

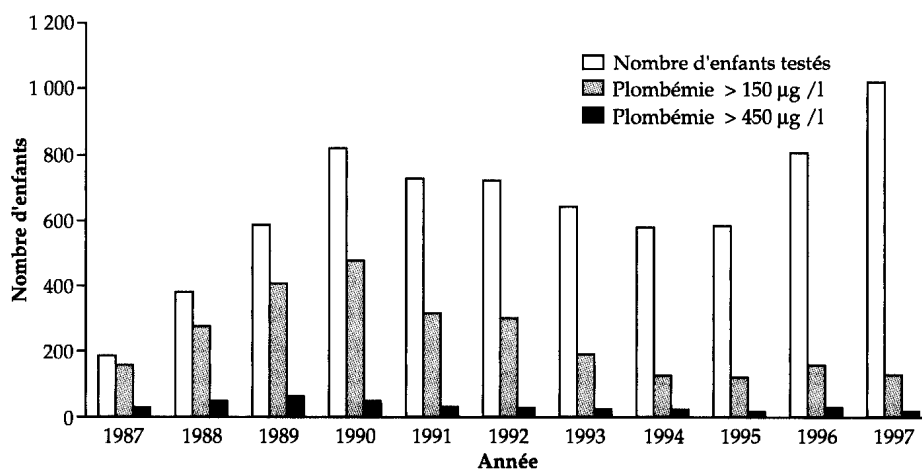


Figure 1 : Dépistage du saturnisme infantile à Paris (PMI, Santé scolaire).

Une étude du saturnisme infantile dans la clientèle d'un échantillon de généralistes et de pédiatres exerçant à proximité d'îlots à risque à Paris (SIMEL 2) a montré que sur 164 enfants de moins de 6 ans présentant des facteurs de risque, 4 seulement avaient une plombémie à plus de 100,µg/l et 2, à plus de 150,µg/l.

En complément de ce dépistage, une enquête environnementale effectuée par le LHVP au domicile des enfants intoxiqués, permet la mise en évidence de l'exposition à une source de plomb accessible, l'identification des zones dangereuses en vue de mesures préventives et le suivi du plomb dans l'habitat après actions correctives visant à supprimer le risque d'intoxication.

Des mesures de prévention sont recommandées aux familles dans l'attente de mesures correctives plus radicales: isolement des zones dangereuses, interdiction aux enfants de gratter les peintures, surveillance des enfants dans les parties communes, lavage des mains, nettoyage humide des surfaces, hygiène de vie (alimentation équilibrée et diversifiée, sorties, jeux, accueil en collectivité, scolarisation...). Sur l'ensemble des enfants suivis médicalement, deux tiers ont vu leur plombémie diminuer progressivement au cours du temps mais, pour un tiers d'entre eux, l'intoxication s'est aggravée (figures 2 et 3).

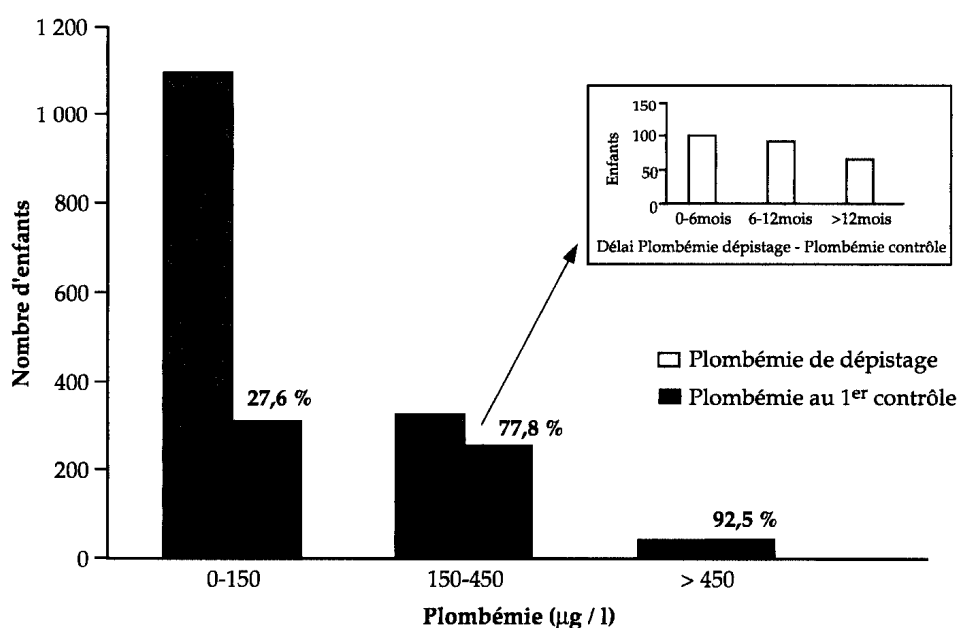


Figure 2 : Nombre d'enfants de moins de 6 ans dépistés jusqu'à fin 1995 et ayant eu une mesure de contrôle de la plombémie.

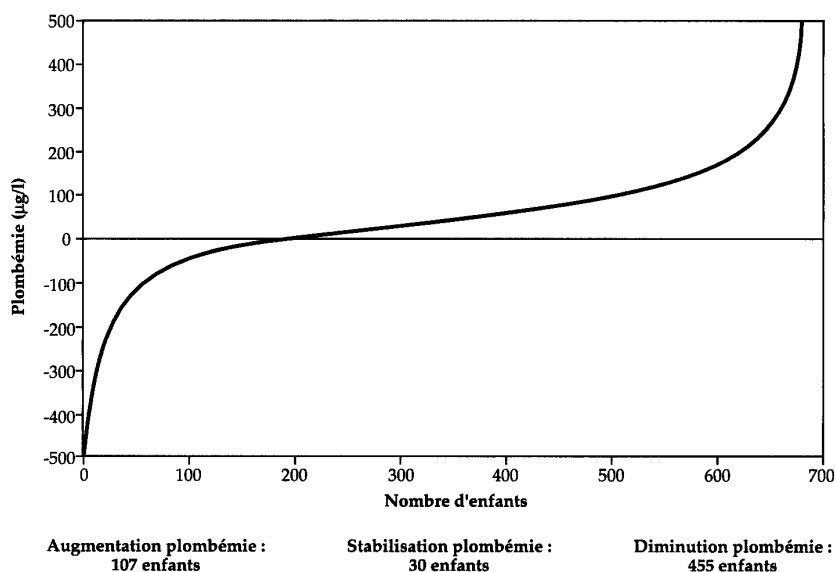


Figure 3 : Différence entre plombémie du dépistage et plombémie de contrôle sur 680 enfants de moins de 6 ans au 31/12/1996.

Evaluation de la stratégie de dépistage

En 1991, une analyse rétrospective des informations recueillies au cours des activités de dépistage des équipes parisiennes de PMI et des services hospitaliers pédiatriques a été effectuée par le Département de Santé Publique de la faculté de médecine Xavier Bichat pour la période de 1987 à 1990.

Cette enquête rétrospective, qui a comparé le groupe d'enfants dépistés à un groupe témoin apparié sur l'âge, le sexe et le médecin ayant en charge l'enfant, a révélé les points suivants:

- la stratégie de dépistage orienté utilisée par la PMI est performante et a permis d'identifier une population d'enfants dont les deux tiers présentent une plombémie supérieure à 150,µg/l, et dont plus de 10 % sont classés comme “ intoxications graves ”, justifiant une prise en charge hospitalière. Les enfants dépistés en milieu hospitalier sont moins ciblés qu'en PMI, car la proportion d'enfants dont la plombémie est inférieure à 150,µg/l y est plus importante.
- le saturnisme ne se trouve que si on le cherche de façon active, ce qui justifie la poursuite de campagnes “ volontaires ”.
- les enfants intoxiqués sont des enfants très bien suivis médicalement en PMI, plutôt mieux que les enfants du groupe témoin.

- lorsqu'un enfant est dépisté, son suivi est difficile. Un enfant sur deux seulement bénéficie de contrôles réguliers de son statut en plomb. Toutefois, les enfants qui ne sont pas “ perdus de vue ” ont des plombémies qui diminuent progressivement.

En 1993, une deuxième enquête épidémiologique a porté sur la prévalence de l'intoxication dans un échantillon d'enfants recrutés dans les centres de PMI parisiens. Il existe des cas de saturnisme sur l'ensemble du territoire parisien: au moins un enfant sur 16 est intoxiqué au seuil de 150,µg/l.

L'évaluation de la stratégie de dépistage utilisée est efficace pour les enfants à fort risque d'intoxication (42 % des enfants ayant fait l'objet d'une prescription de plombémie sont intoxiqués). Le repérage des facteurs de risque laisse échapper un enfant sur trois au seuil de 150,µg/l. Les puéricultrices ont une bonne connaissance des facteurs de risque des enfants; cependant, pour une partie d'entre eux, les conditions d'habitat ne sont pas connues. De plus, tous les facteurs de risque repérés n'aboutissent pas à une prescription de plombémie et toutes les plombémies prescrites ne sont pas suivies de prélèvement sanguin.

Rôle du comité départemental de pilotage

Le comité départemental de pilotage de lutte contre l'intoxication au plomb a été mis en place le 4 avril 1996 par le Préfet de Paris. Il formalise les actions déjà mises en œuvre par la Mairie de Paris. Il regroupe des représentants des services de l'Etat et de la Ville de Paris, responsables de la santé, de l'action sociale, de l'habitat, du logement et de la politique de la ville, ainsi que du Fonds d'action sociale (F.A.S.) et du Pacte de Paris. Il se réunit trimestriellement. Ce comité plénier s'appuie sur deux commissions de travail. La commission santé, Direction de l'Action Sociale, de l'Enfance et de la Santé - Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DASES-DDASS), en amont, centralise les signalements d'intoxication qui lui sont communiqués par l'ensemble du secteur médical (PMI, santé scolaire, LHVP, médecins libéraux et hospitaliers). Elle engage une enquête sociale et une enquête environnementale pour transmission à la commission opérationnelle.

La commission opérationnelle (DULE-Etat et DLH-Ville) détermine les interventions sur l'habitat qui visent à réduire le risque d'intoxication.

Les mesures d'urgence provisoires d'isolation de la source de plomb permettent, en installant des protections temporaires pour les enfants intoxiqués de limiter l'accès du plomb accessible dans leur environnement. Leur mise en œuvre se fait en milieu occupé. Cette intervention, qui vient en complément du suivi médical et social de l'enfant, ne peut se faire sans un accord formel des parents. Depuis janvier 1997, 114 dossiers ont été transmis au Pacte de Paris pour la réalisation de mesures d'urgence :

27 ne feront pas l'objet telles mesures (7 familles ont déménagé, 6 ont été relogées, 9 ont refusé, 5 logements ont fait l'objet de travaux); 87 logements ont fait ou font l'objet de mesures d'urgence. Pour les logements situés en zone urbaine sensible, un fonds spécifique a été immédiatement mobilisable en 1997 (cofinancement Caisse des dépôts et consignations et Préfecture de Paris). Pour les autres logements, le montage financier de droit commun est soumis à l'accord des partenaires financiers intervenant au titre de l'amélioration de l'habitat (ANAH, Caisse d'allocations familiales, Centre d'action sociale de la ville de Paris, Préfecture de Paris) et Aide sociale à l'enfance pour les occupants sans titre. En 1998, le dispositif mis en place dans les ZUS sera étendu à l'ensemble du territoire parisien. Il sera alimenté paritairement par l'Etat et la Ville de Paris.

Les prescriptions de traitement de l'habitat en s'appuyant sur la procédure de résorption de l'habitat insalubre, permettent d'engager des travaux. La procédure d'insalubrité est instruite par le service technique de l'habitat de la ville de Paris et soumise à la commission des logements insalubres. L'arrêté d'insalubrité est pris lorsque la relation entre insalubrité et cas de saturnisme est établie. En cas de prescriptions de travaux, seuls sont indiqués les travaux à réaliser avec obligation de résultats. L'ANAH subventionne les travaux d'isolation ou d'élimination du plomb (70 % du montant des travaux plafonnés à 40 000 F par logement).

Le relogement pose des problèmes. La Ville et la Préfecture de Paris relogent paritairement les familles résidant dans un logement interdit à l'habitation en raison du saturnisme infantile (en application du plan départemental d'action pour le logement des personnes défavorisées) et les occupants sans titre d'immeubles propriétés publiques. Il est à noter la complexité de la situation sociale de certaines familles touchées par le saturnisme, ainsi que les difficultés, après relogement, d'interdire immédiatement et de manière efficace l'accès aux logements du secteur privé.

La prévention des risques dans l'habitat s'exerce dans les périmètres “ Opérations programmées d'amélioration de l'habitat ” et dans les secteurs prioritaires au titre de la politique de la Ville, auprès des locataires ou des propriétaires, lors de travaux d'amélioration ou de réhabilitation de l'habitat et sur les immeubles réquisitionnés ou mis à disposition. Elle conduit à effectuer une analyse de l'état du bâti, un diagnostic du “ plomb accessible ” par le LHVP, une préconisation des travaux adaptés et un suivi des travaux.

Pour la réalisation des mesures d'urgence, et afin d'apporter conseil et assistance aux propriétaires et occupants pour les travaux de réhabilitation dans le parc ancien à risque, la Ville de Paris et l'Etat ont confié au Pacte de Paris, par convention en date du 20 janvier 1997, une Maîtrise d'œuvre urbaine et sociale (MOUS). Cette MOUS “ saturnisme ” est renouvelée en 1998.

Depuis juillet 1995, et au 8 avril 1998, 216 dossiers (1 dossier = 1 famille) ont été signalés pour traitement aux services du logement de la ville, jusqu'à avril 1996, puis à la commission opérationnelle.

Sur ces 216 dossiers, 94 sont résolus:

- 74 familles ont été relogées (logements interdits à l'habitation ou en voie d'interdiction ou occupants d'immeubles propriétés publiques) dont 39 en 1997 et 10 depuis le 1^{er} janvier 1998;
- 20 logements ont fait l'objet de travaux de réduction du risque. 122 dossiers sont en cours:
- 32 logements ont fait l'objet de prescriptions de travaux (17 mises en demeure et 15 arrêtés d'insalubrité);
- 55 familles devront être relogées (22 logements interdits à l'habitation et 23 occupants sans titre d'immeubles propriétés publiques);
- 11 dossiers ont été ou seront transmis à la commission des logements insalubres;
- 10 dossiers sont en complément d'enquête;
- 14 dossiers sont en cours d'enquête.

En conclusion, le saturnisme infantile par ingestion de vieilles peintures au plomb dans un habitat ancien et dégradé a été mis en évidence à Paris, puis dans d'autres départements de la petite couronne et dans d'autres villes françaises (Lyon, Marseille...). Toutes les connaissances accumulées depuis le milieu des années 1980 ont permis d'élaborer des stratégies de dépistage médical, une prise en charge médico-sociale adaptée des enfants atteints de saturnisme et diverses actions de traitement de l'habitat.

En complément de ces actions médico-sociales, l'identification des immeubles à risque d'intoxication (état du bâti, diagnostic du plomb accessible), qui a déjà commencé à Paris dans certains secteurs comme les périmètres d'OPAH ou les immeubles réquisitionnés, et qui devrait conduire à la fois à l'information des familles et à des travaux de réduction du risque plomb, assurera au mieux la prévention primaire de l'intoxication saturnine des jeunes enfants.

Fabien Squinazi
Chef du Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris

ALFARO C. Evaluation de la stratégie de dépistage du saturnisme en PMI à Paris. Département de Santé Publique U.F.R. Xavier Bichat - Janvier 1992

ALFARO C et coll. Prévalence du saturnisme infantile dans les centres de Protection Maternelle et Infantile à Paris. *Bull Epidemiol Hebd* 1993, **28**

DELOUR M, SQUINAZI F. Intoxication saturnine chronique du jeune enfant. Dépistage et prise en charge médico-sociale. Proposition de protocole. *Rev Pédiatr* 1989, **25**: 38

DELOUR M, SQUINAZI F. Stratégies de dépistage du saturnisme infantile. *Rev Prat Med Gen* 1989, **68**

FONTAINE A et coll. Dépistage et évolution des enfants intoxiqués par le plomb à Paris. Analyse des dossiers des enfants dépistés de 1987 à 1989 dans les centres de PMI du Nord Est de Paris. Département de Santé Publique U.F.R. Xavier Bichat Avril 1991

FONTAINE A et coll. Dépistage du saturnisme infantile à Paris. *Bull Epidemiol Hebd* 1992, **2**

SQUINAZI F. Effets du plomb sur la santé de l'enfant. *Santé Publique* 1992, **5**: 26

SQUINAZI F. Le plomb dans les vieilles peintures. Du saturnisme professionnel au saturnisme infantile. *Techniques et Sciences Municipales* 1994, **2**: 88

Société de Formation Thérapeutique du Généraliste. Département Recherche clinique, Santé publique, Evaluation. SIMEL 2. Le saturnisme infantile dans la clientèle d'un échantillon de généralistes et de pédiatres exerçant à proximité d'îlots à risque à Paris et en Seine-Saint-Denis. Septembre 1995

Saturnisme infantile et peintures au plomb. Brochure Mairie de Paris - 1995

Childhood lead poisoning prevention, the CDC experience

This communication reviews the past experience with and the current status of childhood lead poisoning prevention efforts in the United States, especially as it relates to the work of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The CDC is one of several federal agencies who have a role in controlling lead exposure in the United States population. CDC's responsibility has mainly concerned the public health response to childhood lead poisoning and has emphasized screening, surveillance, and interventions directed at individual children with elevated blood lead levels.

Other key federal agencies include the Environmental Protection Agency (EPA) for regulating lead emissions into the environment, the department of Housing and Urban Development (HUD) for control of lead exposure in federally-subsidized housing, the Food and Drug Administration (FDA) for limiting lead exposure from food and food containers, the Consumer Product Safety Commission (CPSC) for regulating lead exposure from new house paint and other consumer products, the National Institute of Health (NIH) for research into the health effects of lead and mechanisms of toxicity, and the Occupational Safety and Health Administration (OSHA) for regulation of occupational lead exposure.

The main topics which will be covered include recent research findings with an emphasis on studies in which CDC was involved and their impact on policies and programs in the following areas:

- health effects of lead;
- surveillance of blood lead levels in the population;
- screening;
- assessment of residential lead exposure;
- abatement of residential lead hazards.

Health effects

Serious lead poisoning prevention efforts in the United States started in the 1950's and 1960's when severe clinical lead poisoning was epidemic in most large cities. Hospital admission for frank lead encephalopathy was common and case fatality rates were high. As a result, prevention efforts were largely developed in the context of the medical model: symptomatic children were treated with chelating agents, asymptomatic children were screened and treated if their blood lead levels were very high, and efforts were made to remove lead paint from dwellings of poisoned children.

It had been recognized that symptomatic lead poisoning could leave children with permanent neurologic impairment. Starting in the 1970's, researchers began to investigate the relation between blood lead levels and neurodevelopment in children who did not have symptoms. The culmination of that work came in the 1980's with several large, carefully designed studies that related levels of lead in blood of asymptomatic children to IQ (Intellectual Quotient), other cognitive measures, and behavior. The results of several such studies were synthesized in a meta-analysis by Schwartz (Schwartz, 1994). Schwartz estimated that a blood lead increase from 100 to 190 $\mu\text{g/l}$ is associated with an estimated IQ loss of 2.6 points, adjusted for multiple confounding factors. The weight of evidence supports a subtle effect on intellectual development at blood lead levels that had been thought safe.

All of the other animal and human research data concerning low-level lead toxicity will not be reviewed here. Suffice it to say that, based on this and similar information, in 1991, CDC issued new guidelines for preventing lead poisoning in young children (CDC, 1991). Among other recommendations was a reduction to 100 $\mu\text{g/l}$ in the blood lead level at which some action should be taken.

Trends in lead exposure

During the same period during which research lowered the threshold for known health effects of lead, lead exposure in the population was changing and these changes were identified through surveys and surveillance. The most important source of data on blood lead levels in the United States population comes from the National Health and Nutrition Examination Survey, or NHANES. This is an ongoing series of national examinations, conducted by CDC, of the health and nutritional status of the noninstitutionalized US population.

There was a dramatic decline in the geometric mean blood lead level among preschool children between the NHANES II survey, conducted in the late 1970's, and the NHANES III survey, conducted in two phases spanning the years 1988-1994. The geometric mean level in the early 1990's, 27 $\mu\text{g/l}$ (CDC, 1997a), is less than one-fifth the level in the 1970's.

This decrease in lead exposure has benefited all demographic subgroups of the population. However, lead exposure remains quite unevenly distributed in the population. Using 100 $\mu\text{g/l}$ as the threshold for an elevated blood lead level, the prevalence varies substantially by race, income, urban status, and the age of the dwelling in which the child lives. For example, for low income children living in housing built prior to 1946, the estimated prevalence is more than 30 times higher than for middle income children living in housing built after 1973 (CDC, 1997a).

This pattern most likely reflects two major sources of lead exposure in the United States: deteriorated leaded paint and soil and dust contaminated by paint and by past leaded gasoline emissions. The three housing age categories, while not designed for assessing lead exposure, roughly correspond to three important milestones in the use of lead in paint. Around 1950, the paint industry in the United States voluntarily began to phase out the use of lead pigment in paint, though they continued to add lead to paint in smaller amounts for other purposes. Prior to that time, high levels of lead were found in most residential paints. In 1978, the addition of lead to housepaint was banned by the CPSC.

Exposure to high levels of lead in deteriorated paint and the house dust it contaminates probably accounts for much of the income and race gradients in blood lead levels. The association with urban status likely is due to the past deposition of lead from gasoline in more densely populated areas with more vehicles.

The decline in blood lead levels was not unexpected. In the late 1970's, the use of leaded gasoline began to decline with the introduction of catalytic converters for controlling auto emissions. The NHANES II survey data showed that the decline in use of leaded gas was paralleled by a decline in average blood lead levels (Annest, 1983).

Data from ongoing screening programs also tracked the decline in blood lead levels during the 1980's. The health department in the city of Chicago has been screening children with venous lead testing since the early 1970's and keeping records of test results. These records have proven useful for answering a number of questions about lead exposure and lead screening. We analyzed these data in conjunction with data from routine monitoring of air lead levels. Again we found a steady decline in the median blood lead level in this high-risk population, paralleling the decrease in airborne lead levels (Hayes et al., 1994). This is one example of how routinely collected blood lead testing data can be used for answering important questions about lead exposure in the population. Because of this, CDC provides funding and technical assistance to state health departments to develop and maintain systems for laboratory-based reporting of blood lead test results. This data is taking on increasing importance as states move to develop recommendations for targeted screening of high-risk populations.

The important role that phasing out leaded gasoline played in reducing lead exposure has already been mentioned. However, because of the many sources and pathways of lead exposure, a number of changes have probably contributed to the downward trend in blood lead levels (Pirkle et al., 1994). The other major factor, we believe was the virtual elimination of lead soldered food and beverage containers from the United States. Prior to that, leaching of lead from can solder was a major contributor to lead exposure in the general population.

This change was achieved voluntarily by food canneries, with encouragement, but not regulation, by the FDA.

Lead exposure from paint is generally due to deteriorated older paint; therefore the banning of leaded paint in 1978 did not have a major effect on lead exposure in the short run. However, as older housing has been demolished and newer housing built, the proportion of children living in housing with leaded paint has decreased substantially. Between 1980 and 1990, for example, nearly 4 million pre-1950 dwellings went out of existence.

Lead levels in drinking water are falling for two reasons. First, in 1988 lead-containing solder was banned from use in household plumbing; prior to that, it had commonly been used to join copper pipes. Second, in the early 1990's, new clean water regulations were implemented, requiring public water systems to test for lead-contamination at household taps and treat water to reduce corrosiveness where high levels were found.

Ongoing screening programs and public education have almost certainly contributed to reducing lead exposure on the upper end of the blood lead distribution. Higher birthrates in low-income populations, increasing immigration, changes in government food programs have probably had a minor role changes in population blood lead levels.

Lead screening

The main function of the lead poisoning prevention program of CDC is to provide funding and technical assistance to state and local lead poisoning prevention programs. The CDC currently provides grant support to 30 state and 11 local health departments. These grantees were responsible for screening 1.6 million children in Fiscal Year 1997.

The recognition of health effects at low blood lead levels coupled with the reduction in lead exposure has had major implications for CDC's policies and programs concerning lead screening. In 1991, CDC issued new guidelines recommending that all children be screened for lead poisoning unless it could be demonstrated that a community did not have a childhood lead poisoning problem. Because health effects were recognized at levels below which chelation would be given, a multi-tiered approach to intervention was also recommended. Children with relatively high levels would receive medical evaluation, and possibly chelation, while lower levels would trigger education and environmental interventions. These recommendations for the interpretation of lead test results are still current.

414

Screening and medical treatment are key roles of pediatric providers, but CDC recommends that they play other roles as well. Most importantly, we recommend

that pediatric clinicians provide so called “ anticipatory guidance ”, that is, counseling about lead exposure and how to avoid it at routine well-child visits, even before children reach age 1, when screening is recommended.

Because of the decline in blood lead levels and their uneven distribution pediatricians and health departments in some areas with a very low prevalence of elevated blood lead levels began to question the utility of universal screening in all areas. Our own analysis indicated that universal lead screening in very low risk communities would not be cost effective. In 1997 CDC issued revised guidance to state and local health departments concerning how to define low high risk areas and populations where universal screening would be most appropriate (CDC, 1997a and b). We are just in the process of working with health departments to help them implement this guidance and to evaluate its impact.

At the same time, our laboratory has been working with the private sector to encourage the development of portable, reliable, lead testing devices for use in the field or physician's office. This effort bore fruit this past year with the introduction of the LeadCare device (Zink et al., 1997). This instrument has performance characteristics that compare quite favorably with laboratory based devices. It is too soon to know how widely accepted this instrument will be in clinical practice, but it has the promise to make screening much more efficient by reducing the need for follow-up visits to confirm elevated blood lead levels.

Assessment of lead exposure in housing

The CDC and others have long called for moving towards primary prevention of lead exposure, rather than relying on secondary prevention. There has certainly been success in this area with respect to ongoing sources of lead exposure that can be reduced or eliminated by regulation. Examples include lead in gasoline and drinking water. However, it has proven far more difficult to move from secondary prevention to primary prevention of lead hazards associated with housing.

It is useful to review some of the limitations of the secondary prevention approach. First, because lead accumulates in bone stores from where it is released slowly over time, reducing blood lead levels in children who have had long term exposure can be difficult. Second, it is not clear to what extent effects of lead exposure on neurodevelopment can be reversed with reduction in exposure or other interventions. Third, in older, more mobile children, identifying sources of current lead exposure can be more challenging. Fourth, removing lead hazards from homes occupied by children can be more difficult and costly than at other times, such as unit turnover.

415

Fifth, treatment of lead toxicity has side effects and risks. Finally, and perhaps most important are the ethical problems with using children as “ lead detectors ” before responding.

In order to move to primary prevention of lead hazards in housing, we need better information concerning the assessment of risk in housing and how to most cost-effectively reduce the risk of residential lead exposure.

It was long thought that lead poisoning required pica for paint chips. However, in a study of the relation between finding evidence of paint chip ingestion and the severity of lead poisoning, recent paint chip ingestion was rare among children with blood lead levels less than 500,µg/l, but much more common for children with higher levels (Mc Elvaine et al., 1992). Fortunately, such cases represent a small proportion of children with high blood lead levels today.

It has now been established that lead in housedust, contaminated by deteriorated paint, tracked in soil, or both, is the most important vehicle for lead exposure in most young children. Bornschein et al. (1986) at University of Cincinnati used structural equation modeling to demonstrate the pathway from paint to dust to hand to blood lead. Many questions have remained, however, concerning the dose response relation for house dust lead and blood lead and concerning the methods used to sample housedust. More recently, Lanphear et al. (1996a) at the University of Rochester addressed some of these questions. (figure 1). The authors selected children in Rochester (a small city in the northern part of the state of New-York) who were 12 to 31 months of age and who had lived at the same residence since at least age 6 months. They found that housedust lead level was the most important predictor of blood lead, along with paint lead level and condition and soil lead level. They also established that the loading of lead in dust (weight of lead per unit area) was a better predictor of blood lead than was mass concentration of lead in dust and that a simple wipe method performed just about as well as a more cumbersome vacuum method.

Lanphear et al. (1998) recently completed a combined reanalysis of 12 studies to examine the dust lead-blood lead relation in children and better define safe levels of exposure (figure 2). Prior to this work, standards for acceptable levels of lead in housedust on floors had been set at 200,µg/ft² and were recently lowered to 100,µg/ft². The statistical methods accounted for the inevitable bias in regression slopes due to error in the dust lead measurement. The reanalysis showed a strong gradient in blood lead level occurs with floor dust lead levels far below these standards. Lead in exterior dust or soil also has an important effect at any given level of lead in housedust. Even at an interior dust lead loading of 20,µg/ft², the model predicts more than 10 % of children will have blood lead levels above 100,µg/l if the exterior soil lead level is near the residential average for the nation.

416

On this basis, the department of HUD is proposing reducing the standard to 40,µg/ft², a compromise between health considerations and feasibility in urban areas.

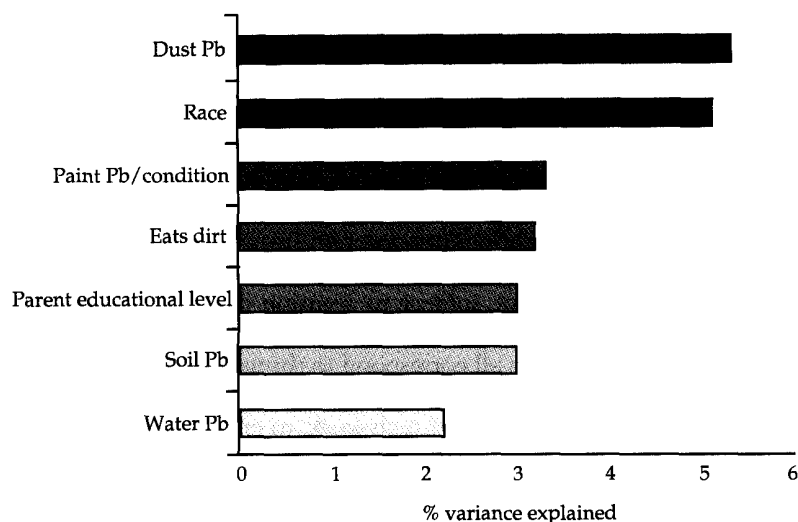


Figure 1 : Predictors of children's blood lead levels. Rochester, New-York (Lanphear et al., 1996a).

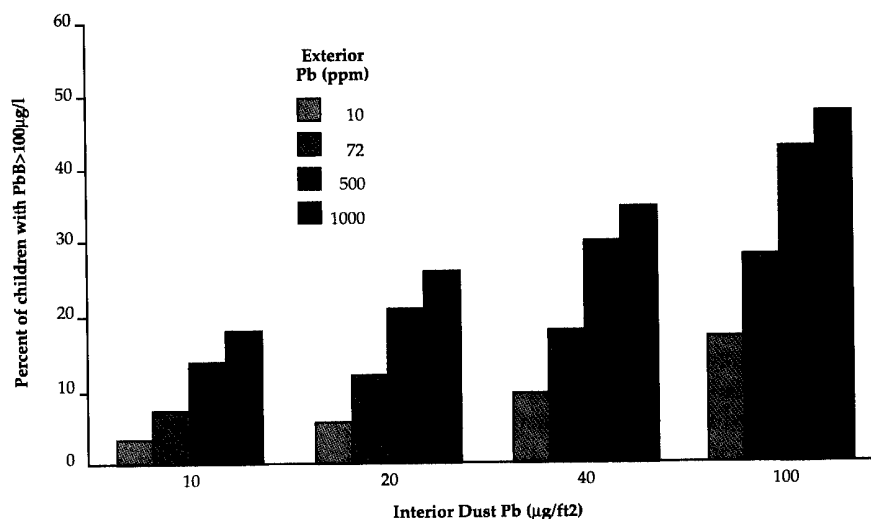


Figure 2 : Impact of lead in dust and soil on blood lead (Lanphear et al., 1998).

Reduction of lead hazards in housing

With a standard defining a hazardous level of lead in housedust, it Will be possible to begin testing dwellings before children are lead poisoned by them, perhaps before such children are even born or move into them

417

The next step in primary prevention is to take some measures to reduce the level of lead exposure in the home. Since we now know that children are exposed to lead from non-intact paint and from dust and soil that has been contaminated by paint and other sources, we must consider these pathways in reducing lead hazards. A

listing of the basic approaches that have been proposed to reducing lead exposure in housing range from stabilization of non-intact painted surfaces containing lead (basically removing non-intact paint and repainting), removing paint, covering leaded paint, replacing lead painted components, especially those, like windows, subject to abrasion of paint, and floor treatments to make floors smooth and cleanable. There are many variations on each basic approach, but they all correspond to things that are done routinely during building maintenance and remodeling. However, special precautions are required before, during, and after such work, to ensure that lead exposure, especially from dust, is reduced rather than increased.

Since that time there has been a great deal of debate about the most effective, cost-effective, and safest approaches to lead paint hazard reduction. A full discussion of the technical aspects of lead hazard reduction are beyond the scope of this paper. Instead some recent studies in this area in which CDC has been involved will be reviewed.

The systematic study of this question did not really begin until the mid 1980's when investigators Farfel and Chisholm at Johns Hopkins in Baltimore began to examine why many children's blood lead levels did not come down, or indeed increased after their homes were deleaded. Based on their work, it was concluded that extensive on-site paint removal was difficult to perform without increasing lead exposure.

A retrospective study of lead paint abatement in St. Louis (where limited paint stabilization was their standard of practice) was undertaken (Staes et al., 1994). It was observed that, while some reduction in blood lead level was associated with abatement, blood lead levels were still quite high one year after children were identified. It was concluded that limitations of their abatement practices (such as inadequate cleanup of dust) along with the problem of endogenous lead stores it was been alluded to earlier, accounted for the limited benefit (Lanphear et al., 1998).

Two recent CDC-supported studies looked at dust control measures as a possible short term, low cost measure where lead paint hazards could not be fully corrected. Both were randomized controlled trials. The Childhood Lead Exposure Assessment and Reduction study (CLEAR) in Jersey City involved education plus regular visits by cleaning crews and showed a 17 % reduction over a 1 year period (Rhoads et al., 1996). The Lanphear study involved only education and the provision of cleaning supplies to occupants, but found no benefit (Lanphear et al., 1996b). Both studies were “ secondary prevention ” studies and so may underestimate the benefits that similar interventions could achieve if begun before children accumulate lead burdens.

418

The largest study yet conducted of residential lead hazard reduction is an ongoing evaluation of a Department of Housing and Urban Development Grant program for correction of lead hazards in low and moderate income housing (National Center for Lead Safe Housing, 1998). The CDC helped to design the study and has collaborated in quality control and the analysis of results. In addition to the large

and diverse sample of dwellings involved (more than 3 000 in 14 cities and states), the evaluation includes the collection of detailed data on the specific treatments used on each building component and their costs. While the final results of this evaluation will not be available until the millenium, some useful data are emerging. The state and local governments contracting to have the work done were given flexibility to vary the approach to lead paint hazard reduction depending upon their budget and other considerations. The common interior approaches can be grouped into four broad categories: interim controls (spot paint stabilization and cleaning) only; interim controls plus complete repainting; the addition of window treatments to reduce friction; the addition of window replacement. Median costs vary from several hundred dollars for interim controls only to more than \$8 000 for interventions that included window replacement (figure 3).

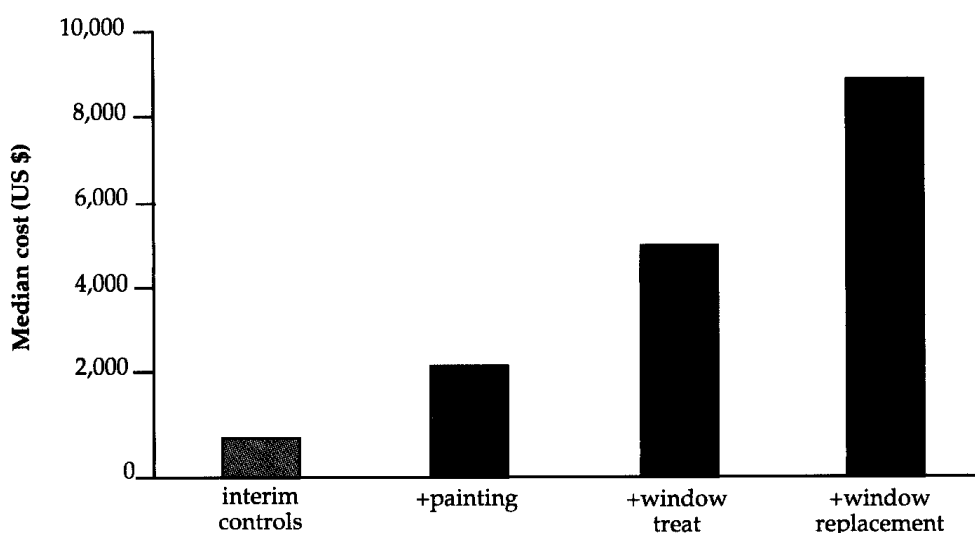


Figure 3 : HUD evaluation – Cost by interior strategy – Multi-family.

The ultimate objective of the analysis will be to assess the relation of health benefits to the costs and durability of various strategies and treatments. Overall, dust lead loadings are reduced by the interventions, but that the largest effect is seen in dwellings with high baseline levels. Dust lead levels for floors, window sills and windows troughs have shown similar patterns, but larger declines for window sills and troughs. There is also a tendency for some recontamination to occur with time, but not back to baseline levels.

419

Blood lead levels are also declining, on average and there are very few children showing increases that might suggest some contamination by the abatement process. Further analyses will involve adjustment for seasonal factors and aging of the children as well as relating the changes to the types of interventions carried out.

As a result of research carried out over the last several years, our knowledge base concerning how to prevent lead poisoning in housing is starting to catch up with our knowledge of the health effects of lead at low level. Looking ahead, we see the need for continued research to refine our knowledge in a number of areas, especially: the effectiveness of lead hazard reduction in housing; the effectiveness of education and other low cost interventions; the effectiveness of lead chelation on neurodevelopment (an ongoing NIH clinical trial will provide information on this a few years hence); the sources of lead in outside dust and how to remediate it; and how to implement lead hazard reduction measures in housing in a primary prevention mode.

The Centers for Disease Control's work in prevention of childhood lead poisoning is very important and progressively bear fruit; but a lot of questions and problems still stay. That is why these efforts will be carried on, in collaboration with the others agencies concerned.

To conclude, while efforts to reduce lead exposure in the U S population represent a public health success, additional efforts, especially related to the lead hazards in housing are required. CDC will continue its work with other federal agencies until childhood lead poisoning is eliminated as a public health problem.

Thomas Matte
Medical Epidemiologist National Center for Environmental Health
U.S Centers for Disease Control and Prevention

ANNEST JL. Trends in the blood lead levels of the US population. In: Lead versus health. RUTTER M, JONES RR, Eds. New York: John Wiley and sons, 1983: 3358

BORNSCHEIN RL, SUCCOP PA, KRAFFT KM, CLARK CS, PEACE B. HAMMOND PB. Exterior surface dust lead, interior house dust lead and childhood lead exposure in an urban environment. In: Trace substances in environmental health. HEMPHILL D, Ed. Columbia (MO): University of Missouri, 322-332, 1986

CDC (Centers for Disease Control). Preventing lead poisoning in young children. A statement by the Centers for Disease Control. Atlanta, October 1991

CDC. Update: blood lead levels - United States, 1991-1994. *MMWR* 1997a, **46**: 141-146

CDC. Screening young children for lead poisoning: Guidance for state and local public health officials. Atlanta, November 1997b

HAYES EB, MC ELVAINE MD, ORBACH HG, FERNANDEZ AM, LYNE S. MATTE TD. Long term trends in blood lead levels among children in Chicago: relationship to air lead levels. *Pediatrics* 1994, **93**: 195-200

LANPHEAR BP, WEITZMAN M, WINTER NL et al. Lead-contaminated house dust and children's blood lead levels. *Am J Public Health* 1996a, **86**: 1416-1421

LANPHEAR BP, WEITZMAN M, EBERLY S. APETZ L, WINTER NL. A randomized trial of the effect of dust control on children blood lead levels. *Pediatrics*, 1996b, **98**: 35-40

LANPHEAR BP, MATTE TD, ROGERS J. CLICKNER RP, DIETZ B et al. The contribution of lead contaminated house dust and residential soil to children's blood lead levels. A pooled analysis of 12 epidemiologic studies. *Environ Res* 1998, **79**: 51-68

MC ELVAINE MD, DE UNGRIA EG, MATTE TD, COPLEY CG, BINDER S. Prevalence of radiographic evidence of paint chip ingestion among children with moderate to severe lead poisoning, St Louis Missouri, 1989-1990. *Pediatrics*, 1992, **89**: 740-742

NATIONAL CENTER FOR LEAD SAFE HOUSING. Evaluation of the HUD lead-based paint hazard control program- Interim Report (draft). Columbia, Maryland. March, 1998

PIRKLE JL, BRODY DJ, GUNTER EW, KRAMER RA, PASCHAL DC, FLEGAL KM, MATTE TD. The decline in blood lead levels in the united states: the national health and nutrition examination surveys. *JAMA* 1994, **272**: 284-291

RHOADS GS, ETTINGER AS, GOLDMAN KD et al. The effect of a dust lead control program combined with health education on blood lead in toddlers: a randomized study (abstract). *American Public Health Association Annual Meeting & Exposition*, 1996

SCHWARTZ J. Low-level lead exposure and children IQ: a meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 1994, **66**: 105-124

STAES C, MATTE T, COPLEY CG, FLANDERS D, BINDER S. Retrospective study of the impact of lead-based paint hazard remediation on children blood lead levels, St Louis. *Am J Epidemiol* 1994, **139**: 1016-1026

ZINK E. CULLISON ML, BOWERS ML. Review of the performance characteristics of the LEADCARE® blood lead testing system. Chelmsford, MA, ESA Inc, 1997

Prevention of exposure to lead. international aspects

Poisoning by lead is a matter of great concern to countries who recognized it as a serious public health problem, affecting especially children. Chronic exposure to lead causes a myriad of effects, including anaemia, impaired learning abilities and neurobehavioural changes, which may be permanent. Acute effects are dramatic, leading in children to acute encephalopathy and other systemic effects which may produce death or permanent sequelae. Yet, the extent and real magnitude of the problem has not been recognized nor assessed in many developing countries.

Activities of the International programme on chemical safety¹

A number of international conventions have acknowledged the importance of exposure to lead as an environmental pollutant. The 1989 Convention of the Rights of the Child (dealing with the environment) and the 1992 Agenda 21 adopted by the United Nations Conference on Environment and Development (dealing with children) refer to the protection of children from the effects of pollution and toxic compounds. The 1997 Declaration of the Environment Leaders of the Eight on Children's Environmental Health acknowledged lead poisoning as a major environmental hazard called for further actions for reducing blood lead levels (to below 100 µg/l) and for fulfilling and promoting the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Declaration of Lead Risk Reduction (table I).

At the national and local level, most industrialised countries have undertaken actions for the assessment and remediation of the problem, based up on questionnaires, blood screening, dietary interventions (iron and calcium supplements), chelation therapy and environmental remediation (in houses, soil and water). However, the problem of lead exposure remains as a pervasive and serious health threat, particularly in developing countries.

One of the overall objectives of the International Programme on Chemical Safety (IPCS) is the prevention of poisoning and promotion of medical response to the human health and environmental effects of chemicals.

1. The International Programme on Chemical Safety (IPCS) established in 1980, is a joint venture of the United Nations Environment Programme (UNEP), the International Labour Organisation (ILO), and the World health Organisation (WHO).

Table I : Chemicals and children's health (Declaration of the Eight).

How to reduce children's exposure to lead ?
Reduce blood lead levels to below 100 µg/l
Reduce maternal exposure
Eliminate the use of lead (gasoline, products intended for use by children, paints and rust-proofing agents)
Restrict lead in products (that may result in ingestion in food and drinking water)
Conduct public awareness campaigns
Develop protocols and programs to monitor blood lead levels

The IPCS aims to strengthen the capabilities of Member States to implement effective chemical safety programmes, including the development of human resources and training. A number of countries, especially developing ones, have requested the technical advice and financial support of the IPCS to deal with the clinical, analytical and treatment aspects of lead exposure, identification, assessment and prevention. This has been done on the basis of the outcome of IPCS activities and with the advice from selected experts in the area of clinical and analytical toxicology.

The IPCS has developed activities concerning the evaluation of lead as a pollutant and poison (table II). These activities have been undertaken in the areas of risk assessment and management (ARM) and the diagnosis, prevention and management of toxic exposures (PPT).

Table II : International program on chemical safety (OMS/OIT/UNEP).

ARM (Risk Assessment and Management)
Environmental Health Criteria documents (EHCs)
– Lead (n°3, 1977)
– Lead, environmental aspects (n°85, 1989)
– Lead, inorganic (n°165, 1995)
HSGs, ICSCs
Guidelines for Drinking Water Quality (1997)
Air-quality guidelines (1987, update 1995)
JEFCA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (1986, 1993, 2000)
PPT (Prevention and Treatment of Toxic Exposures)
Evaluation of antidotes : chelating agents
INTOX project

The IPCS has evaluated the environmental aspects of lead and has published three Environmental Health Criteria documents: Lead (n° 3, 1977), Lead environmental aspects (n° 85, 1989), and Lead, inorganic (n° 165, 1995). It has also prepared documents called Health and Safety Guides (HSG) and International Chemical Safety Cards (ICSC) aimed mainly at the occupational sector. Lead has been evaluated in WHO's Guidelines for Drinking Water Quality (1997) and Air Quality Guides (1987, updated in 1995) and evaluated as a food contaminant in the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA, 1987 and 1993). All these evaluations provide the basis upon which national and international authorities make their risk assessment and subsequent risk management decisions. They represent a thorough evaluation of risk which may be used by countries to prepare their own regulations concerning the acceptable or tolerable levels of the pollutant in different media.

Prevention and treatment of toxic exposures

In order to support national programmes for the prevention and treatment of poisoning, and also for preparedness and response to chemical incidents, the IPCS prepared a Poisons Information Package for Developing Countries (INTOX), training material for the health sector, a programme for the evaluation of antidotes and guidelines for prevention of toxic exposures. All these activities make reference to or include the consideration of lead exposure as one of the most serious health hazards (table III).

In developing regions, there is lack of awareness about the possibility of lead poisoning and cases of lead poisoning, especially those affecting children are often undiagnosed. Even when appropriately diagnosed, the treatment methods and analytical techniques applied are frequently obsolete. For this reason, training courses, workshops and seminars organised by the INTOX project include the consideration of lead poisoning so as to raise the awareness of the health sector.

The INTOX Project of IPCS aims at supporting national programmes for prevention and treatment of poisoning and for response to chemical risks on a round-the-clock basis. Evaluated information on the characteristics of chemicals and on how to diagnose, treat and prevent poisoning by those agents is prepared as Poison Information Monographs (PIMs: Organic and Inorganic Lead). Clinicians, toxicologists, and pharmacists from different countries assist in the preparation and review of these monographs, which are then published, translated into English, French and Spanish, and distributed to specialised units in the countries. Sections on the high risk circumstances of poisoning and specific preventive measures to adopt are included in each monograph.

Table III : International program on chemical safety (OMS/WHO/UNEP).

Activities of the INTOX project
Prevention and treatment of poisoning in developing countries
International toxicovigilance
Harmonized collection of case data on poisoning cases
Provision of up-to-date toxicological information (CD-ROM)
<ul style="list-style-type: none">• Poison Information Monographs (PIMs)• Treatment protocols• Antidote monographs
Training courses
<ul style="list-style-type: none">• Diagnostic and treatment of poisoning• Use of the INTOX software and data base
Promotion of toxicovigilance and prevention
Antidotes evaluation
E-mail INTOX network of poisons centres

Treatment Guides for signs and symptoms (some of which relate to lead poisoning) have also been prepared to complement to the monographs.

INTOX also provides a standardised format for collecting case data on poisoning cases registered at the poisons centres and medical units and another for commercial product composition data. Training and advice on how to use the formats and analyse the data and results are also provided by INTOX. The recording of cases of poisoning and requests for information made to a Poisons centre allows the compilation of a valuable database on the toxicological status of the country. The epidemiological study of these cases and requests for information allows the identification of the main toxicological problems such as lead exposure, circumstances of exposure, population groups affected and severity of toxic effects. This data provide the evidence basis for planning prevention activities.

The analytical toxicology Working Group of INTOX has prepared guidelines on sampling, detection and quantification of lead in biological material, and is currently advising Member States on the most appropriate analytical techniques to be used according to local needs and available resources. Plans are in hand to test in a number of countries, a new portable blood lead testing device based on electrochemical technology. This device is promising for conducting field surveys, as it uses capillary blood samples collected from finger stick punctures and provides the result in a few minutes.

Within the context of the INTOX project, training courses and seminars on clinical and analytical toxicology take place on a regular basis, in different countries and these all include presentations and case studies on lead poisoning.

The Guidelines for Poisons Control (WHO 1997) have been prepared by the IPCS in order to help countries to establish and strengthen their capabilities for prevention and management of poisoning. They include a section on “Toxicovigilance and Prevention” where the key roles and responsibilities of the poisons centres and their partners are explained and advice is given on how to assess the need for prevention activities, and on how to plan and implement them. The recommendations include: establishment of a harmonized mechanism for collection and evaluation of data on poisoning cases, training and education in the field of toxicovigilance and prevention, and production and dissemination of poisoning prevention materials. Specific problems such as lead poisoning may be addressed following the guidelines but adapting the activities to the local problems, needs and resources available.

Within the context of the Antidote Project, the IPCS is evaluating information about the efficacy of chelating agents in the treatment of metal poisoning, including dimercaprol (BAL), 2,4-dimercaptosuccinic acid (DMSA) and CaNa^2 , ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and penicillamine. The Anti-dote Evaluation monograph is in its final stages of review and will be published in 1998.

Guidelines on the Prevention of Toxic Exposures are under preparation and a first draft will be circulated for review in August 1998. Their objective is to provide the essential information and advice to countries on the planning and implementation of education and prevention activities. The Guidelines contain examples on different prevention initiatives, addressing especially the susceptible and vulnerable groups such as children. These examples could be adapted to local situation and needs concerning lead exposure.

The IPCS provides guidance to Member States on the recognition and management of their toxicological problems, on the promotion of chemical safety and prevention of poisoning, including saturnism.

Prevention of lead exposure

Lead poisoning is a problem of great magnitude, but yet preventable through appropriate interventions and educational and information programmes. Health authorities, the scientific community and general public, should be made aware of the benefits that poison prevention activities offer in this area. Successful poison prevention campaigns held in several countries have already demonstrated that education and information are effective as “active” prevention strategies. But also “passive” strategies aimed at screening and correcting environmental conditions and imposing regulations are essential (table IV).

Table IV : How to prevent lead exposure ?

Passive prevention strategies	Correcting environmental conditions (reducing pollution, imposing regulations) EHCs, Guidelines
Active prevention strategies	Education and information (information campaigns at the local and national level to educate people in charge of young children) Poison prevention campaigns Training of health professionals

Educational campaigns for the public, may be implemented in a relatively easy manner and are relatively inexpensive (especially if compared to the costs of poisoning !). Information campaigns at the local and national levels educate parents, grandparents, teachers and tutors in charge of young children. They are based upon simple recommendations on how to recognise sources of lead (e.g.: house paint, folk remedies, cosmetics) and reduce the risk of environmental exposure, on how to keep children safe through good hygiene and nutrition and how to recognise symptomatology of saturnism. The rehabilitation of hygiene (personal, public and social) is an effective method of reducing exposure and mitigating the effects of lead on human health and the environment.

Campaigns aimed at the education of the child are especially effective as they raise the interest of children in their own health. Educational activities aimed at women in their reproductive years and during pregnancy with information on toxicological risks during pre-conception and post-conception inform about the effects that exposure to lead may have on the mother and the child.

Poison prevention campaigns and educational activities on lead require the participation of professionals from different sectors, and especially professionals with toxicological experience and expertise on how to plan and implement the activities. Training of health professionals on the recognition and prevention of lead exposure is therefore a pre-requisite to an effective prevention campaign.

National and international organisations dealing with children's, women's and worker's welfare may play an important role in this area, as they may support activities and reach large community groups.

Currently WHO has no specific programme addressing specifically the problem of lead exposure and its prevention. However, through the activities of the IPCS, it contributes to promote passive and active prevention strategies in countries.

This is done through awareness-raising activities, promotion of regulatory measures, dissemination of advice on clinical and analytical matters and promotion of prevention and toxicovigilance. Primary, secondary and tertiary prevention may be addressed on the basis of the material prepared by the IPCS. IPCS has set up the basis which will enable national and international authorities to make risk assessment and management and advise the medical sector on the main clinical and analytical issues of saturnism (table V).

Table V : Lead poisoning prevention activities.

Primary	prevention of lead poisoning in an individual or population (reducing or eliminating lead in the environment)
Secondary	prevention of the progression of lead poisoning in affected individuals (identification of children with elevated blood lead levels and prevention of further exposure)
Tertiary	limitation of lead poisoning consequences and after-effects (use of antidotes and other treatment required)

Exposure to lead remains as a pervasive problem in industrialised countries and is a “ hidden ” problem in developing countries. All efforts should be made to raise awareness about saturnism, to better identify and assess its incidence and implement appropriate primary and secondary prevention strategies in all countries.

Jenny Pronczuk de Garbino
Medical Officer/Toxicologist
Poisoning Prevention & Treatment Unit
International Programme on Chemical Safety
World Health Organisation

Extrait de la loi n° 98-657 du 29 juillet 1998 d'orientation relative à la lutte contre les exclusions

Mesures d'urgence contre le saturnisme

Article 123

Le chapitre IV du titre Ier du livre Ier du code de la santé publique est ainsi modifié:

1° Il est créé une section 1 intitulée: << Dispositions générales », qui comprend les articles L. 26 à L. 32;

2° Il est créé une section 2 ainsi rédigée:

“ Section 2

“ Mesures d'urgence contre le saturnisme

“ Art. L. 32-1. Tout médecin qui dépiste un cas de saturnisme chez une personne mineure doit, après information de la personne exerçant l'autorité parentale, le porter à la connaissance, sous pli confidentiel, du médecin du service de l'Etat dans le département compétent en matière sanitaire et sociale qui en informe le médecin responsable du service départemental de la protection maternelle et infantile. Par convention entre le représentant de l'Etat dans le département et le président du conseil général, le médecin responsable du service départemental de la protection maternelle et infantile peut être en charge de recueillir, en lieu et place des services de l'Etat, la déclaration du médecin dépistant. Un décret en Conseil d'Etat définit les modalités de transmission des données et en particulier la manière dont l'anonymat est protégé. Le médecin recevant la déclaration informe le représentant de l'Etat dans le département de l'existence d'un cas de saturnisme dans l'immeuble ou la partie d'immeuble habité ou fréquenté régulièrement par ce mineur. Le représentant de l'Etat dans le département fait immédiatement procéder par ses propres services ou par un opérateur agréé à un diagnostic sur cet immeuble, ou partie d'immeuble, afin de déterminer s'il existe un risque d'intoxication au plomb des occupants. Il procède de même lorsqu'un risque d'accessibilité au plomb pour les occupants d'un immeuble ou partie d'immeuble est porté à sa connaissance.

“ Art. L. 32-2. - 1° Dans le cas où le diagnostic auquel il a été procédé dans les conditions mentionnées à l'article L. 32-1 se révèle positif, ou dans celui où on dispose d'un diagnostic de même portée, préalablement établi en une autre circonstance dans les mêmes conditions que précédemment, le représentant de l'Etat dans le département en informe le médecin du service de

l'Etat dans le département compétent en matière sanitaire et sociale. Celui-ci invite les familles de l'immeuble ayant des enfants mineurs à adresser ceux-ci en consultation à leur médecin traitant, à un médecin hospitalier ou à un médecin de prévention. Le représentant de l'Etat dans le département notifie en outre au propriétaire, ou au syndicat des copropriétaires, son intention de faire exécuter sur l'immeuble incriminé, à leurs frais, pour supprimer le risque constaté, les travaux nécessaires, dont il précise la nature, après avis des services ou de l'opérateur mentionné à l'article L. 32-1.

“ 2° Dans un délai de dix jours à compter de la notification de la décision du représentant de l'Etat dans le département, le propriétaire ou le syndicat des copropriétaires peut soit contester la nature des travaux envisagés, soit faire connaître au représentant de l'Etat dans le département son engagement de procéder à ceux-ci dans un délai d'un mois à compter de la notification.

“ 3° Dans le premier cas, le président du tribunal de grande instance ou son délégué statue en la forme du référé. Sa décision est, de droit, exécutoire à titre provisoire.

“ 4° A défaut soit de contestation, soit d'engagement du propriétaire ou du syndicat des copropriétaires dans un délai de dix jours à compter de la notification, le représentant de l'Etat dans le département fait exécuter les travaux nécessaires à leurs frais.

“ Art. L. 32 3. - Si le propriétaire ou le syndicat des copropriétaires s'est engagé à réaliser les travaux, le représentant de l'Etat dans le département procède, un mois après la notification de sa décision, à un contrôle des lieux afin de vérifier que l'accessibilité au plomb est supprimée. Si l'accessibilité subsiste, le représentant de l'Etat dans le département procède comme indiqué au 40 de l'article L. 322.

“ A l'issue des travaux, le représentant de l'Etat dans le département fait procéder à un contrôle des locaux afin de vérifier que l'accessibilité au plomb est supprimée.

“ Art. L. 32-4. - Si la réalisation des travaux mentionnés aux articles L. 32-2 et L. 32-3 nécessite la libération temporaire des locaux, le représentant de l'Etat dans le département prend les dispositions nécessaires pour assurer l'hébergement provisoire des occupants.

“ Le coût de réalisation de travaux et, le cas échéant, le coût de l'hébergement provisoire des occupants sont mis à la charge du propriétaire. La créance est recouvrée comme en matière de contributions directes.

“ En cas de refus d'accès aux locaux opposé par le locataire ou le propriétaire aux personnes chargées de procéder au diagnostic, d'effectuer le contrôle des lieux ou de réaliser les travaux, le représentant de l'Etat dans le département saisit le président du tribunal de grande instance qui, statuant en la forme du référé, fixe les modalités d'entrée dans les lieux.

“ Le représentant de l'Etat dans le département peut agréer des opérateurs pour réaliser les diagnostics et contrôles prévus dans la présente section et pour faire réaliser les travaux.

“ Les conditions d'application de la présente section, en particulier les modalités de détermination du risque d'intoxication au plomb et celles auxquelles doivent satisfaire les travaux prescrits pour supprimer le risque d'accessibilité, sont fixées par décret en Conseil d'Etat.

“ Art. L. 32 5. - Un état des risques d'accessibilité au plomb est annexé à toute promesse unilatérale de vente ou d'achat, à tout contrat réalisant ou constatant la vente d'un immeuble affecté en tout ou partie à l'habitation, construit avant 1948 et situé dans une zone à risque d'exposition au plomb délimitée par le représentant de l'Etat dans le département. Cet état doit avoir été établi depuis moins d'un an à la date de la promesse de vente ou d'achat ou du contrat susvisé.

“ Les fonctions d'expertise ou de diagnostic sont exclusives de toute autre activité d'entretien ou de réparation de cet immeuble.

“ Aucune clause d'exonération de la garantie des vices cachés ne peut être stipulée à raison des vices constitués par l'accessibilité au plomb si l'état mentionné au premier alinéa n'est pas annexé aux actes susvisés.

“ Lorsque l'état annexé à l'acte authentique qui réalise ou constate la vente révèle une accessibilité au plomb, le vendeur ou son mandataire en informe le représentant de l'Etat dans le département. Celui-ci met en œuvre en tant que de besoin les dispositions prévues aux articles L. 322, L. 32-3 et L. 32-4.

“ Un décret en Conseil d'Etat détermine les conditions d'application du présent article et notamment les conditions de publicité du zonage prévu au premier alinéa. ”

Circulaire DGS/VS3.SP2/93/N°73
Du 1^{er} décembre 1993

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES
DE LA SANTE ET DE LA VILLE

REPUBLIQUE FRANCAISE

MINISTERE DELEGUE A LA SANTE

PARIS, LE 1^{er} DECEMBRE 1993

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Sous-Direction de la Veille Sanitaire
Sous-Direction de la Santé des Populations

1, Place de Fontenoy - 75350 PARIS 07 SP
Tél. : 46.62.40.00

DGS/VS-3.SP-2-N°73

AFFAIRE SUIVIE PAR :

Mme M. LEDRANS (41.21)
Mme le Dr C. PACLOT (45.05)

LE MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES,
DE LA SANTE ET DE LA VILLE

à

MESSIEURS LES PREFETS
DE REGION
Directions Régionales
des Affaires Sanitaires et Sociales
(Pour information)

MESDAMES ET MESSIEURS
LES PREFETS DE DEPARTEMENT
Directions Départementales
des Affaires Sanitaires et Sociales
(Pour exécution)

Directions régionales et
Interdépartementales de la Santé et de la Solidarité
(Pour exécution)

Objet: Circulaire DGS/VS3.SP2/93/N°73 du 1^{er} DECEMBRE 1993

<p>RESUME: Le dépistage des enfants intoxiqués au plomb doit être étendu à tous les départements français, selon le protocole élaboré par le Comité Technique Plomb. A titre expérimental, l'Etat souhaite donc encourager les départements qui s'engagent dans une démarche globale de lutte contre l'intoxication au plomb. Dépister les enfants intoxiqués pour les traiter et mettre en oeuvre des actions de prévention au niveau collectif et individuel, d'une part, et agir sur les sources d'exposition, d'autre part, selon les objectifs des plans d'actions qui seront mis en place. Un montant de 2 000 000 F sur la ligne 47.13.20.20 et de 12 000 000 F sur la ligne 47.14.40.20 sera affecté sur le collectif budgétaire pour financer l'ensemble des opérations retenues.</p>

MOTS-CLES: intoxication par le plomb chez l'enfant, dépistage, collectif budgétaire.

TEXTE DE REFERENCE: Circulaire DGS/VS3/93/N° 54 relative à la I transmission d'un rapport sur l'intoxication par le plomb chez l'enfant. |

1. NECESSITE D'UNE ACTION

On sait maintenant que l'intoxication par le plomb de jeunes enfants constitue un problème de santé publique en France comme dans les autres pays industrialisés, notamment aux Etats-Unis.

Les jeunes enfants représentent la population cible de prédilection vis-à-vis du risque plomb, pour des raisons physiologiques mais aussi par leur comportement d'exploration orale de leur environnement.

La source d'exposition est, le plus souvent, liée aux habitations et plus précisément au plomb présent dans le sol et les poussières. Les peintures anciennes au plomb (utilisées dans l'habitat au moins jusqu'en 1948) qui se dégradent, sont la cause principale de contamination des poussières. La sévérité de l'intoxication s'accroît si des écailles de peintures sont ingérées.

Cependant, la multiplicité des sources et des voies d'exposition au plomb, la possibilité d'accumulation dans l'organisme et ce, dès la vie fœtale, rendent nécessaire une stratégie globale de lutte incluant les autres sources d'exposition. Il s'agit pour l'essentiel de l'exposition due à l'eau de boisson.

La prise en charge des enfants intoxiqués par le plomb est une urgence du fait de l'action particulièrement toxique du plomb sur le système nerveux central, puisque, même à de faibles doses, le plomb entraîne des troubles du développement neuro-comportemental avec altération du quotient intellectuel.

L'ensemble de ces considérations a conduit le Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville à initier avec ses partenaires ministériels (Ministère du Logement, Ministère de l'Environnement et Ministère de l'Industrie), une politique nationale et concertée de lutte contre l'intoxication en s'appuyant sur deux instances: la Commission de Toxicovigilance et le Comité Technique Plomb.

Ces instances se sont prononcées pour l'extension du dépistage dans les départements, selon un protocole élaboré par le Comité Technique Plomb (annexe 1).

L'Etat souhaite donc encourager les départements qui s'engagent dans une démarche globale de lutte contre l'intoxication au plomb. Dépister les enfants intoxiqués pour les traiter et mettre en ouvre des actions de prévention au niveau collectif et individuel, d'une part, et agir sur les sources d'exposition, d'autre part, sont les objectifs des plans d'action qui seront mis en place.

La mobilisation et la sensibilisation de l'ensemble des intervenants seront impulsées par le financement d'actions de formation, de dépistage et d'enquêtes environnementales au domicile de l'enfant à la recherche des sources de plomb. Le rôle de l'Etat, indépendamment des crédits qu'il peut apporter, est d'inciter les partenaires à s'engager dans cette démarche en démontrant l'efficacité des dispositifs mis en place.

L'action de l'Etat sera appuyée par des crédits exceptionnels qui seront attribués dans le cadre du collectif budgétaire 1993: 14 MF sont inscrits, à ce titre, dans le projet qui va être soumis au Parlement. Le relais devra ensuite être pris par les financements habituels.

II. MISE EN PLACE D'UNE PROCEDURE OPERATIONNELLE DANS LE DOMAINE DE LA SANTE ET DE L'HABITAT

Cette procédure devra comprendre les étapes suivantes:

A) MISE EN PLACE D'UN COMITE DE PILOTAGE DEPARTEMENTAL

Il sera chargé de:

- définir les objectifs à atteindre, les priorités et les actions à mettre en oeuvre en assurant la cohérence entre les domaines sanitaires, social et de l'habitat.
- s'assurer de la mise en place des moyens et coordonner les différentes actions engagées avec le plan départemental d'action pour le logement des défavorisés (PDL) et les éventuels contrats de ville.
- prévoir une évaluation régulière du dispositif.

Il regroupera les partenaires sanitaires, les intervenants dans le domaine de l'habitat, les travailleurs sociaux et les opérateurs locaux:

- des services de l'Etat,
- des collectivités locales,
- des associations.

B) DANS LE DOMAINE SANITAIRE ET SOCIAL

L'Etat financera par le relais des Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) un certain nombre d'actions de la manière suivante:

1) Désignation d'un chef de projet

Il assure la cohérence entre les différents intervenants participant à la mise en place et à la réalisation des actions dépistage.

Il participe au comité de pilotage.

Il est désigné au sein de la DDASS.

2) Réalisation du programme de dépistage

Ce programme d'actions concrètes de réduction des risques a pour objectif de dépister les enfants intoxiqués pour les traiter et mettre en oeuvre des actions de prévention au niveau individuel et collectif.

Le service départemental de PMI peut assurer au mieux la mise en oeuvre du dépistage du fait de la composition de son équipe, de sa connaissance de l'environnement de l'enfant et de la possibilité qu'il a de se rendre au domicile des familles. Ceci entre dans son champ de compétence, au titre des actions de prévention médico sociales en faveur des enfants de moins de six ans.

La mise en place d'une campagne de dépistage, s'appuyant sur le protocole élaboré par le Comité Technique Plomb, comporte plusieurs étapes:

a) information et formation

Une information et une formation préalables approfondies des services de l'Etat et des collectivités locales participant à la mise en oeuvre du programme et des intervenants amenés à effectuer l'information des familles, le dépistage des enfants à risque, la prise en charge médico-sociale et les travaux de réduction du risque sont indispensables à la mise en place d'un tel programme.

Sur la base d'un cahier des charges, une formation peut être financée par l'Etat. L'ensemble des catégories professionnelles amenées à intervenir est invité à y participer.

Les thèmes traités seront les suivants:

- aspects cliniques et épidémiologiques de la maladie;
- les sources d'intoxication;
- le dépistage, le suivi et le traitement des enfants;
- l'éducation sanitaire;
- l'accompagnement social des familles;
- le diagnostic des sources de plomb;
- les méthodes d'intervention sur l'habitat.

Il sera fait appel à des intervenants extérieurs connaissant bien ce problème dont certaines références peuvent être communiquées par la Direction générale de la Santé.

b) recherche de facteurs de risque

C'est avant tout le repérage des facteurs environnementaux:

- le lieu de vie de l'enfant (domicile, crèche, école...) antérieur à 1948 présentant des peintures dégradées dans les logements ou parties communes ou ayant subi récemment des travaux;
- un environnement industriel relargant ou ayant relargué du plomb;
- un risque hydrique;
- un cas d'intoxication dans la famille ou l'environnement proche;
- l'occupation professionnelle ou de loisir des parents.

Le personnel intervenant à domicile (puéricultrice et/ou assistante sociale) peut repérer sur place ces facteurs de risque et orienter les familles vers les centres de PMI du quartier ou bien compléter les informations apportés par l'interrogatoire des familles.

Pour ce faire, l'Etat financera l'embauche de personnel qualifié pour effectuer les visites à domiciles et la recherche des facteurs de risque (un équivalent temps-plein pendant un an).

c) dosage biologique

Le montant du ticket modérateur de la plombémie et de la numération globulaire et la totalité du coût du dosage des PPZ sont susceptibles d'être pris en charge par l'Etat.

Le salaire d'un infirmier formé aux techniques de prélèvement, extrêmement rigoureuses, peuvent être pris en charge pendant un an par l'Etat.

Les laboratoires effectuant les dosages devront participer à l'intercalibration existant au niveau international pour le dosage biologique du plomb.

d) enquête environnementale

Une enquête environnementale à domicile est déclenchée lorsque les niveaux de plombémie mesurés sont supérieurs à la norme. La trame du protocole de cette enquête figure en annexe du rapport cité en référence.

Quand l'habitat est en cause, le plomb est recherché par dosage chimique dans les poussières et les peintures ou recherché in situ dans les peintures grâce à un appareil utilisant une source radioactive (XR3).

Quant au personnel intervenant dans cette enquête, il peut s'agir de techniciens des DDASS ou des collectivités locales.

Les coûts de cette enquête sont susceptibles de bénéficier de l'aide de l'Etat pendant un an.

C) REDUCTION DU RISQUE

Une circulaire interministérielle faisant le point de la lutte contre l'intoxication par le plomb et traitant des aspects relatifs à l'habitat et à l'eau d'alimentation est en cours d'élaboration et vous parviendra début 1994.

III. CALENDRIER DES OPERATIONS

Les contraintes d'engagement budgétaire nécessitent que le choix des départements bénéficiaires des 14 millions de francs inscrits dans le collectif examiné prochainement au Parlement, intervienne avant le 1er janvier 1994.

Pour ce faire, un dossier présentant:

- un diagnostic rapide de la situation dans votre département,
- les actions projetées suivant le cadre défini plus haut,
- les différents intervenants et les modalités du partenariat technique et financier,

l'enveloppe financière souhaitée pour les actions sanitaires et sociales.

devra parvenir à la Direction Générale de la Santé, Sous-Direction de la Veille Sanitaire Bureau VS3, au plus tard, le 24 décembre 1993.

Un montant de 2 000 000 F sur la ligne 47.13.20.20 pour l'information et les dosages biologiques et de 12 000 000 F sur la ligne 47.14.40.20 pour la recherche des facteurs de risque et l'enquête environnementale sera affecté pour financer l'ensemble des opérations retenues.

La nomenclature d'exécution prévoit que ces crédits peuvent être attribués:

- pour le 47.13.20.20. à des établissements hospitaliers et sociaux, à des collectivités territoriales, à des administrations privées et à des organismes publics ou privés non lucratifs à financement public prédominant;
- pour le 47.14.40.20. à des organismes publics ou privés.

Les délégations interviendront dans les premiers jours de janvier et je vous rappelle qu'il vous appartiendra d'engager les crédits correspondants avant le 20 janvier 1994.

Le Directeur Général de la Santé

Jean-François GIRARD

Directive 98/83/CE relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (extrait)

Partie B Paramètres chimiques

Paramètres	Valeur paramétrique	Unité	Notes
Acrylamide	0,10	µg/l	Note 1
Antimoine	5,0	µg/l	
Arsenic	10	µg/l	
Benzène	1,0	µg/l	
Benzo(a)pyrène	0,010	µg/l	
Bore	1,0	mg/l	
Bromates	10	µg/l	Note 2
Cadmium	5,0	µg/l	
Chrome	50	µg/l	Note 3
Cuivre	2,0	mg/l	Note 3
Cyanures	50	µg/l	
1,2-dichloroéthane	3,0	µg/l	
Epichlorhydrine	0,10	µg/l	Note 1
Fluorures	1,5	mg/l	
Plomb	10	µg/l	Notes 3 et 4
Mercure	1,0	µg/l	
Nickel	20	µg/l	Note 3
Nitrates	50	mg/l	Note 5
Nitrites	0,50	mg/l	Note 5
Pesticides	0,10	µg/l	Notes 6 et 7
Total pesticides	0,50	µg/l	Notes 6 et 8
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	0,10	µg/l	Somme des concentrations en composés spécifiés ; note 9
Sélénium	10	µg/l	
Tétrachloroéthylène et trichloroéthylène	10	µg/l	Somme des concentrations de paramètres spécifiés
Total trihalométhanes (THM)	100	µg/l	Somme des concentrations en composés spécifiés ; note 10
Chlorure de vinyle	0,5	µg/l	Note 1

Note 3: Cette valeur s'applique à un échantillon d'eau destinée à la consommation humaine, prélevé au robinet par une méthode d'échantillonnage appropriée de manière à être

représentatif d'une valeur moyenne hebdomadaire ingérée par les consommateurs. Le cas échéant, les méthodes d'échantillonnage et de contrôle sont appliquées selon une formule harmonisée à élaborer conformément à l'article 7, paragraphe 4. Les Etats membres tiennent compte de la fréquence de niveaux maximaux susceptibles d'avoir des effets négatifs sur la santé des personnes.

Note 4: Pour les eaux visées à l'article 6, paragraphe, 1, points a), b) et d), la valeur doit être respectée au plus tard quinze années civiles à compter de la date d'entrée en vigueur de la présente directive. La valeur paramétrique applicable au plomb est 25µg/l au cours de la période comprise entre cinq et quinze ans à compter de l'entrée en vigueur de la présente directive.

Les Etats membres veillent à ce que toutes les mesures appropriées soient prises pour réduire le plus possible la concentration en plomb dans les eaux destinées à la consommation humaine au cours de la période nécessaire pour se conformer à la valeur paramétrique.

Lors de la mise en œuvre des mesures destinées à atteindre cette valeur, les Etats membres donnent progressivement la priorité aux cas où les concentrations en plomb dans les eaux destinées à la consommation humaine sont les plus élevées.

Parution au JO des Communautés européennes L330/32 du 5/12/98

Réglementation de la céruse

- 1er octobre 1913: interdiction pour les ouvriers de gratter et de poncer à sec des peintures au blanc de céruse
- 1er janvier 1915: interdiction de l'emploi de la céruse par les ouvriers, les ouvriers peintres en bâtiments, mais aussi les chefs d'entreprises et les artisans
- 8 août 1930: interdiction d'emploi de la peinture à la céruse dans l'industrie par les femmes et les ouvriers de moins de 18 ans
- 1er février 1988: interdiction de la peinture à la céruse pour l'ensemble des professionnels quel que soit l'usage qui en est fait

Textes réglementaires relatifs à l'usage de la céruse et d'autres produits contenant du plomb

- Loi du 20 juillet 1909
- Décret du 10 juillet 1913
- Décret du 1er octobre 1913
- Lois du 31 janvier 1926
- Articles 78, 79, 80 du code du travail (en date du 1er octobre 1938)
- Décrets du 8 août 1930
- Décrets du 26 novembre 1934
- Arrêtés du 4 décembre 1934
- Décret du 11 décembre 1948
- Décret du 30 décembre 1948 et circulaire du 19 avril 1949
- Articles 78, 79, 80 du code du travail (de 1950)
- Décret du 23 juin 1955
- Arrêté du 24 juin 1955
- Décret du 15 mars 1977
- Décret du 1er février 1988
- Arrêté du 11 avril 1988 .
- Annexe II de l'arrêté du 21 février 1990 (étiquetage)

Décret 48.2034 du 30 décembre 1948 relatif à l'interdiction d'emploi des produits plombifères et céruse

Art.1 - L'emploi de la céruse, du sulfate de plomb, de l'huile de lin plombifère et de tout produit spécialisé renfermant de la céruse ou du sulfate de plomb est interdit dans tous les travaux de peinture en bâtiment, de quelque nature qu'ils soient, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur des locaux.

Art. 2 - Le ministre du travail et de la sécurité et le ministre de l'industrie et du commerce sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret qui sera publié au journal officiel de la République française.

Méthodes de décontamination des logements

Procédé	Principes	Observations	Principales caractéristiques
Peinture	But : contenir les particules de peintures au plomb, afin que celles-ci ne se propagent pas dans la zone habitée	Exécution des travaux en conformité aux DTU 59.1 et 59.2 Suppression non définitive du risque Amélioration fréquente de l'aspect esthétique du bâtiment	Application : grandes surfaces saines (murs intérieurs, plafonds...) Efficacité : satisfaisante à court terme, recul insuffisant pour évaluation à long terme Risques d'émissions de poussières : faibles, sauf lors de la préparation du support Production de déchets : faible
Revêtement	Technique : recouvrir les surfaces à traiter à l'aide de produits adhérents : <ul style="list-style-type: none"> • liquide sans renforcement (vernis, peintures, résine...) • liquide avec renforcement (tissus, mat de verre, fibres...) • matériaux collés avec adhésifs (toile de verre, carreaux en céramique...) But : contenir les particules de peinture au plomb afin que celles-ci ne se propagent pas dans la zone habitée	Technique proche de la précédente applicable sur des surfaces plus dégradées et offrant une meilleure protection et une durabilité accrue ; suppression non définitive du risque Amélioration fréquente de l'aspect esthétique du bâtiment Décision dépendant des résultats des essais d'adhérence à réaliser sur site. Ils permettent de déterminer le degré de détérioration, l'état de surface et l'intégrité des couches sous-jacentes. Précautions impératives à prendre car le revêtement n'est pas lié mécaniquement au support. Essais pouvant être à la charge du diagnostiqueur	Application : grandes surfaces saines (murs intérieurs, plafonds...) Efficacité : satisfaisante à court terme, recul insuffisant pour évaluation à long terme Risques d'émissions de poussières : faibles, sauf lors de la préparation du support Production de déchets : faible

Hygiène et sécurité du travail chez les salariés exposés

1° Dispositions générales

Articles R.232 5 à R.232 5-14 du Code du travail.

Circulaire du 9 mai 1985 concernant l'aération et l'assainissement des lieux de travail (non parue au J.O.).

2° Douches

Arrêté du 23 juillet 1947 modifié pris en application de l'article R. 232-2 4 du Code du travail.

3° Maladies professionnelles

Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale: déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspecteur du travail; tableau n° 1.

4° Maladies de caractère professionnel

Article L. 461-6 du Code la sécurité sociale et décret du 3 août 1963 (J.O. du 23 août 1963): déclaration médicale de ces affections.

5° Surveillance médicale spéciale

Arrêté du 11 juillet 1977 (J.O. du 24 juillet 1977) fixant la liste des travaux nécessitant une surveillance médicale spéciale (travaux comportant la préparation, l'emploi, la manipulation ou l'exposition au plomb et à ses composés) et circulaire du 29 avril 1980 (non parue au J.O.).

6° Surveillance du personnel

Décret du 11 décembre 1948 portant règlement d'administration publique en ce qui concerne les mesures particulières d'hygiène applicables dans les établissements dont le personnel est exposé à l'intoxication saturnine, modifié par les décrets du 23 juin 1955 et du 15 mars 1977 (J.O. des 16 décembre 1948, 29 juin 1955 et 25 mars 1977).

Arrêté du 12 décembre 1948 (J.O. du 16 décembre 1948) relatif à la liste des travaux industriels soumis au décret du 11 décembre 1948.

Arrêté du 12 décembre 1948 (J.O. du 16 décembre 1948) relatif à l'avis indiquant les dangers du saturnisme ainsi que les précautions à prendre pour les éviter.

Arrêté du 4 novembre 1977 (J.O. du 19 novembre 1977 et rectificatif J.O. du 17 décembre 1977) fixant les instructions techniques que doivent respecter les médecins du travail assurant la surveillance médicale des salariés exposés à l'intoxication saturnine.

Circulaires Tr. 11 du 7 avril 1949 et Tr. 12 du 26 septembre 1955 (non parues au J.O.) relatives aux modalités d'application des décrets du 11 décembre 1948 et du 23 juin 1955.

Circulaire du ministère du Travail du 2 mai 1985 relative aux missions du médecin du travail à l'égard des salariées en état de grossesse (non parue au JO.).

7° Etiquetage

Des composés minéraux du plomb purs:

Arrêté du 10 octobre 1983 modifié (J.O. du 21 janvier 1984) et circulaire du 29 janvier 1986 (non parue au J.O.).

Cet arrêté prévoit des étiquettes comportant notamment:

- le symbole *Nocif* pour les composés minéraux du plomb à l'exception de l'azoture;
- les symboles *Explosif* et *Nocif* pour l'azoture du plomb;
- l'énumération des risques particuliers et des conseils de prudence.

Des produits destinés à l'émaillage et renfermant du plomb:

Arrêté du 5 juillet (J.O. du 13 juillet 1985) et circulaire du 29 janvier 1986 (non parue au J.O.).

Des préparations destinées à être utilisées sous forme de peintures, vernis encres d'imprimerie, colles et produits connexes et contenant des composés minéraux du plomb:

Arrêté du 12 octobre 1983 modifié (J.O. du 21 janvier 1984) et circulaire du 29 janvier 1986 (non parue au J.O.).

Des autres préparations contenant certains composés du plomb:

Réglementation dite des “ substances vénéneuses ”. Code de la santé publique, 2e partie (art. R.5150 à R.5167) tableau C.

8° Travaux interdits et restrictions d'emploi

Article R.234 20 du Code du travail concernant certains travaux interdits aux jeunes travailleurs âgés de moins de dix-huit ans.

Décret du 30 décembre 1948 (J.O. du 4 janvier 1949) et circulaire Tr. 12-49 du 19 avril 1949 (non parue au J.O.) relatifs à l'interdiction d'emploi de produits plombifères et céruse.

Protection du voisinage

Installations classées pour la protection de l'environnement, Paris, Imprimerie des Journaux officiels, brochures n° 1001: n° 284, 286, 289, 294,348, 349 et 350.

Protection de la population

1° Réglementation dite des “ substances vénéneuses ”. Code de la santé publique, 2e partie (art. R. 5150 et R.~5167), tableau C

- détention dans des conditions déterminées;
- étiquetage des préparations contenant certains composés du plomb (voir ci dessus 7° d).

2° Arrêté du 28 juin 1982 (J.O. du 27 juillet 1982) interdisant d'emploi des sels de plomb pour la fabrication des revêtements de perles d'imitation ainsi que la commercialisation et l'importance desdites perles ou articles les comportant.

Utilisation en agriculture

1° Loi du 2 novembre 1943 modifiée.

2° Arrêté du 26 avril 1976 (J.O. du 3 juin 1976): obligation d'ajouter au moins 1 % de pyridine dans les composés du plomb.

3° Réglementation dite des “ substances vénéneuses ”. Code de la santé publique, 2ème partie, article R. 5160.

4° Douches: arrêté du 3 octobre 1985 (J.O. du 15 octobre 1985).

5° Maladies professionnelles: article 1170 du Code rural et tableau n° 18.

6° Surveillance médicale spéciale: arrêté du 11 mai 1982 (J.O. du 13 mai 1982).

Transport

Pour le transport de ces produits, se reporter éventuellement aux règlements suivants:

1° Transport intérieur

•Règlement pour le transport par chemins de fer, par voies de terre et par voies de navigation intérieure des matières dangereuses. Approuvé par arrêté du 15 avril 1945 modifié. Paris, Imprimerie nationale. Règlement pour le transport et la manutention dans les ports maritimes des matières dangereuses. Approuvé par arrêté du 27 juin 1951 modifié. Paris, Imprimerie nationale.

•Transport par air des matières dangereuses. Arrêté du 14 janvier 1983.

•Règlement pour le transport par mer des marchandises dangereuses. Paris, Imprimerie nationale. Ce règlement s'inspire très largement du Code OMCI.

2° Transport international par voie ferrée

•Prescriptions de la Convention de Berne (RID édité par le BVDT de la SNCF, Paris).

3° Transport international par route

•Prescriptions des annexes A et B de l'ADR, ONU, Genève.

Liste des abréviations

AFBF	AFlow Blood
6PG	6-Phosphogluconolactone
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienist
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AES	Atomic Emission Spectrometry
AFNOR	Agence Française de Normalisation
ALA	Acide delta Aminolévulinique
ALA U	ALA Urinaire
ALAD	Acide delta Aminolévulinique Déhydratase
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
ALAS	ALA Synthétase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAH	Agence Nationale pour l'Amélioration de l'Habitat
APPA	Association pour la Prévention de la Pollution Atmosphérique
ARN	Acide Ribonucléique
ASPPC	Association Sucre, Produits Sucrés, Communication, Consommation
ATP	Adénosine Triphosphate
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAL	British Anti Lewisite
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEE	Communauté Economique Européenne
CMA	Concentration Maximale Admissible
CNEVA	Centre National d'Etudes Vétérinaires et Alimentaires
CPU	Coproporphyrines Urinaires
CPDP	Comité Professionnel du Pétrole
CREDOC	Centre de Recherche pour l'Etude et l'Observation des Conditions de Vie
CSHPF	Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France
CV	Coefficient de Variation
CYP	Cytochrome P450
DAO	Dérivés Actifs de l'Oxygène
DASES	Direction de l'Action Sociale et de l'Enfance et de la Santé
DDASS	Direction Départementale de l'Action Sanitaire et Sociale
DE	Directive Européenne
DGS	Direction Générale de la Santé
DHT	Dose hebdomadaire Tolérable
DHTP	Dose hebdomadaire Théorique Provisoire
DJT	Dose Journalière Tolérable
DMSA	Di Mercapto Succinic Acid
DOM-TOM	Départements d'Outremer-Territoires d'Outremer

DRASS	Direction Régionale de l'Action Sanitaire et Sociale
DTT	Dithiothréitol
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
EPA	Environment Protection Agency
ET-SAA	Electro Thermique Spectrométrie d'Absorption Atomique
FAO	Food and Agriculture Organisation
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follicle Stimulating Hormone
G6P	Glucose 6 Phosphate
G6PD	Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase
G6PD	Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase
GABA	Gamma Amino Butyric Acid
GFAP	Protéine Gliale Fibrillaire
GnRH	Gonadotrophin Releasing Hormone
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion oxydé
GSSG-R	Glutathion Réductase
Hb	Hémoglobine
HCG	Human Chorionic Gonadotrophin
HGB	Hématies à Granulations Basophiles
HOME	Home Observation for Measurement of the Environment
HT	Hydroxy Tryptamine
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalle de Confiance
ICP	Inductively Coupled Plasma
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma-Mass spectrometry
IFREMER	Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer
IgA	Immunoglobuline A
IGF	Insulin like Growth Factor
ILO	International Labour Organization
INQA	Inventaire National de la Qualité des Aliments
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
INSEE	Institut National des Statistiques et Enquêtes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IPCS	International Program on Chemical Safety
ITL	Index de Testostérone Libre
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
keV	kilo-electron Volt
kHz	kilo Hertz
LCPP	Laboratoire Central de la Préfecture de Police
LH	Luteinizing Hormone
LHVP	Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris
LNR	Laboratoire National de Référence
LTP	Potentialisation à Long Terme

LVD	Laboratoire Vétérinaire Départemental
µg/l	microgramme par litre
µM	µmole par litre
MDA	Malonyl Dialdéhyde
MDI	Mental Development Index
nAChR	Récepteur de l'Acétylcholine
NADP	Nicotinamide Adénine Nucléotide Phosphate oxydé
NADPH	Nicotinamide Adénine Nucléotide Phosphate réduit
NAG	N-Acétyl Glucosaminidase
NAS	National Academy of Sciences
NCAM	Neural Cell Adhesion Molecule
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
NMDA	Méthyl-D-Aspartate
NS	Non Significatif
NTB	Nitroblue Tetrazolium
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPAH	Opérations Programmées d'Amélioration de l'Habitat
OR	Odds Ratio
Pb P	Plomb Plasmatique
Pb U	Plomb Urinaire
PbB	Plomb Sanguin
PBG	Porphobilinogène
PBGD	Porphobilinogène Désaminase
PbS	Plomb Sanguin
PDGF	Platelets Derivated Growth Factor
PKR	Protéine Kinase R
PLP	Parc Locatif Privé
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PPE	Protoporphyrine Erythrocytaire
ppm	partie par million
PPZ	Protoporphyrine Zinc
QI	Quotient Intellectuel
RBP	Retinol Binding Protein
RIS	Relation Inverse Significative
RNSP	Réseau National de Santé Publique
ROS	Reactive Oxygen Species
RP	Résidence Principale
RR	Risque Relatif
SAA	Spectrométrie d'Absorption Atomique
SAM	S-Adénosyl Méthionine
SFR	Standardized Fertility Ratio
SIR	Standardized Incidence Ratio
SMR	Standardized Mortality Ratio
SNSSI	Système National de Surveillance du Sautisme Infantile
SOD	Superoxyde Dismutase

PHSD	30-Hydroxystéroïde Déshydrogénase
SSIF	Surveillance du Satumisme en Ile-de-France
STEP	Station d'Epuration
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TAC	Titre Alcalimétrique Complet
TBX	Thromboxane
TGF	Transforming Growth Factor
TIMS	Thermal Ionisation Mass Spectrometry
TSH	Thyreo Stimulating Hormone
UIOM	Usine d'Incineration d'Ordures Ménagères
UNEP	United Nations Environmental Program
VMR	Valeur Maximale Recommandée
VPN	Valeur Prédictive Négative
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
XRF	X Ray Fluorescence