

DOCUMENT DE SYNTHÈSE

Les conséquences sanitaires de l'exposition aux dérivés du plomb. Pour un abaissement des seuils d'intervention en santé publique et en milieu professionnel

Jean-Marie HAGUENOER*

Les éléments traces métalliques étant, par définition, des éléments naturels à quelques exceptions radioactives près, il est indispensable de les cibler dans le cadre de ce document. En effet, de nombreux éléments traces jouant un rôle important et utile dans les processus biologiques naturels, il est donc évident que cette appellation n'est pas suffisante et qu'il faut la limiter aux éléments toxiques. Le numéro de juillet-septembre 1993 de la revue *Pollution Atmosphérique* faisait déjà le point sur les problèmes liés aux émissions et aux conséquences sur la santé des « métaux lourds », appellation également injustifiée pour nombre d'entre eux. Les connaissances sur les effets, notamment à long terme, ayant considérablement évolué, nous proposons de faire le point sur les principaux métaux toxiques dans ce numéro de la revue et dans les suivants.

Le plomb

C'est un métal dont les propriétés et la toxicité sont connues depuis très longtemps. Les sources actuelles de contamination de l'homme sont en réduction depuis une vingtaine d'années environ, suite à la mise en évidence d'effets aux faibles doses, mais ses effets sur la santé sont toujours d'actualité.

1. Les sources d'exposition

1.1. Les sources professionnelles

Le traitement des minerais est encore réalisé dans la région Nord-Pas-de-Calais, mais le procédé d'électrolyse des minerais de zinc et de plomb est beaucoup moins polluant pour l'atmosphère que l'ancien procédé par grillage. Il existe néanmoins autour de ces usines de première fusion une pollution historique qui n'est pas encore traitée. Les usines de seconde fusion permettent de recycler le plomb des batteries usagées ou des anciennes canalisations d'eau. C'est la fabrication d'accumulateurs qui représente aujourd'hui l'utilisation principale. Mais il faut encore citer la fabrication de câbles sous-marins, de radiateurs, les utilisations dans le bâtiment et les

monuments historiques, l'industrie des céramiques, du cristal (oxyde de plomb), du verre notamment des verres de protection contre les rayonnements ionisants comme dans les tubes de téléviseurs, et les peintures anticorrosives pour véhicules automobiles (chromates et molybdates de plomb). Pour de plus amples informations, il est possible de consulter Hervé-Bazin *et al.* [2004].

1.2. Les sources environnementales

La population générale peut être exposée suite à la pollution des sols contaminés par les industries du plomb : les exemples de pollutions historiques des sols autour des usines de première et de seconde fusion du plomb restent assez nombreux en France et à l'étranger. L'exposition le long des grands axes de circulation est devenue plus rare du fait de la réglementation qui a supprimé le plomb des carburants automobiles. La présence de plomb dans les peintures domestiques intérieures (céruse, minium, sulfate) et même extérieures [Mielke et Gonzales 2008] ou par dissolution du plomb présent dans les conduites d'eaux agressives sont, à l'heure actuelle, les principaux risques pour la population. Ces risques d'exposition ont néanmoins été considérablement réduits suite aux réglementations mises en vigueur et

* Professeur émérite de l'Université de Lille 2.

les niveaux d'imprégnation des populations ne cessent de baisser [Strömberg *et al.* 2008]. C'est le cas notamment de l'interdiction du plomb dans les essences qui a fait chuter les niveaux de plomb sanguin dans la population générale [Meyer *et al.* 2008]. L'apport alimentaire hebdomadaire établi par le comité d'experts FAO/OMS ne doit pas dépasser 25 µg/kg [JEFCA 2000]. Les concentrations maximales de plomb fixées par l'Union européenne sont de 0,2 mg/kg dans les poissons, 0,5 mg/kg dans les crustacés (sauf le crabe) et de 1 mg/kg dans le crabe et les bivalves [EEC 2001]. Les mesures faites montrent que les produits de la mer ont des valeurs inférieures à ces normes [Sepe *et al.* 2003, Castro-Gonzalez et Mendez-Armenta 2008]. Quelques sources ponctuelles doivent encore être citées comme la chasse [Tsuji *et al.* 2008], les poteries pour touristes [Hellström-Lindberg *et al.* 2006], même s'il s'agit plus de cas que d'épidémies [Selden *et al.* 2008], certains bijoux métalliques [Yost et Weidenhamer 2008], les retombées de poussières provenant de la démolition d'immeubles contenant des peintures au plomb [Mucha *et al.* 2009], la pollution liée aux activités de recyclage de composants électroniques [Zheng *et al.* 2008], certains échantillons de henné provenant des émirats [Jallad et Espada-Jallad 2008].

Cependant, il ne faut pas oublier que l'explosion industrielle de pays comme la Chine est accompagnée de véritables catastrophes sur le plan écologique et sanitaire. Shen *et al.* [1996] ont repris 17 publications relatant les niveaux d'imprégnation des populations d'enfants en Chine : les plombémies moyennes des enfants résidant dans les zones industrielles ou de trafic sont comprises entre 218 et 679 µg/L avec des pourcentages de 64,9 à 99,5 % de plombémies au-delà de 100 µg/L mais, ce qui en dit long sur les niveaux de risque, avec des pourcentages d'environ 50 % chez des enfants non exposés !

2. Le métabolisme

Pour bien comprendre les effets du plomb sur l'organisme humain ainsi que les éléments relatifs à la surveillance des personnes exposées et aux différences d'effets en fonction de l'âge, il importe de bien connaître son métabolisme.

2.1. L'absorption

L'absorption pulmonaire joue un rôle important pour les personnes exposées en milieu professionnel ou qui vivent sous les rejets atmosphériques, dans l'environnement des entreprises polluantes. Les vapeurs et gaz inhalés de composés métalliques étant peu solubles dans l'eau, ils migrent jusqu'aux alvéoles pulmonaires où ils passent dans le sang. L'inhalation journalière de 30 µg de plomb provoque une absorption de 20 à 30 % de cette dose, soit de 6 à 9 µg [Thomson 1971]. Pour 1 µg Pb/m³ d'air, l'apport sanguin est compris entre 3 et 20 µg/L [Azar *et al.* 1975, Griffin *et al.* 1975, Gartside *et al.* 1982].

Parmi les facteurs qui influent le plus sur l'absorption pulmonaire, on peut citer : la spéciation du plomb (les particules d'oxyde, plus petites, arrivent aux alvéoles dans une plus grande proportion que celles de sulfure), la solubilité dans l'eau et la taille des particules.

L'absorption digestive intéresse les aliments contaminés, l'eau du robinet mais aussi les écailles de peinture sucées par les enfants atteints de « pica » et les poussières domestiques ou provenant des sols contaminés, la relation main-bouche étant essentielle chez les enfants. La biodisponibilité est aussi très variable selon la spéciation du métal : des tests de solubilisation *in vitro*, reproduisant les conditions rencontrées aux différents niveaux du tractus gastro-intestinal, ont montré par exemple que, à pH 1,3, seulement 0,94 % du sulfure de plomb était solubilisé [Roy 1977] et qu'à pH 7,2, le plomb précipitait et serait donc éliminé par les fécès. La biodisponibilité du plomb contenu dans les particules minérales du sol de mines de plomb, a été évaluée dans des conditions gastriques contrôlées : après deux heures de contact avec un liquide gastrique, seuls 4 % du plomb est dissous. L'ordre décroissant de biodisponibilité serait le suivant : Pb acétate > PbSO₄ > Pb sols miniers [Ruby *et al.* 1992]. Des études, réalisées sans souci d'éthique, chez des adultes volontaires, par ingestion d'acétate ou de chlorure pendant des périodes de quelques mois à neuf ans ont montré que le taux d'absorption était de 5 à 10 % avec des plombémies dépassant les 800 µg/L pour des ingestions de 2,3 et 3,3 mg/jour [Kehoe 1961]. La plupart des études donne des taux d'absorption du même ordre de grandeur chez l'adulte. Les quelques études réalisées chez les enfants ont montré que le taux d'absorption digestive du plomb était beaucoup plus élevé que chez l'adulte : 53 % pour des enfants de 3 mois à 8,5 ans [Alexander 1974] et de 42 % en moyenne pour des enfants de 15 jours à 2 ans dans l'étude de Ziegler *et al.* [1978]. De nombreux facteurs peuvent modifier cette absorption comme les carences en fer, en calcium ou en vitamine D qui diminuent la compétition avec le plomb ou encore les états de grossesse ou de lactation qui augmentent les besoins en calcium et qui favorisent l'absorption du plomb [Maldonado-Vega *et al.* 1996]. Le facteur le plus important est la compétition avec le calcium puisque toute carence ou tout besoin supplémentaire favorise l'absorption du plomb.

2.2. Le transport sanguin

Après son absorption pulmonaire ou digestive, le plomb passe dans le sang où il se répartit dans les hématies sous forme non diffusible et dans le plasma sous une forme diffusible lui permettant d'aller se fixer dans les tissus ou d'être éliminé dans les urines. Le sang est le « carrefour » de tous les trajets du plomb dans l'organisme. Le plomb sanguin représente environ 2 % du pool total de l'organisme. Le rapport érythro-plasmatisque est d'environ 90 à 95 %. Plus les quantités de plomb sanguin sont élevées, plus le taux plasmatisque et donc diffusible dans les tissus, est

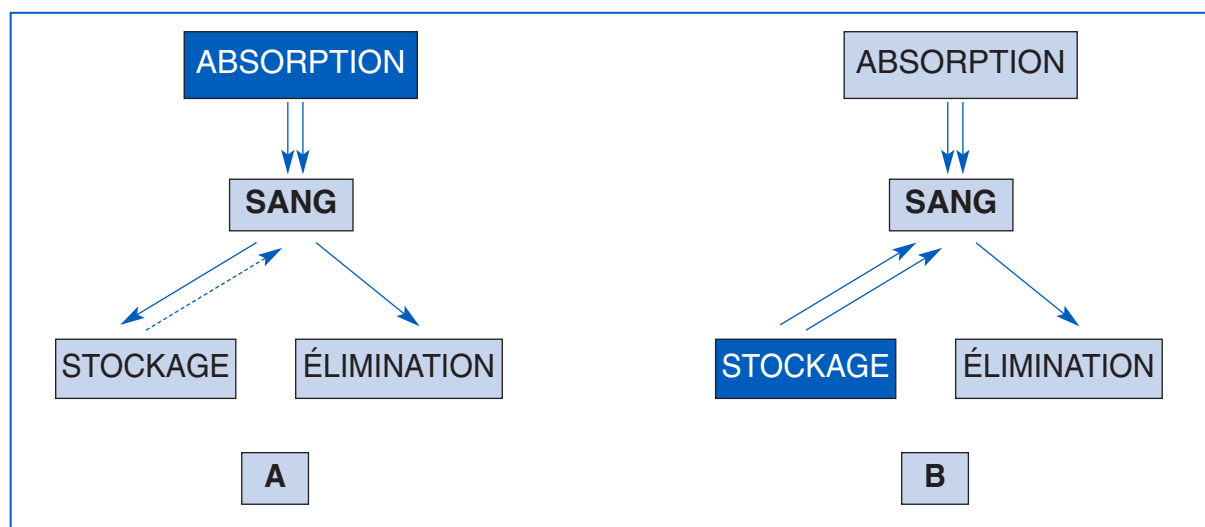


Figure 1.
Origine du plomb sanguin :
A : chez des jeunes exposés,
B : chez d'anciens exposés, en cas de grossesse ou de maladie osseuse.

élevé [Manton *et al.* 1983, Manton et Cook 1984]. L'existence d'une anémie augmente aussi le taux plasmatique. La demi-vie sanguine du plomb est estimée à environ 20-30 jours. En cas d'arrêt de fortes expositions, la plombémie diminue de façon constante jusqu'à peu près la 18^e semaine, puis subit une légère remontée pour atteindre un plateau [Hesley et Wimbish 1981]. La plombémie est donc la résultante des phénomènes d'absorption, de stockage et d'élimination. Chez des exposés récents, la plombémie reflétera plus l'absorption alors que chez des anciens exposés qui ont accumulé du plomb dans les os, elle reflétera plus les phénomènes d'accumulation et de déstockage (Figure 1).

2.3. La distribution dans l'organisme

Au fil des siècles, les teneurs de l'organisme en plomb de sujets témoins n'ont fait qu'augmenter, en liaison avec les activités industrielles et les usages du plomb. Les teneurs en plomb étaient de l'ordre de 15 ng/g d'os chez les Indiens d'Amérique du Nord retrouvés dans des tombes anciennes [Patterson *et al.* 1991] ; elles sont aujourd'hui environ 1 000 fois plus élevées. Il faut globalement séparer deux compartiments de distribution très différents : les tissus mous et les tissus durs.

L'accumulation du plomb dans les tissus mous dépend de l'âge et des concentrations plasmatiques (Figure 2). Tous les tissus mous sont concernés, le foie, la rate, les poumons mais surtout les reins et le cerveau. En effet, le plomb est capable de passer la barrière hémato-méningée et de s'accumuler dans toutes les zones du cerveau de façon à peu près homogène. La demi-vie dans les tissus mous serait du même ordre de grandeur que la plombémie, soit 20 à 30 jours.

Le compartiment osseux représente entre 80 et 90 % du plomb stocké dans l'organisme selon les

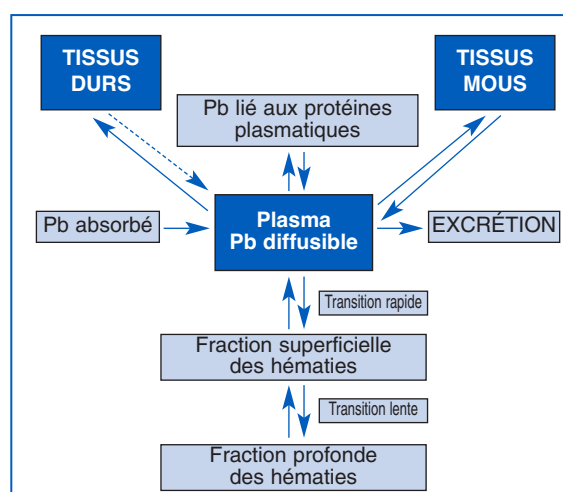


Figure 2.
Modèle cinétique du métabolisme du plomb.

auteurs. Il faut distinguer deux pools différents : l'os trabéculaire dans lequel le plomb a une demi-vie biologique de 2,4 ans [Christofferson *et al.* 1986] et l'os cortical, dans lequel la demi-vie est très variable, de 16 à 27 ans selon les os [Nilsson *et al.* 1991]. Il existe un équilibre entre les taux de plomb osseux et sanguin, mais il peut être rompu dans toutes les circonstances de déminéralisation osseuse ou de modification de l'exposition (fractures, état de grossesse, ménopause, etc.). Chez des ouvriers retraités, la diminution très lente de la plombémie est le témoin de cette lente résorption. Les dents sont aussi un autre site de stockage du plomb : il a d'ailleurs été utilisé pour évaluer les charges de plomb dans les dents de lait chez des enfants [Costa de Almedia *et al.* 2008] mais, de ce fait, l'analyse est limitée à une tranche d'âge limitée et trop tardive pour présenter un intérêt réel.

Le cas particulier de la grossesse doit être soulevé car le plomb traverse le placenta dès le premier trimestre et les plombémies maternelles et ombilicales sont généralement à peu près identiques. Or le fœtus possède une très grande sensibilité aux effets du plomb du fait du faible développement de la barrière hémato-méningée et d'une susceptibilité du système nerveux pendant sa période de développement. De nombreux auteurs ont démontré une mobilisation du plomb pendant la grossesse, en même temps que les besoins en calcium augmentent [Thompson *et al.* 1985, Manton 1992, Gulson *et al.* 1997, Peirano 1995], d'autant plus importante que la mère avait été exposée professionnellement ou environnementalement. L'importance de ce phénomène de transfert a aussi été reproduit chez l'animal.

L'exposition au plomb de femmes en âge de procréer peut présenter un risque toxique pour les enfants allaités. En effet, la lactation nécessite un apport accru de calcium qui est fourni par l'alimentation, pour une part, mais aussi par les réserves osseuses de la mère. Cette décalcification osseuse est toujours accompagnée d'une élimination du plomb présent dans les os. Si la mère a été exposée précédemment au plomb, elle le transférera au nouveau-né. L'essentiel du plomb sanguin des enfants allaités provient aussi du squelette de la mère et de son régime alimentaire [Gulson *et al.* 1998].

2.4. L'élimination

D'après Sugita [1978], le plomb serait éliminé de l'organisme selon trois phases : une première, rapide, qui correspondrait à l'élimination du plomb non fixé ; une deuxième, lente, représenterait la fraction du plomb faiblement lié ; la troisième, très lente, pourrait n'intervenir que plusieurs années après les deux premières, car elle correspond au plomb fortement fixé notamment au niveau osseux. La voie urinaire représente 75 % environ du plomb éliminé. Il peut se produire une réabsorption tubulaire. Mais la plomburie, ne reflétant pas la charge corporelle en plomb, n'est pas utilisée dans la surveillance biologique, sauf dans les cas de traitements chélateurs. Les autres voies d'élimination sont d'un intérêt mineur comme les fèces, les cheveux ou la sueur [INSERM 1999].

2.5. Les indicateurs biologiques d'imprégnation (dose interne)

En résumé, la plombémie est le meilleur marqueur actuel pour évaluer l'imprégnation d'un individu au plomb mais les valeurs obtenues peuvent refléter aussi bien une exposition récente sans accumulation de plomb qu'une accumulation passée sans exposition récente, ce dont il faut tenir compte pour son interprétation. Le plomb plasmatique qui est le plomb directement disponible pour les organes serait le meilleur indicateur mais les teneurs sont trop faibles pour une évaluation analytique précise. La meilleure méthode d'évaluation de la charge corporelle est le dosage du plomb osseux par fluorescence X

[Courtois *et al.* 2004]. En effet, de nombreuses relations entre le plomb osseux et les effets sur l'organisme ont été observées : développement neuro-comportemental [Needelman *et al.* 1996], hypertension [Hu *et al.* 1996, Korrick *et al.* 1999], tests cognitifs [Payton *et al.* 1998], mais d'autres études n'ont pas démontré ces relations [Courtois *et al.* 2004].

3. Les effets du plomb

3.1. Les effets sur la synthèse de l'hème

Le plomb possède une grande affinité pour le soufre et, de ce fait, il inhibe l'activité de nombreuses protéines et d'enzymes riches en groupements thiols. C'est au niveau de la biosynthèse de l'hème (Figure 3) que se situe son action principale. L'hème est synthétisée en plusieurs étapes à partir du succinyl-coenzyme A et de la glycine qui donnent l'acide delta amino-lévulinique (ALA) puis le porphobilinogène (PBG) et, en plusieurs étapes, la protoporphyrine IX. Après incorporation de Fe⁺⁺, cette protoporphyrine IX devient l'hème. Une partie des enzymes qui catalysent la formation des précurseurs de l'hème peut être inhibée par le plomb : la plus sensible est l'acide delta amino-lévulinique déhydratase (ALAD) dans laquelle le plomb prend la place du zinc. Cette inhibition conduit à une accumulation d'ALA au niveau plasmatique et à son élimination dans les urines. La mesure de l'activité de l'ALAD érythrocytaire ne peut être retenue comme test de dépistage en raison de sa faible sensibilité aux faibles doses. Par contre, le dosage urinaire de l'ALA peut être utilisé. La deuxième enzyme inhibée par le plomb est la ferrochélatase qui incorpore le fer à la protoporphyrine IX. Cette inhibition conduit à l'accumulation de zinc-protoporphyrine IX (PPZ) qui caractérise l'intoxication chronique. Le dosage des PPZ érythrocytaires est aussi un bon test, bien corrélé avec la plombémie et avec certains effets.

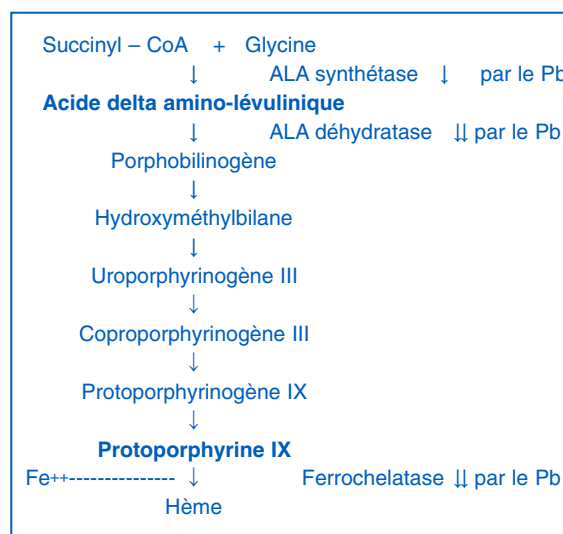


Figure 3.
Schéma de la synthèse de l'hème.

3.2. Les effets sur le métabolisme osseux

Plusieurs mécanismes peuvent jouer sur les différents aspects des fonctions cellulaires osseuses. Le plomb a la capacité de baisser les taux circulants de 1,25-dihydroxy-vitamine D3 [Chalkley *et al.* 1998]. Secondairement, l'exposition au plomb peut affecter la capacité des cellules osseuses à répondre à la régulation hormonale. Ainsi l'ostéocalcine, synthétisée par les ostéoblastes et sur laquelle vient se fixer le calcium, est inhibée pour de faibles expositions, ce qui peut altérer la formation d'os nouveau aussi bien que le couplage ostéoblastes-ostéoclastes. Une diminution des taux d'ostéocalcine a d'ailleurs été observée chez des enfants intoxiqués. Elle est due au blocage des effets stimulants de la vitamine D3 sur la production de cette hormone [Guity *et al.* 2002]. Le plomb peut aussi inhiber la synthèse de la matrice collagénique de l'os [Tsaih *et al.* 2001]. D'autres facteurs comme la grossesse, la lactation, le nombre d'enfants peuvent influencer le métabolisme osseux et donc la biodisponibilité du plomb et ses effets sur les composants de l'os. Récemment, Iglesias *et al.* [2008] ont montré dans un groupe de 174 femmes de 13 à 21 ans, que la contraception hormonale par injection d'acétate de depomedroxyprogestérone était reliée à des taux plus élevés de plomb sanguin qu'avec une contraception orale ou qu'en l'absence de contraception, ce qu'ils expliquent par la déminéralisation osseuse provoquée par ce traitement et donc par le relargage du plomb des os vers le sang.

Beaucoup d'études sur les conséquences de l'exposition au plomb ont montré qu'il pouvait y avoir un lien avec un ralentissement de la croissance des enfants [Schwartz *et al.* 1986, Shukla *et al.* 1989, Ballew *et al.* 1999, Frisancho et Ryan 1991, Kafourou *et al.* 1997, Min *et al.* 2008], mais pas toutes [Greene et Ernhardt 1991, Lamb *et al.* 2008].

3.3. Les effets sur le système nerveux périphérique

Une exposition en milieu professionnel a des conséquences sur les systèmes nerveux central, périphérique et autonome [Cezard et Haguenoer 1992].

Les manifestations cliniques les plus typiques sont la paralysie des muscles extenseurs des extrémités, des troubles sensoriels, des tremblements de la main et des doigts et une baisse de la force de préhension au niveau des doigts les plus sollicités. Ces paralysies surviennent pour des plombémies supérieures à 1 200 µg/l [Gilioli et Cassitto, 1978]. La paralysie du nerf radial était une complication fréquente du saturnisme [Seppalainen 1984]. Dans certains cas, le fonctionnement conservé des muscles de l'index et de l'auriculaire donne l'impression que la main « fait les cornes ». La paralysie d'autres muscles est plus rare. Actuellement, les cas de paralysie sont devenus exceptionnels et ne se produisent qu'en l'absence d'une surveillance médicale des individus exposés au plomb.

Les manifestations infra-cliniques sont plus fréquentes, aussi bien en milieu professionnel qu'environnemental. Les altérations observées sont une diminution des vitesses de conduction motrice prédominant au niveau des membres supérieurs, surtout des nerfs ulnaire et médian [Seppalainen et Hernberg 1972, Lille *et al.* 1994, Ishida *et al.* 1996, Chia *et al.* 1996, Kovola *et al.* 1997]. Ces nerfs sont atteints plus rapidement que les nerfs des membres inférieurs comme le nerf péronier [Seppalainen 1984]. L'altération de la conduction sensitive n'a été mise en évidence que dans quelques études seulement, surtout au niveau du nerf médian et du nerf sural [Glickman *et al.* 1984, Araki *et al.* 1993]. Les fibres lentes sont également atteintes. D'après Ashby [1980], le critère diagnostic 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. L'étude de la vitesse de la conduction nerveuse est donc un bon indicateur des effets périphériques du plomb. Cette vitesse est souvent corrélée à la plombémie. Elle ne survient qu'à partir de valeurs de 400 à 600 µg/L chez l'adulte [Chia *et al.* 1996] et de 300 µg/L chez l'enfant [Schwartz *et al.* 1988].

3.4. Les effets sur le système nerveux central

La présence de plomb au niveau cérébral est à l'origine d'effets néfastes aussi bien pour les adultes que pour les enfants. Des plombémies moyennes de 55 µg/L et des teneurs en Pb de 22,5 µg/g dans le tibia et 31 µg/g dans la rotule d'adultes et de personnes âgées sont inversement corrélées avec les tests de performance cognitive [Payton *et al.* 1998]. De telles observations ont été aussi rapportées par Bleeker *et al.* [1997] et par Hanninen *et al.* [1998] chez des ouvriers d'une usine de batteries. Grâce à l'imagerie médicale, Jiang *et al.* [2008] ont montré des modifications du volume de l'hippocampe et, parallèlement, de métabolites cérébraux comme le glutamate, la N-acétyl-aspartate ou l'inosine chez des ouvriers du plomb. Dans une analyse bibliographique concernant 21 études relatives à des expositions environnementales et professionnelles, Shih *et al.* [2007] ont montré que les associations entre les doses cumulées (essentiellement le plomb dans le tibia) étaient plus fortes qu'en utilisant les résultats de l'imprégnation récente (plomb sanguin) avec les troubles psychiatriques comme la dépression, l'anxiété, l'irritabilité et l'angoisse, ce qui paraît d'autant plus vraisemblable que les substrats neurologiques sont également partagés par ceux du comportement cognitif. De tels effets ont été observés dans des populations avec des plombémies aussi basses que 45 µg/L [Wright *et al.* 2003] ou des taux de plomb dans le tibia de 18,7 µg/g [Shih *et al.* 2006]. Le fait que des sujets possédant au moins un allèle de l'apolipoprotéine (APOE) ε4 magnifient l'association négative entre le plomb dans le tibia et les performances dans les domaines cognitifs de la capacité d'exécution, de la dextérité manuelle et des troubles psychomoteurs,

offre une forte plausibilité biologique de ces interférences du plomb avec les fonctions cognitives [Stewart *et al.* 2002] puisque ce gène est impliqué dans la diminution de l'âge d'apparition de la maladie d'Alzheimer et accélère le déclin cognitif lié à l'âge.

Chez les enfants, les effets les plus précoces concernent le développement neuro-comportemental. Ils se produisent depuis la période intra-utérine jusqu'à l'âge de six ans environ. On considère que, au-delà d'une plombémie de 100 µg/l, tout incrément de 100 µg/l correspond à une perte d'environ 3 à 4 points de QI. Les études les plus récentes tendent à montrer qu'en fait, il n'y a pas de seuil. L'étude de Canfield *et al.* [2003] a permis de comparer les plombémies de 172 enfants à 6, 12, 18, 36, 48 et 60 mois et leur développement à 3 et 5 ans à l'aide de l'échelle d'intelligence de Stanford-Binet : ces auteurs ont ainsi observé que chaque augmentation de 100 µg/l était associée à une perte de QI de 4,6 points alors que pour le sous-échantillon de 101 enfants dont les plombémies étaient inférieures à 100 µg/l, le QI décline de 7,4 points quand on passe de 10 à 100 µg/l. Autrement dit, l'effet initial du plomb est proportionnellement plus fort aux faibles doses qu'aux doses élevées. Par exemple, Ha *et al.* [2009] ont trouvé une relation entre les plombémies au-delà de 100 µg/l et les troubles d'hyperactivité chez des enfants coréens, par comparaison avec un groupe < 100 µg/l avec des Odds Ratio qui augmentent avec les plombémies, ce que ne semble pas produire la présence de mercure. Les déficits neurocognitifs sont fréquemment associés à la plombémie, en relation avec les faibles performances aux tests de mémoire auditive [Counter *et al.* 2008] ou de reconnaissance visuelle dès l'âge de 6 mois [Jedrychowski *et al.* 2008], ce qui altère les capacités d'apprentissage. Chez 379 couples mère-enfant, Surkan *et al.* [2008] ont pu observer une interaction entre l'estime de soi de la mère et le développement neuro-comportemental de l'enfant puisque le score de celui-ci augmente de 0,2 point pour chaque augmentation d'un point de l'échelle d'estime de soi. Cette observation de l'atténuation des effets négatifs du plomb par le comportement de la mère démontre la complexité des évaluations des effets du plomb chez les enfants. Il est aussi intéressant de noter que Needleman *et al.* [1996] ont observé qu'une augmentation des taux de plomb dans le tibia est associée à des comportements plus fréquents de délinquance et d'agressivité. Cette relation avec le plomb osseux a été décrite par Fishbein *et al.* [2008] pour l'addiction aux drogues illicites.

Les études expérimentales confirment généralement les effets observés chez l'homme. En effet, la vulnérabilité du cerveau, chez le rat, est d'autant plus importante qu'il est plus immature [Crofton *et al.* 1980, Munoz *et al.* 1989, Cory-Slechta *et al.* 1992], à un degré moindre chez le singe [Levin et Bowman 1983, Rice et Gilbert 1990]. Ces anomalies de comportement s'observent, chez ces animaux, pour des plombémies relativement faibles, de 100 à

200 µg/l. Nelson *et al.* [1996] ont même envisagé le rôle possible de l'imprégnation paternelle à la période préconceptionnelle. De nombreuses études expérimentales ont confirmé que le plomb était une cause de troubles des apprentissages et de la mémoire spatiale et non spatiale [Banks *et al.* 1997] et qu'une des explications possibles était la formation de NO et de radicaux hydroxyle dans les zones du cerveau riches en dopamine, à l'origine de la neurotoxicité observée au cours des expositions prénatales chez le rat [Nowak *et al.* 2008]. Une baisse d'activité de l'acétylcholinestérase et des antioxydants a aussi été démontrée chez le rat [Antonio-Garcia et Masso-Gonzalez 2008]. Des dysfonctionnements des fonctions auditives et visuelles ont aussi été rapportées dans les études expérimentales, susceptibles de participer aux effets négatifs observés sur les processus d'apprentissage avec des allongements du temps de latence des potentiels évoqués [Otto et Fox 1993, Rothenberg *et al.* 1995, Lilienthal et Winneke 1996]. Ces études montrent la gravité particulière de l'imprégnation pendant la période de maturité cérébrale. À divers niveaux, dans l'organisme, l'acétate de plomb peut agir, chez la souris, non seulement sur les enzymes riches en fonctions thiols mais aussi en induisant un stress oxydatif [Xu *et al.* 2008] par blocage des enzymes anti-oxydantes et stimulation des peroxydations lipidiques, conduisant à des dommages sévères de l'ADN. Le plomb agit aussi par ses interactions avec la conformation des protéines [Sharma *et al.* 2008].

3.5. Les effets d'une exposition pendant la grossesse

En dehors des dégâts considérables observés sur le développement cérébral décrits ci-dessus, une exposition au plomb pendant la période de grossesse peut avoir d'autres conséquences redoutables. En effet, le plomb a été utilisé autrefois pour déclencher des avortements [Needleman et Bellinger 1994]. Un risque élevé d'avortements et d'enfants mort-nés, une baisse de la fertilité ont été observés chez des femmes professionnellement exposées au plomb à des niveaux de concentration sanguine supérieurs à 500 µg Pb/L de sang. À plus faibles doses, les observations sont rares, même si une étude écologique a permis d'observer un lien entre la présence de plomb dans l'eau potable et la mortalité dans la région étudiée [Aschengrau *et al.* 1993]. L'implication du plomb dans l'apparition de malformations congénitales a donné lieu à des études contradictoires. Pour Needleman *et al.* [1984], le risque de malformations doublerait lorsque la plombémie passe de 7 à 100 µg/L. Des liens ont été trouvés entre le plomb dans l'eau du robinet et la survenue d'anencéphalies par Bound *et al.* [1997]. Aschengrau *et al.* [1993] ont aussi montré une tendance à l'augmentation des malformations cardiaques, des oreilles, de la face et du cou. Les liens relatifs aux effets du plomb sur la fermeture du tube neural sont corroborés par les études expérimentales [Morisset et Mottet 1980, Zhao *et al.*

1997], mais ces études ont utilisé des doses élevées de plomb. Des retards de croissance intra-utérins ont aussi été observés dans des études épidémiologiques avec une relation inverse entre la taille à la naissance et la plombémie maternelle [Shukla *et al.* 1989] ou la charge osseuse de la mère [Gonzalez-Cossio *et al.* 1997]. Ces retards de croissance intra-utérine [Bellinger *et al.* 1991, Srivastana *et al.* 2001], avortements spontanés [Borja-Aburto *et al.* 1999, Tang et Zhu 2003] et prématurité [Sanchez *et al.* 1999] peuvent survenir pour des plombémies faibles à modérées (0-300 µg/L). L'exposition professionnelle du père peut aussi multiplier par 5 ce risque d'inhibition de la croissance intra-utérine [Min *et al.* 1996]. De même, les études épidémiologiques démontrent le rôle d'une exposition prénatale dans l'apparition de la prématurité [Baghurst *et al.* 1987, Min *et al.* 1996, Lin *et al.* 1998]. Mushak *et al.* [1989] ont montré que toute augmentation de la plombémie maternelle de 100 µg/L diminue la durée de gestation d'une demi-semaine. Le mécanisme de cette prématurité pourrait être le stress oxydatif induit par le plomb comme l'ont observé Ahamed *et al.* [2009] en comparant l'activité des enzymes anti-oxydantes chez des femmes ayant donné des naissances prématurées par rapport à d'autres ayant accouché à terme. Virgolini *et al.* [2008a,b] ont aussi montré que, dans les catégories sociales défavorisées, le plomb maternel interagissait avec le stress prénatal pour modifier les comportements mais aussi la réponse cortisonique pour des valeurs aussi faibles que 11 µg Pb/L de sang.

3.6. Les effets sur la fonction rénale

Le plomb, lors de son élimination par les urines, peut être réabsorbé et s'accumuler au niveau des tubules rénaux sous forme de granules intra-nucléaires et y produire des modifications physiologiques. Néanmoins, c'est surtout au cours des intoxications aiguës que ces lésions se manifestent avec apparition d'un syndrome de Fanconi (aminoacidurie, hypophosphatémie, glycosurie).

Dans les expositions chroniques intenses, surtout professionnelles, sont associées des altérations de néphrosclérose et une atrophie corticale. À des niveaux d'exposition plus faibles, l'impact du plomb sur le rein est controversé. Certaines études épidémiologiques peuvent en effet montrer des associations positives entre des marqueurs de toxicité rénale tubulaire et glomérulaire (NAG, créatinine, RBP, albumine, β2-microglobuline...) et des expositions professionnelles au plomb mesurées par la plombémie ou le plomb osseux comme c'est le cas dans les études de Ong *et al.* [1987], de Cardenas *et al.* [1993]. L'alpha-glutathion-S-transférase semble aussi un bon marqueur précoce des effets tubulaires proximaux en relation avec la plombémie chez les travailleurs exposés au plomb [Garçon *et al.* 2007]. Ces effets sur le rein pourraient être liés à des conditions de stress oxydatif puisque Garçon *et al.* [2004] ont trouvé des corrélations entre la plombémie, l'augmentation de la production de malondialdéhyde et celle des

marqueurs de toxicité rénale. D'autres études sont négatives, malgré des imprégnations chroniques importantes [Buchet *et al.* 1980, Verschoor *et al.* 1987, Gennart *et al.* 1992, Roels *et al.* 1994]. En conclusion, il semble que les altérations de la fonction glomérulaire du rein mesurées par l'urée sanguine ou la créatininémie ne semblent pas associées à des niveaux inférieurs à 600-700 µg/l. Au contraire, des effets tubulaires peuvent être mis en évidence pour des niveaux d'imprégnation inférieurs. Weaver *et al.* [2009] ont étudié pendant trois années la fonction rénale de 537 travailleurs du plomb et ont observé que les concentrations en plomb dans le sang et le tibia étaient significativement associées à des modifications de la fonction rénale, les effets étant réversibles quand la plombémie diminue.

En population générale, les études sont aussi contradictoires : dans l'étude Cadmibel, réalisée en Belgique sur 965 hommes (plombémie moyenne 114 µg/L) et 1 016 femmes (plombémie moyenne 75 µg/L) vivant dans une zone d'impact environnemental de l'industrie du plomb, une relation inverse a été observée entre la clairance de la créatinine et la plombémie ou le taux de PPZ [Staessen *et al.* 1992]. La même observation sur la clairance de la créatinine a été faite par Payton *et al.* [1994] dans le cadre de la *Normative Aging Study* entre 1988 et 1991. Bernard *et al.* [1995] ont aussi observé une liaison significative de la RBP et de la β2-microglobuline avec la plombémie chez 195 enfants de 12 à 15 ans vivant autour d'une fonderie de plomb. Comme chez les travailleurs du plomb, une corrélation a été observée entre les modifications biologiques de la fonction rénale et les concentrations en plomb des os et du sang [Verbeck *et al.* 1996, Fels *et al.* 1998]. Ces auteurs précisent la plus grande sensibilité des enfants par rapport aux adultes. Inversement, d'autres études n'ont pas permis d'observer de liens significatifs [Tepper 1963, Moel *et al.* 1985, Pocock *et al.* 1984]. Plus récemment, Lin *et al.* [2003] ont montré que l'insuffisance rénale chronique de personnes non diabétiques est aggravée par des expositions environnementales et qu'un traitement par chélations répétées améliore la filtration glomérulaire par rapport aux personnes non traitées et ralentit la progression de l'insuffisance rénale. Une hyperuricémie est aussi associée à la plombémie et à un dysfonctionnement rénal [Lai *et al.* 2008]. Ces études environnementales suggèrent que, pour des plombémies relativement faibles, inférieures à 100 µg/l, le plomb peut exercer des effets négatifs sur la fonction rénale. Aucune information sur la réversibilité des effets n'est disponible.

3.7. Les effets sur le système cardio-vasculaire

3.7.1. Les effets sur la tension artérielle

Les observations d'hypertension chez l'homme n'ont été décrites d'abord que pour des expositions aiguës, associées à des coliques saturnines, c'est-à-dire à des niveaux d'expositions très élevés. En fait, des études plus récentes indiquent une augmentation

de la tension artérielle pour des doses beaucoup plus faibles. Une méta-analyse, effectuée en 1993 sur la base de 15 études, ne prenant en compte que les hommes, 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 (0,87-1,63) mm Hg [Schwartz 1995]. De même, dans une autre méta-analyse, Staessen *et al.* [1995] ont montré une association positive entre l'exposition au plomb et la tension artérielle : un doublement de la plombémie serait ainsi associé à une élévation de 1 mm Hg (0,4-1,6 p = 0,002) de la pression systolique et de 0,6 (0,2-1,0) mm Hg de la pression diastolique. Des associations faibles ont aussi été trouvées par d'autres auteurs aussi bien chez des enfants résidant en milieu contaminé (plombémie moyenne 373 µg/L, Factor-Litvak *et al.* 1996) que dans des groupes d'adultes de 26-69 ans (plombémie de 43-470 µg/L, Micciolo *et al.* 1994). Une bonne corrélation a aussi été observée par Cheng *et al.* [2001] entre la pression systolique et le taux de plomb osseux, lorsqu'ils comparent 337 sujets normotendus, 182 à la limite de l'hypertension et 314 hypertendus. Sur les 474 individus qui ont ensuite fait l'objet d'un suivi et qui n'étaient pas hypertendus au départ de l'étude, 74 nouveaux cas d'hypertension sont survenus. Les taux de plomb osseux au départ de l'étude se sont avérés être de bons critères de prédiction, puisque le risque relatif [entre les milieux des quintiles bas et haut pour le plomb osseux] était de 1,41 pour les taux dans le tibia et de 1,71 (1,08-2,70) pour la rotule, alors que le plomb sanguin n'est pas associé à la tension artérielle (RR = 0,92). Ces résultats confirment ceux de Korrick *et al.* [1999] qui avaient trouvé la même relation avec le plomb osseux mais pas avec la plombémie chez des infirmières de Boston. Plus récemment, Glenn *et al.* [2003] ont rapporté des résultats d'une étude concernant 496 travailleurs de 55,8 ans en moyenne, exposés ou ayant été exposés au plomb : la plombémie moyenne était de 46 µg/l et la teneur en plomb du tibia était de 14,7 µg/g d'os. La pression sanguine systolique croissait en moyenne annuelle de 0,64 (± 0,25), 0,73 (± 0,26) ou 0,61 (± 0,27) mm Hg pour chaque accroissement d'un écart-type, respectivement de la plombémie, du plomb dans le tibia à l'année 3 du suivi ou de sa valeur passée maximale. Cependant, d'autres études sont négatives comme l'étude PHEECAD [Staessens *et al.* 1996] portant sur 728 hommes et femmes examinés à cinq ans d'intervalle ou celle de Wu *et al.* [1996] chez 200 travailleurs exposés professionnellement au plomb. Navas-Acien *et al.* [2007], dans une revue systématique de la littérature, considèrent qu'il y a une évidence suffisante pour incriminer une relation causale entre l'exposition au plomb et l'hypertension : ils se basent sur le fait qu'après élimination des facteurs de confusion, il reste une association aussi bien dans les études transversales que dans les études prospectives, que l'association est plus forte avec l'exposition cumulée mesurée par le plomb dans l'os cortical ou trabéculaire dans toutes les études y compris prospectives et qu'il existe une

relation dose-réponse, même si la forme de celle-ci est encore imprécise aux faibles doses. Il y a aussi une plausibilité biologique : association inverse entre la filtration glomérulaire et le plomb sanguin à des valeurs < 50 µg/L en population générale [Ekong *et al.* 2006, Muntner *et al.* 2005], stimulation du système rénine-angiotensine [Carmigni *et al.* 1999, Rodriguez-Iturbe *et al.* 2005], augmentation du stress oxydatif [Vaziri *et al.* 2001], dérégulation du NO [Dursun *et al.* 2005] et de la guanylate cyclase [Farband *et al.* 2005]. Tous ces mécanismes peuvent avoir pour conséquence l'augmentation du tonus vasculaire et de la résistance vasculaire périphérique.

Par contre, aucune relation n'a été observée chez les travailleurs exposés au plomb organique [Schwartz *et al.* 2000].

Les études expérimentales rapportent aussi une action hypertensive du plomb selon plusieurs mécanismes d'action : interférence avec le transport transmembranaire des ions Na⁺-K⁺, interaction avec l'homéostasie du calcium ou des mécanismes régulés par le Ca⁺⁺, action vasomotrice directe et potentialisation des stimulations du système sympathique [Staessens *et al.* 1994, 1995].

3.7.2. Conséquences cardio-vasculaires en population générale

Une estimation américaine avançait qu'une réduction de moitié de la plombémie dans la population des États-Unis conduirait à réduire le nombre annuel de cas d'infarctus du myocarde de 24 000 et des maladies cardio-vasculaires de 100 000 [Schwartz 1991].

Il y a peu d'études de cohortes prospectives traitant les troubles cardio-vasculaires cliniques. Les études NHANES II et NHANES III, malgré la diminution des niveaux des plombémies en population, ont montré une augmentation statistiquement significative de la mortalité cardio-vasculaire parallèle à l'augmentation de la plombémie. Dans leur étude bibliographique, Navas-Acien *et al.* [2007] ont estimé que la force de l'association était modérée mais avec une relation dose-réponse claire. Ces auteurs précisent que cette relation peut être sous-estimée quand les études se basent sur une seule détermination du plomb sanguin. Cette relation est plausible du fait que les études expérimentales ont montré l'apparition d'athérosclérose chez des animaux traités avec des concentrations de 0,8 ppm [Revis *et al.* 1981] et 0,1 ppm [Minaii *et al.* 2002] dans l'eau de boisson. L'athérosclérose liée au plomb peut être expliquée par plusieurs mécanismes comme l'augmentation de la pression artérielle, les effets sur la fonction rénale [Ekong *et al.* 2006], l'induction de stress oxydatif [Vaziri *et al.* 2001], l'inflammation [Heo *et al.* 1996] et le dysfonctionnement endothélial [Vaziri *et al.* 2001]. Du fait du peu d'études concernant ces effets cardio-vasculaires, Navas-Acien *et al.* [2007] concluent à une évidence suggestive mais pas suffisante pour incriminer une relation causale avec les maladies cardio-vasculaires.

3.7.3. Mortalité cardio-vasculaire dans les populations de travailleurs

La validité des études en milieu professionnel sur les relations entre l'exposition au plomb et la mortalité par maladies cardio-vasculaires est limitée par divers problèmes méthodologiques comme l'effet travailleur sain, le changement de statut d'emploi en cas de maladie, la sélection des salariés non exposés ou encore une mauvaise classification des expositions qui peuvent avoir sous-estimé l'association entre le plomb et les conséquences cardio-vasculaires. Ainsi, sur la base d'un nombre pourtant conséquent d'études de cohortes disponibles, Navas-Acien *et al.* [2007] estiment inadéquat d'affirmer la présence comme l'absence d'une relation causale. Par contre, ils remarquent que la mortalité par maladies cardio-vasculaires d'une population de salariés doit être au moins aussi importante que celle d'une population générale soumise à une exposition environnementale.

3.7.4. Variations du rythme cardiaque

Pour l'instant, la relation causale entre une variabilité du rythme cardiaque et une exposition au plomb n'est que suggestive car les études disponibles ne concernent que de petites cohortes avec des limites dans la précision des expositions et dans la mesure du rythme cardiaque. Pourtant, l'hypothèse est plausible en raison des effets du plomb sur le système nerveux autonome qui contrôle le cœur [Navas-Acien *et al.* 2007].

3.8. Les effets sur la thyroïde

Des effets inhibiteurs sur la captation de l'iode par la thyroïde ont été observés chez l'animal et lors d'intoxications humaines sévères [Sandstead 1967, Sandstead *et al.* 1969].

Une corrélation négative a aussi été mise en évidence par Tuppurainen *et al.* [1988], chez 200 travailleurs kényans exposés au plomb depuis en moyenne 7,6 ans et avec des plombémies moyennes de 570 µg/L (210-1 350), entre la durée d'exposition au plomb et le taux de thyroxine totale et libre mais pas avec les plombémies actuelles. Ces résultats sont en contradiction avec ceux des études de Gennart *et al.* [1992] réalisées sur 98 travailleurs exposés au plomb et 85 témoins, toutes les valeurs étant dans la gamme des valeurs normales, et avec ceux de Siegel *et al.* [1989] dans un groupe de 68 enfants de milieu défavorisé avec des plombémies de 20 à 770 µg/L.

Il est donc probable que le plomb ne puisse avoir des effets dépresseurs sur la fonction thyroïdienne que pour des valeurs élevées, au moins de 600 à 700 µg/L.

3.9. Les effets sur l'appareil reproducteur

À forte dose, le plomb interfère avec la reproduction, non seulement chez l'homme mais aussi chez la femme exposée en milieu professionnel.

3.9.1. Les effets sur l'appareil reproducteur mâle

Les concentrations en plomb dans le sperme sont voisines ou légèrement inférieures à celles trouvées dans le sang [Assennato *et al.* 1987, Kuo *et al.* 1997]. Chez des ouvriers exposés au plomb, une augmentation des formes anormales de spermatozoïdes (tératospermie) liée à l'augmentation de la plombémie a été observée par Lancranjan *et al.* dès 1975, mais cet effet n'est pas retrouvé dans toutes les études. D'autres enquêtes ont montré une augmentation de la prévalence d'oligospermie [Braunstein 1978, Assennato *et al.* 1987, Gennart *et al.* 1992, Alexander *et al.* 1996] pour des expositions de plusieurs années avec des plombémies supérieures à 400 µg/L. Chez les ouvriers exposés, la diminution de motilité des spermatozoïdes survient pour des plombémies au-delà de 400 µg/L. D'autre part, Hsu *et al.* [1997] ainsi que Kasperczyk *et al.* [2008] ont montré que le plomb altère le pouvoir fécondant et la motilité des spermatozoïdes par la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Des études épidémiologiques ont aussi montré que l'exposition au plomb des hommes pouvait être liée à une augmentation du temps de survenue d'une première grossesse dans le couple [Joffe *et al.* 1999, 2003, Apostoli *et al.* 2000, Sallmen *et al.* 2000, Shiao *et al.* 2004] et à la fréquence des avortements spontanés [Sharara *et al.* 1998].

Les études expérimentales ont montré que, chez l'animal adulte, la production de spermatozoïdes était peu altérée par des plombémies pouvant aller jusqu'à 1 200 µg/L, mais des altérations de la motilité et de la morphologie apparaissent pour des plombémies de 100 µg/L chez le singe, de 320 µg/L chez la souris et 320 et 1 200 µg/L chez le rat [Pinon-Lataillade *et al.* 1993, Nathan *et al.* 1992, Sokol *et al.* 1985, 1994] sans doute par un mécanisme de peroxydation lipidique et de libération de formes réactives de l'oxygène dans les spermatozoïdes. Les effets sur la production d'hormones sexuelles chez le mâle, lors de l'intoxication chronique expérimentale avec des plombémies de l'ordre de 300 µg/L, sont très variables avec des diminutions de testostérone circulante et de LH [Sokol *et al.* 1985, Ronis *et al.* 1996].

3.9.2. Les effets sur l'appareil reproducteur femelle

Deux études rapportent que des femmes avec des expositions fortes au plomb ont un risque augmenté de développer une infertilité par rapport à des femmes non exposées [Rom 1976 et Landrigan *et al.* 2000]. Chang *et al.* [2006] ont observé des plombémies significativement plus élevées chez des femmes infertiles (35,5 µg/L) que chez des femmes fertiles (27,8 µg/L), dans une étude cas-témoins, ainsi qu'un risque trois fois supérieur d'infertilité entre des plombémies < 25 µg/L et > 25 µg/L et un effet prédictif de la plombémie sur les concentrations sériques en estradiol.

Des effets inhibiteurs du plomb sur la croissance et le développement des follicules ont été rapportés chez le rat et la souris femelles pour des plombémies de l'ordre de 200 µg/L [Junaid *et al.* 1997], ce qui peut

induire un dysfonctionnement ovarien [Taupeau *et al.* 2001]. Il peut aussi se produire expérimentalement, pour des plombémies voisines de 300 µg/L, des modifications de sécrétion d'œstradiol et de progestérone ainsi que des hormones gonadotropes [Ronis *et al.* 1996, Foster *et al.* 1996]. Des intoxications fortes au plomb chez le rat et la souris peuvent entraîner l'apparition de morts fœtales et de malformations, tandis qu'à des doses plus faibles, mais prolongées sur la durée de vie, il se produit des réductions de taille des portées et des diminutions de poids [Weber 1993, Pinon Lataillade *et al.* 1995].

3.10. Les effets cancérogènes

Il est difficile de s'appuyer sur les études expérimentales pour affirmer le rôle cancérogène du plomb car elles souffrent de nombreux biais comme l'absence de groupes témoins, des effectifs insuffisants, des durées d'exposition insuffisantes, un seul sexe testé, des doses inadéquates, une utilisation essentiellement de l'acétate et du sous-acétate de plomb par voie orale et non par voie respiratoire ou des composés habituellement présents dans les environnements professionnels ou domestiques, etc. [Hervé-Bazin *et al.* 2004]. Néanmoins, il semble qu'une exposition à long terme, *via* l'alimentation, à des doses élevées de plomb peut conduire à des effets cancérogènes et co-cancérogènes. En effet, des adénocarcinomes rénaux et des adénomes ont été produits pour des doses élevées dans l'alimentation, s'étalant entre 1 000 et 10 000 ppm et des

périodes d'exposition de 12 à 24 mois chez le rat et la souris [Van Esch *et al.* 1962, Shakerin et Paloucek 1965, Mao et Molnar 1967, Van Esch et Kroes 1969, API 1971, Azar *et al.* 1973, NTP 1979]. De même, une exposition à court terme pendant la période périnatale présente un potentiel cancérogène chez la souris [Waalkes *et al.* 1995]. Un potentiel co-cancérogène a aussi été montré vis-à-vis de nitrosamines [Hiasa *et al.* 1983, Shirai *et al.* 1984, Nogueira 1987], de l'éthyl nitrosourée [Koller *et al.* 1985] et du benzo(a)pyrène [Kobayashi et Okamoto 1974].

Quant aux études épidémiologiques, elles sont assez nombreuses. Nous ne reprendrons que les méta-analyses qui permettent de combiner les résultats en une seule analyse statistique. Celle de Fu et Boffetta [1995] reprend 13 études cas-témoins et 16 études de cohortes. Les résultats indiquent des excès significatifs de cancers (tous sites, estomac, poumons, vessie). Le risque relatif pour le cancer du rein était aussi élevé mais non statistiquement significatif. Pour les travailleurs les plus exposés dans les fonderies et la fabrication de batteries, les risques relatifs (RR) de cancers étaient augmentés pour l'estomac (1,50 IC 1,23-1,83), le poumon (1,42 IC 1,05-1,92) et le rein (1,26 IC 0,70-2,26). Les auteurs eux-mêmes précisent que des facteurs de confusion non pris en compte dans les études comme le tabagisme, les habitudes alimentaires, les facteurs socio-économiques peuvent expliquer, en partie, les RR observés notamment pour l'estomac et pour les poumons mais ils estiment qu'il subsiste un excès de

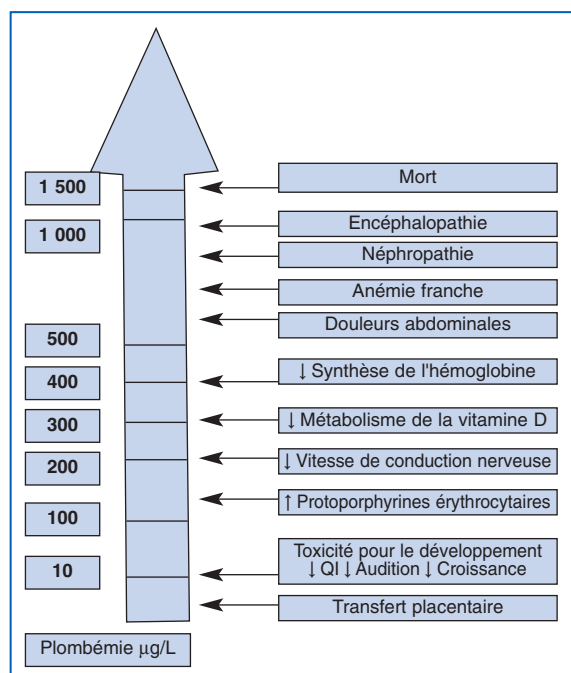


Figure 4.

Effets du plomb sur les enfants.

Plombémie minimale pour laquelle un effet a été observé.

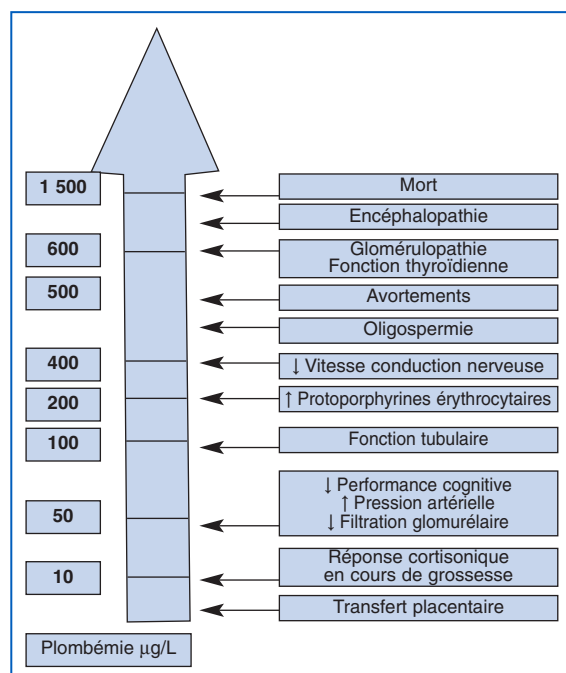


Figure 5.

Effets du plomb sur l'adulte.

Plombémie minimale pour laquelle un effet a été observé.

20 % environ pour les cancers de ces organes. Si cette méta-analyse ne prend pas en compte la nature des dérivés du plomb ni les expositions cumulées, une autre méta-analyse de Steenland et Boffetta [2000] a inclus ces données d'exposition. Ils ont ainsi mesuré un RR accru de cancers broncho-pulmonaires (1,30 IC 1,15-1,46) et de l'estomac (1,34 IC 1,14-1,57). Cependant l'arsenic peut interférer dans les cancers broncho-pulmonaires, notamment parmi les salariés les plus exposés au plomb. Selon les auteurs, les éléments associant le plomb avec un risque de cancer sont faibles. De plus, les organes qui pourraient être concernés chez l'homme sont différents du rein qui semble la cible chez l'animal. L'IARC [1987] a classé le plomb en catégorie 2B.

4. La surveillance des populations exposées

Les tests qui permettent de surveiller l'imprégnation de l'organisme par le plomb peuvent être divisés en deux groupes : les tests d'exposition et les tests d'action biologique.

4.1. Les tests d'exposition

Ils sont les plus utilisés, en particulier la plombémie qui est un bon reflet de l'imprégnation récente et de l'accumulation du plomb dans l'organisme. La valeur limite biologique fixée réglementairement pour les travailleurs exposés au plomb est de 400 µg/L de sang pour les hommes et de 300 µg/L pour les femmes. En milieu environnemental, pour la population générale, la valeur biologique d'intervention sanitaire est de 100 µg/L. Les autres marqueurs d'imprégnation (plomb osseux, plomb plasmatique, etc.) ne sont utilisés que dans les études épidémiologiques. La plomburie provoquée à l'aide du DMSA n'est préconisée que pour des plombémies à partir de 250 µg/L. Lorsqu'elle est positive, elle peut être suivie d'une chélation, laquelle n'élimine que le plomb présent dans le sang et les tissus mous, mais pas le plomb osseux.

4.2. Les tests d'action biologique

L'ALA urinaire et les PPZ sont des paramètres qui permettent de mesurer des effets sur la synthèse de l'hémoglobine. Ils sont encore utilisés en surveillance des expositions professionnelles. Hormis les recherches d'effets toxiques rénaux pour les très fortes expositions, les autres marqueurs d'effets ne sont également utilisés que dans les études épidémiologiques pour évaluer les effets les plus précoces.

Une très bonne discussion sur la surveillance de l'intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte est disponible dans la Conférence de consensus tenue à Lille [2004] ainsi que, pour les salariés exposés, dans l'ouvrage collectif sur le risque cancérigène du plomb [Hervé-Bazin *et al.* 2004].

5. La réglementation

5.1. Classification en milieu de travail

En France, les textes en vigueur sont l'arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques, complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 16 janvier 2009 portant la 31^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

Pour l'Europe, le texte en vigueur est le règlement (CE) n° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

5.2. Nomenclature des Installations Classées

En France, l'utilisation de dérivés du plomb est régie par le décret n° 53-578 du 20 mai 1953 modifié relatif à la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement, mise à jour par le ministère de l'Écologie et du Développement Durable « Nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement » (2002).

5.3. Valeurs utilisées en milieu professionnel

Les Notes documentaires de l'INRS ED 984 (2008) donnent, comme chaque année, les valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques utilisées en France :

Air : VME Plomb métallique et composés (en Pb) : 0,1 mg/m³.

Les Notes documentaires ND 2245-202-06 fournissent les « indices biologiques d'exposition » qui sont :

- pour le plomb : Sang (plomb) : 0,3 mg/L (valeur BEI) ou 0,4 mg/L (valeur BAT) et 0,1 mg/L pour les femmes de moins de 45 ans ;
- pour le plomb tétraéthyle : urines
 - plomb diéthyle : 25 µg Pb/L ;
 - plomb total : 50 µg/L.

5.4. Valeurs utilisées pour la population générale

5.4.1. La qualité de l'air

Le décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites, donne un objectif de qualité pour une année civile de 0,25 µg/m³ en concentration moyenne annuelle. La valeur limite est fixée à 0,5 µg/m³ en moyenne annuelle à partir du 1^{er} janvier 2010. Avant le 1^{er} jan-

vier 2010, et à compter du 1^{er} janvier 2002, la valeur limite applicable pour ces sites est la valeur de 2010 augmentée des marges de dépassement suivantes :

Année	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Marge de dépassement en $\mu\text{g}/\text{m}^3$	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1

Au niveau de l'Union européenne, la directive 1999/CE du Conseil du 22 avril 1999 relative à la fixation de valeurs limites pour l'anhydride sulfureux, le dioxyde d'azote et les oxydes d'azote, les particules et le plomb dans l'air ambiant donnent une valeur limite annuelle pour la protection de la santé humaine de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour une année civile ainsi que les marges de dépassement : 100 % lors de l'entrée en vigueur de la directive, diminuant le 1^{er} janvier 2001 et ensuite tous les douze mois, par tranches annuelles égales pour atteindre 0 % au 1^{er} janvier 2010 à proximité immédiate des sources spécifiques qui sont notifiées à la Commission. La date à laquelle la valeur limite doit être respectée est le 1^{er} janvier 2005 ou le 1^{er} janvier 2010 à proximité immédiate des sources industrielles spécifiques qui sont situées sur des sites contaminés par des décennies d'activités industrielles. Ces sources sont notifiées à la Commission avant le 19 juillet 2001. Dans ce cas, la valeur limite à compter du 1^{er} janvier 2005 est de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Pour sa part, l'OMS a donné des directives de qualité pour l'air (2000), à savoir une teneur en plomb de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne sur un an et pour une plombémie inférieure à $100 \mu\text{g}/\text{L}$ chez l'adulte et l'enfant. L'OMS se base sur une imprégnation en plomb de la population générale et notamment des enfants de 0 à $30 \mu\text{g}/\text{L}$ de sang. L'OMS retient également comme concentration critique dans le sang la valeur de $100 \mu\text{g}/\text{L}$. Cette concentration est supposée protéger 98 % de la population. La concentration de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ conduit à garantir une augmentation de plombémie inférieure à $24 \mu\text{g}/\text{L}$ ce qui, compte tenu d'un niveau d'imprégnation de population générale de $30 \mu\text{g}/\text{L}$, assure à cette population une plombémie inférieure à $100 \mu\text{g}/\text{L}$. Néanmoins, comme nous l'avons développé, il faudra revoir ces valeurs légèrement à la baisse pour garantir des plombémies inférieures à $50 \mu\text{g}/\text{L}$.

5.4.2. La qualité des eaux de consommation

En France, le décret n° 2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles prévoit jusqu'au 25 décembre 2013 une teneur en plomb de $25 \mu\text{g}/\text{L}$ et à partir du 25 décembre 2013 une teneur en plomb de $10 \mu\text{g}/\text{L}$.

Au niveau de l'Union européenne, la Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (1998) prévoit jusqu'en 2013 une teneur en plomb de $25 \mu\text{g}/\text{L}$ et à partir de 2013 une valeur de $10 \mu\text{g}/\text{L}$.

La directive de qualité de l'OMS en 2008 est de $10 \mu\text{g}/\text{L}$.

6. Conclusion

Il est certain que les niveaux d'exposition, aussi bien en population générale que chez les travailleurs des industries du plomb, ont très fortement diminué grâce aux efforts de prévention des pouvoirs publics et des entreprises [Meyer *et al.* 2008]. Cet abaissement général des niveaux d'imprégnation a aussi permis de mieux cerner les effets aux plus faibles doses. Dans les Figures 4 et 5, nous avons relaté les niveaux les plus faibles à partir desquels certains effets ont été observés : ainsi de nombreux effets comme l'augmentation de la tension artérielle, la diminution des performances cognitives, la diminution de la filtration glomérulaire, la réponse cortisonique pendant la grossesse sont autant d'effets qui sont corrélés à des plombémies inférieures ou égales à $50 \mu\text{g}/\text{L}$. De plus, pour les femmes en âge de procréer, le plomb est susceptible de s'accumuler dans leurs os pendant 20 à 40 ans, ce qui implique des risques pour leurs enfants à venir. Il est donc indispensable de fournir des efforts supplémentaires de prévention pour limiter encore les sources d'exposition environnementale, mais aussi pour baisser les niveaux d'intervention en population générale à $50 \mu\text{g}/\text{L}$.

Même en milieu professionnel, les niveaux réglementaires sont encore trop élevés : l'OMS et l'OSHA, mais aussi la réglementation française, donnent comme valeur standard $400 \mu\text{g}/\text{L}$, mais, comme nous l'avons développé dans cet article, de nombreux effets peuvent se produire à ces valeurs limites et il n'est pas admissible d'accepter encore des expositions invalidantes. Des auteurs comme Navas-Acien *et al.* [2007] vont jusqu'à estimer que la valeur de $100 \mu\text{g}/\text{L}$ fixée pour les populations d'enfants est trop élevée pour les adultes puisque cette valeur est corrélée à des effets cognitifs, rénaux et hypertenseurs. Schwartz et Hu [2007] demandent également un abaissement de la valeur limite en milieu professionnel à $200 \mu\text{g}/\text{L}$ de sang et à $15 \mu\text{g}/\text{g}$ pour celle dans l'os minéral ainsi qu'un indice de plomb sanguin cumulé à $2\,000\text{--}4\,000 \mu\text{g}/\text{L}$, c'est-à-dire $20 \mu\text{g}/\text{L}$ pendant 10 à 20 ans ou $10 \mu\text{g}/\text{L}$ pendant 20 à 40 ans. Kosnett *et al.* [2007] aboutissent aux mêmes conclusions.

Un trop grand nombre d'enfants et de femmes en âge de procréer, en particulier dans les catégories sociales les plus défavorisées, ont des plombémies qui dépassent cette valeur de $50 \mu\text{g}/\text{L}$, valeur certes en dessous de la valeur actuelle d'intervention sanitaire qui est de $100 \mu\text{g}/\text{L}$ mais qu'il faudra revoir à la baisse comme l'ont recommandé la Commission de biosurveillance humaine en Allemagne [Wilhelm *et al.* 2006] ou certains auteurs [Navas-Acien *et al.* 2007]. L'abaissement de ce seuil est d'autant plus nécessaire que les effets du plomb sont reconnus actuellement sans seuil [Canfield *et al.* 2003, Lanphear *et al.* 2005].

C'est pour ces raisons que nous proposons une révision des valeurs d'intervention en santé publique à $50 \mu\text{g}/\text{L}$ et en milieu professionnel à $200 \mu\text{g}/\text{L}$ pour les hommes et $50 \mu\text{g}/\text{L}$ pour les femmes.

Références

- Ahamed M, Mehrotra PK, Kumar P, Siddiqui MKJ. Placental lead-induced oxidative stress and preterm delivery. *Environ Toxicol Pharmacol* 2009 ; 27 : 70-4.
- Alexander BH, Checkoway H, Van Netten C, Muller CH, Ewers TG *et al.* Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occup Environ Health* 1996 ; 53 : 411-6.
- Alexander FW. The uptake of lead by children in different environments. *Environ Health Perspect* 1974 ; 7 : 155-9.
- Antonio-Garcia MT, Masso-Gonzalez EL. Toxic effects of perinatal lead exposure on the brain of rats: involvement of oxidative stress and the beneficial role of antioxidants. *Food Chem Toxicol* 2008 ; 46 : 2089-95.
- American Petroleum Institute (API). The chronic toxicity of lead. Medical Research Report N° EA7102, Washington DC, 1971.
- Apostoli P, Bellini A, Porru S, Bisanti L. The effect of lead on male fertility: a time to pregnancy (TTP) study. *Am J Ind Med* 2000 ; 38 (3) : 310-5.
- Araki S, Murata K, Uchida E, Aono H, Ozawa H. Radial and median nerve conduction velocities in workers exposed to lead, copper and zinc. *Environ Res* 1993 ; 61 : 308-16.
- Ashby JA. A neurological and biochemical study of early lead poisoning. *Br J Ind Med* 1980 ; 24 : 199-231.
- Aschengrau A, Zieler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcome. *Arch Environ Health* 1993 ; 48 : 105-13.
- Assennato G, Paci C, Baser ME, Molini R, Gagliano-Candela R *et al.* Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health* 1987 ; 47 : 124-7.
- Azar A, Trochimowitz HJ, Maxfield ME. Review of lead studies in animals carried out at Haskelle Laboratory – Two year feeding study and response to hemorrhage study. In "Environmental Health Aspects of Lead," Proceedings of an International Symposium, Amsterdam, oct. 2-6, 1972, Luxembourg, CEC, Directorate General for Dissemination of Knowledge. Center for Information and Documentation, 1973.
- Azar A, Snee RD, Habibi K. An epidemiologic approach to community air lead exposure using personal air samplers. *Environ Qual Saf Sup* 1975 ; 2 : 254-90.
- Baghurst PA, Robertson EF, Mc Michael 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.
- Ballew C, Khan LK, Kaufmann R, Mokdad A, Miller DT, Gunter EW. Blood lead concentration and children's anthropometric dimensions in the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III), 1984-1994. *J Pediatr* 1999 ; 134 : 623-30.
- Banks EC, Ferretti LE, Shucard DW. Effects of low level exposure on cognitive function in children: a review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. *Neurotoxicology* 1997 ; 18 : 237-81.
- Bellingier D, Leviton A, Rabinowitz M, Allred E, Needelman H, Schoebaum S. Weight gain and maturity in fetuses exposed to low levels of lead. *Environ Res* 1991 ; 54 : 151-8.
- 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 : 91-5.
- Bleeker ML, Lindgren KN, Ford DP. Differential contribution of current and cumulative indices of lead dose to neuropsychological performance by age. *Neurology* 1997 ; 48 : 639-45.
- Borja-Aburto VH, Picciotto LH, Lopez MR, Farias P, Rios C, Blanco J. Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1999 ; 150 : 590-7.
- 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 : 107-12.
- Braunstein GD, Dahlgren J, Loriaux DL. Hypogonadism in chronically lead-poisoned men. *Infertility* 1978 ; 1 : 33-51.
- Buchet JP, Roels H, Bernard AM, Lauwerys R. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, calcium or mercury vapour. *J Occup Med* 1980 ; 22 : 741-50.
- Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per decilitre. *New Engl J Med* 2003 ; 348 : 1517-26.
- Cardenas A, Roels H, Bernard AM, Barbon R, Buchet JP *et al.* Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. II – Application to workers exposed to lead. *Br J Ind Med* 1993 ; 50 : 28-36.
- Carmignani M, Boscolo P, Poma A, Volpe AR. Kininergic system and arterial hypertension following chronic exposure to inorganic lead. *Immunopharmacology* 1999 ; 44 : 105-10.
- Castro-Gonzalez MI, Mendez-Armenta M. Heavy metals: implications associated to fish consumption. *Environ Toxicol Pharmacol* 2008 ; 26 : 263-71.
- Cezard C, Haguenoer JM. Toxicologie du plomb chez l'homme. Technique et Documentation, Lavoisier 1992 : 350 p.
- Chalkley SR, Richmond J, Bartrop D. Measurement of vitamine D3 metabolites in smelting workers exposed to lead and cadmium. *Occup Environ Med* 1998 ; 55 : 446-52.
- Chang SH, Cheng BH, Lee SL, Chuang HY, Yang CY, Sung FC, Wu TN. Low blood lead concentration in association with infertility in women. *Environ Res* 2006 ; 101 : 380-6.
- Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D *et al.* Bone lead and blood lead in relation to base line blood pressure and the prospective development of hypertension: the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 164-71.
- Chia SE, Chia KS, Chia HP, Ong CN, Jeyaratman J. Three-year follow-up of serial nerve conduction among lead exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1996 ; 62 : 374-80.
- Christoffersson 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 : 312-8.
- Conférence de Consensus « Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte : prévention et prise en charge médico-sociale », Lille 5 et 6 novembre 2003. *Santé Publique*, N° spécial, octobre 2004 : 252 p.
- Cory-Slechta D, Pokora MJ, Widzowski DV. Postnatal lead exposure induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist. *Brain Res* 1992 ; 598 : 162-72.

- Costa de Almedia GR, de Souza-Guerra C, Tanus-Santos JE, Barbosa F Jr, Gerlach RF. A plateau detected in lead accumulation in subsurface deciduous enamel from individuals exposed to lead may be useful to identify children and regions exposed to higher levels of lead. *Environ Res* 2008 ; 107 : 264-70.
- Counter SA, Buchanan LH, Ortega F. Zinc protoporphyrin levels, blood lead levels and neurocognitive deficits in Andean children with chronic lead exposure. *Clin Biochem* 2008 ; 41 : 41-7.
- Crofton KM, Taylor DH, Bull RJ, Sivulka DJ, Lutkenhoff SD. Developmental delays in exploration and locomotive activity in male rats exposed to low level lead. *Life Sci* 1980 ; 26 : 823-31.
- Dursun N, Arifoglu C, Suer C, Keskinol L. Blood pressure relationship to nitric oxide, lipid peroxidation, renal function and renal blood flow in rats exposed to low lead levels. *Biol Trace Elem Res* 2005 ; 104 : 141-9.
- EEC, règlement n° 466/2001 de la Commission du 8 mars 2001 définissant la teneur maximale des contaminants présents dans les denrées alimentaires. *Bulletin officiel de la Communauté européenne*, 1.77.
- Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead related nephrotoxicity: A review of the epidemiologic evidence. *Kidney international* 2006 ; 70 (12) : 2074-84.
- Factor-Litvak P, Kline JK, Popovak D, Hadzjalevic S, Lekic V. Blood lead and blood pressure in young children. *Epidemiology* 1996 ; 7 : 633-7.
- Fels LM, Wunsch M, Baranowski J, Norsa-Borowka I, Price RG *et al.* Adverse effects of chronic low level lead exposure on kidney function – a risk group study in children. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2248-56.
- Fishbein DH, Todd AC, Semba RD. Relationship between lead exposure, cognitive function, and drug addiction: Pilot study and research agenda. *Environ Res* 2008 ; 108 : 315-9.
- Foster WG, Mc Mahon A, Rice DC. Subclinical changes in luteal function in cynomolgus monkeys with moderate blood lead levels. *J Appl Toxicol* 1996 ; 16 : 159-63.
- Frisancho AR, Ryan AS. Decreased stature associated with moderate blood lead concentrations in Mexican-American children. *Am J Clin Nutr* 1991 ; 54 : 516-9.
- 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.
- Garçon G, Leleu B, Zerimech F, Marez T, Haguenoer JM, Furon D. Biological markers of oxidative stress and nephrotoxicity as studied in biomonitoring of adverse effects of occupational exposure to lead and cadmium. *J Occup Environ Health* 2004 ; 46 : 1180-6.
- Garçon G, Leleu B, Marez T, Zerimech F, Haguenoer JM, Furon D, Shirali P. Biomonitoring of the adverse effects induced by the chronic exposure to lead and cadmium on kidney function: Usefulness of alpha-glutathione S-transferase. *Sci Total Environ* 2007 ; 377 : 165-72.
- 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.
- 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.
- Gennart JP, Buchet JP, Roels H. Fertility of male workers exposed to cadmium, lead or manganese. *Am J Epidemiol* 1992 ; 135 : 1208-19.
- Gilioli L, Cassitto MG. Lead and the nervous system: Clinical and subclinical aspects, with special reference to the problem of neurological monitoring of occupational exposed subjects. *Med Lav* 1978 ; 69 : 34-44.
- Glenn BS, Stewart WF, Links JM *et al.* The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology* 2003 ; 14 : 30-6.
- Glickman L, Valciukas JA, Lilis R, Weisman I. Occupational lead exposure. Effects on saccadic eye movements. *Int Arch Occup Environ Health* 1984 ; 54 : 115-25.
- Gonzalez-Cossio T, Peterson KE, Sanin LH. Decrease in birth weight in relation to maternal bone lead burden. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 449-91.
- Greene T, Ernhardt CB. Prenatal and preschool age lead exposure: Relationship with size. *Neurotoxicol Teratol* 1991 ; 13 : 417-27.
- 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 Pub, 1975.
- Guity P, Mc Cabe MJ Jr, Pitts DK *et al.* Protein kinase C does not mediate the inhibitory action of lead on vitamin D3-dependant production of osteocalcin osteoblastic bone cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002 ; 178 : 109-16.
- Gulson BL, Jameson CW, Mahaffey KR, Mizon KJ, 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 KJ, Patison N *et al.* Relationships of lead in breast milk to lead in blood, urine and diet of the infant and mother. *Environ Health Perspect* 1998 ; 106 : 667-74.
- Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH, Sakong J, Bae JM, Hong SJ, Roh YM, Jo SJ. Low blood lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: A report of the children health and environment research (CHEER). *Neurotoxicol* 2009 ; 30 : 31-6.
- Hanninen H, Aitio A, Kovala T *et al.* Occupational exposure to lead and neuropsychological dysfunction. *Occup Environ Health* 1998 ; 55 : 202-9.
- Hellström-Lindberg E, Björklund A, Karlson-Stiber C, Harper P, Selden AI. Lead poisoning from souvenir earthenware. *Int Arch Occup Environ Health* 2006 ; 79 : 165-8.
- Heo Y, Parsons PJ, Lauwrence DA. Lead differentially modifies cytokine production in vitro and in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996 ; 138 : 149-57.
- Hervé-Bazin H, Courtois B, Goutet P, Guillemin M, Haguenoer JM, Hoët P, Laureillard J, Masse R, Moulin JJ, Pilière F, Poupon J. Le risque cancérigène du plomb. Évaluation du risque cancérigène lié à l'exposition professionnelle au plomb et à ses composés inorganiques, INRS, 2004, 356 pages, EDP Sciences, Les Ulis, France.
- Hesley KI, Wimbish GH. Blood lead and zinc protoporphyrin in lead industry workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1981 ; 42 : 42-6.

- Hiasa Y, Oshima M, Kitahory Y *et al.* Basic lead acetate: promoting effects on the development of renal tubular cell tumors in rats treated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. *Nat Cancer Inst* 1983 ; 70 : 761-5.
- 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 : 133-43.
- 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 : 52-8.
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 1987, suppl. 7 : 230-42.
- Ishida M, Ishizaki M, Yamada Y. Decrease in postural change in finger blood flow in ceramic painters chronically exposed to low lead levels. *Am J Ind Med* 1996 ; 29 : 547-53.
- Iglesias EA, Coupey SM, Markowitz ME. Hormonal contraception and blood lead levels in inner-city adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008 ; 21 : 269-73.
- INSERM. Plomb dans l'environnement, quels risques pour la santé ? Expertise collective, 1999, Les Éditions INSERM, Paris : 461 p.
- Jallad K, Espada-Jallad C. Lead exposure from the use of Lawsonia inermis (Henna) in temporary paint-on-tattooing and hair dying. *Sci Total Environ* 2008 ; 244-50.
- Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Rauh V, Flak E, Caldwell KL, Jones RL, Pac A, Lisowska-Miszczuk I. Prenatal low-level lead exposure and development delay of infants at age 6 months (Krakow inner city study). *Int J Hyg Environ Health* 2008 ; 211 : 345-51.
- JEFCA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Safety evaluation of certain food additives and contaminants. *WHO Food additives series* 2000 ; 44 : 273-312.
- Jiang YM, Long LL, Zhu XY, Zheng H, Fu X, Ou SY, Wei DL, Zhou HL, Zheng W. Evidence for altered hippocampal volume and brain metabolites in workers occupationally exposed to lead: A study by magnetic resonance imaging and ^1H magnetic resonance spectroscopy. *Toxicol Lett* 2008 ; 181 : 118-25.
- Joffe M, Bisanti L, Apostoli P, Shah N, Kiss P, Dale A. Time to pregnancy and occupational lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 1999 ; 25 (suppl. 1) : 64-5.
- Joffe M, Bisanti L, Apostoli P, Kiss P, Dale A, Roeleveld N. Time to pregnancy and occupational lead exposure. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : 752-8.
- Junaid M, Chowduri 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.
- Kafourou A, Touloumi G, Makropoulos V, Loutradi A, Papanagiotou A, Hatzakis A. Effects of lead on the somatic growth of children. *Arch Environ Health* 1997 ; 52 : 377-83.
- Kasperczyk A, Kasperczyk S, Horak S, Ostalowska A, Grucka-Mamczar E, Olejek A, Birkner E. Assessment of semen function and lipid peroxidation among lead exposed men. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008 ; 228 : 378-84.
- Kehoe RA. The metabolism of lead in health and disease. *J Roy Inst Public Health Hyg* 1961 ; 24 : 81-96.
- Kobayashi N, Okamoto T. Effects of lead oxide on the induction of lung tumors in Syrian hamsters. *J Natl Cancer Inst* 1974 ; 52 : 1605-10.
- Koller LD, Kerkvliet NI, Exon JH. Neoplasia induced in male rats fed lead acetate, ethylurea and sodium nitrite. *Toxicol Pathol* 1985 ; 13 : 50-7.
- Korrick S, Hunter D, Rotnitsky A. Lead and hypertension in a sample of middle-age women. *J Am Med Assoc* 1999 ; 89 : 330-5.
- Kosnett MJ, Wedeen RP, Rothenberg SJ, Hipkins KL, Materna BL, Schwartz BS, Hu H, Woolf A. Recommendations for medical management of adult lead exposure. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 463-71.
- Kovala T, Matikainen E, Mannelin Y, Erkkila J, Rihimäki V *et al.* Effects of low level exposure to lead on neurophysiological functions among lead battery workers. *Occup Environ Med* 1997 ; 54 : 487-93.
- 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 : 289-92.
- Lai LH, Chou SY, Wu FY, Chen JJH, Kuo HW. Renal dysfunction and hyperuricemia with low blood lead levels and ethnicity in community-based study. *Sci Total Environ* 2008 ; 401 : 39-43.
- Lamb MR, Janevic T, Liu Xcooper T, Kline J, Factor-Litvak P. Environmental lead exposure, maternal thyroid function and childhood growth. *Environ Res* 2008 ; 106 : 195-202.
- 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.
- Landrigan PJ, Boffetta P, Apostoli P. The reproductive toxicity and carcinogenicity of lead: A critical review. *Am J Ind Med* 2000 ; 38 : 231-43.
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J *et al.* Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005 ; 113 : 894-9.
- Levin ED, Bowman RE. The effect of pre- and postnatal lead exposure on Hamilton search task in monkeys. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983 ; 5 : 391-4.
- Lilienthal H, Winneke G. Lead effects in the brain stem auditory evoked potential in monkeys during and after the treatment phase. *Neurol Toxicol Teratol* 1996 ; 18 (5) : 391-4.
- Lille F, Margules S, Fournier E, Dally S, Garnier R. Effect of occupational lead exposure on motor and somatosensory evoked potentials. *Neurotoxicology* 1994 ; 15 : 679-83.
- Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *New Engl J Med* 2003 ; 348 : 277-86.
- 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 : 173-81.
- Maldonado-Vega M, Cerbon-Solorzano J, Albores-Medina A, Hernandez-Luna CN, Calderon-Salinas JV. Lead: Intestinal absorption and bone mobilization during lactation. *Hum Exper Toxicol* 1996 ; 15 : 872-7.
- Manton WI, Malloy RC. Distribution of lead in body fluids after ingestion of soft solder. *Br J Ind Med* 1983 ; 40 : 51-7.

- Manton WI, Cook JD. High accuracy (stable isotope dilution) measurements of lead in serum and cerebrospinal fluid. *Br J Ind Med* 1984 ; 41 : 313-9.
- Manton WI. Postpartum changes to maternal blood lead concentrations. *Br J Ind Med* 1992 ; 49 : 671-2.
- Mao P, Molnar JJ. The fine structure and histochemistry of lead-induced renal tumors in rat. *Am J Pathol* 1967 ; 50 : 571-603.
- Meyer PA, Brown MJ, Falk H. Global approach to reducing lead exposure and poisoning. *Mutat Res* 2008 ; 659 : 166-75.
- Micciolo R, Canal L, Maranelli G, Apostoli P. Non occupational lead exposure and hypertension in Northern Italy. *Int J Epidemiol* 1994 ; 23 : 312-20.
- Mielke H, Gonzales C. Mercury (Hg) and lead (Pb) in interior and exterior New Orleans house paint films. *Chemosphere* 2008 ; 72 : 882-5.
- Min YI, Correa-Villasenor A, Stewart PA. Parental occupational lead exposure and low birth weight. *Am J Ind Med* 1996 ; 30 : 569-78.
- Min K-B, Min J-Y, Cho S-I, Kim R, Kim H, Paek D. Relationship between low blood lead levels and growth in children of white-collar civil servants in Korea. *Int J Hyg Environ Health* 2008 ; 211 : 82-7.
- Minaii B, Towfighi Z, Soltaninejad K, Abdollahi M. Toxicity of lead acetate on rabbit arteries: A histological evaluation. *Biomed Res (India)* 2002 ; 13 : 125-8.
- Moel DI, Sachs HK, Cohn RA, Drayton MA. Renal function 9 to 17 years after childhood lead poisoning. *J Pediatr* 1985 ; 106 : 729-33.
- Morriset R, Mottet A. Neural tube defects and brain anomalies: A review of selected teratogens and their possible modes of action. *Neurotoxicology* 1980 ; 2 : 125-62.
- Mucha AP, Stites N, Evens A, Macroy PM. Lead dustfall from demolition of scattered site family housing: Developing a sampling methodology. *Environ Res* 2009 ; 109 : 143-8.
- 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 : 257-64.
- Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V. Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 2155-61.
- 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.
- Nathan E, Huang HFS, Pogasch 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 : 370-5.
- Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease – A systematic review. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 472-82.
- Needleman HL, Rabinowitz M, Leviton A. The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *JAMA* 1984 ; 251 : 2956-9.
- Needleman HL, Bellinger D. The neurotoxicity of prenatal exposure to lead: Kinetics, mechanisms and expression. In *Prenatal exposure to toxicants*, John Hopkins University Press eds, Baltimore and London 1994 : 89-111.
- Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ. Bone lead levels and delinquent behaviour. *J Am Med Assoc* 1996 ; 275 : 363-9.
- Nelson BK, Moorman WJ, Schrader SM. Review of experimental male mediated behavioral and neurochemical disorders. *Neurotoxicol Teratol* 1996 ; 18 : 611-6.
- Nilsson U, Attewell R, Christoffersson JO, Schutz A, Ahlgren L *et al*. Kinetics of lead in bone and blood after end of occupational exposure. *Pharmacol Toxicol* 1991 ; 69 : 477-81.
- Nogueira E. Rat renal carcinogenesis after chronic simultaneous exposure to lead acetate and N-nitrosodiethylamine. *Virch Arch B* 1987 ; 53 : 365-74.
- Nowak P, Szczerbak G, Nitka D, Kostrzewa RM, Josko J, Brus R. Cortical dopaminergic neurotransmission in rats intoxicated with lead during pregnancy. Nitric oxide and hydroxyl radicals formation involvement. *Neurotoxicol Teratol* 2008 ; 30 : 428-32.
- NTP (National Toxicology Program), Report TR-151. Bioassay of lead dimethyldithiocarbamate for possible carcinogenicity. CAS n° 19 010-66-3, 1979.
- 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 : 327-33.
- Otto DA, Fox DA. Auditory and visual dysfunction following lead exposure. *Neurotoxicol* 1993 ; 14 : 191-208.
- Patterson C, Ericson J, Manea-Krichten M, Shirahata H. Natural skeletal levels of lead in homo sapiens uncontaminated by technological lead. *Sci Total Environ* 1991 ; 107 : 205-36.
- Payton M, Hu H, Sparrow D, Weiss T. Low-level lead exposure and renal function in the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1994 ; 140 : 821-9.
- Payton M, Riggs KM, Spiro A. Relations of bone lead and blood lead to cognitive function: The VA Normative aging study. *Neurotoxicol Teratol* 1998 ; 20 : 19-27.
- Peirano WB. Importance of body stores to contemporaneous blood lead levels. *J Lab Clin Med* 1995 ; 125 : 677-8.
- Pinon-Lataillade G, Thoreux-Manley 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 : 165-72.
- Pinon-Lataillade G, Thoreux-Manley A, Coffigny H, Masse R, Soufir JC. Reproductive toxicity of lead exposure in male and female mice. *Hum Exper Toxicol* 1995 ; 14 : 872-8.
- 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 : 872-4.
- Revis NW, Zinsmeister AR, Bull R. Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium: An effect prevented by calcium ion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 6494-8.
- Rice DC, Gilbert SG. Lack of sensitive period for lead-induced behavioral impairment on a spatial delayed alternation task in monkeys. *Toxicol Appl Toxicol* 1990 ; 103 : 364-73.

- Rodriguez-Iturbe B, Sindhu RK, Quiroz Y, Vaziri ND. Chronic exposure to low doses of lead results in renal infiltration of immune cells, NF-kappaB activation, and overexpression of tubulointerstitial angiotensin II. *Antioxid Redox Signal* 2005 ; 7 : 1269-74.
- Roels H, Lauwerys R, Konings J, Buchet JP, Bernard A *et al.* Renal function and hyperfiltration capacity in lead smelter workers with high bone lead. *Occup Environ Med* 1994 ; 51 : 505-12.
- Rom WN. Effects of lead on the female and reproduction: A review. *Mt Sinai J Med* 1976 ; 43 : 542-52.
- Ronis MJ, Bagder 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 : 361-71.
- Rothenberg SJ, Cansino S, Sepkoski C, Torres LM, Medina S *et al.* Prenatal and perinatal lead exposures alter acoustic cry parameters of neonate. *Neurotoxicol Teratol* 1995 ; 17 : 151-60.
- Roy BR. Effects of particles sizes and solubilities of lead sulphide dust on mill workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1977 ; 38 : 327-32.
- Ruby MV, Davis A, Kempton J, Drexler JW, Bergstrom PD. Lead bioavailability: Dissolution kinetics under simulated gastric conditions. *Environ Sci Technol* 1992 ; 26 : 1242-6.
- Salimen M, Lindbohm ML, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology* 2000 ; 11 : 141-7.
- 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 Int Med* 1969 : 632-5.
- Schwartz BS, Hu H. Adult lead exposure: Time to change. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 451-4.
- Schwartz BS, Stewart WF, Todd AC *et al.* Different associations of blood lead, meso 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA)-chelatable lead, and tibial lead levels with blood pressure in 543 former organolead manufacturing workers. *Arch Environ Health* 2000 ; 55 : 85-92.
- Schwartz J, Angle C, Pitcher H. Relationships between childhood blood lead and stature. *Pediatrics* 1986 ; 77 : 281-8.
- Schwartz J, Landrigan PJ, Feldman RG, Silbergeld EK, Baker EL, Von Lindern IH. Threshold effect in lead-induced peripheral neuropathy. *J Pediatr* 1988 ; 112 : 12-7.
- Schwartz J. Lead, blood pressure and cardiovascular disease in men and women. *Environ Health Perspect* 1991 ; 91 : 71-5.
- Schwartz J. Lead, blood pressure and cardiovascular disease in men. *Arch Environ Health* 1995 ; 50 : 31-7.
- Selden AI, Bergstrom BEO, Gunnarsson LG. Lead exposure from tourist earthenware: A pilot study. *Int J Hyg Environ Health* 2008 ; 211 : 587-90.
- Sepe A, Ciaralli L, Ciprotti M, Giordano R, Fumari E, Costantini S. Determination of cadmium, chromium, lead and vanadium in six fish species from the Adriatic sea. *Food Addit Contam* 2003 ; 20 : 543-52.
- Seppalainen AM, Hernberg S. Sensitive technique for detecting subclinical lead neuropathy. *Br J Ind Med* 1972 ; 29 : 443-9.
- Seppalainen AM. Electrophysiological evaluation of central and peripheral neural effects of lead exposure. *Neurotoxicology* 1984 ; 5 : 43-52.
- Shakerin M, Paloucek J, Oyasu R, Haas GM. Carcinogenesis in rats due to dietary 2-AAF and lead subacetate. *Fed Proc* 1965 ; 24 : 684.
- Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 1998 ; 70 : 613-22.
- Sharma SK, Goloubinoff P, Christen P. Heavy metals ions are potent inhibitors of protein folding. *Biochem Biophys Res Comm* 2008 ; 372 : 341-5.
- Shen XM, Rosen JF, Guo D, Wu SM. Childhood lead poisoning in China. *Sci Total Environ* 1996 ; 181 : 101-9.
- Shiao CY, Wang JD, Chen PC. Decreased fecundity among male lead workers. *Occup Environ Med* 2004 ; 61 : 915-23.
- Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla KI, Todd AC *et al.* Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neurology* 2006 ; 67 : 1556-62.
- Shih RA, Hu H, Weisskopf MG, Schwartz BS. Cumulative lead dose and cognitive function in adults: A review of studies that measured both blood lead and bone lead. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 483-92.
- Shirai T, Oshima M, Masuda A, Tamaso S, Ito N. Promotion of 2-(ethylnitrosamino)ethanol-induced renal carcinogenesis in rats by nephrotoxic compounds: positive responses with folic acid, basic lead acetate, and N-(3,5-dichlorophenyl) succinimide but not with 2,3-dibromo-1-propanol phosphate. *J Nat Cancer Inst* 1984 ; 72 : 477-82.
- Shukla R, Bornschein RL, Dietrich KN. Fetal and infant lead exposure: effects on growth and stature. *Pediatrics* 1989 ; 84 : 604-12.
- Siegel M, Forsyth B, Siegel L, Cullen MR. The effect of lead on thyroid function in children. *Environ Res* 1989 ; 49 : 190-6.
- Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS. Lead toxicology and the hypothalamic – pituitary – testicular axis. *Biol Reprod* 1985 ; 33 : 722-78.
- 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 : 310-6.
- Srivastava S, Mehrotra PK, Srivastava SP, Tandon I, Siddiqui MKJ. Blood lead and zinc in pregnant women and their offspring in intrauterine growth retardation cases. *J Anal Toxicol* 2001 ; 25 : 461-5.
- Staessen JA, Lauwerys R, Buchet JP, Bulpitt CJ, Rondia D *et al.* Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The Cadmibel Study Group. *New Engl J Med* 1992 ; 327 : 151-6.
- Staessen JA, Lauwerys RR, Bulpitt W, Fagard R, Lijnen P *et al.* Is a positive association between lead exposure and blood pressure supported by animal experiments? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994 ; 3 : 257-63.
- Staessen JA, Roels H, Lauwerys RR, Amery A. Low-level lead exposure and blood pressure. *J Hum Hypertens* 1995 ; 9 : 303-28.
- Staessen JA, Roels H, Fagard R. Lead exposure and conventional and ambulatory blood pressure. A prospective population study. *JAMA* 1996 ; 275 : 1563-70.

- Steenland K, Boffetta P. Lead and cancer in humans. *Am J Ind Med* 2000 ; 38 : 295-9.
- Stewart F, Schwartz BS, Simon D, Kelsey K, Todd AC. ApoE genotype, past adult lead exposure, and behavioral function. *Environ Health Perspect* 2002 ; 110 : 501-5.
- Strömberg U, Lundh T, Skerfving S. Yearly measurements of blood lead in Swedish children since 1978: The declining trend continues in the petrol-lead-free period 1995-2007. *Environ Res* 2008 ; 107 (3) : 332-5.
- Sugita M. The biological half-life of heavy metals. The existence of a third "lowest" component. *Int Arch Occup Environ Health* 1978 ; 41 : 25-40.
- Surkan PJ, Schnaas L, Wright RJ, Tellez-Rojo MM, Lamadrid-Figueroa H, Hu H, Hernandez-Avila M, Bellinger DC, Schwartz J, Perroni E, Wright RO. Maternal self-esteem, exposure to lead and child neurodevelopment. *Neurotoxicol* 2008 ; 29 : 278-85.
- Tang N, Zhu ZQ. Adverse reproductive effects in female workers of lead battery plants. *Int J Occup Environ Health* 2003 ; 16 : 359-61.
- Taupeau C, Poupon J, Nome F, Lefevre B. Lead accumulation in the mouse ovary after treatment-induced follicular atresia. *Reprod Toxicol* 2001 ; 15 : 385-91.
- Tepper LB. Renal function subsequent to children plumbism. *J Hum Hypertens* 1963 ; 9 : 303-28.
- Thompson GN, Robertson EF, Fitzgerald S. Lead mobilization during pregnancy. *Med J Aust* 1985 ; 143 : 131.
- Thompson JA. Balance between intake and output of lead in normal individuals. *Br J Ind Med* 1971 ; 28 : 189-94.
- Tsaih SW, Korrick S, Schwartz J *et al.* Influence of bone resorption on the mobilization of lead from bone among middle age and elderly men: The Normative aging study. *Environ Health Perspect* 2001 ; 109 : 995-9.
- Tsuji LJS, Wman BC, Martin ID, Sutherland C, Weber JP, Dumas P, Nieboer E. Lead shot contribution to blood lead of First Nations people: The use of lead isotopes to identify the source of exposure. *Sci Total Environ* 2008 ; 405 : 180-5.
- Tuppurainen M, Wagar G, Kurppa K, Sakari W, Wambugu A *et al.* Thyroid function as assessed by routine laboratory tests of workers with long term lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 1988 ; 14 : 175-80.
- Van Esch GJ, Kroes R. The induction of renal tumors by feeding basic lead acetate to mice and hamsters. *Br J Cancer* 1969 ; 23 : 765-97.
- Van Esch GJ, Van Genderen H, Vink HH. The induction of renal tumors by feeding of basic lead acetate to rats. *Br J Cancer* 1962 ; 16 : 289-97.
- Vaziri ND, Ding Y, Ni Z. Compensatory up-regulation of nitric-oxide synthase isoforms in lead-induced hypertension; reversal by a superoxide dismutase-mimetic drug. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 ; 296 : 679-85.
- Verberk MM, Willems TE, Verplancke AJ, De Wolff FA. Environmental lead and renal effects in children. *Arch Environ Health* 1996 ; 51 : 83-7.
- 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 : 341-51.
- Virgolini MB, Rossi-George A, Won DD, Thiruchelvam M, Cory-Slechta DA. CNS effects of developmental Pb exposure are enhanced by combined maternal and offspring stress. *Neurotoxicol* 2008a ; 29 : 812-27.
- Virgolini MB, Rossi-George A, Weston D, Cory-Slechta DA. Influence of low level maternal Pb exposure and prenatal stress on offspring stress challenge responsivity. *Neurotoxicol* 2008b ; 29 : 928-39.
- Waalkes MP, Diwan BA, Ward JM, Devor DE, Goyer RA. Renal tubular tumors and atypical hyperplasias in B6C3F1 mice exposed to lead acetate during gestation and lactation occur with minimal chronic nephropathy. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 5265-71.
- Wang G, Fowler BA. Role of biomarkers in evaluating interactions among mixtures of lead, cadmium and arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008 ; 233 : 92-9.
- Wang W, Batterman S, Chernyak S, Nriagu J. concentrations and risks of organic and metal contaminants in eurasian caviar. *Ecotoxicol Environ Saf* 2008 ; 71 : 138-48.
- Weaver VM, Griswold M, Todd AC, Jaar BG, Ahn KD, Thompson CB, Lee BK. Longitudinal associations between lead dose and renal function in lead workers. *Environ Res* 2009 ; 109 : 101-7.
- Weber DN. Exposure to sublethal levels of waterborne lead alters reproductive behavior patterns in fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Neurotoxicology* 1993 ; 14 : 347-58.
- Wilhelm M, Schulz C, Schwenk M. Revised and new reference values for arsenic, cadmium, lead and mercury in blood or urine of children: Basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health* 2006 ; 209 : 301-5.
- Wright RD, Tsaih SW, Schwartz J, Spiro A, McDonald K, Weiss ST *et al.* Lead exposure biomarkers and mini-mental status exam scores in older men. *Epidemiology* 2003 ; 14 : 713-8.
- Wu TN, Shen CY, Ko KN, Guu CF, Gau HJ *et al.* Occupational lead exposure and blood pressure. *Int J Epidemiol* 1996 ; 25 : 791-6.
- Xu J, Lian LJ, Wu C, Wang XF, Fu WY, Xu LH. Lead induces oxidative stress, DNA damage and alteration of p53, Bax and Bcl-2 expressions in mice. *Food Chem Toxicol* 2008 ; 46 : 1488-94.
- Yost JL, Weidenhamer JD. Lead contamination of inexpensive jewelry. *Sci Total Environ* 2008 ; 393 : 348-50.
- Zhao SF, Zhang XC, Zhang LF, Zhou SS, Zhang F *et al.* The evaluation of developmental toxicity of chemicals exposed occupationally using whole embryo culture. *Int J Dev Biol* 1997 ; 41 : 275-82.
- Zheng L, Wu K, Li Y, Qi Z, Han D, Zhang B, Gu C, Chen G, Liu J, Chen S, Xu X, Huo X. Blood lead and cadmium levels and relevant factors among children from an e-waste recycling town in China. *Environ Res* 2008 ; 108 : 15-20.
- Ziegler EH, Edwards BB, Jensen RI *et al.* Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res* 1978 ; 12 : 29-34.