

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel

Le plomb et ses composés inorganiques

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2019 - Édition scientifique

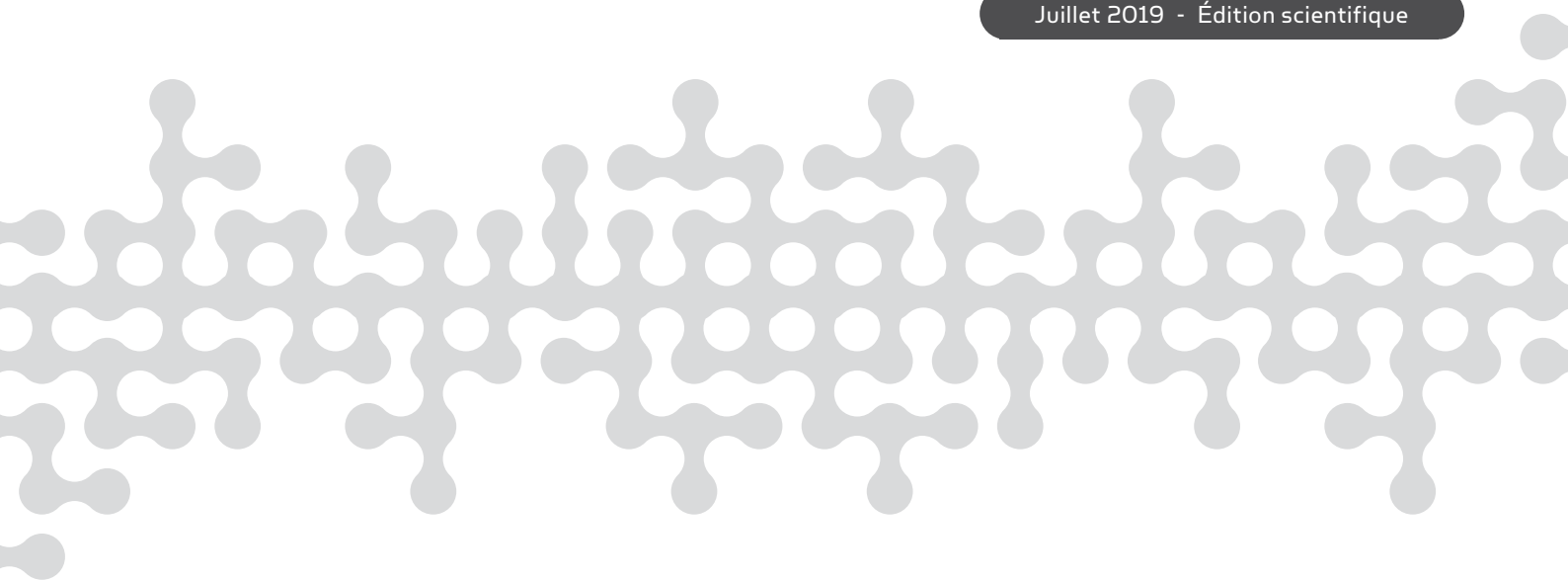


Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel

Le plomb et ses composés inorganiques

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2019 - Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 11 juillet 2019

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

Relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le plomb et ses composés inorganiques

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Anses a été saisie le 11 mars 2013 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la révision des valeurs limites d'exposition professionnelle réglementaires pour le plomb (valeur limite atmosphérique et valeurs limites biologiques).

La France dispose actuellement d'une VLEP-8h contraignante¹ pour le plomb de 0,10 mg.m⁻³ et de valeurs limites biologiques contraignantes² de 400 µg.L⁻¹ pour les hommes et de 300 µg.L⁻¹ pour les femmes.

La DGT a demandé à l'Agence de réviser prioritairement les valeurs pour le plomb et ses composés et de proposer, le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Il est à noter que suivant les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique, les autorités sanitaires françaises³ ont abaissé en juin 2015 de 100 à 50 µg.L⁻¹ le seuil de plombémie définissant le saturnisme infantile.

¹ Art. R4412-149 du code du travail

² Art. R4412-152 du code du travail

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisés « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) (mandats 2010-2013 et 2014-2017). L'Anses a également mandaté le groupe de travail « indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE) (mandats 2010-2013 et 2014-2017) pour la réalisation des travaux d'expertise.

Les travaux ont été présentés aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise collective en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel relatif à l'évaluation des indicateurs biologiques d'exposition et à la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le plomb et ses composés inorganiques » (mai 2017).

Le CES VLEP (mandat 2014-2017) a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 10 mai 2016. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 17/11/2016 au 15/01/2017. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 7 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VLEP (mandat 2014-2017) qui a adopté le rapport d'expertise collective ainsi que la note d'expertise collective le 15 mai 2017.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Choix des indicateurs biologiques d'exposition

Les indicateurs biologiques d'exposition au plomb regroupent les mesures de plomb dans les différents compartiments biologiques, en particulier le plomb sanguin (plombémie), le plomb urinaire (plomburie) et le plomb dans les os.

Le plomb dans le sang (plombémie) est le marqueur biologique le plus couramment utilisé en routine et constitue donc le marqueur pour lequel l'information relative à la relation dose-réponse est la plus complète. Sachant qu'il s'agit du seul marqueur biologique disposant actuellement d'une valeur limite biologique réglementaire contraignante, et pour lequel il existe le plus d'informations dans la littérature en lien avec des effets sanitaires, il a été décidé de focaliser le rapport d'expertise sur cet indicateur biologique d'exposition.

Compte tenu de la cinétique d'élimination multiphasique du plomb sanguin, une mesure de plombémie isolée (moment de prélèvement indifférent) peut représenter à la fois l'exposition court terme et l'exposition long terme, selon le profil et l'historique de l'exposition (US EPA, 2006).

³ Arrêté du 8 juin 2015 modifiant le modèle de la fiche de notification figurant à l'annexe 27 de l'arrêté du 22 août 2011 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses et autres maladies mentionnées à l'article D. 3113-7 du code de la santé publique

■ Construction de valeurs limites biologiques (VLB) et choix de valeurs biologiques de référence (VBR)

Concernant les sujets professionnellement exposés, l'analyse des effets sur la santé suite à une exposition au plomb en milieu professionnel a montré un effet neurologique mis en évidence par des tests neurocomportementaux. Les études de Schwartz *et al.* (2001 et 2005) retrouvent une baisse significative de la performance aux tests d'aptitude. L'étude de Schwartz *et al.* (2005) permet d'identifier la valeur de 210 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour la plombémie comme un LOAEL⁴. Dans l'étude de Schwartz *et al.* (2001), la valeur de plombémie de 180 $\mu\text{g.L}^{-1}$ peut être considérée comme un NOAEL⁵. La valeur ayant été établie à partir d'une étude épidémiologique basée sur des tests sensibles permettant d'identifier un effet précoce, le CES a considéré qu'aucun facteur d'ajustement n'était nécessaire.

Cette valeur de 180 $\mu\text{g.L}^{-1}$ est retenue pour la recommandation d'une VLB.

Bien qu'un NOEL⁶ de 150 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour le plomb sanguin ait été déterminé pour les effets sur le tubule rénal proximal à partir des données sur l' α 1-microglobuline urinaire, cet effet ne peut être considéré comme délétère (« adverse ») et n'a pas été retenu pour l'élaboration d'une VLB.

Concernant la femme enceinte, des études montrent qu'il existe un effet sur la variation de la tension artérielle pour des valeurs de plombémies inférieures à la VLB actuelle (de 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$) chez les femmes sans pour autant identifier un seuil pour élaborer une VLB.

Selon le rapport du NTP (NTP, 2012), des études ont montré qu'il existait une association entre les plombémies maternelles inférieures à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$, d'une part, et des effets reprotoxiques (taux de prématurité, de mortinatalité et petits poids à la naissance) d'autre part.

Il apparaît également une association entre le risque d'avortement spontané et le retard de développement post-natal pour des plombémies comprises entre 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

En conclusion à partir des études recensées, il semblerait que l'exposition au plomb ait un effet sur la reproduction et durant la grossesse pour des valeurs de plombémie inférieures à la VLB actuelle de 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

L'étude française ENNS, en population générale (18 – 74 ans), est retenue pour définir des VBR (distinction en fonction du sexe et de l'âge) (Fréry *et al.*, 2011). Les plombémies, correspondant au 95^{ème} percentile des distributions dans cette étude sont de :

- 44 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes de 18-39 ans,
- 58 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes de 40-59 ans,
- 58 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'ensemble des femmes (quel que soit l'âge).
- 85 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les hommes.

Les valeurs biologiques de référence (VBR) retenues pour la plombémie sont de :

- 45 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour les femmes susceptibles de procréer,
- 60 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour les femmes,
- 85 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour les hommes

Pour les femmes susceptibles de procréer, le CES recommande de ne pas dépasser la VBR de 45 $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans la mesure où il n'est pas possible d'identifier un seuil précis sans effet sur la reproduction.

Le CES considère que la VLB n'assure pas de protection contre les effets sur la reproduction. Il est à noter que suivant les recommandations du Haut Conseil de la santé publique, les autorités

⁴ Lowest observed adverse effect level (dose minimale entraînant un effet néfaste observé)

⁵ No observed adverse effect level (dose sans effet néfaste observé)

⁶ No observed effect level (dose sans effet observé)

sanitaires françaises ont décidé, par arrêté en date du 8 juin 2015, d'abaisser de 100 à 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$ le seuil de plombémie définissant le saturnisme infantile (maladie à déclaration obligatoire). À titre de point de référence pour la population française, le CES fournit ici une valeur biologique de référence de 45 $\mu\text{g.L}^{-1}$ correspondant au 95^{ème} percentile des valeurs de plombémie observées chez les femmes susceptibles de procréer.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel », l'Anses recommande, pour le plomb et ses composés inorganiques, les valeurs de plombémie suivantes :

- une valeur limite biologique basée sur les effets neurocomportementaux de 180 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- une valeur biologique de référence pour les hommes de 85 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- une valeur biologique de référence pour les femmes de 60 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- une valeur biologique de référence pour les femmes susceptibles de procréer de 45 $\mu\text{g.L}^{-1}$

L'Anses tient à souligner que dans la mesure où il n'est pas possible d'identifier un seuil sans effet sur la reproduction, la valeur limite biologique n'assure pas de protection contre les effets sur la reproduction et recommande, de ne pas dépasser pour les femmes susceptibles de procréer la valeur biologique de référence de 45 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Elle rappelle également que les valeurs biologiques de référence ici recommandées, élaborées à partir des niveaux d'imprégnation mesurés en population générale, n'ont pas pour objectif de pouvoir apporter un niveau de protection défini vis-à-vis d'effets sanitaires mais permettent de mettre à disposition une aide à l'interprétation des niveaux d'exposition des travailleurs (au regard du 95^{ème} percentile des valeurs observées dans une population générale d'adultes).

Par ailleurs l'Anses tient à souligner que :

- le plomb et ses composés inorganiques étant classés toxiques pour la reproduction de catégorie 1A, la substitution des substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour reproduction (CMR) par des procédés moins nocifs doit être une démarche prioritaire dans la prévention du risque chimique ;
- Il est interdit d'exposer des femmes enceintes ou allaitantes aux agents classés toxiques pour la reproduction de catégorie 1A ou 1B ;
- sur le site « substitution-CMR⁷ », une démarche de substitution⁸ est disponible pour plusieurs composés du plomb⁹ ;
- compte tenu de ce classement et de l'absence de seuil identifié à ce jour notamment pour les effets reprotoxiques, l'exposition, lorsqu'elle ne peut être évitée, doit être réduite au niveau le plus faible possible.

Dr Roger GENET

⁷ <http://www.substitution-cmr.fr/>

⁸ A noter que l'Anses ne réalise pas d'évaluation des risques des substituts. Ces exemples de substitution ne doivent pas être lus comme des modèles de substitution directs par les substances citées mais uniquement comme une incitation à engager une démarche de substitution.

⁹ l'acétate de plomb, le di(acétate) de plomb, le chromate de plomb, le pigment rouge 104 et le pigment jaune 34

MOTS-CLES

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, indicateurs biologiques d'effets, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, plomb.

Biological limit values, biological indicators of exposure, biomarkers of exposure, biomarkers of effect limit values, exposure levels, occupational, chemicals, lead.

ANNEXE

Eléments d'information complémentaires pouvant être utiles aux gestionnaires des risques

L'enquête relative à la surveillance médicale des expositions aux risques professionnels (Sumer) de 2010, rapporte 0,5% de salariés déclarant être exposés au plomb et à ses dérivés (hors fumées de soudage et ciment) soit environ 115300 de salariés parmi l'ensemble des salariés. Parmi ces 115 300 salariés, 14 700 seraient exposés plus de 20 heures par semaine¹⁰.

Entre 2003 et 2010, le nombre de salariés exposés a diminué. Cette exposition concerne surtout les ouvriers qualifiés (2 %), les salariés travaillant dans les domaines professionnels de la mécanique-travail des métaux (3 %) et de la maintenance (2 %)¹¹.

L'interrogation de la base de données du RNV3P entre le 1^{er} janvier 2001 et le 31 décembre 2016, recense 765 pathologies en relation avec le travail (PRT), associées au moins à une exposition au « plomb », « plomb et ses composés inorganiques », « sels de plomb », « oxyde de plomb » et « chromate de plomb ». Parmi ces 765 PRT, 529 cas sont des PRT sans autre co-exposition dont 465 cas avec une imputabilité jugée moyenne ou forte. La population concernée est majoritairement masculine (89,3%) avec un âge moyen de 45,4 ans (un âge médian de 47 ans), allant de 17 à 80 ans. Pour ces 465 cas, les pathologies ou anomalies diagnostiquées sont essentiellement liées à l'effet toxique des métaux (89,5%) suivie de loin par la présence de drogues et d'autres substances non trouvées normalement dans le sang (1,5%) ou d'autres polynévrites (1,1%). Les 2 principaux secteurs d'activités représentés sont les travaux de construction spécialisés (26,5%) et la métallurgie (20,4%).

Ces PRT concernent 90 postes différents, les plus fréquents sont : « Conducteurs d'installations de transformation et de traitement des métaux » (8,8%), « peintres en bâtiment et poseurs de papiers peints » (8,2%) et « vitriers » (7,1%).

¹⁰ DARES. (2015). *Les expositions aux risques professionnels – Les produits chimiques*. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Paris. 273 p. lien : https://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_stat_no_13_-_les_expositions_aux_produits_chimiques.pdf consulté le XXX

¹¹ <https://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/2015-074.pdf>

Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

**Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition et recommandation de valeurs limites
biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le plomb et ses composés
inorganiques**

Mission permanente VLEP

Saisine n°2013-SA-0042

RAPPORT d'expertise collective

**Comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à
des agents chimiques en milieu professionnel »**

Groupe de travail « Indicateurs Biologiques d'Exposition »

15 mai 2017

Mots clés

Valeurs limites biologiques, indicateurs biologiques d'exposition, valeurs limites, indicateurs biologiques d'effets, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, plomb.

Biological limit values, biological indicators of exposure, biomarkers of exposure, limit values, biomarkers of effect, exposure levels, occupational, chemicals, lead.

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2010 - 2013)

Président

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

Mme Michèle BERODE - Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants.

M. Dominique BICOUT - Chercheur (Université Joseph Fourier, Grenoble) - Compétences : modélisation PBPK, expositions polluants chimiques.

Mme Mireille CANAL-RAFFIN - Enseignant-chercheur, praticien attaché (Université Bordeaux 2) - Compétences : Praticien hospitalo-universitaire, toxicologie.

M. Christian LAURENT - Consultant indépendant (agences sanitaires publiques) – Compétences : Toxicologie génétique, biosurveillance.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Assistante hospitalo-universitaire (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

Mme Nolwenn NOISEL - Conseillère scientifique (Agence de santé et services sociaux, Canada) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

M Alain ROBERT - Chimiste analyste (INRS) - Compétences : Surveillance biologique des expositions aux substances organiques.

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

GROUPE DE TRAVAIL « INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION » (2014 - 2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

Mme Caroline DESVERGNE – Ingénieur chercheur (CEA Grenoble) – Compétences : Santé travail, surveillance biologique, IBE, biométrie, toxicocinétique.

Mme Nancy HOPF – Cheffe du Group Sciences d'Exposition, PhD en hygiène industrielle et environnementale (IST) – Compétences : Biométrie, hygiène du travail, toxicocinétique, IBE, biomarqueurs d'effets.

Mme Bénédicte LELIEVRE - Assistante hospitalo-universitaire (CHU d'Angers) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

Mme Nolwenn NOISEL - Associée de recherche (CHJU Ste-Justine, Projet CARTaGENE, Canada) - Compétences : toxicologie, surveillance biologique.

M. Jean-Paul PAYAN – Responsable du laboratoire de Toxicocinétique Expérimentale et d'Exposition Dermique (INRS) – Compétences : Toxicocinétique, toxicologie, modélisation.

M. Renaud PERSOONS – Praticien Hospitalier – (CHU Grenoble) – Compétences : Biométrie, IBE, santé publique, santé environnement, santé travail, toxicologie, évaluation des expositions

M Alain ROBERT - Chimiste analyste (INRS) - Compétences : Surveillance biologique des expositions aux substances organiques.

Mme Irène SARI-MINODIER - Médecin MCU-PH (CHU de Marseille, Aix-Marseille Université) - Compétences : Médecine du travail, toxicologie génétique, modélisation PBPK.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISES SPECIALISES «EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL» (2010 - 2013)

Président

M. François PAQUET - Expert senior en radioprotection chargé d'évaluations scientifiques (IRSN)
– Compétences : radiotoxicologie, dosimétrie interne, toxicocinétique, évaluation des risques

Membres

M. Billy AMZAL – Ingénieur de recherche (IRD) – Compétences : évaluation des risques sanitaires, modélisation

M. Marc BARIL – Conseiller scientifique (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail (IRSST)) – Compétences : Toxicologie, chimie

Mme Michèle Berode – Chimiste PhD (IST) – Compétences : IBE, métrologie des polluants

M. Stéphane BINET – Chef du laboratoire de cancérogenèse et toxicité du développement (INRS) -
Compétences : toxicologie

M. Patrick BRETON - Expert Adjoint au chef de la division "Risques" / Ingénieur de recherche
Ministère de la Défense – Compétence : Toxicologie

Mme Fatiha ELGHISSASI – Professionnelle scientifique (IARC) - compétences : biochimie,
évaluation de la cancérogenèse

M. Michel FALCY – Adjoint au chef de département (INRS) – Compétences : médecine du travail,
toxicologie

M. Luc FONTANA – médecin PU/PH (CHU Saint-Etienne) – Compétences : médecine et santé au
travail, toxicologie

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des
risques professionnels

M. Jean-Pierre LEPOITTEVIN - Directeur du Laboratoire de Dermatochimie (Université de
Strasbourg) – Compétences : dermatochimie, allergies, immunologie

M. Renaud PERSOONS – Assistant hospitalo-universitaire (CHU Grenoble) – Compétences :
toxicologie, IBE

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine
du travail, toxicologie, IBE

M. David VERNEZ – Chef de groupe (IST) – Compétences : Hygiène industrielle

M. Claude VIAU – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : Toxicologie, IBE, Hygiène
industrielle, métrologie des polluants

M. Raymond VINCENT – Chargé de mission - Direction Déléguée aux Applications (INRS).
Compétences : chimiste, métrologie des polluants

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur (Université de Montréal) – Compétences : toxicologie, IBE,
hygiène industrielle

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES «EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITEES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL» (2014 - 2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

M. Stéphane BINET – Expert toxicologue à la direction scientifique (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Epidémiologiste toxicologue (Institut universitaire romand de santé au travail – Compétences : Epidémiologie, toxicologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie ; a démissionné le 13/09/2016. Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels, médecine.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) - Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE.

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie.

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. David VERNEZ – Directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IST); Professeur associé à l'Université de Lausanne – Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Retraité - Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Fatoumata SISSOKO

Mme Farida LAMKARKACH

Mme Dominique BRUNET

Mme Marie-Laure COINTOT¹

Contribution scientifique

M Laurent BODIN

Mme Marie-Laure COINTOT

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

¹ Départ de l'Anses en Janvier 2015

SOMMAIRE

Présentation des intervenants.....	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	11
Sigles et abréviations	23
Préambule	25
1 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause.....	26
1.1 Absorption.....	26
1.1.1 Pulmonaire.....	26
1.1.2 Orale	26
1.1.3 Cutanée.....	26
1.2 Distribution.....	27
1.3 Métabolisation	28
1.4 Excrétion.....	28
2 Informations générales sur les indicateurs biologiques d'exposition au plomb et les indicateurs biologiques d'effet	29
3 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés	32
3.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les plombémies et les effets sur la santé.....	32
3.1.1 Effets neurologiques.....	32
3.1.1.1 Effets sur la stabilité posturale.....	32
3.1.1.2 Effet sur les fonctions cognitives.....	33
3.1.1.3 Effets sur la conduction nerveuse.....	37
3.1.1.4 Effets sur les potentiels évoqués	37
3.1.1.5 Synthèse et conclusions sur les effets neurologiques.....	38
3.1.2 Effets rénaux	41
3.1.2.1 Indicateurs de diagnostic clinique	42
3.1.2.2 Indicateurs d'atteinte glomérulaire précoce	44
3.1.2.3 Indicateurs d'atteinte tubulaire précoce	46
3.1.2.4 Autres indicateurs	52
3.1.2.5 Résumé global et conclusion générale sur les effets rénaux.....	53

3.1.3 Effets cardiovasculaires	55
3.1.4 Effet sur la reproduction.....	55
3.1.4.1 Effets sur la fertilité masculine.....	55
3.1.4.2 Effets sur la fertilité féminine.....	56
3.1.4.3 Effets sur le développement.....	56
3.1.4.4 Effets sur la tension artérielle chez la femme enceinte	61
3.1.4.5 Conclusion sur les effets sur la reproduction	66
3.1.5 Génotoxicité et cancérogénicité	66
3.1.6 Effets sur le système immunitaire	66
3.1.7 Effets sur le système hématopoïétique	67
3.1.8 Autres effets	68
3.2 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats	69
3.3 Modalités de prélèvement.....	69
3.3.1 Moment du prélèvement	69
3.3.2 Méthodes de prélèvement	70
3.3.3 Conservation, transport des prélèvements	70
4 Biométrie	71
5 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence	72
5.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues	72
6 Conclusions	73
7 Bibliographie.....	75
ANNEXES	82
Annexe 1 - Lettre de saisine.....	83
Annexe 2 – Synthèse des études menées en milieu professionnel sur les effets du plomb sur la stabilité posturale (US-EPA, 2006)	86
Annexe 3 – Synthèse des études menées en milieu professionnel sur les effets du plomb sur la fonction cognitive (US-EPA, 2006)	88
Annexe 4 – Synthèse des études menées en milieu professionnel sur les effets du plomb sur la conduction nerveuse (US-EPA, 2006).....	91
Annexe 5 – Synthèse des études menées en milieu professionnel sur les effets du plomb sur le potentiel évoqué (US-EPA, 2006)	93

Annexe 6 : Synthèse des études menées en milieu professionnel sur les effets du plomb sur la tension artérielle durant la grossesse	95
Annexe 7 — Consultation publique	103
Annexe 8 - Suivi des actualisations du rapport	104

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

Relatives à « l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel »

Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la construction de valeurs limites biologiques et la recommandation de valeurs biologiques de référence pour le plomb inorganique

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) et du groupe de travail « indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE).

Présentation de la question posée

L'Anses a été saisie le 11 Mars 2013 par la direction générale du travail afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle pour le plomb. La France dispose d'une VLEP-8h² pour le plomb de 0,10 mg.m⁻³. La direction générale du travail a demandé à l'Agence de réévaluer cette VLEP et les valeurs limites biologiques pour le plomb et ses composés à savoir de 400 µg.L⁻¹ pour les hommes et de 300 µg.L⁻¹ pour les femmes et de proposer le cas échéant, de nouvelles valeurs d'exposition en milieu professionnel basées sur des considérations sanitaires.

Contexte scientifique

Le suivi biologique des expositions en milieu professionnel s'est imposé comme une méthode complémentaire à la métrologie atmosphérique pour l'évaluation des expositions à des agents chimiques. La surveillance biologique permet d'évaluer l'exposition d'un travailleur en intégrant toutes les voies de pénétration de l'agent chimique dans l'organisme (poumon, peau, tube digestif). Elle est plus particulièrement pertinente lorsque les substances ont un effet systémique et :

- lorsque d'autres voies que l'inhalation contribuent largement à l'absorption ;
- et/ou lorsque le polluant est cumulatif ;
- et/ou lorsque les conditions de travail (équipements de protection individuelle, différences interindividuelles de la ventilation respiratoire...) déterminent d'importantes différences de dose interne que la métrologie atmosphérique ne prend pas en compte.

En France, le code du travail, dans le cadre de la prévention du risque chimique en milieu professionnel prévoit le recours à la surveillance biologique des expositions et aux valeurs limites biologiques.

² Art. R4412-149 du code du travail

Définitions du CES VLEP

Indicateur biologique d'exposition (IBE) : c'est la substance mère, ou un de ses métabolites, dosé(e) dans un milieu biologique, dont la variation est associée à une exposition à l'agent visé par l'IBE. Des indicateurs biologiques d'effets précoces et réversibles s'ajoutent à cette définition dans la mesure où ils peuvent être spécifiquement corrélés à l'exposition professionnelle.

Valeur limite biologique (VLB) : c'est la valeur limite des indicateurs biologiques d'exposition pertinents

En fonction des données disponibles, les valeurs limites biologiques recommandées n'ont pas la même signification :

- si le corpus de données scientifiques est suffisant pour quantifier avec certitude une relation dose/réponse, les valeurs limites biologiques (VLB) seront construites sur la base de données sanitaires (absence d'effet pour les substances à seuil ou niveaux de risque pour les substances cancérogènes sans seuil) ;
- en l'absence de telles données, pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera calculée sur la base de la concentration attendue de l'IBE lorsque le travailleur est exposé à la VLEP-8h. Pour les substances cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Ces dernières valeurs ne garantissent pas de l'absence d'effets sanitaires, mais visent à limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Le CES VLEP recommande également, lorsque cela est possible, des valeurs biologiques de référence (VBR). Elles correspondent à des concentrations retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'exposition) ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée (préférentiellement pour les indicateurs biologiques d'effets).

Ces VBR ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent cependant une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition mesurées chez des professionnels exposés. Ces valeurs sont particulièrement intéressantes dans les cas où il n'est pas possible d'élaborer une VLB.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP) l'instruction de cette saisine. L'agence a également mandaté le groupe de travail « indicateurs biologiques d'exposition » (GT IBE) pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques via le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Description de la méthode

Des rapporteurs au sein du GT IBE et du CES ont été mandatés par l'Agence pour la réalisation d'un rapport de synthèse sur les indicateurs biologiques d'exposition et la recommandation de

valeurs limites biologiques (VLB) et de valeurs biologiques de référence pour le ou les IBE retenus comme pertinents. Des agents de l'Anses ont également contribué à ce rapport.

Le rapport de synthèse relatif aux indicateurs biologiques d'exposition au plomb est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance. Les rapporteurs ont réévalué les articles source ou les rapports cités en référence à chaque fois qu'ils l'ont estimé nécessaire ou que le CES leur en a fait la demande.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (mandat 2014 - 2016) le 10 Mai 2016.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 17/11/2016 au 15/01/2017. La liste des personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés par le CES VLEP qui a adopté cette version le 15 mai 2017.

Résultat de l'expertise collective

En vue de la révision de la valeur limite biologique pour la surveillance biologique des professionnels exposés, une analyse de la littérature a été réalisée. Cette revue de la littérature s'est appuyée sur les rapports d'expertise antérieurs (Anses 2013, US-EPA 2006, NTP 2012...) et des études épidémiologiques plus récentes (en utilisant les mots clés suivant : « lead », « biomarker », « biomonitoring », « biological monitoring » « urine », « blood » et « occupational »). Ce rapport est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2016.

Données de toxicocinétique

Absorption

La quantité de plomb absorbée par voie orale est influencée par les caractéristiques physico-chimiques de la substance (taille des particules, solubilité, nature du dérivé de plomb, ...), mais également par les caractéristiques physiologiques de l'Homme (âge, statut nutritionnel en fer, calcium ...). Par inhalation, selon la taille des particules respirées, 30 à 50 % du plomb inhalé est absorbé (ATSDR 2007).

Distribution

Le plomb absorbé par voie digestive passe dans la circulation sanguine (ATSDR 2007). Dans le sang, 98 % du plomb se retrouve dans le compartiment intra-érythrocytaire, le reste du plomb est lié à l'albumine. Le plomb sanguin est ensuite distribué dans le tissu osseux et les tissus mous tels que le cerveau, les reins et le foie. On le retrouve aussi dans l'appareil reproducteur mâle (épididyme, vésicules séminales, testicules et prostate) ainsi que dans le liquide séminal. Le plomb passe également dans le lait maternel. Les concentrations retrouvées dans le lait maternel sont proportionnelles aux concentrations sanguines maternelles (le ratio entre lait maternel et sang se situe entre 0,01 et 0,48). Le plomb passe également la barrière placentaire (Inserm, 1999).

Chez un adulte, la demi-vie du plomb dans le sang et les tissus mous est d'environ 30 jours (ATSDR 2007) alors que dans le tissu osseux la demi-vie est comprise entre 10 et 30 ans. Environ 94 % de la charge corporelle en plomb chez un adulte se situe dans les os. Le tissu osseux constitue un réservoir endogène d'exposition au plomb, même lorsque cesse l'exposition. Une portion du plomb osseux est ainsi mobilisable vers le plasma dans certaines conditions physiopathologiques. Au cours de stress physiologiques comme la grossesse, lors d'une maladie

ou au fur et à mesure de la réduction de la masse osseuse associée au vieillissement, et dans les cas d'ostéoporose, le plomb stocké dans les os est remis en circulation dans le sang. Le plomb accumulé peut donc être libéré dans le sang pendant toute la vie d'une personne (Inserm, 1999). Les quantités relatives de plomb dans les autres tissus telles que rapportées par Schroeder et Tipton (1968 cité par ATSDR, 2007), étaient réparties de façon suivante : foie (33%), muscles squelettiques (18%), peau (16%), tissu conjonctif (11%), tissus graisseux (6,4%), reins (4%), poumons (4%) et cerveau (2%).

Elimination

Le plomb est éliminé dans les fèces (25%) et l'urine (75%). L'excrétion urinaire se produit par filtration glomérulaire avec une faible réabsorption tubulaire. Il existe également une faible excrétion via les tissus riches en protéines soufrées, ongles, cheveux qui, comme l'urine et l'os peuvent être utilisés comme médias de recherche de biomarqueurs.

Choix des indicateurs biologiques d'exposition

Les indicateurs biologiques d'exposition au plomb regroupent les mesures de plomb dans les différents compartiments biologiques, en particulier le plomb sanguin (plombémie), le plomb urinaire (plomburie) et le plomb dans les os.

Le plomb dans le sang (plombémie) est le marqueur biologique le plus couramment utilisé en routine et constitue donc le marqueur pour lequel l'information relative à la relation dose-réponse est la plus complète. Sachant qu'il s'agit du seul marqueur biologique disposant actuellement d'une valeur limite biologique réglementaire contraignante, et pour lequel il existe le plus d'informations dans la littérature en lien avec des effets sanitaires, il a été décidé de focaliser le rapport d'expertise sur cet indicateur biologique d'exposition.

Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

Nom	PLOMB SANGUIN
Autres substances produisant cet IBE	Aucune
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	- <u>Etudes de terrain</u> : Cf. chapitre sur les données bibliographiques sur la corrélation entre les plombémies et les effets sur la santé - <u>Etudes sur volontaires</u> : Non renseigné (NR)
Concentrations dans la population générale ³	USA-NHANES (5 765 personnes en population générale) - 95^{ème} percentile : 35,7 µg.L⁻¹ (20 ans et plus) (NCEH, 2012) France-ENNS (2 029 personnes en population générale, 18 - 74 ans) - 95^{ème} percentile : 75 µg.L⁻¹ (fumeurs) ; 62 µg.L⁻¹ (non-fumeurs) (Fréry, 2011) - 95^{ème} percentile : 58 µg.L⁻¹ (femmes) ; 85 µg.L⁻¹ (hommes) (Fréry, 2011)

³ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

	Allemagne-GerES (4 648 personnes en population générale, 18 - 69 ans) - 95^{ème} percentile : 76 µg.L⁻¹ (fumeurs) ; 64 µg.L⁻¹ (non-fumeurs) (UBA, 1998) - Pour une exposition au plomb et ses composés (sauf arséniate de plomb, chromate de plomb et composés alkylés) : Plomb sanguin = 70 µg.L⁻¹ (femmes) (Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR 2012). Finlande : 95^{ème} percentile chez les non-exposés : 0,09 µmol.L⁻¹ (soit 19 µg.L⁻¹) (FIOH, 2015)	
Valeurs limites pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	Plomb élémentaire et composés inorganiques 200 µg.L ⁻¹ (ACGIH, 2016)
	Allemagne – MAK (BAT)	Plomb et ses composés (excepté l'arséniate de plomb, le chromate et les dérivés alkyles) 300 µg.L ⁻¹ pour les hommes et les femmes (âgées de plus de 45 ans) 70 µg.L ⁻¹ pour les femmes âgées de moins de 45 ans (DFG, 2014)
	France – ministère du travail (INRS, 2015)	400 µg.L⁻¹ (hommes) 300 µg.L⁻¹ (femmes) Article R4412-152 du code du travail : La valeur limite biologique à ne pas dépasser est fixée à 400 µg de plomb par litre de sang pour les hommes et à 300 µg.L⁻¹ pour les femmes Articles R4412-160 du code du travail : Une surveillance médicale renforcée des travailleurs est assurée : 1°) Soit si l'exposition à une concentration de plomb dans l'air est supérieure à 0,05 mg/m³, calculée comme une moyenne pondérée en fonction du temps sur une base de huit heures ; 2°) Soit si une plombémie supérieure à 200 µg.L⁻¹ de sang pour les hommes ou 100 µg.L⁻¹ de sang pour les femmes est mesurée chez un travailleur
	Québec - IRSST (IBE)	1,45 µmol.L ⁻¹ (IRSST, 2012) (soit 300 µg.L ⁻¹)
	Finlande - FIOH (BAL)	1,4 µmol.L ⁻¹ (FIOH, 2015) (soit 290 µg.L ⁻¹)
Facteur de conversion	Poids moléculaire : 207,2 1 µg.L⁻¹ = 0,005 µmol.L⁻¹ 1 µmol.L⁻¹ = 207 µg.L⁻¹	

Etude de la relation entre les concentrations d'IBE et les effets sanitaires

Plusieurs effets sont observés suite à une exposition au plomb en milieu professionnel. Les effets critiques suivants ont été analysés et discutés :

Effets neurologiques

Les effets neurologiques du plomb ont été largement documentés lors d'expositions supérieures à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Cependant, à des plombémies inférieures, des effets subtils dont l'interprétation est délicate ont fait l'objet de plusieurs études dont certaines sont décrites dans cette section. Les effets neurologiques rapportés consistent principalement en la diminution de la vitesse de conduction des nerfs sensoriels et moteurs périphériques. L'analyse des effets neurologiques du plomb a été réalisée à partir des différents tableaux présentés dans l'annexe VI du rapport de l'US EPA (2006) classant ces effets selon 4 catégories : posture et stabilité, fonctions cognitives, conduction nerveuse et potentiels évoqués.

Alors que les études analysées dans le rapport d'expertise collective rapportent des résultats hétérogènes, certaines d'entre elles se démarquent et permettent de constituer un faisceau de preuves pour la détermination d'une valeur limite biologique (VLB), notamment les études de Schwartz *et al.*, 2001, 2005, portant sur l'exploration de différentes fonctions neurocomportementales.

Ces études menées dans une population sud-Coréenne suivie sur environ 2 ans ont montré une diminution des performances neurocomportementales mesurées à travers une batterie de tests standardisés adaptée à partir de la WHO⁴ Neurobehavioral Core test Battery et explorant différents grands registres neurocomportementaux comme les habilités motrices, les fonctions exécutives, la cognition et les émotions. Les résultats des 8 tests positifs dans ces études sont suffisants pour identifier un effet sanitaire permettant d'élaborer une VLB à savoir une baisse significative de la performance.

L'étude de Schwartz *et al.*, (2005) montre des effets (baisse de la performance) statistiquement significatifs avec 9 tests positifs parmi les 11 réalisés correspondant au passage du 25^{ème} au 75^{ème} percentile. La valeur de 210 $\mu\text{g.L}^{-1}$ correspond au 25^{ème} percentile. De ce fait, il n'est pas démontré l'absence d'effet pour une plombémie de 210 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (25^{ème} percentile) ce qui amène à considérer cette valeur comme un LOAEL. Dans leur publication précédente (Schwartz *et al.* 2001), les auteurs mentionnent la possibilité d'un seuil de l'ordre de 180 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour la plombémie, déterminée graphiquement par les auteurs, valeur en deçà de laquelle les effets du plomb sur certains tests ne semblent pas être observés et correspondant à un NOAEL.

Effets rénaux

En population générale, c'est l'insuffisance rénale chronique qui est l'effet critique retenu dans l'avis de l'Anses (Anses 2012) (plombémie en deçà de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$). En populations professionnelles, de nombreuses études ont examiné les effets rénaux potentiels du plomb. Pour les fins du présent rapport, les paramètres étudiés ont été divisés en trois catégories : les indicateurs de diagnostic clinique, les indicateurs d'atteinte glomérulaire précoce et les indicateurs d'atteinte tubulaire précoce (proximale et distale). Bien que leur usage à des fins diagnostiques tend à croître, notamment aux fins de dépistage de néphrotoxicité potentiellement induite par de nouveaux médicaments, la signification clinique des indicateurs précoces reste à établir clairement (Xie *et al.*, 2013).

En conclusion à partir des études recensées, il semblerait que l'exposition au plomb chez des travailleurs n'ait pas d'effet mesurable sur la fonction rénale ni sur les indicateurs précoces d'effets glomérulaires. Les effets sur le tubule rénal proximal ne sont pas cohérents dans leur ensemble. Bien qu'un NOAEL de 150 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ait été déterminé pour ces effets à partir des données sur l' α_1 -microglobuline urinaire, cet effet ne peut être considéré comme délétère (« adverse »). La

⁴ World Health Organization (organisation Mondiale de la santé – OMS)

totalité des études reprises dans cette section conformément à la méthodologie du CES VLEP concerne celles qui ont été réalisées en milieu professionnel. Comme elles s'étalent dans le temps, les groupes « non exposés » de ces études présentent des plombémies supérieures au seuil de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ auquel il est fait référence au début de la présente section et qui vise à protéger la population générale de la maladie rénale chronique. Il est donc impossible de vérifier l'impact d'expositions professionnelles survenant éventuellement autour de cette faible valeur à partir des données de cette littérature. Toutefois, s'il existe une relation causale entre l'exposition professionnelle au plomb mesurée par la plombémie et la maladie rénale chronique, on s'attendrait à trouver une relation dose-effet et dose-réponse entre la plombémie et les divers indicateurs d'atteinte rénale décrits ici. Or, ni les indicateurs de diagnostic clinique, ni les indicateurs précoces d'effets glomérulaires ne montrent clairement un tel effet, même à des plombémies plusieurs dizaines de fois supérieures au seuil de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$. Seul un indicateur d'effet tubulaire précoce, l' $\alpha 1$ -microglobuline urinaire, suggère un léger effet sur le tubule rénal à 10 fois le seuil de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ alors que les autres indicateurs d'effets tubulaires précoces reconnus ne montrent pas de signes clairs d'atteinte tubulaire.

Effets sur la fertilité masculine

Sur les 20 dernières années, de nombreuses études transversales ont mis en évidence des associations entre l'exposition professionnelle au plomb et des anomalies spermatiques (baisse de la numération des spermatozoïdes notamment). Ces observations sont en accord avec les données animales. Cependant les résultats sont parfois discordants et ces études peuvent présenter des limites méthodologiques (notamment les biais de sélection, la variabilité du spermogramme et la pluralité des facteurs à prendre en compte). L'étude européenne de Bonde *et al.* (2002) a permis d'identifier une limite de plombémie en dessous de laquelle la baisse du nombre de spermatozoïdes est peu probable, il s'agit d'environ $450 \mu\text{g.L}^{-1}$. Cette concentration peut être considérée comme un NOAEL.

Effets sur la fertilité féminine

Les études ayant été menées dans des milieux de travail essentiellement masculins, il n'y a pas de données suffisantes pour évaluer les associations entre l'exposition au plomb et la fertilité féminine. Les études les plus récentes (pour des expositions moins importantes) ne montrent pas de résultats significatifs.

Snijder *et al.* (2012), dans une revue de la littérature sur l'impact des expositions professionnelles sur le délai nécessaire à concevoir dont 2 réalisées chez des femmes n'ont pas mis en évidence d'effets statistiquement significatifs en dessous de la VLB actuelle de $300 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Effets sur le développement

Certaines études analysées dans ce rapport d'expertise collective ont quantifié la relation entre le taux de plomb (sang maternel ou dans le cordon) et des paramètres de croissance fœtale dans des populations de mères faiblement exposées au plomb. Des relations significatives ont été observées en particulier avec le poids de naissance.

En conclusion, l'analyse de ces études semble suggérer que le plomb induit des effets reprotoxiques (retard de croissance intra-utérin, petits poids à la naissance, risque d'avortement spontané et de retard de développement post-natal) à des plombémies inférieures à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Effets cardiovasculaires et sur la tension artérielle chez la femme enceinte

Le rapport de l'US EPA (2006) a recensé un certain nombre d'études réalisées sur des populations professionnelles, parmi lesquelles Glenn *et al.* (2003), Schwartz *et al.* (2000), Sokas *et al.* (1997) Tepper *et al.* (2001), Maheswaran *et al.* (1993), Telišman *et al.* (2004), Lee *et al.* (2001), Lustberg *et al.* (2004), Nomiya *et al.* (2002), Wu *et al.* (1996) et une méta-analyse (Nawrot *et al.* (2002)). Selon le rapport de l'US EPA (2006), en milieu professionnel, il existe un effet sur la variation de la tension artérielle chez les travailleurs exposés au plomb, et ceci pour des valeurs de plombémies inférieures à $400 \mu\text{g.L}^{-1}$. Cependant l'augmentation du risque d'hypertension artérielle (HTA), n'est pas observée à des niveaux de plombémie inférieure à la VLB actuelle de $400 \mu\text{g.L}^{-1}$ et de $300 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez la femme.

Concernant les femmes enceintes, 8 études (4 transversales, 3 prospectives et 1 cas-témoins) ont porté sur des niveaux de plombémies moyennes maternelles (ou de sang du cordon pour 2 études) nettement inférieurs à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$. Toutes montrent une relation entre élévation de plombémie et augmentation de la tension artérielle durant la grossesse, voire risque d'hypertension artérielle, à l'exception d'une mettant en évidence une association positive avec le plomb osseux (et non sanguin). En conclusion, ces études montrent qu'il existe un effet sur la variation de la tension artérielle chez la femme enceinte pour des valeurs de plombémies inférieures à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$. Toutefois, il n'est pas possible d'identifier un seuil sans effet.

Génotoxicité et cancérogénicité

Les études de génotoxicité montrent que le plomb peut être responsable de lésions de l'ADN et de l'augmentation des niveaux de micronoyaux. Toutefois, il ne semble pas qu'il y ait d'augmentation des niveaux d'aberrations chromosomiques lors d'exposition au plomb. Les études épidémiologiques menées en milieu professionnel suggèrent une relation entre le plomb et le cancer du poumon ou de l'estomac mais les preuves sont limitées par la présence de divers facteurs de confusion potentiels (la co-exposition à l'arsenic ou au cadmium, le tabagisme et les habitudes alimentaires). Le National Toxicology Program (NTP, 2003 et 2004) et le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, 2006) ont conclu que les composés du plomb étaient probablement cancérogènes (preuves limitées chez l'Homme et indications suffisantes chez les animaux).

Effets sur le système immunitaire

Les études épidémiologiques suggèrent une association entre l'exposition au plomb et un effet sur le système immunitaire chez les travailleurs qui apparaît pour des plombémies supérieures à la VLB actuelle de $400 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Effets sur le système hématopoïétique

Les études épidémiologiques rapportées ici sur les associations possibles entre l'exposition au plomb et un effet sur le système hématopoïétique ne rapportent pas d'effets significatifs chez les travailleurs des plombémies inférieures à la VLB actuelle $400 \mu\text{g.L}^{-1}$. Il y a des effets sur l'acide delta-aminolévulinique déshydratase (ALAD) et la protoporphyrine zinc (PPZ) mais non significatifs sur le plan sanitaire.

Construction des Valeurs limites biologiques et choix des valeurs biologiques de référence

Concernant les sujets professionnellement exposés, l'analyse des effets sur la santé suite à une exposition au plomb en milieu professionnel a montré un effet neurologique mis en évidence par les tests neurocomportementaux. Les études de Schwartz *et al.* (2001 et 2005) retrouvent une baisse significative de la performance aux tests d'aptitude. L'étude de Schwartz *et al.* (2005) permet d'identifier la valeur de $210 \mu\text{g.L}^{-1}$ comme un LOAEL. Dans l'étude de Schwartz *et al.* (2001), la valeur de plombémie de $180 \mu\text{g.L}^{-1}$ peut être considérée comme un NOAEL. La VLB ayant été établie à partir d'une étude épidémiologique basée sur des tests sensibles permettant d'identifier un effet précoce, le CES a considéré qu'aucun facteur d'ajustement n'était nécessaire. Cette valeur de $180 \mu\text{g.L}^{-1}$ est retenue pour la recommandation d'une VLB.

Bien qu'un NOEL de $150 \mu\text{g.L}^{-1}$ ait été déterminé pour les effets sur le tubule rénal proximal à partir des données sur l' α_1 -microglobuline urinaire, cet effet ne peut être considéré comme délétère (« adverse ») et n'est pas retenu pour l'élaboration d'une VLB.

Concernant la femme enceinte, des études montrent qu'il existe un effet sur la variation de la tension artérielle pour des valeurs de plombémies inférieures à la VLB actuelle (de 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$) chez les femmes sans pour autant identifier un seuil pour élaborer une VLB.

Selon le rapport du NTP (NTP, 2012), des études ont montré qu'il existait une association entre les plombémies maternelles inférieures à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$, d'une part, et des effets reprotoxiques (taux de prématurité, de mortalité et petits poids à la naissance) d'autre part.

Il apparaît également une association entre le risque d'avortement spontané et le retard de développement post-natal pour des plombémies comprises entre 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

En conclusion à partir des études recensées, il semblerait que l'exposition au plomb ait un effet sur la reproduction et durant la grossesse pour des valeurs de plombémie inférieures à la VLB actuelle de 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

L'étude française ENNS, en population générale 18 – 74 ans, est retenue pour définir les valeurs biologiques de référence (VBR) (distinction en fonction du sexe et de l'âge) (Fréry et al, 2011). Les plombémies, correspondant au 95^{ème} percentile des distributions dans cette étude sont de :

- 44 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes de 18-39 ans,
- 58 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes de 40-59 ans,
- 58 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'ensemble des femmes (quel que soit l'âge).
- 85 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les hommes.

Les VBR retenues pour la plombémie sont :

- 45 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour les femmes susceptibles de procréer,
- 60 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour les femmes,
- 85 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour les hommes

Pour les femmes susceptibles de procréer, le CES recommande de ne pas dépasser la VBR de 45 $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans la mesure où il n'est pas possible d'identifier un seuil précis sans effet sur la reproduction.

Conclusions de l'expertise collective

Les valeurs limites biologiques (VLB) et valeurs biologiques de références (VBR) proposées pour le suivi de l'exposition au plomb inorganique sont :

Valeur limite biologique -plomb sanguin	
Basée sur les effets neurocomportementaux (moment de prélèvement indifférent)	180 $\mu\text{g.L}^{-1}$
Valeurs biologiques de références -plomb sanguin	
Homme	85 $\mu\text{g.L}^{-1}$
Femme	60 $\mu\text{g.L}^{-1}$
Femme susceptible de procréer	45 $\mu\text{g.L}^{-1}$

Le CES considère que la VLB n'assure pas de protection contre les effets sur la reproduction. Il est à noter que suivant les recommandations du Haut Conseil de la santé publique, les autorités

sanitaires françaises ont décidé, par arrêté en date du 8 juin 2015, d'abaisser de 100 à 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$ le seuil de plombémie définissant le saturnisme infantile (maladie à déclaration obligatoire). À titre de point de référence pour la population française, le CES fournit ici une valeur biologique de référence de 45 $\mu\text{g.L}^{-1}$ correspondant au 95^{ème} percentile des valeurs de plombémie observées chez les femmes susceptibles de procréer.

Modalité de prélèvement et facteurs pouvant affecter l'interprétation des résultats

Le plomb sanguin présente une cinétique d'élimination multiphasique en raison des échanges sanguins avec les différents compartiments mais aussi en fonction de la nature de l'exposition (exposition chronique ancienne, exposition récente, exposition unique...)

Compte tenu de la cinétique multiphasique, une mesure isolée de plomb sanguin peut représenter à la fois l'exposition court terme et l'exposition long terme, selon le profil et l'historique de l'exposition (US EPA, 2006). La demi-vie du plomb dans le sang chez l'Homme est d'environ 30 jours avec de grandes variations interindividuelles et s'allonge avec la durée de l'exposition (INRS fiche BIOTOX 2015).

Moment du prélèvement : indifférent

Le dosage de la plombémie nécessite une parfaite technique de prélèvement étant donné le risque de contamination de l'échantillon : les prélèvements doivent être faits en dehors des locaux de travail, chez des sujets douchés ne portant pas leurs vêtements de travail.

La peau doit être parfaitement lavée avant le prélèvement (sang total non coagulé, non décanté) qui sera fait avec un dispositif d'aspiration sous vide dans un tube garanti sans plomb (bouchon compris) sur anticoagulant (EDTA ou héparine).

Le tube doit être retourné lentement 7 à 8 fois après le prélèvement afin de s'assurer d'une homogénéisation correcte et du contact avec l'anticoagulant

Les prélèvements peuvent être conservés 5 jours entre +2 et +8°C avant transport, et être acheminés rapidement vers le laboratoire de Biologie Médicale (UCL, 2010).

Le transport des échantillons devra préférentiellement être réalisé entre +2 et +8°C, mais un transport à température ambiante est néanmoins accepté par plusieurs laboratoires français réalisant cette analyse (INRS, 2012).

Biométrie

PLOMB SANGUIN					
Contrôle qualité interlaboratoire		Institute and out-patient clinic for occupational, social and environmental medicine of the University Erlangen-Nuremberg (Allemagne) : G-EQUAS Institut national de santé publique du Québec, Centre de toxicologie : PCI			
Technique d'analyse	Limite de détection (LD) Limite de quantification	Fidélité	Justesse	Etalon de référence	Référence bibliographique
Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique	LD : 0,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (tubes standards) LD : 0,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Ecart-type = 0,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (entre 5,9 et 50,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$)	NR		Fleischer (2012)

(SAA-Four)	(tubes de graphite)				
Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS)	LD : 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (5 nmol.L ⁻¹)	Intra-journalière < 3% SD Inter-journalière < 7% SD à 380 nmol.L ⁻¹	NR	NR	HSL (2013)

Rapport d'expertise collective

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ALA : acide delta-aminolévulinique

ALAD : acide delta-aminolévulinique- déshydratase

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

AGS : Ausschuss für Gefahrstoffe (comité pour les substances dangereuses)

BEI : Biological Exposure Index

BAT : Biologische Arbeitsstoff Toleranzwerte

CAS : Chemical Abstract Service

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CMR : Cancérogène, Mutagène, Réprotoxique

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer ou IARC en anglais

CV : coefficient de variation

DFG : Deutsche Forschung Gemeinschaft (Allemagne)

DP : début de poste

DS : début de semaine

ECB : European Chemical Bureau

FIOH : Finnish Institute of Occupational Health

FP : fin de poste

FS : fin de semaine

HPLC : chromatographie liquide haute performance

HSE : Health and Safety Executive
GESTIS : Gefahrstoffinformationssystem (système d'information sur les substances dangereuses)

IBE : Indicateur Biologique d'Exposition

IC : intervalle de confiance

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité (France)

kPa : kilopascal

MAK : Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (concentration maximale des lieux de travail)

MS : milieu de semaine

NCEH : National Center for Environmental Health

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

NIOSH : National institute for Occupational Safety and Health (USA)

NOAEL : no observed adverse effect level

NR : non renseigné

OSHA : Occupational Safety and Health Administration (USA)

PBPK : Physiologically Based Pharmacokinetic

PEL : Permissible Exposure Limits (valeurs définies par l'OSHA : limites d'exposition acceptables)

PM : poids moléculaire

PPE : protoporphyrine érythrocytaire

ppm : parties par millions

PPZ : protoporphyrine liée au zinc

REL : Recommended Exposure Limits (valeurs définies par le NIOSH)

SM : spectrométrie de masse (MS en anglais)

TWA : time weighted average (moyenne pondérée dans le temps)

UBA : Umweltbundesamt (Agence allemande de l'environnement)

VBR : Valeur Biologique de Référence

VLB : Valeur Limite Biologique

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

WHO : World Health Organization (Organisation Mondiale de la Santé – OMS)

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

La recommandation d'un suivi biologique de certaines substances en milieu professionnel et des valeurs biologiques associées à des indicateurs biologiques d'exposition (IBE) fait partie de cette mission. En fonction de l'agent chimique considéré et des données scientifiques disponibles les valeurs biologiques recommandées n'ont pas la même portée.

Une **valeur limite biologique** (VLB) correspond à la valeur limite pour les indicateurs biologiques jugés pertinents. Tout comme la VLEP-8h, elle vise à protéger des effets néfastes liés à l'exposition à moyen et long termes, les travailleurs exposés à l'agent chimique considéré, régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail.

Pour les substances à seuil d'effet, la VLB sera déterminée au mieux à partir d'une relation avec un effet jugé critique (VLB basée sur un effet sanitaire). L'effet sanitaire sera le plus souvent celui à partir duquel la VLEP-8h a été établie. A défaut, la valeur sera donnée par la concentration moyenne correspondant à une exposition à la VLEP-8h dans l'examen de la corrélation directe entre la concentration de l'IBE et la concentration atmosphérique de la substance étudiée (VLB basée sur une exposition à la VLEP-8h).

Dans le cas des substances considérées comme cancérogènes sans seuil d'effet, lorsque l'information scientifique disponible permet de faire une évaluation quantitative de risque, les VLB seront exprimées sous forme d'une échelle de 3 concentrations correspondant aux excès de risque individuel (ERI) 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} (VLB basées sur des niveaux de risque). Pour les substances cancérogènes, en l'absence de données quantitatives suffisantes, c'est sur la base d'un autre effet qu'une valeur limite biologique sera calculée (VLB pragmatique). Elles n'auront pas pour objectif de fixer une valeur en dessous de laquelle il n'y a pas de risque sanitaire, mais permettront aux préventeurs de disposer d'outils afin de limiter les expositions à ces substances sur les lieux de travail.

Les **valeurs biologiques de référence** (VBR) peuvent être définies sur la base de valeurs retrouvées dans une population générale dont les caractéristiques sont proches de celles de la population française ou dans une population de témoins non professionnellement exposés à la substance étudiée. Ces valeurs ne peuvent être considérées comme protectrices de l'apparition d'effets sanitaires ; elles permettent une comparaison avec les concentrations d'indicateurs biologiques d'exposition et/ou d'effet mesurés chez des professionnels exposés. Les VBR, pour les indicateurs biologiques d'exposition sont construites préférentiellement à partir de données de population générale (imprégnation hors de toute exposition professionnelle à l'agent chimique considéré). D'autre part, les VBR, pour les indicateurs biologiques d'effet sont construites préférentiellement à partir de données de professionnels non exposés au polluant considéré (caractéristiques physiologiques similaires à la population cible).

Les méthodes analytiques décrites dans la littérature pour le dosage des IBE retenus sont également renseignées. L'objectif n'est pas de recommander une méthode pour le dosage mais de renseigner succinctement certains paramètres métrologiques spécifiques aux méthodes analytiques (limite de détection, limite de quantification et coefficient de variation sur les résultats...).

1 Données de cinétique et de toxicodynamie relatives à la substance chimique en cause

Les données présentées (ou rapportées) sont essentiellement des données humaines ; lorsqu'elles ne le sont pas, ceci est précisé dans le texte. De nombreux éléments de toxicocinétique sont issus du rapport de l'ATSDR (2007).

1.1 Absorption

1.1.1 Pulmonaire

Le dépôt des particules dans les voies respiratoires est influencé par la taille des particules inhalées et d'autres facteurs physiologiques, l'âge et le débit d'air dans les voies respiratoires (ATSDR, 2007).

L'absorption du plomb inhalé est également influencée par la taille des particules ainsi que par leur solubilité. Les particules ayant un diamètre médian supérieur à 2,5 µm se déposent dans les voies respiratoires ciliées (nasopharynx et région trachéo-bronchique). Le transport mucociliaire vers le larynx puis vers le tractus digestif (où elles peuvent être absorbées) constitue la voie d'épuration principale pour les particules de cette taille.

Les particules fines (< 1 µm) peuvent être déposées dans la région alvéolaire où elles peuvent être absorbées. D'après des études chez l'Homme, pour des expositions au chlorure de plomb ou à l'hydroxyde de plomb (0,26 à 0,24 µm), environ 25% des aérosols inhalés ont été déposés dans les voies respiratoires (exposition à des aérosols de plomb inorganique pendant 5 minutes) (Morrow *et al.* 1980 cité par ATSDR, 2007). Environ 95% du plomb inorganique déposé au niveau alvéolaire est absorbé (Hursh *et al.*, 1969 et Wells *et al.*, 1975 cité par ATSDR, 2007).

Chamberlain *et al.* (1978, cité par ATSDR, 2007) ont décrit les vitesses d'absorption de particules submicroniques d'oxyde de plomb ou de nitrate de plomb telles que 22% des particules étaient absorbées en 0,8 heures, 34% en 2,5 heures, 33% en 9 heures et que les particules étaient totalement absorbées en 44 heures.

1.1.2 Orale

La quantité de plomb absorbée par voie orale est influencée par ses caractéristiques physico-chimiques (taille des particules, solubilité, nature du dérivé de plomb...), mais également par les caractéristiques physiologiques de l'homme (âge, statut nutritionnel en fer, calcium...). La fraction de plomb absorbée chez un enfant serait supérieure à celle d'un adulte. En effet, selon l'ATSDR, entre 30 et 50 % du plomb contenu dans l'alimentation serait absorbé chez les enfants, et entre 3 à 15 % chez les adultes (ATSDR 2007).

1.1.3 Cutanée

L'absorption cutanée des composés inorganiques de plomb est généralement considérée comme étant très inférieure à l'absorption par inhalation ou par voie orale. Cependant, peu d'études chez l'Homme sont disponibles. Le plomb a été détecté dans les couches supérieures de la couche cornée de travailleurs de batteries en plomb, avant la prise de poste et après nettoyage de la peau (Sun *et al.*, 2002 cité par ATSDR, 2007). Des études provenant de l'industrie cosmétique montrent qu'après application d'acétate de plomb radiomarké (0,12 mg dans 0,1 ml ou 0,18 mg dans 0,1 g d'une crème, pendant 12 heures) l'absorption totale était inférieure à 0,3 % (Moore *et al.* 1980 cité par ATSDR, 2007). Le plomb sous forme de nitrates semble également être absorbé mais les résultats sont assez contradictoires. Une étude montre par exemple que 30 % de nitrate de plomb appliqué n'ont pas été retrouvés dans la solution de rinçage (exposition à 4,4 µg sous forme de

nitrate de plomb, appliqué sur l'avant-bras de façon occlusive pendant 24 heures, véhicule non renseigné) (Stauber *et al.* 1994 cité par ATSDR, 2007). Des réserves sont cependant émises sur ce résultat dans le rapport de l'ATSDR qui précise que ces 30% n'ont pas forcément été absorbés mais peuvent être restés en surface de la peau. Dans une étude similaire, des mesures de plomb dans des matrices biologiques ont été réalisées (sang, sueur et urine) et ont permis de calculer que, dans les 24 heures suivant une exposition par voie cutanée (5 mg de plomb, radiomarké, sous forme nitrate ou acétate), moins de 1% de la dose appliquée était retrouvé.

Des études réalisées *in vitro* rapportent que les taux de pénétration à travers la peau humaine variaient avec la forme de plomb (du plus important au moins important) : plomb sous forme de sels complexes avec l'acide oléique, le naphtéate de plomb, l'acétate de plomb puis l'oxyde de plomb (Bress et Bidanset, 1991 cité par ATSDR, 2007).

Chez l'animal, des données quantitatives ont été rapportées (exposition de rat, environ 100 mg de plomb appliqué en pansement occlusif sur le dos rasé). À partir des mesures de plomb urinaire effectuées avant l'exposition et pendant les 12 jours suivant l'exposition, les composés de plomb peuvent être classés selon les quantités relatives absorbées (en pourcentage de la dose appliquée) : nitrate de plomb (0,03%), stéarate de plomb (0,006%), sulfate de plomb (0,006%), oxyde de plomb (0,005%) et plomb métallique (0,002%).

1.2 Distribution

Quelle que soit la voie d'absorption, il semble que le plomb inorganique soit distribué de la même manière (Chamberlain *et al.*, 1978 et Kehoe, 1987 cités par ATSDR, 2007). La plupart des informations disponibles sur la répartition de plomb pour les principaux organes proviennent d'études d'autopsie menées dans les années 1960 et 1970 et rapportent les charges corporelles accumulées pendant les périodes où les niveaux d'exposition ambiants et professionnels étaient nettement plus élevés que maintenant (les plombémies rapportées depuis plusieurs décennies dans l'étude NHANES⁵ ont diminué, passant de plus de 150 µg.L⁻¹ en moyenne en 1976 à moins de 20 µg.L⁻¹ en moyenne en 2013).

À l'état d'équilibre (soit 3 mois après le début de l'exposition), le compartiment sanguin représente environ 1% de la charge corporelle totale et les concentrations de plomb dans le sang varient considérablement avec l'âge, l'état physiologique (par exemple, la grossesse, l'allaitement, la ménopause) et de nombreux autres facteurs qui influent sur l'exposition. La demi-vie du plomb dans le sang chez l'homme est d'environ 30 jours avec de grandes variations interindividuelles (Chamberlain *et al.*, 1978 ; Griffin *et al.*, 1975 ; Rabinowitz *et al.*, 1976 cités par ATSDR, 2007). Le plomb dans le sang se trouve principalement dans les globules rouges (99%) (Bergdahl *et al.*, 1997a, 1998, 1999 ; Hernandez-Avila *et al.*, 1998 ; Manton *et al.*, 2001 ; Schutz *et al.*, 1996 et Smith *et al.*, 2002 cités par ATSDR, 2007). La majeure partie du plomb présent dans les érythrocytes est liée à des protéines. Dans le plasma, 40 à 75% du plomb est lié à l'albumine (Al-Modhefer *et al.*, 1991 et Ong et Lee, 1980a cités par ATSDR, 2007). Le plomb plasmatique qui n'est pas lié est retrouvé principalement sous forme de complexes avec des composés de bas poids moléculaire comme la cystéine ou l'homocystéine (Al-Modhefer *et al.*, 1991 cité par ATSDR, 2007).

Le plomb sanguin présente une cinétique d'élimination multiphasique en raison des échanges sanguins avec les différents compartiments mais aussi en fonction de la nature de l'exposition (exposition chronique ancienne, exposition récente, exposition unique...)

Compte tenu de la cinétique multiphasique, une mesure isolée de plomb sanguin peut représenter à la fois l'exposition court terme et l'exposition long terme, selon le profil et l'historique de l'exposition (US EPA, 2004).

⁵ National Health and Nutrition Examination Survey

Chez l'Homme adulte, environ 94% de la charge corporelle totale de plomb se trouve dans les os. L'ostéolyse chez l'adulte peut être responsable d'un relargage de quantités non-négligeables de plomb dans le sang et donc de plombémie importante malgré l'arrêt de l'exposition (Fleming *et al.*, 1997 ; Inskip *et al.*, 1996 ; Kehoe, 1987 ; O'Flaherty *et al.*, 1982 et Smith *et al.*, 1996 cités par ATSDR, 2007). Ce phénomène est d'autant plus marqué chez les femmes car la prévalence d'ostéoporose est plus importante que chez l'homme. Le plomb peut être également relargué à partir du squelette maternel durant la grossesse et l'allaitement, ce phénomène étant limité par la supplémentation en calcium (Gulson *et al.*, 2016). Une étude a montré que la fraction de plomb séquestré dans l'os pouvait contribuer de 40 à 70 % à la quantité de plomb dans le sang (citée par ATSDR, 2007).

Le plomb n'est pas réparti uniformément dans l'os. Le plomb s'accumule dans les régions où la calcification est la plus active au moment de l'exposition. A l'âge adulte, la calcification se produit surtout au niveau des sites de remodelage de l'os cortical et de l'os trabéculaire (Aufderheide et Wittmers, 1992 cité par ATSDR, 2007).

Les quantités relatives de plomb dans les autres tissus telles que rapportés par Schroeder et Tipton (1968 cité par ATSDR, 2007), étaient réparties de façon suivante : foie (33%), muscles squelettiques (18%), peau (16%), tissu conjonctif (11%), tissus graisseux (6,4%), reins (4%), poumons (4%) et cerveau (2%).

1.3 Métabolisation

Le plomb inorganique forme principalement des complexes avec une grande variété de protéines et de ligands non protéiques. Le ligand extracellulaire majeur est l'albumine et le ligand intraérythrocytaire majeur est l'acide delta-aminolévulinique déshydratase (ALAD)

1.4 Excrétion

Le plomb inorganique est excrété principalement dans les urines et les fèces (Chamberlain *et al.*, 1978 ; Hursh *et al.*, 1969 et Kehoe, 1987 cités par ATSDR, 2007). Le rapport entre l'excrétion fécale et urinaire serait d'environ 0,5. Ce rapport augmente proportionnellement à la taille des particules inhalées.

2 Informations générales sur les indicateurs biologiques d'exposition au plomb et les indicateurs biologiques d'effet

Les indicateurs biologiques d'exposition au plomb regroupent les mesures de plomb dans les différents compartiments biologiques, en particulier le plomb sanguin (plombémie), le plomb urinaire (plomburie) et le plomb dans les os.

Le plomb dans le sang (plombémie) est le marqueur biologique le plus couramment utilisé en routine et constitue donc le marqueur pour lequel l'information relative à la relation dose-réponse est la plus complète. Sachant qu'il s'agit du seul marqueur biologique disposant actuellement d'une valeur limite biologique réglementaire contraignante, et pour lequel il existe le plus d'informations dans la littérature en lien avec des effets sanitaires, il a été décidé de focaliser le rapport d'expertise sur cet indicateur biologique d'exposition (tableau 1).

Étant donné que le plomb interfère dans plusieurs mécanismes et réactions enzymatiques, les changements observés à la suite d'une exposition au plomb peuvent être utilisés comme indicateur biologique d'effet. Ainsi, plusieurs études ont rapporté des corrélations entre les concentrations d'acide delta-aminolévulinique (ALA) urinaire, d'acide delta-aminolévulinique-déshydratase (ALAD), de la protoporphyrine érythrocytaire (PPE) ou de sa fraction liée au zinc (PPZ) et la plombémie.

Par ailleurs, d'après Vyskocil *et al.* (1992), la mesure de la protoporphyrine liée au zinc (PPZ) présente également un intérêt pour le suivi biologique des expositions professionnelles. Contrairement à la plombémie qui donne des indications sur l'exposition actuelle et passée, le dosage de la PPZ mesure un effet métabolique précoce du plomb. Le lecteur intéressé pourra trouver des informations sur d'autres indicateurs d'exposition dans Vyskocil *et al.* (1992).

La portée, les avantages et les inconvénients des autres indicateurs biologiques d'exposition ont également été discutés dans le rapport de Vyskocil *et al.* (1992).

Tableau 1: Informations générales

Nom	PLOMB SANGUIN	
Autres substances produisant cet IBE	Aucune	
Concentrations retrouvées chez des professionnels exposés ou des volontaires	- <u>Etudes de terrain</u> : Cf. chapitre sur les données bibliographiques sur la corrélation entre les plombémies et les effets sur la santé - <u>Etudes sur volontaires</u> : NR	
Concentrations dans la population générale ⁶	USA-NHANES (5 765 personnes en population générale) - 95^{ème} percentile : 33,6 µg.L⁻¹ (20 ans et plus) (NCEH, 2012) France-ENNS (2 029 personnes en population générale, 18 - 74 ans) - 95^{ème} percentile : 75 µg.L⁻¹ (fumeurs) ; 62 µg.L⁻¹ (non-fumeurs) (Fréry, 2011) - 95^{ème} percentile : 58 µg.L⁻¹ (femmes) ; 85 µg.L⁻¹ (hommes) (Fréry, 2011) Allemagne-GerES (4 648 personnes en population générale, 18 - 69 ans) - 95^{ème} percentile : 76 µg.L⁻¹ (fumeurs) ; 64 µg.L⁻¹ (non-fumeurs) (UBA, 1998) - Pour une exposition au plomb et ses composés (sauf arséniate de plomb, chromate de plomb, et composés alkylés) : Plomb sanguin = 70 µg.L⁻¹ (femmes) (Valeur de référence dans la population en âge de travailler non professionnellement exposée) (valeur BAR 2012). Finlande : 95^{ème} percentile chez les non-exposés : 0,09 µmol.L⁻¹ (soit 19 µg.L⁻¹) (FIOH, 2015)	
Valeurs limites pour les professionnels exposés	USA - ACGIH (BEI)	Plomb élémentaire et composés inorganiques 200 µg.L ⁻¹ (ACGIH, 2016)
	Allemagne – MAK (BAT)	Plomb et ses composés (excepté l'arséniate de plomb, le chromate et les dérivés alkyles) 300 µg.L ⁻¹ pour les hommes et les femmes (âgées de plus de 45 ans) 70 µg.L ⁻¹ pour les femmes âgées de moins de 45 ans (DFG, 2014)

⁶ ou à défaut dans une population de témoins non professionnellement exposés ; 95^{ème} percentile ou à défaut la médiane ou la moyenne (nombre de personnes dans l'étude si l'information est disponible)

	France – ministère du travail (INRS, 2015)	400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (hommes) 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (femmes) Article R4412-152 du code du travail : La valeur limite biologique à ne pas dépasser est fixée à 400 μg de plomb par litre de sang pour les hommes et à 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour les femmes Articles R4412-160 du code du travail : Une surveillance médicale renforcée des travailleurs est assurée : 1°) Soit si l'exposition à une concentration de plomb dans l'air est supérieure à 0,05 mg/m^3, calculée comme une moyenne pondérée en fonction du temps sur une base de huit heures ; 2°) Soit si une plombémie supérieure à 200 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de sang pour les hommes ou 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de sang pour les femmes est mesurée
	Québec - IRSST (IBE)	1,45 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (IRSST, 2012) (soit 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$)
	Finlande - FIOH (BAL)	1,4 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ (FIOH, 2015) (soit 290 $\mu\text{g.L}^{-1}$)
Facteur de conversion	Poids moléculaire : 207,2 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ = 0,005 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ 1 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ = 207 $\mu\text{g.L}^{-1}$	

MA : moyenne arithmétique ; MG : Moyenne géométrique ; cr : créatinine ; FS : fin de semaine ; FP : fin de poste ; MS : milieu de semaine ; DS : début de semaine ; DP : début de poste ; NR : non renseigné

3 Informations concernant les indicateurs biologiques d'exposition identifiés comme pertinents pour la surveillance biologique des professionnels exposés

3.1 Données bibliographiques sur la corrélation entre les plombémies et les effets sur la santé

En vue de la révision de la valeur limite biologique pour la surveillance biologique des professionnels exposés, une analyse de la littérature a été réalisée. Cette revue de la littérature s'est appuyée sur les rapports d'expertise antérieurs (Anses 2013, US-EPA 2006, NTP 2012 ...) et les études épidémiologiques plus récentes. Ce rapport est issu d'éléments bibliographiques prenant en compte la littérature scientifique parue sur cette substance jusqu'en 2016.

3.1.1 Effets neurologiques

Les effets neurologiques du plomb ont été largement documentés lors d'expositions supérieures à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Cependant, à des plombémies inférieures, des effets subtils dont l'interprétation est délicate ont fait l'objet de plusieurs études dont certaines sont décrites dans cette section. Les effets neurologiques rapportés consistent principalement en la diminution de la vitesse de conduction des nerfs sensoriels et moteurs périphériques. L'analyse des effets neurologiques a été réalisée à partir des différents tableaux concernant les effets neurologiques sur des populations de travailleurs présentés dans l'annexe VI du rapport de l'US EPA (2006), selon 4 catégories d'effets : posture et stabilité, fonctions cognitives, conduction nerveuse et potentiels évoqués.

3.1.1.1 Effets sur la stabilité posturale

La stabilité posturale vise à maintenir la station debout malgré la gravité et à maintenir l'équilibre lors du mouvement. Le contrôle de la posture est au carrefour de plusieurs voies nerveuses et dépend autant des voies motrices que de l'information sensorielle proprioceptive (voûte plantaire, cou), labyrinthique (oreille interne) et extéroceptive (vision, audition, pression cutanée) (Chia *et al.*, 1994). Le rapport de l'US EPA (2006) a recensé 6 études sur la posture et la stabilité (Tableau 2).

Chez les travailleurs les plus exposés, avec des plombémies moyennes comprises entre 360 (Chia *et al.*, 1994) et 560 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Yokoyama *et al.*, 1997), les auteurs rapportent une altération de la stabilité posturale et une atteinte labyrinthique voire de tout l'axe neurosensoriel du maintien de la posture liée à une exposition récente (Chia *et al.*, 1994 et 1996c ; Yokoyama *et al.*, 1997). Dans ces études, le nombre de travailleurs exposés était compris entre 29 (Yokoyama *et al.*, 1997) et 145 (Dick *et al.*, 1999) alors que le nombre de témoins variait de 14 (Chia *et al.*, 1994; Yokoyama *et al.*, 1997) à 84 (Dick *et al.*, 1999) avec des plombémies moyennes chez les témoins comprises entre 23 et 63 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

L'ensemble des études concernant la stabilité posturale emploie des méthodes similaires (plateforme de mesure de balancement postural), ce qui permet d'effectuer des comparaisons entre les résultats de ces différentes études. Plusieurs d'entre elles rapportent des effets significatifs seulement lorsque les yeux sont fermés (Chia *et al.*, 1994, Razton *et al.*, 2000), ou que les tests sont réalisés sur une jambe (Dick *et al.*, 1999). La corrélation avec la plombémie n'est pas toujours observée (Chia *et al.*, 1994). Seule l'étude d'Iwata *et al.* (2005) présente une majorité de résultats statistiquement significatifs, que les yeux soient ouverts ou fermés, et permet aux auteurs de dériver une $\text{BMD}_{0,05\text{L}}$ de 140 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Ce BMR (Benchmark risk ou niveau de réponse)

correspond à la probabilité de 5% d'avoir une atteinte de la stabilité posturale chez les travailleurs exposés par rapport aux non exposés.

Tableau 2: Résumé des études portant sur la stabilité posturale

Étude	Test utilisé	Seuil (LOAEL ^a , BMDL ^c), de plombémie en µg.L ⁻¹	Remarque
Chia <i>et al.</i> , 1994 (Chia <i>et al.</i> , 1996c)	Sway measurements – postural sway parameters (open and closed eyes)	360 ^a	Seuls les tests effectués les yeux fermés sont significatifs Indice d'exposition cumulée non significatif Pas de corrélation avec les plombémies
Dick <i>et al.</i> , 1999	Computerised postural sway (plateforme – 6 tests)	390 ^a	Seuls les tests sur une jambe sont significatifs
Iwata <i>et al.</i> , 2005	Postural sway measures with Neuromotor Test System (plateforme)	140 ^c	Le degré d'instabilité de la posture est corrélé avec les plombémies
Razton <i>et al.</i> , 2000	Computerised postural sway measurement system	375 ^a	Seuls les tests effectués les yeux fermés ou la tête inclinée sont significatifs
Yokoyama <i>et al.</i> , 1997	Strain-gauge-type force platform	557 ^a	Seuls les tests effectués les yeux fermés sont significatifs

3.1.1.2 Effet sur les fonctions cognitives

La majorité de ces tests font partie de batteries standardisées au niveau international telles que la Neurobehavioral Core Test Battery (NCTB) dont l'usage est recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou le Neurobehavioral Evaluation System (NES) lorsqu'ils sont réalisés sur un ordinateur complétés par le recours à des tests additionnels choisis par l'évaluateur (tableau 3).

Dans ces évaluations, la prise en compte des biais d'interprétation est très importante car il existe plusieurs facteurs de confusion potentiels pouvant influencer sur l'association exposition-effet tels que l'âge, l'éducation, la dépression, la consommation de certains médicaments, l'addiction alcoolique, voire la consommation tabagique. Certaines pathologies (séquelles de traumatisme crânien passé, pathologies neuro-dégénératives et certaines pathologies psychiatriques) peuvent également être responsables de résultats erronés.

À l'exception des études de Schwartz *et al.* (2001) et de Bleecker *et al.* (2005) qui portent respectivement sur 803 et 256 travailleurs exposés, la majorité des études traitant des fonctions cognitives montrent une puissance faible (taille des groupes limitée, généralement inférieure à 100 travailleurs exposés). De plus, plusieurs études ne comportent pas de groupe témoin (Stollery *et al.*, 1991; 1996; Bleecker *et al.*, 1997). Le fait que les tests utilisés varient beaucoup d'une étude à l'autre rend également difficile la comparaison entre les différentes études.

Il est à noter que 2 études (Osterberg *et al.*, 1997 et Lucchini *et al.*, 2000) ne montrent pas de différences dans les résultats des tests entre les travailleurs exposés ($n = 38$ et 68 respectivement) présentant des plombémies moyennes comprises entre 280 et $380 \mu\text{g.L}^{-1}$, et les témoins (plombémies moyennes comprises entre 40 et $70 \mu\text{g.L}^{-1}$).

En revanche, plusieurs études rapportent soit une relation dose-réponse parmi les différents groupes exposés (Bleecker *et al.*, 1997; 2005; Schwartz *et al.*, 2005; Stollery 1996); soit une différence significative entre les travailleurs témoins et ceux exposés (Chia *et al.*, 1997; Fiedler *et al.*, 2003). L'étude de Chia *et al.* (1997) était menée chez 50 travailleurs (plombémie moyenne de $370 \mu\text{g.L}^{-1}$) et 97 professionnels non-exposés au plomb (plombémie moyenne de $60 \mu\text{g.L}^{-1}$), alors que celle de Fiedler portait sur 40 travailleurs exposés (plombémie moyenne de $140 \mu\text{g.L}^{-1}$) et 33 sujets témoins (plombémie moyenne de $40 \mu\text{g.L}^{-1}$), et mentionnait une co-exposition aux solvants.

De façon générale, Schwartz *et al.* (2001) et Stollery *et al.* (1991 et 1996) suggèrent que les expositions au plomb altèrent essentiellement les fonctions sensorielles et motrices plutôt que cognitives et modifient principalement les résultats des tests requérant des actions coordonnées (yeux et mains). C'est la raison, selon eux, pour laquelle ces effets ne sont pas mis en évidence dans toutes les études faisant intervenir des tests sur les fonctions cognitives.

Tableau 3: Résumé des études portant sur les fonctions cognitives

Étude	Test utilisé	Seuil (LOAEL ^a , NOAEL ^b) de plombémie en $\mu\text{g.L}^{-1}$	Remarque
Bleecker <i>et al.</i> , 1997	SRT (simple reaction time)	300 ^a	
Bleecker <i>et al.</i> , 2005	Rey Auditory Verbal Learning Test		Pas de résultats significatifs.
Boey and Jeyaratnam, 1988	SRT Digit symbol Bourdon-Wiersma Vigilance test Digit Span Visual Tracing test Trail-Making Test Santa Ana Dexterity test Line Pursuing test Flicker-Fusion test	490 ^a	SRT a le plus d'impact
Chia <i>et al.</i> , 1997	Digit Span, Santa Ana Dexterity Test, Digit Symbol Test, Benton Visual Retention Test, Pursuit Aiming Test, Grooved Peg Board, Trail Making Test	370 ^a	
Chuang <i>et al.</i> , 2005	Chinese version of Neurobehavioral Evaluation System 2 (CNES) II) qui inclut : - Finger tapping - Continuous performance test		Possibilité de réversibilité des effets

Étude	Test utilisé	Seuil (LOAEL ^a , NOAEL ^b) de plombémie en µg.L ⁻¹	Remarque
	(reaction time with stimuli) - Associate learning - Symbol digit test - Pattern comparison - Pattern memory - Visual digit span - Switching attention - Associate delayed recognition - Mood scale - Post-test questionnaire - Vocabulary test		
Fiedler <i>et al.</i> , 2003	Attention-concentration : Simple visual reaction time from Neurobehavioral evaluation system Auditory attention (micro experimental laboratory) Symbol digit substitution Habiletés motrices: Finger taping (dominant, non dominant and both hands) Grooved Pegboard Apprentissage et mémoire: California Verbal learning test Continuous visual memory test Rey-Osterrieth Complex Figure Test Humeur : Symptoms Checklist-90-R	140 ^a	2 des 19 tests sont significatifs (symbol digit substitution, California verbal learning test)
Lucchini <i>et al.</i> , 2000	Fonction cognitive : Addition, Digit Span, Finger Tapping, Symbol Digit Fonction motrice : Luria Nebraska Neuropsychological Battery	280 ^b	Aucun test significatif
Osterberg <i>et al.</i> , 1997	Cognitive function scanner qui inclut : face recognition test, number cognition test, figure drawing test, pen-to-point test, parallelogram test, continuous graphic test, Bourdon-Wiersma test (attention et vigilance), continuous	340 ^b	Aucun test significatif

Étude	Test utilisé	Seuil (LOAEL ^a , NOAEL ^b) de plombémie en µg.L ⁻¹	Remarque
	reaction time		
Schwartz <i>et al.</i> , 2001	Tests adaptés du "World Health Organization Neurobehavioral Core Test Battery" : - Psychomotor speed : simple reaction time - Executive abilities : Trail making A & B, digit symbol substitution, Purdue pegboard - Verbal memory : digit span total - Visual memory : Benton visual retention - Nonverbal intelligence : colored progressive matrices - Manual dexterity : Pursuit aiming test, Purdue pegboard - Neuropsychiatric : CES-D - Peripheric nervous system sensory : vibration threshold - Peripheric nervous system motor : grip & pinch strength	180 ^b	9 tests sont significatifs
Schwartz <i>et al.</i> , 2005	Idem que Schwartz <i>et al.</i> , 2001	210 ^a , correspond au 25 ^e percentile pour lequel l'absence d'effet n'est pas démontrée	
Stollery <i>et al.</i> , 1991	Syntactic reasoning Delayed five choice reaction time Category search and recall Visual spatial memory	400 ^b	Les mêmes tests ont été répétés à 3 occasions sur une période de 8 mois : les effets significatifs tentent à disparaître avec le nombre de répétition.
Stollery 1996	Delayed five choice reaction time	400 ^b	Il s'agit principalement de la ré-analyse des données de Stollery <i>et al.</i> , 1991

3.1.1.3 Effets sur la conduction nerveuse

L'évaluation de la conduction nerveuse est abordée dans 11 études rapportées par l'US EPA, dont 9 intègrent des données quantitatives. La conduction nerveuse a été évaluée tant au niveau moteur (électromyographie, EMG, force de préhension) et sensoriel (seuil de perception des vibrations, VPT, seuil de perception du courant, CPT) que central (électroencéphalographie, EEG). Les plombémies des groupes exposés se situent entre 250 (Chuang *et al.*, 2004) et 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (He *et al.*, 1988), alors que celles des groupes témoins se situent entre 50 et 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Plusieurs études ne comportent pas de groupe témoin (Chuang *et al.*, 2000; 2004; Kovala *et al.*, 1997; Schwartz *et al.*, 2001; 2005).

Même si des différences significatives de la vitesse et de l'intensité de la conduction nerveuse motrice et sensorielle sont notées par comparaison aux travailleurs non exposés ou aux différents groupes d'exposition (He *et al.*, 1988 ; Chia *et al.*, 1996a et 1996b ; Kovala *et al.*, 1997 ; Chuang *et al.*, 2000 ; Schwartz *et al.*, 2001 et 2005), plusieurs limites sont à noter. En effet, plusieurs de ces études semblent avoir été menées sur le même groupe de travailleurs exposés (Chia *et al.*, 1996a et 1996b ou encore Schwartz *et al.*, 2001 et 2005). De plus, dans l'étude de Chuang *et al.* (2000 et 2004), l'effet est significatif seulement au niveau des pieds et non des mains, alors que dans l'étude de Nui *et al.* (2000), un effet significatif n'est observé qu'au niveau du nerf ulnaire (ou nerf cubital) gauche.

L'étude réalisée par Schwartz *et al.* (2001) se démarque pour l'ensemble des effets observés sur la fonction neurocomportementale et la conduction nerveuse. L'étude porte sur 803 travailleurs exposés provenant de plusieurs usines (plombémie moyenne de 320 $\mu\text{g.L}^{-1}$) ainsi que d'un groupe témoin (53 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Sur les 19 tests réalisés, 9 sont significatifs et montrent une corrélation avec la plombémie, en particulier, les 5 tests de dextérité manuelle. Les auteurs mentionnent la possibilité d'un seuil de l'ordre de 180 $\mu\text{g.L}^{-1}$ déterminé graphiquement à partir des régressions non paramétriques (Lowess) pour quatre de ces tests.

La même équipe a poursuivi l'étude en incluant un suivi des sujets pendant 2,2 ans (Schwartz *et al.*, 2005). Les auteurs rapportent qu'en général, pour les tests significatifs, une augmentation de plombémie de la valeur de l'écart interquartile (du 25^e au 75^e percentile, soit de 210 à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$) est associée à une diminution de 11% des scores des tests.

3.1.1.4 Effets sur les potentiels évoqués

La mesure de différents types de potentiels évoqués a été abordée dans 7 études rapportées dans le rapport de l'US EPA (tableau 4). Globalement, deux types de tests sont utilisés : le VEP pour « visual evoked potential » et le BAEP pour « brainstem auditory evoked potentials ». Deux études (Hirata and Kosaka, 1993 et Murata *et al.*, 1993) utilisent également le ABR (« Auditory brain stem response »), le MAP (« Motor action potential ») et le SSEP (« short-latency somatosensory evoked potential »).

Hormis les études d'Abbate *et al.* (1995) et de Bleecker *et al.* (2003) qui comptent respectivement 300 et 359 sujets, les autres études sont de plus faible ampleur (de 22 à 49 sujets exposés). Par ailleurs, pour l'ensemble de ces études, soit il n'y a pas de groupe témoin (Abbate *et al.*, 1995, Bleecker *et al.*, 2003 ; Counter et Buchanan, 2002), soit la plombémie du groupe témoin ou non exposé n'est pas rapportée (Discalzi *et al.*, 1992 ; 1993 ; Hirata et Kosaka 1993, Murata *et al.*, 1993), ce qui ne permet pas de dériver une valeur seuil d'apparition d'effet. Finalement, deux études rapportent des coexpositions avec le bruit (Counter et Buchanan, 2002) et le zinc et le cuivre (Murata *et al.*, 1993).

Tableau 4 : Résumé des études portant sur les potentiels évoqués

Étude	Test utilisé	Seuil (LOAEL) de plombémie en $\mu\text{g.L}^{-1}$	Remarque
Abbate <i>et al.</i> 1995	Latence du potentiel visuel évoqué (VEP)	228	Pas de groupe témoin.
Bleecker <i>et al.</i> 2003	BAEP (Brainstem, auditory evoked potential)		Relation dose-réponse Pas de groupe témoin
Counter <i>et Buchanan</i> , 2002	BAER (Brainstem auditory evoked response)		Coexposition au bruit Pas de groupe témoin
Discali <i>et al.</i> , 1992	BAEP (Brainstem, auditory evoked potential)		Plombémie du groupe témoin non rapportée
Discali <i>et al.</i> , 1993	BAEP (Brainstem, auditory evoked potential)		Plombémie du groupe témoin non rapportée
Hirata <i>et Kosaka</i> , 1993	Auditory brain stem response (ABR), Motor action potential (MAP) et VEP		Pas de corrélation avec la plombémie
Murata <i>et al.</i> , 1993	VEP, BAEP, SSEP (short-latency somatosensory evoked potential)		Coexposition au Zinc et au Cuivre Plombémie du Groupe témoin non rapportée

3.1.1.5 Synthèse et conclusions sur les effets neurologiques

Les études portant sur les effets neurologiques du plomb analysées dans ce document rapportent des résultats qui sont hétérogènes, voire divergents. Toutefois, certaines d'entre elles se démarquent et peuvent constituer un faisceau de preuves pour la détermination d'une valeur limite biologique :

- Stabilité posturale : Iwata *et al.*, 2005 : $140 \mu\text{g.L}^{-1}$

Iwata *et al.* ont étudié un groupe composé de 121 travailleurs (hommes) exposés au plomb dans une usine fabriquant des batteries (concentration moyenne en plomb du sang veineux $400 \mu\text{g.L}^{-1} \pm 150$) et de 60 témoins appariés sur l'âge, non exposés au plomb ni à d'autres neurotoxiques ou

aux vibrations. La stabilité posturale a été mesurée par le système CATSYS. Une analyse de covariance a permis d'évaluer les différences des paramètres d'équilibre postural entre les deux groupes (analyse ajustée sur les facteurs de confusion, âge, taille, statut tabagique et consommation d'alcool). Une régression linéaire multivariée chez les exposés a été utilisée pour évaluer l'association entre les paramètres de l'équilibre postural (après analyse spectrale) et le niveau de plombémie.

Tous les paramètres traduisant l'équilibre postural étaient significativement plus altérés chez les exposés que chez les témoins, exception faite de la déviation sagittale. Chez les exposés, la régression linéaire multiple montre que ce sont les fréquences de 1-2 Hz et 2-4 Hz pour les principaux mouvements qui sont associés significativement au niveau de plombémie, suggérant une atteinte du lobe cérébelleux antérieur. En utilisant les paramètres de l'équilibre postural associés au plomb chez les exposés, on observe des BMDL variant de 121 à 173 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (moyenne : 144) selon le paramètre d'équilibre postural retenu et le modèle. Cette moyenne est plus faible que la valeur jusque-là reconnue comme valeur critique (300 à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

Dans cette étude, 121 travailleurs d'une usine de batterie exposés au plomb (durée d'exposition de 3 à 49 ans) sont comparés à 60 salariés volontaires recrutés dans une aire proche de l'usine, appariés sur l'âge et non exposés au plomb ni à d'autres neurotoxiques ni aux vibrations. Il est à noter qu'une des limites de cette étude est le choix du groupe contrôle, dont le statut socio-professionnel n'était pas comparable au groupe exposé.

- Fonctions cognitives : Fiedler *et al.*, 2003 : 140 $\mu\text{g.L}^{-1}$

L'objectif de l'étude était de comparer les performances cognitives entre des sujets exposés au plomb, aux solvants, plomb/solvants et des personnes non exposés.

Les sujets ont été recrutés dans différents secteurs d'activité (acier, peinture, construction et fabrication de batterie). Seuls les travailleurs à temps plein ayant au moins 5 ans d'ancienneté ont été inclus. Parmi les 2765 sujets entrant dans cette catégorie, seulement 157 ont été étudiés. A partir des données du questionnaire de screening, de l'emploi tenu, de mesures du plomb tibial et de l'exposition aux solvants (questionnaire et dosimètres), les sujets ont été classés en 4 groupes d'exposition : 40 exposés au plomb, 45 exposés au plomb/solvants, 39 exposés aux solvants et 33 non exposés.

L'exposition au plomb a été estimée à partir de la mesure du taux de plomb dans le tibia. L'exposition aux solvants a été estimée à partir de la déclaration des sujets, de la description de l'emploi tenu et de la mesure de l'exposition au poste de travail.

Les fonctions cognitives ont été évaluées selon 5 registres.

- Aptitudes sensorielles : simple visual reaction time, auditory attention test
- Fonctions exécutives : Digit symbol substitution test, Paced auditory serial addition task
- Habilité motrice : finger tapping pour les mains dominantes, non dominantes et les deux, Grooved Pegboard,
- Apprentissage et mémoire : California verbal learning test (CVLT), continuous visual memory test, Rey-Osterrieth complex figure test,
- Humeur et émotions : symptom check-list-90 R.

Les auteurs ont observé plus d'erreurs dans les tests d'attention-concentration (symbol digit substitution) et une moins bonne performance dans le test de CVLT parmi les sujets des groupes « plomb » et « plomb/solvant ». La valeur de 140 $\mu\text{g.L}^{-1}$ peut donc être considérée comme une valeur de LOAEL pour l'apparition d'effets sur la fonction cognitive en lien avec l'exposition au plomb. Cependant, les résultats sont à interpréter avec prudence du fait d'une faible participation et de la nature transversale de l'étude.

- Performances neurocognitives et conduction nerveuse : Schwartz *et al.*, 2001, 2005 : 180 $\mu\text{g.L}^{-1}$, 210 $\mu\text{g.L}^{-1}$

L'étude de Schwartz *et al.* (2001) est une étude de bonne qualité qui a évalué l'effet de nombreux facteurs de confusion potentiels. Cette étude présente une valeur déterminée graphiquement (180 $\mu\text{g.L}^{-1}$) en deçà de laquelle les effets du plomb ne semblent pas être observés.

Une deuxième étude portant sur un suivi longitudinal des travailleurs exposés (Schwartz *et al.* 2005) a permis d'examiner l'évolution de la performance aux tests neurocomportementaux en lien avec l'exposition professionnelle au plomb dans une population sud-coréenne. L'étude a été restreinte aux travailleurs exposés ayant participé aux 3 séances de test prévues, soit 576 travailleurs suivis au cours d'une période de 2,2 ans en moyenne. La plombémie moyenne dans cette population était de 314 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Parmi les 19 variables mesurées dans les 11 tests psychométriques réalisés, une baisse significative de la performance a été observée pour six d'entre elles en lien avec la plombémie mesurée le jour de la visite.

Les auteurs ont montré que l'augmentation de la plombémie de 210 à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (qui correspond à l'écart entre la valeur du 25^{ème} percentile et celle du 75^{ème} percentile) était associée à une baisse de la performance au niveau des fonctions exécutives de 1 à 15 % et du « *Purdue pegboard test* » de 11 à 15%. D'après les calculs réalisés par les auteurs, ces résultats seraient équivalents à une baisse de la performance correspondant à un vieillissement de 4 à 5 ans. Étant donné qu'au quartile inférieur de plombémie (210 $\mu\text{g.L}^{-1}$), l'absence d'effets ne peut être démontrée, la valeur de 210 $\mu\text{g.L}^{-1}$ peut alors être considérée comme un LOAEL.

D'après l'analyse des données de ces 2 études complémentaires basées sur la même population de travailleurs (Schwartz *et al.*, 2001 et 2005), il semble raisonnable de considérer les valeurs de plombémie de 180 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 210 $\mu\text{g.L}^{-1}$ respectivement comme un NOAEL et un LOAEL pour l'apparition des effets du plomb sur la fonction neurocomportementale et la conduction nerveuse.

- Potentiels évoqués : pas d'étude concluante

Interprétation des tests utilisés :

L'étude de Schwartz *et al.* (2005) repose sur l'utilisation de 11 tests psychométriques visant à explorer différents registres neurocomportementaux (les habilités motrices, les fonctions exécutives, les capacités d'apprentissage, l'état d'humeur et les performances sensorielles et motrices périphériques).

Une majorité de ces 11 tests relèvent de la NeuroBehavioral Core Test Battery (NBCTB) qui est une batterie de tests standardisée et créée en 1983 sous l'égide de l'OMS et de l'ATSDR pour réaliser des enquêtes visant à étudier la neurotoxicité des expositions aux produits chimiques et à classer ces substances en fonction de leurs effets neurocomportementaux (Anger *et al.*, 2000). Cet ensemble de tests permet d'explorer les habilités motrices des sujets et la coordination fine des mouvements (Santa Ana Dexterity test, Pursuit Aiming test, Simple Reaction Time test), les dimensions exécutives, perceptives et adaptatives dans la réalisation d'une tâche (Digit Symbol Substitution test, Trail Making tests, Benton Visual Retention test), les performances d'apprentissage et de mémorisation (Digit Symbol Substitution test, Digit Span test, Benton Visual Retention test) et l'état d'humeur via un questionnaire (Profile of Mood States). Cette batterie de tests permet donc d'explorer de manière simple et objective un ensemble de fonctions neurocomportementales et de comparer ainsi les performances mesurées entre des groupes exposés et des personnes qui ne le sont pas. Ces tests peuvent être réalisés par des personnes de niveau technique ayant reçu un minimum de formation, sont faciles à mettre en œuvre, y compris à distance, et ne nécessitent pas de matériels coûteux et particuliers.

Dans le cas de l'étude de Schwartz *et al.* (2005), 2 tests de la NBCTB ont été substitués par d'autres, le Santa Ana Dexterity test par le Purdue Pegboard test et le questionnaire Profile of

Mood States par le Center for Epidemiological Studies Depression Scale. Le Purdue Pegboard test est l'un des tests les plus utilisés pour explorer la dextérité manuelle en lien avec la prévention des risques professionnels du fait de sa fiabilité et sa validité ainsi que de sa faible sensibilité à des facteurs confondants comme l'âge, le sexe ou la latéralité des fonctions motrices. Le Center for Epidemiological Studies Depression Scale est un questionnaire permettant d'évaluer spécifiquement la symptomatologie dépressive alors que le Profile of Mood States aborde plusieurs types de manifestations (anxiété, dépression, fatigue, colère, manque de confiance, ...). Enfin, cette version modifiée de la NBCTB a été complétée par l'addition de 3 tests supplémentaires : le test des matrices colorées progressives de Raven, un test de perception sensorielle périphérique des vibrations (Vibratron II) et un test de motricité périphérique visant à déterminer la force de serrage de la main (Grip strength test) et des doigts (Pinch strength test). Le test des matrices colorées progressives de Raven est l'un des 3 types de matrices de Raven proposées en fonction du niveau des participants. Celui-ci vise à évaluer le développement intellectuel et le niveau de déficience mentale et a été développé pour comparer les capacités individuelles d'observation et de conceptualisation. Il est plus particulièrement adapté pour les jeunes enfants de 4-11 ans et les personnes âgées et a fait preuve d'une sensibilité certaine pour détecter des troubles neuropsychologiques. Ce test consiste pour le sujet à résoudre une série de problèmes. Chaque problème étant constitué d'une série de figures abstraites, le sujet doit trouver parmi plusieurs figures celle qui manque à la série. Ce test permet ainsi d'explorer la capacité d'adaptation du sujet à une nouvelle situation, d'élaboration d'un schéma de pensée facilitant le maniement et la résolution de problèmes complexes, et d'apprentissage et de restitution des connaissances permettant de résoudre ces problèmes. Les matrices de Raven sont très largement utilisées depuis de nombreuses années dans les différents champs de la psychologie appliquée et sont apparues comme l'un des meilleurs moyens pour évaluer différents aspects de l'intelligence. Au final, l'ensemble de tests mis en œuvre dans l'étude de Schwartz *et al.* (2005) s'appuie d'une part sur des tests relevant de la NBCTB qui sont bien codifiés, simples à mettre en œuvre, dont les performances sont connues et qui permettent de calculer un score global, et d'autre part sur des tests supplémentaires qui permettent d'explorer des aspects qui ne sont pas explorés via la NBCTB comme les capacités intellectuelles ainsi que la sensorialité et la motricité au niveau périphérique. La mise en œuvre de tous ces tests a permis d'obtenir une image complète et précise de ce que sont les effets neurologiques de l'exposition au plomb mais qui ne peut du fait même de la complexité plus grande du jeu de données obtenu être traduite par un score global.

En conclusion, l'étude de Schwartz *et al.*, (2005) qui a été menée dans une population sud-Coréenne suivie sur environ 2 ans a examiné les effets de l'exposition au plomb sur différents aspects de la fonctionnalité neurocomportementale des travailleurs en utilisant une batterie de 11 tests standardisés (WHO Neurobehavioral Core test Battery modifiée, matrices colorées progressives de Raven, perception sensorielle et motricité périphérique). Plusieurs résultats significatifs montrant une baisse de performance ont été observés dans différents tests et ont été jugés suffisants pour identifier un effet sanitaire permettant d'élaborer une VLB.

L'étude de Schwartz *et al.*, (2005) montre une baisse de performance aux tests neurocomportementaux statistiquement significative avec 9 tests positifs parmi les 19 réalisés. Les résultats de cette étude montrent deux valeurs, une de 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ correspondant au 75^{ème} percentile et, une seconde, de 210 $\mu\text{g.L}^{-1}$ correspondant au 25^{ème} percentile. De ce fait, il n'est pas démontré l'absence d'effet pour une plombémie de 210 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (25^e percentile) ce qui amène le CES à considérer cette valeur comme un LOAEL. Dans leur publication précédente (Schwartz *et al.*, 2001), les auteurs mentionnent la possibilité d'un seuil de l'ordre de 180 $\mu\text{g.L}^{-1}$, en deçà duquel les effets du plomb ne semblent pas être observés.

3.1.2 Effets rénaux

Plusieurs articles de revue (Goyer, 1989; Kosnett *et al.*, 2007; Evans and Elinder, 2011) ont été publiés sur la néphrotoxicité du plomb. S'il n'y a pas de doute sur les effets rénaux du plomb qui font suite à une exposition aiguë à de fortes doses (par exemple, plombémies supérieures à 600 $\mu\text{g.L}^{-1}$), l'établissement d'un lien entre maladie rénale chronique et plombémie représente un défi (Sabath et Robles-Osorio, 2012). Tout en indiquant comme d'autres auteurs que le plomb affecte le tubule proximal, Goyer (1989) parle de la grande difficulté de mettre un tel effet en évidence suite à une exposition chronique au plomb. Ce même auteur situe à 600 $\mu\text{g.L}^{-1}$ le seuil approximatif de plombémie associée à l'atteinte tubulaire rénale. Ces observations sont partagées par Gonick (2008). Roels *et al.* (1999) s'interrogent sur l'interprétation de certaines études portant par exemple sur la kallikréine ou sur la β -N-acétyl-glucosaminidase (NAG) urinaires en raison de l'exposition concomitante au cadmium rencontrée dans certaines de ces études. Ces auteurs sont par ailleurs d'avis qu'il est peu probable que des effets rénaux délétères surviennent chez des travailleurs dont la plombémie est maintenue en-deçà de 700 $\mu\text{g.L}^{-1}$ tout au long de leur carrière. Ils mentionnent que les observations faites en milieu professionnel ne peuvent sans doute pas être extrapolées à la population générale.

En population générale, c'est l'insuffisance rénale chronique qui est l'effet critique retenu dans l'avis de l'Anses (Anses 2012) et qui a conduit l'Agence à recommander un seuil de plombémie à ne pas dépasser de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$. En populations professionnelles, de nombreuses études ont examiné les effets rénaux potentiels du plomb. Pour les fins du présent rapport, les paramètres étudiés ont été divisés en trois catégories : les indicateurs de diagnostic clinique, les indicateurs d'atteinte glomérulaire précoce et les indicateurs d'atteinte tubulaire précoce (proximale et distale). Bien que leur usage à des fins diagnostiques tend à croître, notamment aux fins de dépistage de néphrotoxicité potentiellement induite par de nouveaux médicaments, la signification clinique des indicateurs précoces reste à établir clairement (Xie *et al.*, 2013).

3.1.2.1 Indicateurs de diagnostic clinique

L'azote uréique sanguin

L'azote uréique sanguin, *blood urea nitrogen* en anglais, augmente lorsque la filtration glomérulaire est compromise entraînant une accumulation de déchets azotés dans le sang. Deux groupes de chercheurs (Konishi *et al.*, 1994; Weaver *et al.*, 2003; Weaver *et al.*, 2005b) ont examiné ce paramètre chez des travailleurs. Aucune différence n'a été observée entre les exposés et les non-exposés malgré des intervalles de plombémies atteignant parfois 1000 $\mu\text{g.L}^{-1}$. L'étude de Konishi comportait 99 travailleurs (dont 16 avec des plombémies entre 39 et 99 $\mu\text{g.L}^{-1}$ considéré comme groupe témoin) et celle de Weaver 2003 comptait 803 travailleurs exposés et 135 non-exposés. L'étude de 2005 de Weaver a été réalisée dans un sous-groupe de l'étude de 2003.

En conclusion, l'augmentation de la plombémie n'est pas associée à une augmentation de l'azote uréique sanguin.

Créatinine sérique

Une chute importante de la filtration glomérulaire entraîne une augmentation de la créatininémie. Quelques études ont examiné la relation potentielle entre la plombémie et la créatininémie, mais se sont révélées négatives en dépit d'expositions élevées, jusqu'à plus de 1000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de plombémie (Gerhardsson *et al.*, 1992; Fels *et al.*, 1994; Konishi *et al.*, 1994; Chia *et al.*, 1995b; Jung *et al.*, 1998; Weaver *et al.*, 2003). Seuls Ehrlich *et al.* (1998) rapportent une augmentation significative de valeurs supérieures à 125 $\mu\text{mol/L}$ chez des personnes ayant des plombémies entre 610 et 1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

En conclusion, sauf peut-être à des plombémies très élevées comprises entre 610 et 1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$, on n'observe pas de lien entre l'exposition au plomb et l'augmentation de la créatininémie. Notons toutefois que cette observation provient d'une seule étude alors que les autres études citées sont négatives.

Clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine est considérée comme un bon reflet de la filtration glomérulaire. Ni l'étude de Gerhardsson *et al.* (1992) ni celle de Weaver *et al.* (2003) ne rapportent de réduction de la clairance de la créatinine chez des exposés entre 50 et 892 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de plombémie.

En conclusion, l'exposition au plomb n'entraîne pas de réduction de la clairance de la créatinine.

Scintigraphie - mesure de la clairance de $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ et de $^{99\text{m}}\text{Tc-EC}$

L'acide diéthylènetriamine pentaacétique couplé au technétium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$) est considéré comme la seule substance radiopharmaceutique qui soit purement excrétée par filtration glomérulaire. La mesure par scintigraphie de sa clairance apparaît donc comme une méthode fiable et sensible de mesure de la filtration glomérulaire (Taylor 2014). C'est cette approche que Wronska-Nofer *et al.* (2015) ont utilisé chez 53 travailleurs masculins (plombémie moyenne géométrique de 146; intervalle de confiance à 95 % de 121 à 175 $\mu\text{g.L}^{-1}$) d'une fonderie et chez 40 employés de bureau (plombémie moyenne géométrique de 39; intervalle de confiance à 95 % de 35-44 $\mu\text{g.L}^{-1}$) de la même entreprise du sud-est de la Pologne. Même si l'article a été publié en 2015, les mesures ont été effectuées en 2008. La clairance (moyenne géométrique; intervalle de confiance à 95 % de la moyenne) du $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ était significativement plus élevée chez les travailleurs exposés (158; 148-169 ml/min) que chez les non-exposés (136; 128-144 ml/min). En combinant les résultats des exposés et des non-exposés, les auteurs indiquent, dans le texte, qu'ils observent une corrélation statistiquement significative entre la plombémie et la clairance du $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$. Les auteurs considèrent que cette augmentation de la filtration glomérulaire est une indication de dommage rénal chez les sujets exposés au plomb. Ils reconnaissent toutefois que des études prospectives seront nécessaires afin d'établir la signification clinique de ces observations. Pour l'heure, cette publication ne fournit pas d'indication de seuil « d'hyperfiltration » qui serait considéré anormal. De plus, les auteurs mentionnent qu'avant 2001, les expositions étaient beaucoup plus importantes, mais ils ne disposent que d'estimation des plombémies historiques basées sur les mesures atmosphériques de plomb. Enfin, l'imprégnation par le cadmium n'est pas négligeable chez les deux groupes avec des valeurs moyennes de cadmium urinaire de 1,5 et 2,0 $\mu\text{g/g}$ créatinine chez les exposés et les non-exposés respectivement. Rappelons que les VBR pour le cadmium correspondant au 95^e percentile de la population française générale sont de 0,8 et 1,0 $\mu\text{g/g}$ créatinine pour les non-fumeurs et les fumeurs, respectivement.

En ce qui concerne la clairance de l'éthylèncystéine couplée au technétium 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc-EC}$), les auteurs ne trouvent pas d'effet de l'exposition au plomb sur ce marqueur de la sécrétion tubulaire.

En conclusion, cette étude isolée récente rapporte une augmentation de la filtration glomérulaire mesurée par la clairance du $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ chez des travailleurs présentant une plombémie moyenne géométrique de 146 $\mu\text{g.L}^{-1}$ au moment de l'étude. Bien que les auteurs décrivent cette augmentation comme de l'hyperfiltration glomérulaire, ils ne donnent pas de seuil de ce qui doit être considéré comme de l'hyperfiltration. De plus, ils ne présentent pas l'hyperfiltration comme une hypothèse *a priori* de leur étude. Enfin, d'autres éléments de cette étude (confusion entre la plombémie totale, et le plomb plasmatique, erreurs évidentes dans la façon de rapporter les données de certaines protéines (voir section sur la β_2 -microglobuline et sur l' α_2 -microglobuline)) font douter de sa fiabilité.

Conclusion sur les indicateurs de diagnostic clinique

Aucun indicateur de diagnostic clinique n'est relié à l'augmentation de la plombémie dans les études publiées répertoriées ici.

3.1.2.2 Indicateurs d'atteinte glomérulaire précoce

Protéinurie totale

La très vaste proportion des protéines plasmatiques est constituée de protéines de grande taille⁷. Au niveau rénal, elles sont retenues dans le lit plasmatique par le filtre glomérulaire. Une atteinte à l'intégrité de ce filtre entraîne une fuite de grandes protéines dans l'urine. Une élévation de la protéinurie totale signe donc habituellement une atteinte glomérulaire. Huang *et al.* (1988) n'observent pas de différence entre un « groupe non exposé » (plombémies de 20 à 138 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et 40 travailleurs exposés (plombémies de 240 à 630 $\mu\text{g.L}^{-1}$) d'une fonderie de plomb dans l'excrétion totale de protéines. Notons cependant que le « groupe non exposé » provient selon les auteurs d'études antérieures et qu'en dehors de la plage des plombémies, aucune information sur ce groupe n'apparaît dans l'article : ni la taille de cet effectif contrôle, ni aucune information sur les paramètres rénaux ne sont fournis. Par contre, Pergande *et al.* (1994) observent une légère augmentation statistiquement significative de protéinurie totale en comparant les médianes de 4,0 à 5,5 g/mol créatinine chez les 44 non-exposés et les 82 exposés, respectivement. Les plombémies médianes (étendue) respectives de ces deux groupes sont de 70 (50-110) et 421 (209-731) $\mu\text{g.L}^{-1}$. Quinze % des sujets exposés présentaient une protéinurie totale excédant la valeur seuil de 8,67 g/mol créatinine.

En conclusion, des deux études présentées, l'une observe une augmentation de la protéinurie totale, l'autre pas pour des plombémies comparables (entre 200 et 700 $\mu\text{g.L}^{-1}$) chez les exposés. Le plomb pourrait légèrement altérer la perméabilité glomérulaire à des plombémies médianes supérieures à 421 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Albuminurie

L'albumine est la plus abondante des grosses protéines dans le plasma. Normalement retenue dans le lit vasculaire au moment de son passage dans le rein, l'augmentation de sa présence dans l'urine peut traduire une augmentation de la perméabilité glomérulaire. Selon Levey *et al.* (2015), la valeur considérée comme le seuil de « microalbuminurie » est de 30 mg.L^{-1} , mais plusieurs auteurs définissent cette valeur en fonction des non-exposés de leur étude. Gerhardsson *et al.* (1992) n'observent pas de différence dans son excrétion entre les 319 exposés (plombémies de 50 à 474 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et les 41 non-exposés (plombémies de 17 à 124 $\mu\text{g.L}^{-1}$) de leur étude. Il en va de même pour Gennart *et al.* (1992) dont l'étude toutefois n'est pas retenue en raison des plombémies élevées des « non-exposés » (de 44 à 390 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

Chia *et al.* (1995b) étudient la fonction glomérulaire de 137 exposés et 153 non-exposés. Plus loin dans l'article, les auteurs présentent des données d'albuminurie chez 140 (*sic*) exposés et 122 non-exposés. Les plombémies courantes des sujets étudiés ne sont pas indiquées dans l'article. Les auteurs présentent plutôt des relations entre les paramètres d'altérations biologiques et un indice d'exposition cumulée au plomb. Ce dernier est élaboré à partir de mesures historiques obtenues chez les salariés. Il est regrettable que même les plombémies des « non-exposés » ne soient pas indiquées dans l'article. Ce sont les non-exposés qui ont les valeurs d'albuminurie les plus élevées. Les auteurs fabriquent un indice d'exposition intégrée dans le temps à partir de mesures répétées de plombémie. Ils indiquent que les travailleurs ayant l'indice d'exposition intégrée le plus élevé ont une albuminurie statistiquement augmentée, mais cette information ne se vérifie pas dans leur tableau 4. Malgré les multiples analyses de données présentées par les auteurs, il est difficile de conclure que l'exposition au plomb augmente l'excrétion urinaire d'albumine à partir des données de cette étude, d'autant qu'on ignore quelle est la plombémie des exposés et des non-exposés au moment de l'étude.

⁷ A titre de comparaison, la valeur de la masse moléculaire de l'albumine de 68 kD, qui peut être considérée comme une protéine de grande taille.

Ehrlich *et al.* (1998) trouvent un faible taux de 5 % de dépassement de la valeur seuil d'albuminurie de 25 mg/g créatinine chez les 199 exposés (plombémies de 230 à 1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$) de leur étude.

Dans les trois sous-groupes de leur étude établis en fonction de la valeur de la plombémie, Jung *et al.* (1998) ne trouvent ni différence d'albuminurie par rapport au groupe non exposé ni dépassement significatif de la valeur seuil d'albuminurie de 30 mg/g créatinine. Les moyennes géométriques des plombémies des trois groupes sont de 243, 465 et 746 $\mu\text{g.L}^{-1}$ respectivement, alors que celle des non-exposés est de 79 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Pergande *et al.* (1994) ne rapportent pas davantage d'augmentation significative de l'albuminurie chez les 82 exposés de leur étude (plombémies de 209 à 731 $\mu\text{g.L}^{-1}$) par rapport aux 44 non-exposés (plombémies de 50 à 110 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Ils indiquent toutefois que 20 % des exposés excèdent la valeur de référence de 1,43 g/mol créatinine (soit 12,7 mg/g créatinine).

Sun *et al.* (2008) ne rapportent pas de différence significative dans l'albuminurie de 155 exposés (plombémie moyenne géométrique de 202 $\mu\text{g.L}^{-1}$, intervalle de confiance à 95 % de 67 à 658 $\mu\text{g.L}^{-1}$) par rapport à celle de 36 non-exposés (plombémie moyenne géométrique de 90 $\mu\text{g.L}^{-1}$, intervalle de confiance à 95 % de 36 à 219 $\mu\text{g.L}^{-1}$). En raison des plombémies élevées des « non-exposés », cette étude n'est pas prise en compte dans la présente évaluation.

Wronska-Nofer *et al.* (2015) ont mesuré l'excrétion urinaire d'albumine chez 53 travailleurs masculins (plombémie moyenne géométrique de 146; intervalle de confiance à 95 % de 121 à 175 $\mu\text{g.L}^{-1}$) d'une fonderie et chez 40 employés de bureau (plombémie moyenne géométrique de 39; intervalle de confiance à 95 % de 35-44 $\mu\text{g.L}^{-1}$) de la même entreprise du sud-est de la Pologne. Les exposés excrètent significativement plus d'albumine (moyenne géométrique de 7,6; intervalle de confiance à 95 % de 6,3-9,2 mg/g créatinine) que les non-exposés (moyenne géométrique de 4,8; intervalle de confiance à 95 % de 4,0-5,6 mg/g créatinine). Cinq des sujets exposés excèdent 24 mg/g créatinine, valeur considérée par les auteurs comme le seuil de microalbuminurie, en accord avec Levey *et al.* (2015). Les auteurs ne mentionnent pas si des sujets contrôles dépassent ce seuil. Ils examinent également la relation entre l'albuminurie et l'intensité de l'exposition au plomb, mais cette partie de l'article est confuse. En effet, dans la partie méthodologique de l'article, il est indiqué que le sérum (pas d'indication d'isolement du plasma) est isolé à partir du sang, mais l'article ne présente aucun paramètre sérique. Par ailleurs, il est dit plus loin que le meilleur prédicteur de l'excrétion urinaire d'albumine est le plomb plasmatique. La portion méthodologique de l'article semble toutefois suggérer que c'est le plomb dans le sang total qui a été mesuré. Le tableau 5 de l'article qui présente les corrélations entre divers paramètres de fonction rénale et « l'exposition au plomb » (sic) ne spécifie pas quelle mesure d'exposition a été utilisée. On suppose que c'est la plombémie totale mesurée au moment de l'étude, mais ce n'est pas sans équivoque. Cela mine la crédibilité de cette étude.

En conclusion, en dehors de l'observation de Pergande (1994) sur la fréquence de valeurs « élevées » d'albuminurie chez les exposés et de l'étude douteuse de Wronska-Nofer (2015), aucune des études examinées ne suggère de lien entre l'exposition au plomb et une augmentation de l'albuminurie.

α 1-Microglobuline (α 1-m) sérique

Une atteinte glomérulaire devrait produire une augmentation de la concentration sérique d' α 1-m. Or, Konishi *et al.* (1994) ne voient pas d'effet chez les 99 exposés de leur étude (plombémies de 39 à 1077 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Du côté de Chia *et al.* (1995b), c'est plutôt une valeur inférieure d' α 1-m sérique qui est observée chez les 137 exposés de leur étude.

En conclusion, les études disponibles ne mettent pas en évidence de lien entre l'exposition au plomb reflétée par la plombémie et l'augmentation de l' α 1-m sérique.

β 2-Microglobuline (β 2-m) sérique

Petite protéine circulante, la concentration sérique de β_2 -m augmente avec la réduction de la filtration glomérulaire. Aucune des études examinées ne rapporte d'effet du plomb sur ce paramètre pour des plombémies allant jusqu'à plus de 1000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Huang *et al.*, 1988; Konishi *et al.*, 1994; Chia *et al.*, 1995b). L'étude de Gennart *et al.* (1992) n'a pas été considérée pour cette analyse en raison des plombémies élevées des sujets « non-exposés » (de 44 à 390 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

En conclusion, l'exposition au plomb reflétée par la plombémie n'entraîne pas d'augmentation de la β_2 -m sérique.

Autres marqueurs urinaires d'atteinte glomérulaire

Pergande *et al.* (1994) ne rapportent pas d'augmentation de l'excrétion de transferrine dans l'urine des 82 exposés de leur étude (plombémies de 209 à 731 $\mu\text{g.L}^{-1}$) par comparaison avec 44 non-exposés (plombémies de 50 à 110 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

Ni ces auteurs, ni Huang *et al.* (1988) ne trouvent de différence dans l'excrétion urinaire d'IgG chez les travailleurs exposés au plomb. Notons toutefois les réserves qu'il faut exprimer sur cette dernière étude puisque les « non-exposés » (plombémies de 20 à 138 $\mu\text{g.L}^{-1}$) proviennent d'études antérieures et que les résultats des paramètres urinaires de néphrotoxicité ne sont pas fournis pour ce groupe.

Conclusion sur les indicateurs d'atteinte glomérulaire précoce

Les études consultées dans le cadre de cette évaluation ne montrent pas d'effet de l'imprégnation au plomb sur les indicateurs d'atteinte glomérulaire précoce.

3.1.2.3 Indicateurs d'atteinte tubulaire précoce

β_2 -Microglobuline (β_2 -m) urinaire

La β_2 -m est une petite protéine qui passe facilement à travers le glomérule et est réabsorbée très efficacement par les tubules. Une augmentation de son excrétion signe normalement une atteinte de la capacité de réabsorption des cellules tubulaires proximales.

Huang *et al.* (1998) ne trouvent pas de différence dans l'excrétion urinaire de β_2 -m entre exposés (plombémies de 240 à 630 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et non-exposés (plombémies de 20 à 138 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Il en va de même pour Gerhardsson *et al.* (1992) qui comparent 70 exposés (plombémies de 50 à 474 $\mu\text{g.L}^{-1}$) à 331 non-exposés (plombémies de 17 à 124 $\mu\text{g.L}^{-1}$). La même chose vaut pour Gennart *et al.* (1992) dont l'étude toutefois n'est pas retenue en raison des plombémies élevées chez les « non-exposés » (de 44 à 390 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Konishi *et al.* (1994) étudient 99 travailleurs exposés au plomb qu'ils répartissent en 5 sous-groupes. Utilisant le sous-groupe le moins exposé (plombémies de 39 à 99 $\mu\text{g.L}^{-1}$) comme référence, ils n'observent pas de différence dans l'excrétion urinaire de β_2 -m entre ce groupe et les sous-groupes plus exposés (plombémies de 112 à 1077 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Chia *et al.* (1995a) ne trouvent pas de différence entre l'excrétion urinaire de β_2 -m des 93 non-exposés (plombémies de 32 à 167 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et celle des 128 exposés (plombémies de 76 à 662 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de leur étude.

Pergande *et al.* (1994) rapportent une diminution significative dans l'excrétion urinaire médiane de β_2 -m de 82 exposés (plombémies de 209 à 731 $\mu\text{g.L}^{-1}$) par rapport à 44 non-exposés (plombémies de 50 à 110 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Ils notent par ailleurs que 12 % des sujets exposés dépassent la valeur seuil de β_2 -m urinaire de 9,86 $\mu\text{g/mol}$ créatinine, définie comme le 95^{ème} percentile des valeurs observées chez les non-exposés. Cette valeur correspond à 87 $\mu\text{g/g}$ créatinine alors que les valeurs de référence communément utilisées dans la littérature pour signifier le début d'une perturbation de la fonction tubulaire sont comprises entre 250 et 300 $\mu\text{g/g}$ créatinine.

Jung *et al.* (1998) étudient 75 exposés et 64 non-exposés au plomb (plombémie moyenne 79 ± 14 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Utilisant une valeur seuil de β_2 -m urinaire de 200 $\mu\text{g/g}$ créatinine et répartissant les exposés en trois sous-groupes, ils observent une augmentation significative de dépassement de cette valeur seuil à partir d'une plombémie moyenne (géométrique) de 465 $\mu\text{g.L}^{-1}$ alors que le sous-groupe dont la valeur moyenne (géométrique) est de 243 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ne présente pas

d'augmentation significative de la fréquence de dépassement. Notons cependant que les fréquences de dépassement sont de 5,9 % (2 sujets sur 34) et de 5,0 %, (1 sujet sur 20) respectivement pour les deux groupes précités. Elle atteint 19,1 % (4 sujets sur 21) pour le sous-groupe ayant une plombémie moyenne (géométrique) de 746 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Il importe toutefois de préciser que les auteurs ne trouvent pas de différence statistiquement significative dans les moyennes géométriques de $\beta_2\text{-m}$ urinaire entre les différents groupes.

Wronska-Nofer *et al.* (2015) ont mesuré l'excrétion urinaire de $\beta_2\text{-m}$ chez 53 travailleurs masculins (plombémie moyenne géométrique de 146; intervalle de confiance à 95 % de 121 à 175 $\mu\text{g.L}^{-1}$) d'une fonderie et chez 40 employés de bureau (plombémie moyenne géométrique de 39; intervalle de confiance à 95 % de 35-44 $\mu\text{g.L}^{-1}$) de la même entreprise du sud-est de la Pologne. Ils ne trouvent pas de différence entre les deux groupes. Leurs résultats sont confus puisqu'ils indiquent au tableau 4 que le 90^e percentile des non-exposés se situe à 5,94 $\mu\text{g/g}$ créatinine, valeur anormalement faible et incompatible avec la moyenne géométrique de 34,6 $\mu\text{g/g}$ créatinine de ce même groupe non-exposé apparaissant au tableau 3. Cette étude n'est donc pas prise en compte ici.

En conclusion, les données sur l'effet de l'exposition au plomb sur l'excrétion urinaire de $\beta_2\text{-m}$ sont peu convaincantes. Plusieurs études ne rapportent pas d'augmentation de l'excrétion de $\beta_2\text{-m}$ en relation avec l'augmentation de la plombémie et une autre rapporte une fréquence augmentée de valeurs dépassant un seuil considéré sans signification sanitaire. Une seule suggère un possible léger effet du plomb pour des expositions moyennes de 465 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et plus.

Protéine transporteuse du rétinol (RBP)

La protéine transporteuse du rétinol (retinol-binding protein – RBP) est une protéine de faible masse moléculaire dont l'augmentation de la concentration urinaire peut signer une altération de la fonction de réabsorption tubulaire.

Gennart *et al.* (1992) ne trouvent pas de différence dans l'excrétion urinaire de RBP chez des travailleurs exposés au plomb par rapport aux non-exposés de l'étude. La plombémie élevée des non-exposés (44-390 $\mu\text{g.L}^{-1}$) ne permet pas d'inclure cette étude aux fins du présent exercice.

Chia *et al.* (1995a) ne voient pas de différence dans l'excrétion urinaire de RBP chez 128 exposés (plombémies de 76 à 662 $\mu\text{g.L}^{-1}$) par rapport à 93 non-exposés (plombémies de 32 à 167 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

Pergande *et al.* (1994) rapportent une différence statistiquement significative entre l'excrétion urinaire de RBP de 82 exposés (plombémies de 209 à 731 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et celle de 44 non-exposés (plombémies de 50 à 110 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Les auteurs notent également que 16% des exposés ont une excrétion urinaire de RBP qui excède le seuil de 12,4 mg/mol créatinine (110 $\mu\text{g/g}$ créatinine) qu'ils ont fixé et qui correspond au 95^e centile de la valeur observée chez les non-exposés. Notons que cette valeur seuil est nettement inférieure à la valeur urinaire seuil généralement utilisée de 250-300 $\mu\text{g/g}$ créatinine pour traduire un effet tubulaire précoce.

Dans un groupe de 199 travailleurs exposés ayant des plombémies de 230 à 1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$, Ehrlich *et al.* (1998) observent un dépassement de l'excrétion urinaire de RBP par rapport à la valeur seuil de 300 $\mu\text{g/g}$ créatinine sur 3,5% des échantillons. Finalement, Weaver *et al.* (2003) ne trouvent pas de différence significative dans l'excrétion de RBP chez 803 exposés (plombémies de 43 à 857 $\mu\text{g.L}^{-1}$) en dépit d'une ou de quelques valeurs très élevées chez les exposés par rapport aux 135 non-exposés (plombémies de 20 à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$). En effet, pour la RBP urinaire, la limite supérieure de l'intervalle chez les exposés dépasse 4500 $\mu\text{g/g}$ créatinine.

Wronska-Nofer *et al.* (2015) ont mesuré l'excrétion urinaire de RBP chez 53 travailleurs masculins (plombémie moyenne géométrique de 146; intervalle de confiance à 95 % de 121 à 175 $\mu\text{g.L}^{-1}$) d'une fonderie et chez 40 employés de bureau (plombémie moyenne géométrique de 39; intervalle de confiance à 95 % de 35-44 $\mu\text{g.L}^{-1}$) de la même entreprise du sud-est de la Pologne. Ils ne trouvent pas de différence entre les deux groupes. L'exposition au cadmium toutefois n'est pas

négligeable autant chez les non-exposés (moyenne de cadmiurie de 2,0 µg/g créatinine) que chez les exposés (moyenne de 1,5 µg/g créatinine).

En conclusion, l'excrétion urinaire de RBP n'est pas affectée de manière notable par l'exposition au plomb attestée par les plombémies mesurées.

α1-Microglobuline (α1-m) urinaire

Tout comme la β₂-m, l' α₁-m est aussi une petite protéine dont l'augmentation de l'excrétion urinaire peut signer une atteinte de la capacité de réabsorption tubulaire.

Penders et Delhange (2004) ont souligné l'absence de normalisation internationale des mesures de cette protéine. Ils rapportent les valeurs supérieures observées par DeMars *et al.* (1989) de 0,31 µmol/L (8,4 mg/L ou 6 mg/g créatinine en considérant une masse moléculaire de 27 000 pour l'α₁-m et une valeur moyenne de créatinine urinaire de 1,4 g/L) de même que les données de Jung *et al.* (1992) qui observent un 95^e percentile de 1,27 g/mol créatinine (11 mg/g créatinine) pour les 18-40 ans et de 2,20 g/mol créatinine (19,5 mg/g créatinine) pour les personnes de plus de 40 ans. Chez des donneurs de rein sains, Wallin *et al.* (2014) ont trouvé une valeur moyenne de 5,1 et une étendue de 2,0 à 15,2 mg/g créatinine).

Pergande *et al.* (1994) ont examiné l'excrétion urinaire d'α₁-m chez 82 exposés (plombémies de 209 à 731 µg.L⁻¹, moyenne arithmétique de 421) et 44 non-exposés (plombémies de 50 à 110 µg.L⁻¹). Ils rapportent une augmentation significative de l'excrétion médiane de cette petite protéine chez les exposés avec 31 % de ceux-ci présentant une excrétion dépassant le seuil d'α₁-m qu'ils fixent à 0,93 g/mol créatinine (8,2 mg/g créatinine). Ce seuil correspond au 95^e percentile des valeurs observées chez les non-exposés.

Konishi *et al.* (1994) répartissent des travailleurs du plomb en 5 sous-groupes en fonction de leur plombémie. Ils considèrent le sous-groupe avec les plus faibles plombémies (39-99 µg.L⁻¹) comme groupe de référence et rapportent qu'il y a une différence significative avec les autres sous-groupes (plombémies de 112 à 1077 µg.L⁻¹) dans l'excrétion urinaire d'α₁-m. Le sous-groupe ayant une plombémie moyenne (géométrique) de 144 µg.L⁻¹ n'est pas différent du groupe de référence, valeur qui pourrait être considérée comme un NOAEL. A partir du sous-groupe suivant, il y a augmentation de l'excrétion d'α₁-m. La valeur de 276 µg.L⁻¹ de ce dernier sous-groupe peut être considérée comme un LOAEL approximatif. Le groupe le moins exposé présente une excrétion médiane d'α₁-m de 3,4 mg/g créatinine par rapport à 3,8; 6,5; 9,1 et 8,9 mg/g créatinine respectivement pour les autres sous-groupes.

Jung *et al.* (1998) étudient l'excrétion d'α₁-m chez 75 exposés et 64 non-exposés (plombémie moyenne 79 ± 14 µg.L⁻¹). Ils regardent ensuite la fréquence de dépassement de la valeur seuil d'α₁-m de 5 mg/g créatinine chez les exposés répartis en trois sous-groupes en fonction de leur plombémie : moyennes géométriques de 243, 465 et 746 µg.L⁻¹. Les trois sous-groupes présentent une fréquence de dépassement statistiquement significative : de 12, 35 et 52%, respectivement, suggérant un LOAEL aux environs de 243 µg.L⁻¹.

Chia *et al.* (1995a) rapportent que l'utilisation de la plombémie à un moment donné est un mauvais indicateur de l'exposition au plomb à mettre en relation avec des marqueurs de dysfonctionnement rénal. Ils observent une bonne relation dose-effet et dose-réponse entre un indice d'exposition chronique au plomb obtenu par des mesures de plombémie répétées dans le temps et l'excrétion urinaire d'α₁-m. Les 93 non-exposés et 128 exposés de l'étude présentent respectivement des plombémies moyennes les plus récentes (étendue) de 90 (32-167) et 326 (76-662) µg.L⁻¹. L'excrétion urinaire moyenne d'α₁-m double chez les exposés par rapport aux non-exposés, passant de 1,5 à 3,4. Il s'agit probablement de mg/g créatinine, mais les unités de mesure ne sont pas données dans l'article. Les auteurs indiquent également une augmentation de la proportion de valeurs anormales avec l'augmentation de l'indice d'exposition chronique. Le seuil de valeur anormale est défini comme le 95^e percentile des valeurs observées chez les non-exposés, mais la valeur elle-même n'est pas donnée dans l'article de sorte qu'il est impossible de connaître sa signification sanitaire. Les auteurs émettent également des hypothèses sur les raisons pour lesquelles seule l'α₁-m augmente avec l'imprégnation au plomb alors que ni la β₂-m ni

la RBP ne présentent de différences entre exposés et non-exposés. Selon eux, c'est la masse moléculaire plus grande de l' α_1 -m qui explique ce phénomène, mais cette argumentation n'est pas appuyée sur des bases scientifiques convaincantes. Il est difficile de bien évaluer les résultats de cette étude malgré les analyses statistiques très élaborées effectuées par les auteurs.

Wronska-Nofer *et al.* (2015) ont mesuré l'excrétion urinaire d' α_1 -m chez 53 travailleurs masculins (plombémie moyenne géométrique de 146; intervalle de confiance à 95 % de 121 à 175 $\mu\text{g.L}^{-1}$) d'une fonderie et chez 40 employés de bureau (plombémie moyenne géométrique de 39; intervalle de confiance à 95 % de 35-44 $\mu\text{g.L}^{-1}$) de la même entreprise du sud-est de la Pologne. Ils ne trouvent pas de différence entre les deux groupes. Tout comme dans le cas de la β_2 -m, leurs résultats sont confus puisqu'ils indiquent au tableau 4 que le 90^e percentile des non-exposés se situe à 124 $\mu\text{g/g}$ créatinine, valeur anormalement faible et par ailleurs étonnante compte tenu de la moyenne géométrique de 2,95 $\mu\text{g/g}$ créatinine de ce même groupe non-exposé apparaissant au tableau 3. Cette étude n'est donc pas prise en compte ici.

En conclusion, quatre études présentant des résultats cohérents indiquent un effet de la plombémie sur l'excrétion urinaire d' α_1 -m. Cet effet semble augmenter avec l'imprégnation au plomb des sujets exposés. L'étude de Konishi *et al.* suggère un NOAEL et un LOAEL pour cet effet qui se situeraient aux environs de 150 et 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement. Notons cependant que ces estimations viennent des moyennes géométriques des sous-groupes étudiés et que les seuils utilisés par les auteurs sont souvent inférieurs aux valeurs considérées normales.

Lysozyme urinaire

Le lysozyme est une enzyme que l'on trouve dans la circulation sanguine et qui, étant de faible poids moléculaire, passe facilement par les glomérules avant d'être réabsorbée par les tubules. L'augmentation de son excrétion urinaire signe une atteinte de la capacité de réabsorption des tubules. Une seule étude est décrite ici. Pergande *et al.* (1994) ne notent pas de différence significative entre 82 exposés (plombémie de 209 à 731 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et 44 non-exposés (plombémies de 50 à 110 $\mu\text{g.L}^{-1}$) dans l'excrétion urinaire de lysozyme. Ils rapportent par ailleurs que 13 % des exposés dépassent leur valeur seuil de 1,53 mg/mol créatinine (0,014 mg/g créatinine). Cette valeur correspond au 95^e percentile des valeurs observées chez les non-exposés. Elle apparaît toutefois irréaliste car environ 100 fois inférieure à la valeur supérieure de la zone normale habituellement utilisée (Jung *et al.* , 1993; Corso *et al.* , 1999).

En conclusion, on ne peut rien conclure de cette seule étude sur le lysozyme, d'autant que la valeur de référence rapportée est irréaliste.

N-acétyl- β -D-glucosaminidase (NAG)

La NAG est une enzyme lysosomiale présente dans les cellules épithéliales tubulaires. L'augmentation de son excrétion traduit habituellement une augmentation du renouvellement cellulaire ou une nécrose des cellules.

Gerhardsson *et al.* (1992) ne voient pas de différence dans l'excrétion de la NAG entre 31 non-exposés (plombémies de 17 à 124 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et 70 exposés dans une fonderie (plombémies de 50 à 474 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

Il en va de même pour Gennart *et al.* (1992) qui ne voient pas de différence d'excrétion de la NAG chez 98 travailleurs d'une usine de batteries (plombémies entre 400 et 750 $\mu\text{g.L}^{-1}$) par comparaison à des « non-exposés ». Notons cependant que ces derniers présentaient des plombémies allant de 44 à 390 $\mu\text{g.L}^{-1}$. En conséquence, cette étude n'est pas prise en compte dans la présente analyse.

Ehrlich *et al.* (1998) examinent 199 travailleurs d'une usine de fabrication de batteries en Afrique du Sud avec des plombémies s'étalant de 230 à 1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Après répartition du groupe en trois sous-groupes en fonction de la plombémie, ils constatent que le rapport de cote pour un

dépassement de la valeur de référence de NAG établie à 5 U/g créatinine n'est significativement supérieur à l'unité dans aucun des sous-groupes. On peut en déduire un intervalle de NOAEL entre 610 et 1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (intervalle du sous-groupe ayant les plombémies les plus élevées).

Weaver *et al.* (2003) étudient également l'excrétion urinaire de NAG chez 803 travailleurs exposés au plomb (plombémies de 43 à 857 $\mu\text{g.L}^{-1}$) en Corée par rapport à 135 contrôles (plombémies de 20 à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Ils n'observent pas de différence significative entre les deux groupes.

Pergande *et al.* (1994) rapportent que 82 travailleurs exposés avec des plombémies entre 209 et 731 $\mu\text{g.L}^{-1}$ excrètent de plus en plus de NAG (« increasingly excreted », quoi que ceci veuille dire exactement) que les 44 non-exposés (plombémies de 50 à 110 $\mu\text{g.L}^{-1}$) de leur étude. Les valeurs d'excrétion des deux groupes ne sont données ni sous forme de tableau ni sous forme de figure. Les auteurs rapportent que 31 % des exposés présentent une excrétion supérieure au seuil de 0,56 kU/mol créatinine (soit 5 U/g créatinine) qu'ils ont fixé.

Konishi *et al.* (1994) étudient l'excrétion urinaire de NAG chez 99 travailleurs qu'ils répartissent en 5 groupes selon leur plombémie. Le groupe ayant les plus faibles plombémies, comprises entre 39 et 99 $\mu\text{g.L}^{-1}$, sert de contrôle. Les auteurs observent une corrélation significative entre excrétion de NAG et plombémie. Examinant l'excrétion en fonction du groupe d'exposition, les auteurs rapportent que les groupes ayant une plombémie médiane de 144 et de 276 $\mu\text{g.L}^{-1}$ n'ont pas une excrétion de NAG significativement différente de celle des « contrôles » contrairement à ceux qui ont une plombémie médiane de 496 et de 762 $\mu\text{g.L}^{-1}$. On en déduit un NOAEL médian de 276 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour la plombémie.

Sun *et al.* (2008) rapportent une excrétion urinaire de NAG significativement augmentée chez les 155 exposés de leur étude (plombémie moyenne géométrique de 202 $\mu\text{g.L}^{-1}$, intervalle de confiance à 95 % de 67 à 658 $\mu\text{g.L}^{-1}$) par rapport à celle des 36 non-exposés (plombémie moyenne géométrique de 90 $\mu\text{g.L}^{-1}$, intervalle de confiance à 95 % de 36 à 219 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Les auteurs calculent une BMD₁₀ de 101 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de plombémie pour l'augmentation de valeurs « anormales » de NAG urinaire. La limite de la normalité est établie à partir du groupe « non-exposé » à 13,8 U/g créatinine. D'une part, les valeurs élevées de plombémie chez les non-exposés nous portent à ne pas tenir compte de cette étude. D'autre part, cette BMD₁₀ calculée est à peine plus élevée que la plombémie moyenne des « non-exposés ». Cette étude n'est donc pas prise en compte dans la présente évaluation de la néphrotoxicité du plomb.

Wronska-Nofer *et al.* (2015) ont mesuré l'excrétion urinaire de NAG chez 53 travailleurs masculins (plombémie moyenne géométrique de 146; intervalle de confiance à 95 % de 121 à 175 $\mu\text{g.L}^{-1}$) d'une fonderie et chez 40 employés de bureau (plombémie moyenne géométrique de 39; intervalle de confiance à 95 % de 35-44 $\mu\text{g.L}^{-1}$) de la même entreprise du sud-est de la Pologne. Ils ne trouvent pas de différence entre les deux groupes. L'exposition au cadmium toutefois n'est pas négligeable autant chez les non-exposés (moyenne de cadmiurie de 2,0 $\mu\text{g/g}$ créatinine) que chez les exposés (moyenne de 1,5 $\mu\text{g/g}$ créatinine).

En conclusion, il est difficile de conclure de manière non équivoque sur la relation entre la plombémie et l'excrétion urinaire de la NAG. Même en excluant l'étude de Gennart en raison des plombémies élevées dans le groupe contrôle, trois études comportant des effectifs importants ne rapportent pas d'effet de la plombémie sur l'excrétion de la NAG. À l'inverse, en excluant l'article de Sun, deux études avec des effectifs plus faibles (< 100) rapportent un effet de la plombémie sur l'excrétion de la NAG, l'une d'elles suggérant un NOAEL aux environs de 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Diverses enzymes

Diverses enzymes présentes dans le parenchyme rénal peuvent aussi servir de marqueur d'une atteinte tubulaire rénale. Dans une étude menée chez 82 exposés (plombémies entre 209 et 731 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et 44 non-exposés (plombémies de 50 à 110 $\mu\text{g.L}^{-1}$), Pergande *et al.* (1994) rapportent une différence significative entre les deux groupes dans l'excrétion urinaire de ribonucléase, un marqueur tubulaire. Fixant une valeur seuil à 4,08 MU/mol créatinine, les auteurs observent que 33 % des exposés dépassent ce seuil. Les mêmes auteurs ne voient pas de différence significative

entre exposés et non-exposés dans l'excrétion urinaire de γ -glutamyltransférase ou de phosphatase alcaline. Ehrlich *et al.* (1998) ne voient pas de dépassement du seuil de 2,5 U/g créatinine dans l'excrétion urinaire de cette dernière enzyme chez 199 exposés (plombémies de 230 à 1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

En conclusion, il semble que l'excrétion urinaire de ribonucléase pourrait être reliée à la plombémie chez des travailleurs ayant une plombémie moyenne (étendue) de 421 (209-731) $\mu\text{g.L}^{-1}$, mais les autres marqueurs enzymatiques ne sont pas affectés. Ces données s'ajoutent à celles qui sont également présentées dans ce document sur la NAG et qui étaient équivoques.

Antigènes de la bordure en brosse du tubule proximal

Fels *et al.* (1994) ont examiné l'excrétion urinaire de trois antigènes de la bordure en brosse du tubule proximal connus sous les symboles BBA, BB50 et HF5 chez 81 exposés (plombémie moyenne de 421, plage de 209 à 731 $\mu\text{g.L}^{-1}$) qu'ils comparent à 45 non-exposés (plombémie moyenne de 70, plage de 50 à 110 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Seule l'excrétion de BBA est significativement plus élevée chez les exposés avec 27 % des exposés présentant des valeurs d'excrétion dépassant le 95^e percentile des valeurs observées chez les non-exposés.

En conclusion, un seul marqueur de la bordure en brosse indique un possible effet discret de l'exposition au plomb sur le tubule proximal.

Indicateurs d'atteinte tubulaire distale

L'augmentation de l'excrétion de la protéine de Tamm-Horsfall – aussi appelée uromucoïde – pourrait être reliée à une atteinte de la portion distale du tubule. L'excrétion de cette protéine tend toutefois à être réduite chez des sujets susceptibles aux néphrolithiases (Glauser *et al.*, 2000). Pergande *et al.* (1994) ont examiné son excrétion chez 82 exposés (plombémies de 209 à 731 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et 44 non-exposés (plombémies de 50 à 110 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Ils rapportent 31 % de dépassement de la valeur seuil de 2,03 g/mol créatinine (18 mg/g créatinine) chez les exposés. Avec une valeur seuil plus faible et des sujets ayant des expositions un peu plus élevées, Ehrlich *et al.* (1998) ne rapportent que 14 % de dépassement de leur valeur seuil de 10 mg/g créatinine chez 199 exposés (plombémies de 230 à 1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

L'augmentation de l'excrétion urinaire de kallikréine peut également indiquer une atteinte tubulaire distale. Pergande *et al.* (1994) dans l'étude citée dans cette section sur les marqueurs d'atteinte tubulaire distale ne voient pas de différence entre les exposés et les non-exposés.

En conclusion, le manque de cohérence entre les deux seules études disponibles sur l'uromucoïde et l'absence d'effet sur la kallikréine n'indique pas d'effet du plomb sur le tubule distal.

Conclusion sur les indicateurs d'atteinte tubulaire précoce

De nombreux indicateurs d'atteinte tubulaire précoce ont été étudiés en relation avec l'imprégnation au plomb. Globalement, les diverses études présentent des résultats divergents. Du côté des indicateurs généralement les plus utilisés à savoir la β_2 -m et la RBP, il ne semble pas y avoir d'effet de l'exposition au plomb sur l'excrétion de ces petites protéines. L' α_1 -m présente les résultats les plus cohérents avec 4 études sur 4 qui montrent un effet avec un NOAEL et un LOAEL aux environs de 150 et 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement (moyennes géométriques des sous-groupes étudiés). Il est curieux que l'excrétion de cette protéine semble affectée par l'exposition au plomb alors que la β_2 -m et la RBP ne le sont pas. Du côté de la NAG et de la ribonucléase, les résultats sont équivoques avec de possibles effets au-delà de 300 à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Il y a trop peu d'information sur l'excrétion urinaire des antigènes de la bordure en brosse et sur le lysozyme pour que cette

information soit utile aux fins du présent exercice. Enfin, le tubule distal n'apparaît pas comme une cible de la toxicité saturnine.

3.1.2.4 Autres indicateurs

Acide urique

L'hyperuricémie et la goutte ont longtemps été associées au saturnisme sévère. On attribue à l'acide urique des propriétés néphrotoxiques (Soltani *et al.*, 2013). Une des hypothèses récemment soulevée voudrait que l'élévation de la plombémie soit associée à une élévation de l'uricémie et que ces deux facteurs se combinent pour produire de la toxicité rénale (Weaver *et al.*, 2005a). Cependant, chez 99 travailleurs présentant des plombémies allant de 39 à 1077 $\mu\text{g.L}^{-1}$, Konishi *et al.* (1994) n'ont pas observé de lien entre plombémie et uricémie. Les valeurs d'uricémie vont de 49 à 53 mg/L dans les 5 groupes d'exposition croissante constitués par les auteurs.

Ehrlich *et al.* (1998) par contre observent une relation positive entre les plombémies réparties en 5 catégories et l'uricémie chez 199 travailleurs d'une usine de batteries en Afrique du Sud. Les plombémies vont de 230 à 1100 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Les valeurs d'uricémie moyennes dans les 5 catégories vont de 313 à 378 $\mu\text{mol/L}$ (53 à 64 mg/L). En examinant la prévalence de valeurs excédant le seuil d'uricémie de 500 $\mu\text{mol/L}$, les auteurs trouvent un NOAEL pour la plombémie à 510-600 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Enfin, après ajustement pour l'âge, le genre, la masse corporelle et la consommation d'alcool, Weaver *et al.* (2005a) ne voient pas d'association entre la plombémie et l'uricémie. Curieusement, par rapport aux deux études précédentes, les valeurs d'uricémie sont notablement plus faibles allant de 4,8 à 25 mg/L pour des plombémies comprises entre 43 et 857 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Conclusion sur les autres indicateurs

Seule l'uricémie a été classée dans cette catégorie. Sur les trois études examinées, une seule rapporte une relation entre plombémie et uricémie et suggère un NOAEL pour la plombémie entre 510 et 600 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Cependant, bien que l'augmentation de l'uricémie même à des faibles concentrations puisse apparemment causer de la toxicité rénale, cela reste à démontrer clairement.

3.1.2.5 Résumé global et conclusion générale sur les effets rénaux

Le tableau 5 résume l'ensemble des observations décrites dans cette section.

Tableau 5. Résumé des observations sur les indicateurs d'atteinte rénale (les valeurs numériques correspondent à la plombémie en $\mu\text{g.L}^{-1}$).

Catégorie	Indicateur	Pas d'effet	NOAEL ¹	LOAEL ¹
Indicateurs diagnostiques cliniques	Azote uréique sanguin	X		
	Créatinine sérique	X		
	Clairance créatinine	X		
Indicateurs d'atteintes glomérulaires	Protéinurie totale			400
	Albuminurie	X		
	α_1 -microglobuline sérique	X		
	β_2 -microglobuline sérique	X		
	Transferrine urinaire	X		
	IgG urinaire	X		
Indicateurs d'atteintes tubulaires	β_2 -microglobuline urinaire	X		
	Protéine transporteuse du rétinol (RBP)	X		
	α_1 -microglobuline urinaire		150	300
	Lysozyme	NC ²		
	NAG urinaire		300	500
	Ribonucléase urinaire			400
	Antigène de la bordure en brosse urinaire (BBA)			400
	Antigène de la bordure en brosse urinaire (BB50)	X		
	Antigène de la bordure en brosse urinaire (HF5)	X		
	Indicateur d'atteinte distale (uromucoïde, kallikréine)	X		
Autres indicateurs	Acide urique urinaire		500	

1 Les valeurs de NOAEL et de LOAEL sont très approximatives. Elles correspondent souvent à la valeur moyenne (arithmétique ou géométrique) ou à la médiane d'un sous-groupe étudié. De plus, on doit considérer qu'elles correspondent parfois davantage à des NOEL et LOEL, sans la mention donc d'effet délétère ou « adverse ». C'est notamment le cas pour l' α_1 -microglobuline urinaire

2 Non concluant

L'augmentation de l'imprégnation au plomb telle qu'appréciée par la plombémie n'est pas liée à des manifestations cliniques d'insuffisance rénale mesurées par l'azote uréique sanguin, la créatinine sérique ou la clairance de la créatinine. Cela est vrai pour des plombémies allant jusqu'à 1000 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Il n'y a pas non plus d'effet du plomb sur les indicateurs d'effets glomérulaires précoces en dehors de deux études contradictoires sur la protéinurie totale. Or, il est pertinent de rappeler ici que l'effet critique retenu en population générale pour la proposition de valeur limite de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de plombémie est la maladie rénale chronique, l'insuffisance rénale. Il est difficile *a priori* de concevoir que des individus présentant des plombémies de 10 à 50 fois supérieures à ce seuil ne présentent aucune manifestation précoce d'anomalie glomérulaire.

Parmi les indicateurs d'effets tubulaires précoces, l' α_1 -microglobuline urinaire donne les résultats les plus cohérents entre les études avec un NOAEL et un LOAEL autour de 150 et 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement. La difficulté d'interprétation qui se présente ici réside dans le fait que d'autres indicateurs classiques de l'atteinte tubulaire ne confirment pas cet effet. De plus, les valeurs utilisées comme seuil pour déterminer la présence d'un effet demeurent en-deçà des valeurs proposées par d'autres auteurs comme limites de l'étendue des valeurs normales. En conséquence on doit plutôt interpréter ces valeurs comme des NOEL et LOEL (sans l'appellation de « adverse » ou délétère) ne correspondant donc sans doute pas à de véritables seuils de toxicité rénale. Il n'y a pas de relation entre la plombémie et l'excrétion urinaire de la RBP et la majorité des études sur la β_2 -microglobuline sont également négatives quoiqu'on déduise un LOAEL approximatif de 465 $\mu\text{g.L}^{-1}$ à partir des deux études positives recensées. Les résultats avec la NAG urinaire sont ambigus (3 études négatives, deux positives) et en étant très prudents, on pourrait en tirer un NOAEL approximatif de 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Dans la catégorie des « autres indicateurs », potentiellement reliés au mécanisme d'action du plomb sur le rein, un lien de la plombémie avec l'uricémie n'est trouvé que dans une étude sur les trois recensées avec un NOAEL approximatif de 510 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour la seule étude positive.

Le recours à la seule plombémie comme indicateur d'imprégnation au plomb a été remis en question notamment par Chia *et al.* (1995a). Ces auteurs plaident en effet pour l'utilisation d'indicateurs mieux reliés à la charge corporelle globale comme la mesure du plomb osseux ou des indicateurs élaborés à partir de mesures répétées dans le temps. La réalité est toutefois qu'à quelques rares exceptions près, la vaste majorité des études examinent la relation entre la plombémie mesurée au moment de l'étude et divers indicateurs d'effets.

En conclusion à partir des études recensées, il semblerait que l'exposition au plomb chez des travailleurs n'ait pas d'effet mesurable sur la fonction rénale ni sur les indicateurs précoces d'effets glomérulaires. Les effets sur le tubule rénal proximal ne sont pas cohérents dans leur ensemble. Bien qu'un NOEL de 150 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ait été déterminé pour ces effets à partir des données sur l' α_1 -microglobuline urinaire, cet effet ne peut être considéré comme délétère (« adverse »).

La totalité des études reprises dans cette section conformément à la méthodologie du CES VLEP concerne celles qui ont été réalisées en milieu professionnel. Comme elles s'étalent dans le temps, les groupes « non exposés » de ces études présentent des plombémies supérieures au seuil de 15 $\mu\text{g.L}^{-1}$ auquel il est fait référence au début de la présente section et qui vise à protéger la population générale de la maladie rénale chronique. Il est donc impossible de vérifier l'impact d'expositions professionnelles survenant éventuellement autour de cette faible valeur à partir des données de cette littérature. Toutefois, s'il existe

une relation causale entre l'exposition professionnelle au plomb mesurée par la plombémie et la maladie rénale chronique, on s'attendrait à trouver une relation dose-effet et dose-réponse entre la plombémie et les divers indicateurs d'atteinte rénale décrits ici. Or, ni les indicateurs de diagnostic clinique, ni les indicateurs précoces d'effets glomérulaires ne montrent clairement un tel effet, même à des plombémies plusieurs dizaines de fois supérieures au seuil de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$. Seul un indicateur d'effet tubulaire précoce, l' α_1 -microglobuline urinaire, suggère un léger effet sur le tubule rénal à 10 fois le seuil de $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ alors que les autres indicateurs d'effets tubulaires précoces reconnus ne montrent pas de signes clairs d'atteinte tubulaire.

3.1.3 Effets cardiovasculaires

Le rapport de l'US EPA (2006) a recensé un certain nombre d'études réalisées sur des populations professionnelles, parmi lesquelles Glenn *et al.* (2003), Schwartz *et al.* (2000), Sokas *et al.* (1997), Tepper *et al.* (2001), Maheswaran *et al.* (1993), Telišman *et al.* (2004), Lee *et al.* (2001), Lustberg *et al.* (2004), Nomiya *et al.* (2002), Wu *et al.* (1996) et une méta-analyse (Nawrot *et al.* (2002). Selon le rapport de l'US EPA (2006), en milieu professionnel, il existe un effet sur la variation de la tension artérielle chez les travailleurs exposés au plomb, et ceci pour des valeurs de plombémies inférieures à $400 \mu\text{g.L}^{-1}$. Cependant, l'augmentation du risque d'hypertension artérielle n'est pas observée à des niveaux de plombémie inférieurs à la VLB actuelle de $400 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'homme et de $300 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez la femme.

Les associations entre plombémie et tension artérielle durant la grossesse nécessitent un focus particulier. Concernant les femmes enceintes, 8 études (4 transversales, 3 prospectives et 1 cas-témoins) ont porté sur des niveaux de plombémies moyennes maternelles (ou de sang du cordon pour 2 études) nettement inférieurs à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$. Toutes montrent une relation entre élévation de plombémie et augmentation de la tension artérielle durant la grossesse, voire risque d'hypertension artérielle (HTA), à l'exception d'une mettant en évidence une association positive avec le plomb osseux (et non sanguin). Toutefois, elles ne permettent pas d'identifier un seuil (en dessous de $100 \mu\text{g.L}^{-1}$).

Ces études sont détaillées dans la partie effets sur la reproduction (chapitre 3.1.4).

3.1.4 Effet sur la reproduction

3.1.4.1 Effets sur la fertilité masculine

Plusieurs études portant sur le lien entre la plombémie et le spermogramme et/ou les hormones sexuelles ont été identifiées dans la littérature. Dans une étude de Bonde *et al.*, (2002) regroupant plusieurs pays européens ($n=503$ travailleurs dont 362 exposés au plomb avec plombémie moyenne de $310 \mu\text{g.L}^{-1}$, min 46-max $645 \mu\text{g.L}^{-1}$), le seuil de plombémie pour la réduction de la concentration de spermatozoïdes était de $440 \mu\text{g.L}^{-1}$ (mise en évidence d'une association significative pour une plombémie $\geq 500 \mu\text{g.L}^{-1}$). En revanche aucune association entre une altération des paramètres spermatiques et la mesure de l'exposition à long terme (somme des plombémies annuelles moyennes, disponibles pour 250 travailleurs) n'a été observée. Dans un sous-groupe de 165 travailleurs (dont la plombémie moyenne était de $280 \mu\text{g.L}^{-1}$), des corrélations significatives ont été mises en évidence entre les concentrations de plomb dans les spermatozoïdes, le liquide séminal et le sang. Une tendance également à l'altération de la chromatine des spermatozoïdes a été observée pour les concentrations de plomb dans les spermatozoïdes les plus élevées.

Alexander *et al.*, (1996) ont mis en évidence une association négative entre la numération des spermatozoïdes et la plombémie chez les travailleurs d'une fonderie de plomb (actuelle ou long

terme). La plombémie moyenne s'élevait à 224 $\mu\text{g.L}^{-1}$. En revanche aucune association n'a été observée entre la plombémie et la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes, ou les niveaux de testostérone, LH et FSH.

De même, dans l'étude de Sadeghniat *et al.* (2013), aucune association significative n'a été observée entre la plombémie et les concentrations sanguines d'hormones sexuelles (testostérone totale et libre, FSH et LH) chez les travailleurs ($n= 113$) exposés au plomb depuis plus de 6 mois (plombémie moyenne : 414,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

Jensen *et al.* ont publié une revue sur les expositions professionnelles et la fonction reproductive masculine (Jensen, 2006). Concernant le plomb, ils soulignent que la littérature comprend de nombreuses études transversales mettant en évidence des associations entre plombémie et altération des paramètres spermatiques, même si les résultats ne sont pas tous concordants. Ils citent la valeur de 450 $\mu\text{g.L}^{-1}$, comme seuil en dessous duquel il ne semble pas y avoir d'effet sur la numération des spermatozoïdes ; cette valeur est issue de l'étude européenne de Bonde *et al.* décrite ci-dessus (Bonde, 2002).

En 2012, Snijder *et al.* ont publié une revue de la littérature sur l'impact des expositions professionnelles (hommes et femmes) sur le délai nécessaire à concevoir (DNC). Les auteurs, sur la base des 4 études portant sur l'exposition paternelle au plomb (Apostoli, 2000 ; Joffe 2003 ; Shiau, 2004 ; Sallmen, 2000) ont mis en évidence une relation dose-réponse entre plombémies et DNC. Des ratios de fécondabilité significativement inférieurs à 1 sont rapportés pour des plombémies supérieures à 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Shiau, 2004 ; Sallmen, 2000) ou à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Apostoli, 2000).

En conclusion, sur les 20 dernières années, de nombreuses études transversales ont mis en évidence des associations entre l'exposition professionnelle au plomb et des anomalies spermatiques (baisse de la numération des spermatozoïdes notamment). Ces observations sont en accord avec les données animales. Cependant les résultats sont parfois discordants et ces études peuvent présenter des limites méthodologiques (notamment les biais de sélection, la variabilité du spermogramme et la pluralité des facteurs à prendre en compte). L'étude européenne de Bonde *et al.*, 2002 a permis d'identifier une limite de plombémie en dessous de laquelle la baisse du nombre de spermatozoïdes est peu probable, il s'agit d'environ 450 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Cette concentration peut être considérée comme un NOAEL.

3.1.4.2 Effets sur la fertilité féminine

D'une façon générale, en dehors des études sur le déroulement de la grossesse (comprenant les fausses couches spontanées), les études sur la fertilité féminine sont rares. De plus, en ce qui concerne le plomb, les études menées en milieu professionnel portent essentiellement sur des sujets masculins.

Dans la revue de la littérature de Snijder *et al.* (2012) évoquée plus haut, sur le délai nécessaire à concevoir, une seule étude recherchait une éventuelle association avec la plombémie maternelle (Sallmen, 1995) et n'a pas mis en évidence d'effets statistiquement significatifs, même pour les plombémies les plus élevées ($\geq 1 \mu\text{mol/L}$, soit 207 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

3.1.4.3 Effets sur le développement

Des études ont montré qu'il existait une association entre les plombémies maternelles supérieures à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$, d'une part, et le taux de prématurité, de mortinatalité et de petits poids à la naissance, d'autre part (Bornschein *et al.*, 1989 ; Dietrich *et al.*, 1989 ; US-EPA, 1984 ; McMichael *et al.*, 1986 et Rabinowitz *et al.*, 1987 cités par Vyskocil *et al.*, 1992).

Prises dans leur ensemble, les études humaines démontrent un effet nocif de l'exposition prénatale au plomb sur le développement neurocomportemental de l'enfant. Il est indiqué, dans le rapport de Vyskocil et al. (1992), que des déficits neurocomportementaux peuvent être observés chez des enfants dont l'exposition prénatale au plomb, mesurée par la concentration du plomb dans le sang maternel ou dans le cordon ombilical, est de l'ordre de 100 à 150 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et peut-être même inférieures.

Le NTP (NTP 2012) a analysé de nombreuses études chez l'Homme (population travailleurs et générale) montrant un lien entre plombémie et effets reprotoxiques (retard de croissance, faible poids à la naissance). Le NTP a conclu à un niveau de preuve suffisant entre plombémie (inférieure à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et effet sur le développement.

Etudes sans mesure de plombémies

Les études ayant fait l'objet d'une analyse sont : Nördström *et al.*, 1979 a et b, Min *et al.*, 1996 et Irgens *et al.*, 1998. En conclusion, l'exposition des pères ne semble pas être liée à une augmentation de la survenue de défauts chez les nouveau-nés étudiés, contrairement à celle des mères. L'intérêt de l'étude d'Irgens et al., 1998 est de porter sur un ensemble exhaustif et important de sujets mais aucune mesure de l'exposition n'a été faite même sur un échantillon de sujets et certains facteurs de confusion n'ont pas été pris en compte (par exemple le tabagisme).

Etudes avec mesure de plombémies

Menées en population générale

Gonzales-Cossio *et al.* (1997) est une sous-étude d'un essai clinique randomisé visant à démontrer l'efficacité de la supplémentation alimentaire calcique des mères allaitantes pour réduire l'exposition des nourrissons au plomb via l'ingestion de lait maternel. D'après cette étude, l'indicateur reflétant le mieux le taux d'imprégnation maternelle au plomb est la concentration de plomb dans la partie corticale du tibia. C'est aussi le seul indicateur pour lequel les auteurs observent une relation dose-réponse linéaire avec le faible poids à la naissance. En ce qui concerne la plombémie maternelle, le faible poids à la naissance n'est observé que chez les nouveau-nés des femmes dont la plombémie est comprise entre 58 et 80 $\mu\text{g.L}^{-1}$, mais pas chez les femmes ayant les plombémies supérieures au second quartile de l'exposition ($>80 \mu\text{g.L}^{-1}$). Cela ne semble pas refléter un manque de puissance car les effectifs dans les quatre groupes d'exposition sont très similaires.

Gundacker *et al.* (2010) s'intéressent aux effets de l'exposition environnementale au plomb et mercure. La concentration du plomb est mesurée dans de nombreux substrats biologiques maternels et du nouveau-né et reflète des niveaux d'exposition au plomb relativement bas. La plombémie maternelle médiane calculée dans l'échantillon des 53 mères incluses dans l'étude était de 25 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Seule la plombémie maternelle a été trouvée corrélée avec la concentration du plomb dans le cordon ombilical ($P=0.043$), mais la force de cette corrélation n'a pas été précisée. Une association négative statistiquement significative a été observée entre la plombémie maternelle et le poids et la taille à la naissance ($\beta=-0.258$, $p=0.007$). Elle n'était pas significative pour la taille, ni pour le périmètre crânien du nouveau-né. Dans un modèle de régression ajustée sur la durée de la gestation, la plombémie maternelle a été également inversement liée au poids à la naissance ($\beta=-0.262$, $p=0.058$). Cependant d'après ce dernier modèle, la plombémie n'était que 3^{ème} facteur par ordre d'importance pour expliquer la variation de poids à la naissance, précédée par la durée gestationnelle (2^{ème} facteur) et la concentration placentaire de plomb (1^{er} facteur). La concentration placentaire a été positivement associée avec le poids à la naissance et aussi la taille à la naissance.

La présentation incomplète des méthodes et des résultats ne permet pas de dire comment ont été traitées les variables d'exposition et comment doivent être interprétés les coefficients de régression issus des modèles. Les valeurs de la plombémie ont été distribuées comme suit : Min

=10.4 $\mu\text{g.L}^{-1}$; Max= 84.0 $\mu\text{g.L}^{-1}$; 25^{ème} percentile=17.8 $\mu\text{g.L}^{-1}$; 75^{ème} percentile=34.7 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Par conséquent, il est difficile de dériver avec certitude un NOAEL ou un LOAEL autrement qu'en considérant la valeur médiane de la plombémie de 25 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Par ailleurs, il faudrait souligner d'autres limites de cette étude, notamment l'exclusion de 39% de la population des femmes, la grande proportion des femmes avec les données incomplètes 17/53 et l'absence de la prise en compte de la co-exposition au mercure des femmes incluses dans l'étude.

Les trois études suivantes examinent la plombémie maternelle ou le taux de plomb dans le cordon et les paramètres observés chez les nouveau-nés :

Odland *et al.* (1999) ont réalisé une étude transversale portant sur le taux du cadmium et du plomb chez la mère et poids de naissance et l'indice de la masse corporelle (IMC) du nouveau-né. Au total, 262 couples mère-nouveau-né ont été recrutés entre avril 1993 et juin 1994 dans les régions arctiques ou subarctique de la Russie et de la Norvège (148 couples mère-enfant en Russie et 114 couples mère-enfant en Norvège). La plombémie maternelle est mesurée juste après l'accouchement. Le taux de plomb est également mesuré dans le sang du cordon. La plombémie maternelle était plus élevée chez les mères russes comparées aux mères norvégiennes, avec une valeur médiane de 0,14 $\mu\text{mol/L}$ (29 $\mu\text{g.L}^{-1}$) pour les mères russes et 0,06 $\mu\text{mol/L}$ (12,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$) pour les mères norvégiennes. La concentration du plomb dans le cordon est également plus élevée chez les russes que les norvégiennes. Des régressions linéaires multiples ont examiné la relation entre le poids de naissance et la plombémie maternelle. Dans le modèle final, la plombémie maternelle est significativement liée au poids de naissance après prise en compte de l'âge maternel, l'IMC maternel, la créatinine urinaire, l'habitude tabagique de la mère et le pays (Russie ou Norvège). Dans cette analyse, 1 $\mu\text{mol/L}$ de la plombémie maternelle correspond à une baisse de poids de naissance de 1068 g. Ceci correspond à une baisse de poids de naissance de 5 g par 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de la plombémie maternelle.

Osman *et al.* (2000) ont étudié la relation entre le taux d'éléments traces et le poids de naissance, le périmètre crânien et la taille à la naissance du nouveau-né parmi 106 femmes suédoises ayant eu un suivi de grossesse entre 1994 et 1996. Le plomb a été mesuré dans le sang maternel, dans le cordon et dans le placenta. La plombémie médiane chez les mères est de 55 nmol/L (11,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Le taux médian du plomb dans le cordon est de 54 nmol/L (11 $\mu\text{g.L}^{-1}$). L'analyse par régression multivariée avec ajustement sur l'âge maternel, le nombre d'enfants, l'habitude tabagique le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel et la concentration de différents métaux a montré que 1 nmol/L de plomb dans le cordon correspondait à une baisse de poids de naissance de 2 g, une baisse du périmètre crânien de 0,0047 cm et une baisse de la taille à la naissance de 0,0088 cm (après conversion, 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de plomb correspond à une baisse de poids de 9 g, une baisse du périmètre crânien de 0,022 cm et une baisse de la taille à la naissance de 0,045 cm). La signification clinique de ces baisses de périmètre crânien et de la taille à la naissance n'est pas connue.

Zhu *et al.* (2010) ont étudié le lien entre la plombémie et les paramètres de la croissance fœtale chez des femmes faiblement exposées au plomb (<100 $\mu\text{g.L}^{-1}$). La population étudiée est constituée de femmes âgées de 15 à 49 ans entre 2003 et 2005, habitant dans l'état de New York. Les paramètres sanitaires mesurés sont le poids de naissance, un accouchement prématuré (<37 semaines de gestation), le petit poids pour l'âge gestationnel (<10^{ème} percentile du poids gestationnel entre 25^{ème} et 42^{ème} semaines). Au total, 43 288 femmes et leurs bébés ont été inclus. La plombémie moyenne était de 21 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Pour le poids de naissance, les auteurs observent une relation supralinéaire (la relation est linéaire avec la plombémie élevée à la puissance 0,5) : une augmentation de 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$ de plombémie correspond à une diminution du poids de naissance des nouveau-nés de 4,4 à 27 g, cette baisse était plus marquée pour les plombémies les plus faibles. Cette analyse tient compte des facteurs de confusion tels que l'âge gestationnel, l'âge maternel, l'origine ethnique, niveau d'éducation, le tabac, l'alcool, prise de drogues, nombre de grossesses arrivées à terme, le sexe du nouveau-né ou la participation à un programme d'aide financière. Les auteurs n'ont pas observé de relation statistiquement

significative entre la plombémie maternelle et l'accouchement prématuré, ni avec le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel.

Jelliffe-Pawlowski *et al.* (2006) ont réalisé une étude de cohorte rétrospective portant sur 262 paires mère-enfant extraites du programme californien « prévention contre le plomb ». Les auteurs ont étudié l'association de l'intensité des niveaux de plombémie et de la période d'exposition pendant la grossesse avec le poids de naissance, la durée de gestation et les événements suivants : prématurité, faible poids de naissance et faible poids de naissance compte-tenu de l'âge gestationnel.

La plombémie a été mesurée chez 6216 femmes dans le cadre de ce programme. Ces femmes enceintes entre 1996 et 2002 ou qui avaient entre 14 et 45 ans au moment des mesures sanguines, ont été recherchées dans le registre des naissances de Californie. Pour faire partie de l'échantillon final, il fallait de plus qu'elles aient donné naissance à un seul enfant, qu'elles ne soient pas fumeuses, ni porteuses d'une pathologie pouvant affecter le cours du développement intra-utérin (par exemple diabète, rubéole...). Les données d'exposition étudiées sont : la plombémie maximum pendant la grossesse (donnée brute ou catégorisée) et la plombémie maximum par trimestre de grossesse.

Une analyse de variance a été effectuée pour comparer le groupe des expositions faibles ($\leq 50 \mu\text{g.L}^{-1}$ ou pas d'exposition) avec chacun des groupes d'exposition élevée (60-90, 100-190, 20-39, $\geq 400 \mu\text{g.L}^{-1}$) pour le poids de naissance et la durée de gestation.

Une régression linéaire a été réalisée sur le maximum de la plombémie et, d'une part le poids de naissance, d'autre part la durée de gestation. Cette analyse a été réalisée séparément pour les valeurs $< 100 \mu\text{g.L}^{-1}$ et sur les valeurs $\geq 100 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Pour étudier les liens de la plombémie maximale avec la prématurité et un faible poids de naissance (brut ou ajusté sur l'âge gestationnel), une régression logistique a été réalisée. Dans cette analyse, la plombémie maximale était répartie en classes.

Les femmes avec des plombémies max $\geq 100 \mu\text{g.L}^{-1}$ ont tendance à donner naissance plus tôt et leur bébé a un risque augmenté de prématurité (naissance ayant lieu avant la 37^e semaine) et de faible poids ajusté sur l'âge gestationnel par rapport au groupe d'exposition le plus faible. Chaque augmentation d'une unité de $1 \mu\text{g/dL}$ (soit $10 \mu\text{g.L}^{-1}$) au-dessus de $100 \mu\text{g.L}^{-1}$ est associée à une diminution de 0,3 jour du temps de gestation.

Les risques de prématurité et de faible poids ajusté sur l'âge gestationnel sont multipliés respectivement par 3 et par 4 chez les bébés de mères dont l'exposition est au-dessus de $100 \mu\text{g.L}^{-1}$ par rapport à celles exposées à des niveaux inférieurs.

La plombémie au second trimestre est particulièrement en cause avec une décroissance importante du nombre de jours de gestation (diminution de 1 jour de gestation pour chaque augmentation de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ de plombémie en dessus de $100 \mu\text{g.L}^{-1}$).

Les données mettent en évidence des effets adverses des niveaux élevés de plomb sanguin pendant la grossesse, en particulier pour les niveaux au-dessus de $100 \mu\text{g.L}^{-1}$: décroissance du nombre de jours de gestation, prématurité et faible poids à âge gestationnel fixé.

Kordas (2009) *et al.* ont étudié les interactions environnement-gènes pour comprendre si les folates ingérés et l'exposition maternelle au plomb étaient associés à une faible taille des nouveau-nés. Plus précisément, il s'agissait de vérifier si les folates ingérés modifiaient les effets négatifs du plomb sur la taille et comment les génotypes maternels et infantiles intervenaient. Il s'agit d'une étude transversale portant sur 474 femmes recevant des soins anténataux entre juin 1994 et juin 1995 dans 3 hôpitaux de la ville de Mexico. Elles participaient à un essai randomisé de supplémentation en calcium un mois avant l'accouchement. Les paramètres étudiés étaient la taille, le poids, la circonférence de la tête du bébé à la naissance. Le plomb du tibia et le plomb sanguin (chez la mère) étaient les marqueurs d'exposition utilisés.

L'analyse statistique comprenait un modèle de régression linéaire sur la taille à la naissance (poids, taille et circonférence de la tête) en fonction de la quantité de folates ingérés (modèle 1), du plomb du tibia (modèle 2) et de leurs interactions. Les deux variables ont été considérées soit sous

forme continue soit sous forme catégorielle. Pour le plomb du tibia le seuil est la médiane (9,4 µg/g). Pour la quantité de folates ingérés le seuil est 400 µg.L⁻¹. L'ajustement est fait sur l'âge gestationnel, la parité, le tabagisme et le niveau d'éducation maternels, l'âge maternel, le statut matrimonial, l'IMC avant grossesse et le sexe de l'enfant.

Des régressions linéaires sur la taille à la naissance en stratifiant par génotype ont été réalisées. La quantité de folates ingérés, le plomb du tibia et leur interaction ont été entrés dans des modèles prédisant le poids, la taille et la circonférence de la tête à la naissance. A la fin un modèle à triple interaction a été testé : génotype x quantité de folates ingérés x plomb du tibia. Le poids de naissance de l'enfant comprend 4 g de plus pour une croissance de folates ingérés de 100 µg/jour et les femmes dont la consommation de folates se situe dans le plus grand quartile ont des nouveau-nés qui pèsent 54,8 g de plus que celles du quartile le plus bas. Un plomb du tibia élevé est associé à un poids de naissance plus bas. La quantité de folates ingérés et le plomb du tibia n'étaient pas associés à la taille des bébés ni à la circonférence de la tête.

Ni le génotype MTHFR de la mère ni celui de l'enfant n'étaient associés aux caractéristiques de l'enfant à la naissance. L'étude montre que les caractéristiques de taille à la naissance sont associées positivement à la quantité de folates ingérés mais négativement au plomb du tibia. Ces associations sont modestes mais importantes à souligner car les caractéristiques de naissance prédisent le développement ultérieur de l'enfant et les risques pour la santé à l'âge adulte.

Tableau 6 : Résumé des observations sur les effets du plomb mesuré chez la mère sur la reproduction

Effets	Références	Résultats		Remarques
		Pas d'effet	Seuil (plombémie)	
prématurité, faible poids de naissance	Jelliffe-Pawłowski <i>et al.</i> 2006		>100 µg.L ⁻¹	Menée en population générale
faible poids à la naissance	Gonzales-Cossio <i>et al</i> (1997)		58 à 80 µg.L ⁻¹	
Taille, poids à la naissance	Gundacker <i>et al</i> (2010)		25 µg.L ⁻¹	
poids à la naissance	Odland <i>et al</i> (1999)		baisse de poids de naissance de 5 g par 1 µg.L ⁻¹	
Taille, périmètre crânien, poids à la naissance	Odland <i>et al</i> (2000)		Diminution du périmètre crânien de 0,022 cm, baisse de la taille de 0,045 cm, baisse de poids de naissance de 9 g, par 1 µg.L ⁻¹ de plombémie maternelle	
poids à la naissance	Zhu <i>et al</i> (2010)		diminution du poids de naissance des nouveau-nés de 4,4 à 27 g par 10 µg.L ⁻¹ de plombémie maternelle	

Etudes en populations professionnelles

Lin *et al.* (1998) ont étudié les liens entre **exposition professionnelle paternelle** au plomb et risque de prématurité et de faible poids de naissance des enfants, puis vérifié si ces deux risques augmentaient avec l'intensité et la durée de l'exposition.

Il s'agit d'une enquête exposés/non exposés au sein d'une cohorte. Les enfants sont nés entre 1981 et 1992. Les exposés sont les enfants dont les pères sont inscrits dans le registre des salariés de l'industrie des métaux lourds (n=747) de l'Etat de New-York (USA). Les non exposés sont les enfants de conducteurs de bus appariés sur l'âge et le lieu de résidence (n=2259).

Les données de santé à la naissance sont issues du registre des naissances de l'Etat. Les données concernant le plomb sont issues du registre des salariés de l'industrie des métaux lourds pour les exposés. Il faut noter un changement en 1986 : avant cette date, le critère d'enregistrement dans le registre était une plombémie de 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou plus tandis qu'elle était seulement de 250 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou plus après 1986. Le groupe contrôle a été constitué à partir du fichier des conducteurs de bus en appariant en fréquence sur l'âge et le comté de résidence (hypothèse d'un niveau socio-économique semblable entre les deux groupes).

Trois groupes d'exposition ont été définis comme suit : groupe 1 (plombémie $\geq 500 \mu\text{g.L}^{-1}$), groupe 2 (plombémie : 350-490 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et groupe 3 (plombémie : 250-340 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Pour les sujets avec plusieurs mesures, la moyenne a été calculée. La durée d'exposition a été définie comme suit : 1 an ou moins, 1-5 ans et plus de 5 ans. L'exposition cumulée est définie comme le produit de la valeur moyenne d'exposition par la durée d'exposition.

L'analyse statistique a consisté en une régression logistique non conditionnelle pour les variables qualitatives. L'étude du rôle de l'intensité et de la durée d'exposition a été réalisée par le calcul de risques relatifs ajustés sur l'âge paternel, le niveau d'éducation maternel, la race, la résidence, le nombre de grossesses, l'histoire d'avortements spontanés, les complications périnatales, l'adéquation des soins prénatals et le sexe de l'enfant.

On n'observe pas de différence entre exposés et témoins pour un faible poids à la naissance, un faible poids compte-tenu de l'âge gestationnel et l'ensemble des phénomènes de santé étudiés. Cependant on constate une augmentation significative du risque de faible poids et de prématurité pour les enfants dont le père a 5 ans ou plus d'exposition élevée après ajustement sur les facteurs de confusion (RR égal respectivement à 3,85 et 2,45). De plus, ces deux risques augmentent avec la durée d'exposition.

Bien que les hommes avec un niveau élevé ou une durée importante d'exposition soient relativement rares, il semble qu'un effet sur le développement associé à l'exposition paternelle reste possible, mais les données ne permettent pas d'évaluer un seuil à partir duquel cela pourrait se produire.

3.1.4.4 Effets sur la tension artérielle chez la femme enceinte

L'hypertension artérielle (HTA) se définit par la mesure, à plusieurs reprises et dans des conditions adaptées (après plusieurs minutes de repos), d'une tension artérielle systolique (TAS) supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou d'une tension artérielle diastolique supérieure (TAD) ou égale à 90 mm Hg. La notion d'HTA durant la grossesse regroupe plusieurs entités différentes : l'HTA chronique, présente avant la grossesse ; l'HTA gestationnelle ou gravidique, constatée pour la 1^{ère} fois après la 20^{ème} semaine de grossesse ; la prééclampsie qui constitue un syndrome spécifique de l'état de grossesse, apparaissant le plus souvent après la 20^{ème} semaine et associant HTA et protéinurie ; l'éclampsie qui consiste en la survenue, chez une femme prééclampsique, de

convulsions sans autre cause individualisable (Beaufils, 2001). La prééclampsie/éclampsie engage le pronostic vital fœtal, voire maternel ; ses mécanismes physiopathologiques font l'objet de diverses hypothèses, en lien principalement avec des problèmes de vascularisation du placenta.

La monographie NTP (2012) conclut à une augmentation du risque d'HTA durant la grossesse en lien avec des plombémies inférieures à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$ (suffisant evidence), sur la base de 8 études, dont les caractéristiques et principaux résultats sont présentés ci-dessous et dans le tableau en annexe 6. Il est à noter que ces études ont été menées en population générale.

Rabinowitz *et al.* (1987) ont étudié l'association entre plombémie mesurée au sang du cordon et TA de la mère durant la phase de travail, auprès de 3851 femmes ayant accouché à l'Hôpital de Boston. Les chiffres de TAS et TAD retenus étaient les derniers enregistrés durant le travail (avant l'accouchement), ce qui n'est pas représentatif de la TA mesurée au repos. Les notions de diagnostic clinique d'HTA durant la grossesse (retrouvé chez 401 femmes, soit 11%), ou de prééclampsie (4%) ont été également recueillies, à partir des dossiers médicaux renseignés par divers médecins. La plombémie moyenne mesurée au sang du cordon était de $69 \pm 33 \mu\text{g.L}^{-1}$ (max=350). La plombémie apparaissait significativement et positivement corrélée à la TAS et la TAD. Il était noté des moyennes significativement plus élevées de TAS (122,7 versus 119,6 mm Hg, $p<0,0001$) et de TAD (77,3 versus 75,9 mm Hg, $p<0,003$) dans le groupe correspondant au quartile de plombémie le plus élevé ($112,4 \pm 0,9 \mu\text{g.L}^{-1}$, $n=1107$) comparativement au quartile le plus bas ($35,0 \pm 0,3 \mu\text{g.L}^{-1}$, $n=1066$). Une association entre plombémie et TAS a été retrouvée également dans les modèles multivariés. Les auteurs ont estimé des Risques Relatifs (RR) d'HTA durant la grossesse en fonction de différents niveaux de plombémie, après ajustement sur la race, la présence de diabète et l'Indice de Masse Corporelle (IMC). Le niveau de référence (RR=1) correspondait à une plombémie de $7 \mu\text{g.L}^{-1}$ (98,7% des plombémies étant supérieures à cette valeur). Un RR significatif de 1,7 (intervalle de confiance IC à 95 % : 1,3-2,1) était associé à une plombémie de $63 \mu\text{g.L}^{-1}$ (50% des plombémies étant supérieures à cette valeur) ; les RR étaient respectivement de 2,2 (IC 95% : 1,5-2,9) et de 2,5 (IC 95% : 1,5-3,5) pour des plombémies de 150 et $250 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Wells *et al.* (2011) ont également utilisé la plombémie du sang du cordon, comme substitut de la plombémie maternelle. Ils citent l'étude de Chuang *et al.* (2001) qui, sur la base du dosage du plomb dans le sang du cordon et dans le sang maternel chez plus de 500 couples mère-enfant, ont calculé un ratio sang du cordon/sang maternel de 0,78. Wells *et al.* (2011) ont évalué la relation entre plombémie du sang du cordon et les chiffres de TA chez 285 femmes hospitalisées pour leur accouchement. Ils ont basé leur analyse sur deux couples de chiffres de TAS et TAD : ceux mesurés à l'admission et ceux correspondant aux chiffres maximaux enregistrés sur toute la durée de l'hospitalisation. Ils disposaient également, à partir des dossiers médicaux, de la notion de traitement anti-hypertenseur ainsi que de diagnostics d'HTA chronique, d'HTA gravidique, ou de prééclampsie, ce qui concernait au total 27 femmes (soit 9,5%). La moyenne géométrique de plombémie au sang du cordon était de $6,6 \mu\text{g.L}^{-1}$ (IC 95% : 6,1-7,0 ; max=64,7), donc environ 10 fois plus basse que dans l'étude de Rabinowitz *et al.* (1987). Par des régressions multivariées, aucune augmentation d'Odds Ratio (OR) d'HTA en rapport avec la plombémie n'a été mise en évidence. Toutefois, toujours en contrôlant par divers facteurs (âge, race, tabac, parité, anémie), il a été mis en évidence une augmentation significative de la TA chez les femmes situées dans le quartile le plus élevé de plombémie ($9,6-64,7 \mu\text{g.L}^{-1}$) comparativement à celle du quartile le plus bas ($\leq 4,6 \mu\text{g.L}^{-1}$). Ainsi, pour la TA à l'admission, l'augmentation entre le 1^{er} et le 4^{ème} quartile de plombémie était de 6,87 mm Hg (IC 95% : 1,51-12,21) pour la TAS et de 4,40 mm Hg (IC 95% : 0,21-8,59) pour la TAD ; pour la TA maximale durant l'hospitalisation, l'augmentation était respectivement de 7,72 mm Hg (IC 95 % : 1,83-13,60) et de 8,33 mm Hg (IC 95% : 1,14-15,53) pour la TAS et la TAD. Les auteurs ont estimé une Benchmark Dose (BMD), et la limite inférieure de son IC 95% (BMDL), correspondant à une augmentation d'une déviation standard (DS) de la TA par rapport aux témoins (à savoir les femmes situées dans le quartile le plus bas de plombémie). Pour calculer cette BMD (BMDL), ils ont testé 4 modèles différents, appliqués à 4 groupes de chiffres tensionnels (TAS/TAD à l'admission ou TAS/TAD maximales). Les DS moyennes de TA étaient comprises entre 11,9 mm Hg (pour la TAD à l'admission) et 20,4 mm Hg

(pour la TAD maximale) ; pour le modèle retenu (*power model*), les 4 BMDL calculées étaient autour de $14 \mu\text{g.L}^{-1}$. Au total, les auteurs ont conclu à une association significative entre plombémie et augmentation de TA durant le travail et l'accouchement, pour des valeurs de plombémie au sang du cordon inférieures à $20 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Rothenberg *et al.* (1999) ont conduit à Los Angeles une étude chez 1627 femmes enceintes, dont 1188 migrantes (principalement d'Amérique Latine). En distinguant populations de migrantes et de non migrantes, l'objectif était de rechercher une association entre la plombémie et la TA (conditions standardisées de mesure, avec tensiomètre automatique) mesurées au 3^{ème} trimestre de grossesse. La moyenne géométrique de plombémie chez les migrantes était de $23 \mu\text{g.L}^{-1}$ (standard error of the mean SEM : $+0,4/-0,4$), plus élevée ($p < 0,001$) que celle des non migrantes ($19 \mu\text{g.L}^{-1}$; SEM $+0,6/-0,4$). Par régression multiple, un effet significatif de la plombémie sur la TAS et la TAD n'a été retrouvé que chez les migrantes. Chez ces dernières, entre les 5^{ème} et 95^{ème} percentiles de plombémie (soit entre 9 à $62 \mu\text{g.L}^{-1}$), la TAS augmente de 2,8 mm Hg et la TAD de 2,4 mm Hg.

Les mêmes auteurs, Rothenberg *et al.* (2002), ont conduit une étude prospective dans les maternités de Los Angeles. Sur la période de juin 1995 à mai 2001, 3473 femmes enceintes ont été recrutées au 3^{ème} trimestre de grossesse, avec mesure de la TA (conditions standardisées, avec tensiomètre automatique) et de la plombémie. Le protocole prévoyait également de mesurer ces mêmes paramètres en post-partum, associés à la mesure du plomb osseux au niveau du tibia et du calcaneum. Seules 1006 femmes se sont présentées en post-partum et au total, après exclusion de femmes porteuses de certaines pathologies, l'analyse a porté sur 667 femmes. Les moyennes géométriques des plombémies au 3^{ème} trimestre et en post-partum étaient respectivement de $19 \mu\text{g.L}^{-1}$ (geometric SD $+36/-10$) et de $23 \mu\text{g.L}^{-1}$ (geometric SD $+43/-12$). La valeur de $100 \mu\text{g.L}^{-1}$ était dépassée par 10 femmes (1,4%) au 3^{ème} trimestre et 14 (2,0%) en post-partum. Au total, 31 cas d'HTA ont été observés. Aucune association entre plombémie (ou plomb osseux) et HTA en post-partum n'a été observée. Il n'a pas été retrouvé non plus d'association entre plombémie et TA au 3^{ème} trimestre. Contrairement à ce qui pouvait être attendu, une association significative négative a été mise en évidence entre plombémie et TAS/TAD en post-partum. Seul le plomb osseux (au niveau du calcaneum, os trabéculaire, et non du tibia, os cortical) était significativement associé à un risque d'HTA durant le 3^{ème} trimestre de grossesse et à une augmentation de la TAS et de la TAD chez les femmes normotendues au 3^{ème} trimestre. Les auteurs ont calculé qu'une augmentation de la concentration de plomb osseux de $10 \mu\text{g/g}$ calcaneum était associée, durant le 3^{ème} trimestre de grossesse, à un OR d'HTA de 1,86 (IC 95% : 1,04-3,32) et, chez les normotendues, à une augmentation de 0,70 mm Hg de TAS (IC 95% : 0,04–1,36) et de 0,54 mm Hg de TAD (IC 95% : 0,01–1,08).

Une autre étude prospective est celle de Sowers *et al.* (2002) conduite auprès de 702 femmes de faibles revenus dans le New Jersey. La TA était mesurée à chaque trimestre de grossesse, à l'accouchement et à la 1^{ère} visite de post-partum. La plombémie était mesurée parallèlement (maximum de 5 mesures par femme). La plombémie moyenne était de $12,2 \mu\text{g.L}^{-1}$ (SE $\pm 0,3$) ($12,2 \pm 0,4$ à 12 semaines ; $10,8 \pm 0,5$ à 20 semaines ; $11,0 \pm 0,3$ à 28 semaines et $13,2 \pm 0,3 \mu\text{g.L}^{-1}$ à l'accouchement). La plombémie dépassait $40 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez 17 femmes. Au total, 71 cas d'HTA ou prééclampsie ont été enregistrés. La plombémie était plus élevée chez les femmes présentant une HTA/ prééclampsie que chez les autres, aux 20^{ème} et 28^{ème} semaines de grossesse et à l'accouchement (mais non à la 12^{ème} semaine). Les résultats sont présentés sous forme de graphes et d'analyses longitudinales, et non de résultats bruts. Les auteurs ont conclu à une évolution différente de la plombémie au cours de la grossesse entre les femmes normotendues et celles présentant une HTA/prééclampsie. Chez ces dernières, une variation de plombémie de $0,2 \mu\text{g.L}^{-1}$ était observée pour chaque variation de $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes normotendues et l'évolution de la plombémie au cours de la grossesse était linéaire et non curvilinaire (ce qui était le cas chez les normotendues).

La seule étude française est celle de Yasbeck *et al.* (2009) ; il s'agit d'une étude prospective conduite dans le cadre de la cohorte EDEN (Etude des Déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'enfant). Elle porte sur les 1017 premières femmes enceintes incluses dans cette cohorte, s'étant présentées pour suivi de grossesse avant la 24^{ème} semaine, dans 2 maternités françaises (Poitiers et Nancy). Pour chaque période (avant 24 semaines de grossesse ; entre 24 et 36 semaines ; après 36 semaines), ont été prises en compte les moyennes des TAS et des TAD mesurées. Les critères diagnostiques d'HTA gravidique étaient les suivants : TAS supérieure ou égale à 140 mm Hg et/ou TAD supérieure ou égale à 90 mm Hg, mesurées lors de 2 visites au moins après la 22^{ème} semaine de gestation. La plombémie a été mesurée entre les 24^{ème} et 28^{ème} semaines de grossesse, associée au dosage sanguin de cadmium, manganèse et sélénium. Au total, l'étude a porté sur 971 femmes. Une HTA gravidique a été diagnostiquée chez 106 femmes (10,9%), compliquée de protéinurie (prééclampsie) chez 20 d'entre elles (2,1%). La plombémie est apparue plus élevée chez les femmes enceintes hypertendues ($22 \pm 14 \mu\text{g.L}^{-1}$; min 2- max $85 \mu\text{g.L}^{-1}$; n=106) comparativement aux normotendues ($19 \pm 12 \mu\text{g.L}^{-1}$; min 2- max $69 \mu\text{g.L}^{-1}$; n=865) (p=0,02). Il est à noter que la limite de détection pour le plomb sanguin était de $5 \mu\text{g.L}^{-1}$ et que les valeurs inférieures ont été considérées égales à la moitié de cette valeur limite. Les moyennes géométriques de plombémies étaient respectivement de 19 et $16 \mu\text{g.L}^{-1}$, chez les hypertendues et les normotendues. Sur la base d'une répartition des plombémies par quartiles (Q1 < 12; Q2 : 12-17; Q3 : 17-23; Q4 >23 $\mu\text{g.L}^{-1}$) la fréquence d'HTA était plus basse (7,7% d'HTA) pour Q1 et plus élevée pour Q2 (10,7%), Q3 (11,1%) et Q4 (13,1%) (p=0,03), les auteurs faisant ainsi état d'un risque doublé entre Q1 et Q4. Il a été mis en évidence une corrélation positive entre plombémie et TAS (r=0,08 ; p=0,03) et TAD (r=0,07 ; p=0,03) après 24 semaines de gestation, corrélation restant également significative après 36 semaines. L'OR non ajusté de HTA pour une élévation de plombémie de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ était égal à 3,5 (IC 95% : 1,4-8,9). Le même OR, mais ajusté sur les différents facteurs de confusion, était égal à 3,3 ; IC 95% : 1,1-9,7. Cet OR ajusté était plus faible et à la limite de la significativité (OR=3,1 ; IC 95% : 1,0-10,0) si la population excluait les 20 femmes atteintes de prééclampsie. Enfin, le même OR ajusté était plus élevé chez les multipares (OR=4,6 ; IC 95% : 1,0-21,6) que chez les nullipares (OR=2,9 ; IC 95% : 0,6-15,7) ; la plombémie moyenne étant plus élevée chez les multipares que chez les nullipares (20 ± 12 vs $18 \pm 13 \mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement ; p=0,003). La plombémie comptait pour environ 5% de la variance inexplicée, dans les modèles linéaires. Les auteurs ont calculé que durant la 2^{ème} partie de grossesse, chaque augmentation de $12,6 \mu\text{g.L}^{-1}$ de plombémie était associée à une augmentation de TAS de 3,5 mm Hg et de TAD de 2,5 mm Hg. Ils concluent que les résultats de cette étude devraient inciter les pouvoirs publics à revoir la limite acceptable de plombémie chez la femme enceinte qui est actuellement de $100 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Magri *et al.* (2003) ont conduit une étude transversale à Malte, incluant 143 femmes au 3^{ème} trimestre de grossesse. La plombémie moyenne était plus élevée chez les femmes avec HTA (n=33) que chez les normotendues (n=93), soit respectivement 96 ± 60 vs $58 \pm 30 \mu\text{g.L}^{-1}$ (p=0,002). Cette différence restait significative après correction par l'hématocrite. Une corrélation positive significative a été mise en évidence entre plombémie et TAS (coeff Pearson=0,314 ; p<0,001) et TAD (coeff Pearson=0,307 ; p<0,001). Cette corrélation était moindre mais encore significative après correction par l'IMC et l'âge.

Vigeh *et al.* (2004) ont réalisé une étude cas-témoins dans une population de 1182 femmes venant d'accoucher (dans les dernières 24h) dans un des 3 hôpitaux universitaires de Téhéran (Iran). Après application de critères d'exclusion (liste de pathologies), restaient 882 femmes éligibles, dont 62 répondant aux critères diagnostiques d'HTA gravidique. Les auteurs ont alors recherché des femmes normotendues, appariées sur les critères d'âge et de parité aux femmes hypertendues. Au final, 55 paires cas-témoins ont pu être constituées (donc 110 femmes enceintes au total) ; les 7 cas restant, pour lesquels il n'a pas été possible de trouver un témoin apparié, ont été exclus de l'analyse. La plombémie était plus élevée chez les cas ($57 \pm 20 \mu\text{g.L}^{-1}$; min 22-max $126 \mu\text{g.L}^{-1}$) comparativement aux témoins appariés ($48 \pm 19 \mu\text{g.L}^{-1}$; min 19-max $106 \mu\text{g.L}^{-1}$)

($p < 0,05$). L'analyse par régression logistique, avec le statut cas/témoin comme variable dépendante et la plombémie comme variable indépendante (sans prise en compte d'autres facteurs, certains ayant constitué des critères d'exclusion, des critères d'appariement, ou étant rares comme tabac et alcool) a évalué un OR égal à 3,9 (IC 95% : 1,3-11,7), ce que les auteurs traduisent de la façon suivante : le changement d'une unité de plombémie (soit $Ln = 20,3025 \mu\text{g.L}^{-1}$) entraîne une augmentation de 3,9 fois du risque d'HTA durant la grossesse. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la plombémie et la TAS ou TAD chez les cas (hypertendues).

En conclusion, ces études montrent qu'il existe un effet sur la variation de la tension artérielle chez la femme enceinte pour des valeurs de plombémies inférieures à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$. Toutefois, il n'est pas possible d'identifier un seuil.

Tableau 7 : Résumé des observations sur les effets du plomb sur la tension artérielle durant la grossesse (les valeurs numériques correspondent à la plombémie en $\mu\text{g.L}^{-1}$).

Effets	Références	Résultats			Remarques
		Pas d'effet	NOAEL	LOAEL	
Elévation de la TA au 3 ^{ème} trimestre	Rothenberg <i>et al.</i> (1999)			23	23 : moy. chez migrantes dont TA est plus élevée que celles des non migrantes (moy : 19) 62 : 95 ^e percentile migrantes (exemple donné pour chiffrer augmentation de TA entre 5 ^e et 95 ^e P)
	Rothenberg <i>et al.</i> (2002)	X			Effet trouvé avec Pb osseux seulement
Elévation de la TA durant la phase de travail/accouchement	Rabinowitz <i>et al.</i> (1987)		74,5	112,4	LOAEL : Moyenne du 4 ^e quartile; borne inf non indiquée NOAEL : moy du 3 ^e quartile (pas de DS par rapport au 1 ^{er})
	Wells <i>et al.</i> (2011)		6,6	9,6	LOAEL : Borne inf du 4 ^e quartile (9,6) ou BMDL (14) ? NOAEL : Borne inf du 3 ^e quartile
Elévation de la TA après l'accouchement	Vigeh <i>et al.</i> (2004)	X			Pas d'effet retrouvé chez les cas (patientes hypertendues)
Hypertension artérielle (HTA)	Rabinowitz <i>et al.</i> (1987)		7	63	RR 1,7 pour $63 \mu\text{g.L}^{-1}$ par rapport à la valeur de réf de $7 \mu\text{g.L}^{-1}$
	Wells <i>et al.</i> (2011)	X			
	Rothenberg <i>et al.</i> (2002)	X			Effet trouvé avec Pb osseux seulement
	Yasbeck <i>et al.</i> (2009)			12	Borne inf du 2 ^e quartile (fréq HTA plus élevée que pour le 1 ^{er} quartile)
	Magri <i>et al.</i> (2003)		58	96	
	Vigeh <i>et al.</i>		48	57	

	(2004)				
--	--------	--	--	--	--

- Sowers *et al.* (2002) : étude non prise en compte dans ce tableau car résultats présentés sous forme de graphiques et d'analyses longitudinales ;
- Magri *et al.* (2003) : les seuls résultats présentés sont la moyenne de plombémie des hypertendues (96) et celle des normotendues (58)
- Vigeh *et al.* (2004) : étude cas-témoins, avec valeurs de Pb dans chaque groupe ;

Les valeurs présentées comme LOAEL et/ou NOAEL résultent de l'interprétation des experts du groupe de travail IBE et du comité d'experts VLEP. Compte tenu de l'étendue des valeurs découlant de ces diverses études, il n'est pas possible d'identifier un seuil clair en dessous duquel le risque d'HTA serait négligeable chez la femme enceinte.

3.1.4.5 Conclusion sur les effets sur la reproduction

Les études épidémiologiques suggèrent une association entre l'exposition au plomb et les effets sur la reproduction chez l'homme (altérations de la qualité spermatique notamment). Ces associations apparaissent pour des plombémies supérieures à 450 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Bonde *et al.* 2002).

Certaines études analysées dans ce rapport ont quantifié la relation entre le taux du plomb (sang maternel ou dans le cordon) et des paramètres de croissance fœtale dans des populations de mères faiblement exposées au plomb. Des relations significatives ont été observées en particulier avec le poids de naissance.

En conclusion, l'analyse de ces études semble suggérer que le plomb induit des effets reprotoxiques (retard de croissance intra-utérin, petits poids à la naissance etc.) à des plombémies inférieures à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Par ailleurs, les associations entre plombémie et tension artérielle nécessitent d'être particulièrement prises en considération chez la femme enceinte.

3.1.5 Génotoxicité et cancérogénicité

Les études de génotoxicité montrent que le plomb peut être responsable de lésions de l'ADN et de l'augmentation des niveaux de micronoyaux. Toutefois, il ne semble pas qu'il y ait d'augmentation des niveaux d'aberrations chromosomiques lors d'exposition au plomb. Les études épidémiologiques menées en milieu professionnel suggèrent une relation entre le plomb et le cancer du poumon ou de l'estomac mais les preuves sont limitées par la présence de divers facteurs de confusion potentiels (co-exposition à l'arsenic ou au cadmium, le tabagisme et les habitudes alimentaires). Le National Toxicology Program (NTP, 2003 et 2004) et le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, 2006) ont conclu que les composés du plomb étaient probablement cancérogènes (preuves limitées chez l'homme et d'indications suffisantes chez les animaux).

3.1.6 Effets sur le système immunitaire

Plusieurs études ont examiné les associations possibles entre l'exposition au plomb et des déficiences du système immunitaire (NTP 2012). Les résultats des études épidémiologiques identifiées par le NTP suggèrent que l'exposition au plomb pourrait être associée à des effets sur l'immunité cellulaire et humorale. Ces effets incluent un changement dans les taux d'immunoglobulines sériques, une baisse de la concentration sérique des lymphocytes T (LT), une modification du ratio LT sur lymphocyte B (LB) dans le sang, la suppression de l'activation des lymphocytes, de la chimiotaxie des neutrophiles et de la phagocytose.

En conclusion, les études épidémiologiques suggèrent une association entre l'exposition au plomb et un effet sur le système immunitaire chez les travailleurs qui apparaît pour des

plombémies supérieures à la VLB actuelle de 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les hommes et de 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes.

3.1.7 Effets sur le système hématopoïétique

L'exposition au plomb est associée à une perturbation de la synthèse de l'hème. Une augmentation de la plombémie au-dessus de 200 à 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$ est suffisante pour réduire de moitié l'activité érythrocytaire de l'ALAD (acide delta-amino-lévulinique déshydratase) et inhibe suffisamment l'activité de la ferrochélatase pour entraîner un doublement des niveaux érythrocytaires de protoporphyrine zinc (PPZ). La perturbation de l'érythropoïèse se produit en l'absence de changements détectables dans le taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite et pour des plombémies inférieures à 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (US-EPA, 2006).

Le rapport de l'US-EPA indique que l'inhibition de l'ALAD (qui conduit à l'accumulation de son substrat, l'ALA, dans les cellules, puis dans le plasma et dans les urines) augmente proportionnellement avec la plombémie. Il est également rapporté que les concentrations de PPZ augmentent proportionnellement à la plombémie par inhibition de la ferrochélatase. Dans le rapport de Vyskocil *et al.* (1992), il est indiqué que la concentration de la PPZ commencerait à s'élever (mais de façon non significative) lorsque la plombémie atteindrait 200 à 300 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Les résultats sont cependant hétérogènes, car d'autres auteurs ont montré que la PPZ serait augmentée lorsque la plombémie atteindrait 350 à 450 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les hommes ou 250 à 350 $\mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes. A partir de 400 $\mu\text{g.L}^{-1}$, la concentration de PPZ s'élève de façon exponentielle. Selon Suga (1981 cité par Vyskocil *et al.*, 1992), la limite supérieure de l'intervalle de confiance des valeurs normales de PPZ est de 540 $\mu\text{g.L}^{-1}$. De façon très approximative, si l'exposition est stable, la concentration en PPZ de 7 $\mu\text{g.g}^{-1}$ d'hémoglobine (1 000 $\mu\text{g.L}^{-1}$) correspond à une plombémie de 600 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Quand la plombémie atteint 800 $\mu\text{g.L}^{-1}$, on peut observer un niveau de PPZ aux environs de 20 $\mu\text{g.g}^{-1}$ d'hémoglobine (3 000 $\mu\text{g.L}^{-1}$). D'après Gillis *et al.* (2012), les concentrations normales de PPZ sont comprises entre 160 et 360 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Vyskocil *et al.* (1992) indiquent également que l'activité de l'ALAD serait inhibée pour des plombémies inférieures à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$ mais que la signification biologique de cette diminution n'est pas bien connue. Pour l'OSHA les effets biochimiques sur la synthèse de l'hème représentent la première phase d'un processus pathologique qui peut éventuellement évoluer vers des manifestations cliniques d'intoxication par le plomb. Les valeurs seuils de plombémie associées à une diminution de la concentration de l'hémoglobine ou une anémie sont de 500 et 800 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement. En dessous de 500 $\mu\text{g.L}^{-1}$, une diminution de la synthèse de l'hème et une diminution de la durée de vie des érythrocytes ont été observées.

Mohammad *et al.* (2008) ont étudié les plombémies, l'ALAD, les TBARS (Thiobarbituric acid reactive substance), les concentrations de PPZ et les corrélations entre ces paramètres chez 35 peintres en bâtiment exposés depuis plus de 10 ans. Tous les paramètres mesurés étaient significativement différents chez les travailleurs par rapport aux personnes non-exposées. Le marqueur le mieux corrélé aux concentrations sanguines de plomb était l'ALAD ($r_{\text{pearson}} = -0,71$), puis les TBARS, Thiobarbituric acid reactive substance (marqueur de la peroxydation lipidique) et la PPZ ($r_{\text{pearson}} = 0,34$ et $0,30$ respectivement). Les autres marqueurs n'étaient pas corrélés à la plombémie. Les auteurs ont également rapporté une équation de régression entre la plombémie et la PPZ, telle que $\text{LogPPZ } (\mu\text{g.dL}^{-1}) = 0,3 \text{ LogPb } (\mu\text{g.dL}^{-1}) + 0,87$.

Une étude similaire avait été conduite avec 20 hommes employés (entre 9 mois et 5 ans) dans une fabrique d'accumulateurs (Gurer-Orhan *et al.*, 2004). La plombémie avait été mesurée ainsi que la PPZ et l'ALAD. L'ALAD et la PPZ étaient très bien corrélées à la plombémie ($r = -0,85$ et $0,83$ respectivement).

Kasperczyk *et al.* (2012) ont mené une étude dans une usine de plomb et de zinc. Les auteurs ont sélectionné 192 travailleurs qui n'étaient pas exposés au zinc. Les mesures ont été réalisées dans des prélèvements sanguins réalisés tous les 3 mois pendant 2 ans. Les auteurs montrent également une forte corrélation entre les concentrations sanguines de plomb (moyennes ou sur le dernier échantillon) et les concentrations de PPZ ($r_{\text{spearman}} = 0,75$ en considérant les 2 moyennes ;

0,66 en corrélant Pbsg et PPZ(moy) ; 0,71 en considérant Pbsg(moy) et PPZ ou PPZ(moy)). Les autres paramètres mesurés n'étaient pas corrélés aux plombémies.

En conclusion, les études épidémiologiques rapportées ici sur les associations possibles entre l'exposition au plomb et un effet sur le système hématopoïétique ne rapportent pas d'effets significatifs chez les travailleurs pour des plombémies inférieures à la VLB actuelle 400 µg.L⁻¹ chez les hommes et de 300 µg.L⁻¹ chez les femmes. Il y a des effets sur l'ALAD et la PPZ mais non significatifs sur le plan sanitaire. Le CES considère que la PPZ n'est pas suffisamment spécifiques aux faibles plombémies.

3.1.8 Autres effets

D'après le rapport de l'US-EPA (2006) certains marqueurs de peroxydation lipidique peuvent être augmentés chez des travailleurs exposés au plomb, ainsi que le cholestérol total et les lipoprotéines de haute densité (HDL).

Mohammad *et al.* (2008) ont également étudié les marqueurs de stress oxydant chez des peintres exposés au plomb : superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion réduit (GSH) et oxydé (GSSG) et un marqueur de peroxydation lipidique (TBARS, Thiobarbituric acid reactive substance). Tous les paramètres mesurés étaient significativement différents chez les travailleurs par rapport aux personnes non-exposées. Les marqueurs de stress oxydant n'étaient pas corrélés à la plombémie.

Tableau 8 : Résultats des mesures marqueurs de stress oxydant (moyenne ± écart-type) (Mohammad *et al.* (2008))

	Non-exposés (n=35)	Peintres (n=35)
Pbsg (µg L ⁻¹)	30,6 ± 10,1	219,2 ± 61,9*
GSH (µmol.L ⁻¹)	580,92 ± 68,96	418,55 ± 58,58*
GSSG (µmol.L ⁻¹)	154,75 ± 47,68	232,17 ± 56,48*
SOD (U.mg ⁻¹ de protéine)	2,68 ± 0,62	0,64 ± 0,19*
CAT (U.mg ⁻¹ de protéine)	230,30 ± 42,53	56,77 ± 11,21*
PPZ (µg.L ⁻¹)	26,4 ± 5,5	187,9 ± 49,8 *

*statistiquement significatif p<0.05

Dans l'étude de Gurer-Orhan *et al.* (2004) la plombémie avait été mesurée ainsi que la CAT, le GSH et GSSG et un autre marqueur de peroxydation lipidique la malondialdéhyde (MDA). Globalement, tous les marqueurs étaient bien corrélés à la plombémie.

Tableau 9 : Résultats des mesures marqueurs de stress oxydant (moyenne ± écart-type) (Gurer-Orhan *et al.* 2004)

	Non-exposés (n=16)	Exposés (n=20)
Pbsg (µg L ⁻¹)	11,8 ± 3,2	54,6 ± 17*
MDA (mmol.g ⁻¹ Hb)	13,7 ± 5	37,5 ± 9*
CAT (U.mg ⁻¹ de protéine)	171 ± 53	276 ± 115*
GSH (µmol.L ⁻¹)	710 ± 123	810 ± 175*
GSSG (µmol.L ⁻¹)	89 ± 160	255 ± 140*

*statistiquement significatif p<0.05

En conclusion, le rapport de l'US EPA (2006) montre des effets significatifs sur la peroxydation lipidique, cholestérol total,... en milieu professionnel, à des niveaux de plombémie inférieure à la VLB actuelle de 400 µg.L⁻¹ chez les hommes et de 300 µg.L⁻¹ chez les femmes, cependant ces effets ne sont pas considérés comme significatifs sur le plan sanitaire.

3.2 Facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats

Les facteurs pouvant influencer l'interprétation des résultats sont résumés dans le tableau suivant.

Plomb sanguin	
Traitement médicamenteux	NR
Prise alimentaire	La quantité moyenne de plomb ingérée par les individus dépend de la contamination des eaux, des sols et des poussières, de la consommation de certains types d'aliments pouvant être contaminés (Anses 2014). Cette exposition alimentaire au plomb est donc très variable selon les individus.
Tabac	oui
Facteurs individuels physiologiques ou pathologiques	Age et sexe
Co-exposition à une ou plusieurs substance(s)	NR
Voie(s) d'exposition(s), description de la tâche	Respiratoire, orale (contact main bouche)
Activité physique, effort	non
Fréquence et durée de l'exposition	oui

3.3 Modalités de prélèvement

3.3.1 Moment du prélèvement

Le plomb sanguin présente une cinétique d'élimination multiphasique en raison des échanges sanguins avec les différents compartiments mais aussi en fonction de la nature de l'exposition (exposition chronique ancienne, exposition récente, exposition unique...)

Compte tenu de la cinétique multiphasique, une mesure isolée de plomb sanguin peut représenter à la fois l'exposition court terme et l'exposition long terme, selon le profil et l'historique de l'exposition (US EPA, 2004). La demi-vie du plomb dans le sang chez l'homme est d'environ 30 jours avec de grandes variations interindividuelles, et s'allonge avec la durée de l'exposition (INRS fiche BIOTOX 2015).

Moment du prélèvement : indifférent

3.3.2 Méthodes de prélèvement

Le dosage de la plombémie nécessite une parfaite technique de prélèvement étant donné le risque de contamination de l'échantillon : les prélèvements doivent être faits en dehors des locaux de travail, chez des sujets douchés ne portant pas leurs vêtements de travail.

La peau doit être parfaitement lavée avant le prélèvement (sang total non coagulé, non décanté) qui sera fait avec un dispositif d'aspiration sous vide dans un tube garanti sans plomb (bouchon compris) sur anticoagulant (EDTA ou héparine).

Le tube doit être retourné lentement 7 à 8 fois après le prélèvement afin de s'assurer d'une homogénéisation correcte et du contact avec l'anticoagulant.

3.3.3 Conservation, transport des prélèvements

Les prélèvements peuvent être conservés 5 jours entre +2 et +8°C avant transport, et être acheminés rapidement vers le laboratoire de Biologie Médicale (UCL, 2010).

Le transport des échantillons devra préférentiellement être réalisé entre +2 et +8°C, mais un transport à température ambiante est néanmoins accepté par plusieurs laboratoires français réalisant cette analyse (INRS, 2012).

4 Biométrie

PLOMB SANGUIN					
Contrôle qualité interlaboratoire		Institute and out-patient clinic for occupational, social and environmental medicine of the University Erlangen-Nuremberg (Allemagne) : G-EQUAS Institut national de santé publique du Québec, Centre de toxicologie : PCI			
Technique d'analyse	Limite de détection (LD) Limite de quantification	Fidélité	Justesse	Etalon de référence	Référence bibliographique
Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-Four)	LD : 0,5 µg.L ⁻¹ (tubes standards) LD : 0,1 µg.L ⁻¹ (tubes de graphite)	Ecart-type = 0,5 µg.L ⁻¹ (entre 5,9 et 50,7 µg.L ⁻¹)	NR		Fleischer (2012)
Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (ICP-MS)	LD : 1 µg.L ⁻¹ (5 nmol.L ⁻¹)	Intra-journalière < 3% SD Inter-journalière < 7% SD A 380 nmol.L ⁻¹	NR	NR	HSL (2013)

5 Construction des VLB et choix des valeurs biologiques de référence

5.1 Valeurs limites biologiques et valeurs biologiques de référence retenues

Concernant les sujets professionnellement exposés, l'analyse des effets sur la santé suite à une exposition au plomb en milieu professionnel a montré un effet neurologique mis en évidence par les tests neurocomportementaux. Les études de Schwartz *et al.* (2001 et 2005) montrent une baisse significative de la performance aux tests d'aptitude à partir d'une valeur de plombémie de $180 \mu\text{g.L}^{-1}$. La VLB ayant été établie à partir d'une étude épidémiologique basée sur des tests sensibles permettant d'identifier un effet neurologique, le CES a considéré qu'aucun facteur d'ajustement n'était nécessaire.

Cette valeur de $180 \mu\text{g.L}^{-1}$ est retenue pour la recommandation d'une VLB.

Bien qu'un NOEL de $150 \mu\text{g.L}^{-1}$ ait été déterminé pour les effets sur le tubule rénal proximal à partir des données sur l' α_1 -microglobuline urinaire, cet effet ne peut être considéré comme délétère (« adverse ») et n'est pas retenu pour l'élaboration d'une VLB. .

Concernant la femme enceinte, des études montrent qu'il existe un effet sur la variation de la tension artérielle pour des valeurs de plombémies inférieures à la VLB actuelle (de $300 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes et de $400 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les hommes) sans pour autant identifier un seuil pour élaborer une VLB.

Des études ont montré qu'il existait une association entre les plombémies maternelles inférieures à $100 \mu\text{g.L}^{-1}$, d'une part, et le taux de prématurité, de mortinatalité et de petits poids à la naissance.

L'étude française ENNS, en population générale, est retenue pour définir les valeurs biologiques de référence (distinction en fonction du sexe et de l'âge) (Fréry *et al.*, 2011). La plombémie, correspondant au 95^{ème} percentile des distributions dans cette étude est de :

- $44 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes de 18-39 ans,
- $58 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les femmes de 40-59 ans
- $58 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez l'ensemble des femmes (quel que soit l'âge).
- $85 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les hommes.

Les valeurs biologiques de référence (VBR) retenues pour la plombémie sont de :

- **$45 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les femmes susceptibles de procréer**
- **$60 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les femmes**
- **$85 \mu\text{g.L}^{-1}$ chez les hommes**

Pour les femmes susceptibles de procréer, le CES recommande de ne pas dépasser la VBR de **$45 \mu\text{g.L}^{-1}$** dans la mesure où il n'est pas possible d'identifier un seuil précis et compte tenu des effets potentiels sur la reproduction.

6 Conclusions

Les valeurs limites biologiques (VLB) et valeurs biologiques de références (VBR) proposées pour le suivi de l'exposition au plomb inorganique sont :

Valeur limite biologique - plomb sanguin	
Basée sur les effets neurocomportementaux (moment de prélèvement indifférent)	180 µg.L ⁻¹
Valeurs biologiques de références - plomb sanguin	
Homme	85 µg.L ⁻¹
Femme	60 µg.L ⁻¹
Femme susceptible de procréer	45 µg.L ⁻¹

Le CES considère que la VLB n'assure pas de protection contre les effets sur la reproduction. Il est à noter que suivant les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique, les autorités sanitaires françaises ont décidé, par arrêté en date du 8 juin 2015, d'abaisser de 100 à 50 µg.L⁻¹ le seuil de plombémie définissant le saturnisme infantile (maladie à déclaration obligatoire). À titre de point de référence pour la population française, le CES fournit ici une valeur biologique de référence de 45 µg.L⁻¹ correspondant au 95^{ème} percentile des valeurs de plombémie observées chez les femmes les plus susceptibles de procréer.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le comité d'experts spécialisé : le 15/05/2017

Maisons-Alfort, le

Au nom des experts du CES

« Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel »

M. Viau

Président du CES

7 Bibliographie

- Abbate, C.; Buceti, R.; Munaò, F.; Giorgianni, C.; Ferreri, G. (1995) Neurotoxicity induced by lead levels: an electrophysiological study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66: 389-392.
- ACGIH (ACGIH) (2001). Lead. (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati) 15p.
- ACGIH (ACGIH) (2016). Lead. (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati).
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2007). Toxicological Profile for Lead. U.S. Department of health and human services.
- Alexander, B. H.; Checkoway, H.; Van Netten, C.; Muller, C. H.; Ewers, T. G.; Kaufman, J. D.; Mueller, B. A.; Vaughan, T. L.; Faustman, E. M. (1996) Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occup. Environ. Med.* 53: 411-416.
- Anger WK, Liang YX, Nell V, Cole D, Bazylewicz-Walczak B, Rohlman DS, Sizemore OJ. (2000). Lessons learned--15 years of the WHO-NCTB: a review. *Neurotoxicology* 21(5) :837-846
- Anses (2014). Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2).
- Anses (2013). Exposition au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L. (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, France). 146 p
- Apostoli, P.; Bellini, A.; Porru, S.; Bisanti, L. (2000) The effect of lead on male fertility: a time to pregnancy (TTP) study. *Am. J. Ind. Med.* 38: 310-315.
- Beaufils M. Hypertension gravidique. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). Néphrologie-Urologie, 18-058-D-10, Gynécologie/Obstétrique, 5-036-A-10, Cardiologie, 11-302-K-10, 2001, 15 p.
- Bellinger, D., Leviton, A., Rabinowitz, M., Allred, E., Needleman, H., and Schoenbaum, S. (1991). Weight gain and maturity in fetuses exposed to low levels of lead. *Environ Res* 54, 151-158.
- Bleecker, M. L.; Lindgren, K. N.; Tiburzi, M. J.; Ford, D. P. (1997b) Curvilinear relationship between blood lead level and reaction time. Differential association with blood lead fractions derived from exogenous and endogenous sources. *J. Occup. Environ. Med.* 39: 426-431.
- Bleecker, M. L.; Ford, D. P.; Lindgren, K. N.; Scheetz, K.; Tiburzi, M. J. (2003) Association of chronic and current measures of lead exposure with different components of brainstem auditory evoked potentials. *Neurotoxicology* 24: 625-631.
- Bleecker, M. L.; Ford, D. P.; Lindgren, K. N.; Hoese, V. M.; Walsh, K. S.; Vaughan, C. G. (2005) Differential effects of lead exposure on components of verbal memory. *Occup. Environ. Med.* 62: 181-187.
- Boey, K. W.; Jeyaratnam, J. (1988) A discriminant analysis of neuropsychological effect of low lead exposure. *Toxicology* 49: 309-314.
- Bonde, J. P.; Joffe, M.; Apostoli, P.; Dale, A. Kiss, P.; Spano, M.; Caruso, F.; Giwerzman, A.; Bisanti, L.; Porru, S.; Vanhoorne, M.; Comhaire, F.; Zschiesche, W. (2002) Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup. Environ. Med.* 59: 243-242.
- Bornschein, R. L., Grote, J., Mitchell, T., Succop, P., Dietrich, K. N., Krafft, K. M., and Hammond, P. B. (1989). Effects of prenatal lead exposure on infant size at birth. In *Lead Exposure and Child Development: An International Assessment* M. A. Smith, L. D. Grante and A. I. Sors, eds., pp. 307-319. Kluwer Publishers, Lancaster, UK.

- CIRC. WHO (2006). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 87 – Inorganic and Organic Lead Compounds. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 529p. <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol87/mono87.pdf>
- Chia, S. E.; Chua, L. H.; Ng, T. P.; Foo, S. C.; Jeyaratnam, J. (1994a) Postural stability of workers exposed to lead. *Occup. Environ. Med.* 51: 768-771.
- Chia, K.S., Jeyaratnam, J., Lee, J., Tan, C., Ong, H.Y., Lee, E., 1995a. Lead-induced nephropathy: Relationship between various biological exposure indices and early markers of nephrotoxicity. *American Journal of Industrial Medicine* 27, 883-895.
- Chia, K.S., Jeyaratnam, J., Tan, C., Ong, H.Y., Ong, C.N., Lee, E., 1995b. Glomerular function of lead-exposed workers. *Toxicol Lett* 77, 319-328.
- Chia, S.-E.; Chia, H.-P.; Ong, C.-N.; Jeyaratnam, J. (1996a). Cumulative blood lead levels and nerve conduction parameters. *Occup. Environ. Med.* 53: 264-268
- Chia, S.-E.; Chia, H.-P.; Ong, C.-N.; Jeyaratnam, J. (1996a). Cumulative concentration of blood lead and postural stability. *Occup. Med.* 46: 59-64
- Chia, S.-E.; Chia, H.-P.; Ong, C.-N.; Jeyaratnam, J. (1997) Cumulative blood lead levels and neurobehavioral testperformance. *Neurotoxicology* 18: 793-803.
- Corso, A., Serricchio, G., Zappasodi, P., Klersy, C., Bosoni, T., Moratti, R., Castagnola, C., Lazzarino, M., Pagnucco, G., Bernasconi, C., (1999). Assessment of renal function in patients with multiple myeloma: the role of urinary proteins. *Annals of hematology* 78, 371-375.
- Chuang HY, Schwartz J, Gonzales-Cossio T, Lugo MC, Palazuelos E, Aro A, et al.. Interrelations of lead levels in bone, venous blood, and umbilical cord blood with exogenous lead exposure through maternal plasma lead in peripartum women. *Environ Health Perspect.* 2001, 109:527–532.
- Chuang, H.-Y.; Schwartz, J.; Tsai, S.-Y.; Lee, M.-L. T.; Wang, J.-D.; Hu, H. (2000) Vibration perception thresholds in workers with long term exposure to lead. *Occup. Environ. Med.* 57: 588-594.
- Chuang, H.-Y.; Yu, K.-T.; Ho, C.-K.; Wu, M.-T.; Lin, G.-T.; Wu, T.-N. (2004) Investigations of vitamin D receptor polymorphism affecting workers' susceptibility to lead. *J. Occup. Health* 46: 316-322.
- Chuang, H.-Y.; Chao, K.-Y.; Tsai, S.-Y. (2005) Reversible neurobehavioral performance with reductions in blood lead levels—a prospective study on lead workers. *Neurotoxicol. Teratol.* 27: 497-504.
- Counter, S. A.; Buchanan, L. H. (2002) Neuro-ototoxicity in Andean adults with chronic lead and noise exposure. *J. Occup. Environ. Med.* 44: 30-38.
- DeMars, D.D., Katzmman, J.A., Kimlinger, T.K., Calore, J.D., Tracy, R.P., 1989. Simultaneous measurement of total and IgA-conjugated alpha 1-microglobulin by a combined immunoenzyme/immunoradiometric assay technique. *Clin Chem* 35, 766-772.
- Dick, R. B.; Pinkerton, L. E.; Krieg, E. F., Jr.; Biagini, R. E.; Daddens, J. A.; Brightwell, W. S.; Grubb, P. L.; Taylor, B. T.; Russo, J. M. (1999) Evaluation of postural stability in workers exposed to lead at a secondary lead smelter. *Neurotoxicology* 20: 595-608.
- Dietrich, K. N., Krafft, K. M., Shukla, R., Bornschein, R. L., and Succop, P. A. (1987). The neurobehavioral effects of early lead exposure. *Monogr Am Assoc Ment Defic*, 71-95
- Discalzi, G. L.; Capellaro, F.; Bottalo, L.; Fabbro, D.; Mocellini, A. (1992) Auditory brainstem evoked potentials (BAEPS) in lead-exposed workers. *Neurotoxicology* 13: 207-209.
- Discalzi, G.; Fabbro, D.; Meliga, F.; Mocellini, A.; Capellaro, F. (1993) Effects of occupational exposure to mercury and lead on brainstem auditory evoked potentials. *Int. J. Psychophysiol.* 14: 21-25.

Ehrlich, R., Robins, T., Jordaan, E., Miller, S., Mbuli, S., Selby, P., Wynchank, S., Cantrell, A., De Broe, M., D'Haese, P., Todd, A., Landrigan, P., 1998. Lead absorption and renal dysfunction in a South African battery factory. *Occup Environ Med* **55**, 453-460.

Evans et Elinder, (2011). Chronic renal failure from lead: myth or evidence-based fact? *Kidney Int.* 79 (3): 272-279.

Fels, L.M., Herbolt, C., Pergande, M., Jung, K., Hotter, G., Rosello, J., Gelpi, E., Mutti, A., De Broe, M., Stolte, H., 1994. Nephron target sites in chronic exposure to lead. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **9**, 1740-1746.

Fiedler, N.; Weisel, C.; Lynch, R.; Kelly-McNeil, K.; Wedeen, R.; Jones, K.; Udasin, I.; Ohman-Strickland, P.; Gochfeld, M. (2003) Cognitive effects of chronic exposure to lead and solvents. *Am. J. Ind. Med.* 44: 413-423.

FIOH (2015). Biomonitoring of exposure to chemical. Guideline for specimen collection. Helsinki, Finland : Finnish Institute of Occupational Health Biomonitoring services. 44p.

Fréry N, Saoudi A, Garnier R, et al. (2011). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement – Tome 1. (Institut de veille sanitaire: Saint-Maurice, France). 151 p.

Gennart, J.P., Bernard, A., Lauwerys, R., 1992. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* **64**, 49-57.

Gerhardsson, L., Chettle, D.R., Englyst, V., Nordberg, G.F., Nyhlin, H., Scott, M.C., Todd, A.C., Vesterberg, O., 1992. Kidney effects in long term exposed lead smelter workers. *British Journal of Industrial medicine* **49**, 186-192.

Gillis BS, Arbieva Z, Gavin IM. Analysis of lead toxicity in human cells. *BMC* 2012 Jul 27;13:344.

Genomics. 2012 Jul 27;13:344 Glauser, A., Hochreiter, W., Jaeger, P., Hess, B., 2000. Determinants of urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in non-selected kidney stone formers and healthy subjects. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **15**, 1580-1587.

Gonick, H.C., 2008. Nephrotoxicity of cadmium & lead. *The Indian journal of medical research* **128**, 335-352.

Goyer, R.A., 1989. Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Lett* **46**, 153-162.

Gulson B, Mizon K, Korsch M, Taylor A. Revisiting mobilisation of skeletal lead during pregnancy based on monthly sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placental transfer of lead. *Arch Toxicol.* 2016 Apr;90(4):805-16.

Gundacker, C., Frohlich, S., Graf-Rohrmeister, K., Eibenberger, B., Jessenig, V., Gicic, D., Prinz, S., Wittmann, K. J., Zeisler, H., Vallant, B., Pollak, A., and Husslein, P. (2010). Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Sci Total Environ in press*.

Gurer-Orhan, H.; Sabir, H.D.; Ozgunes, H. (2004) Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology* 195: 147-154.

He FS, Zhang SL, Li G, Zhang SC, Huang JX, Wu YQ. An electroneurographic assessment of subclinical lead neurotoxicity. *Int Arch Occup Environ Health.*1988;61(1-2):141-6.

Hirata, M.; Kosaka, H. (1993) Effects of lead exposure on neurophysiological parameters. *Environ. Res.* 63: 60-69.

Huang, J., He, F., Wu, Y., Zhang, S., 1988. Observation of renal function in workers exposed to lead. *Science of the Total Environment* **71**, 535-537.

INRS. (2012). Plomb. In 'Base Biotox'. (Institut National de Recherche et de Sécurité: Paris,

France). Available on website <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html> consulted 26/04/2016.

Inserm. (1999). Plomb dans l'environnement: quels risques pour la santé ? Rapport. Paris : les éditions Inserm, 1999 XIV-461 p. (Expertise collective).

Irgens, A., Kruger, K., Skorve, A. H., and Irgens, L. M. (1998). Reproductive outcome in offspring of parents occupationally exposed to lead in Norway. *Am J Ind Med* **34**, 431-437.

Iwata, T.; Yano, E.; Karita, K.; Dakeishi, M.; Murata, K. (2005) Critical dose of lead affecting postural balance in workers. *Am. J. Ind. Med.* **48**: 319-325.

Jelliffe-Pawlowski, L. L., Miles, S. Q., Courtney, J. G., Materna, B., and Charlton, V. (2006). Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. *J Perinatol* **26**, 154-162.

Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med (Lond)*. 2006 Dec;**56**(8):544-53. Review

Joffe M, Bisanti L, Apostoli P, Kiss P, Dale A, Roeleveld N, Lindbohm ML, Sallmén M, Vanhoorne M, Bonde JP; Asclepios. Time To Pregnancy and occupational lead exposure. *Occup Environ Med*. 2003 Oct;**60**(10):752-8.

Jung, K., Pergande, M., Schreiber, G., Thierfelder, W., 1992. Reference intervals for alpha 1-microglobulin in urine. *Clin Chim Acta* **206**, 245-247.

Jung, K., Pergande, M., Graubau, H.J., Fels, L.M., Endl, U., Stolte, H., 1993. Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal dysfunction in chronic exposure to cadmium. *Clin.Chem.* **39**, 757-765.

Jung, K.Y., Lee, S.J., Kim, J.Y., Hong, Y.S., Kim, S.R., Kim, D.I., Song, J.B., 1998. Renal dysfunction indicators in lead exposed workers. *Journal of occupational health* **40**, 103-109.

Kasperczyk, A., Prokopowicz, A., Dobrakowski, M., Pawlas, N., Kasperczyk, S., 2012. The effect of occupational lead exposure on blood levels of zinc, iron, copper, selenium and related proteins. *Biol Trace Elem Res* **150**, 49-55.

Konishi, Y., Endo, G., Kiyota, A., Horiguchi, S., 1994. Fractional clearances of low molecular weight proteins in lead workers. *Industrial health* **32**, 119-127.

Kordas, K., Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., Tellez-Rojo, M. M., Hernandez-Avila, M., Hu, H., and Wright, R. O. (2009). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, A1298C and G1793A genotypes, and the relationship between maternal folate intake, tibia lead and infant size at birth. *Br J Nutr* **102**, 907-914.

Kovala, T.; Matikainen, E.; Mannelin, T.; Erkkilä, J.; Riihimäki, V.; Hänninen, H.; Aitio, A. (1997) Effects of lowlevel exposure to lead on neurophysiological functions among lead battery workers. *Occup. Environ. Med.* **54**: 487-493.

Kosnett, M. J., Wedeen, R. P., Rothenberg, S. J., Hipkins, K. L., Materna, B. L., Schwartz, B. S., Hu, H. and Woolf, A. (2007). Recommendations for Medical Management of Adult Lead Exposure. *Environmental Health Perspectives*. **115**: 463-471.

Levey, A.S., Becker, C., Inker, L.A., 2015. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA* **313**, 837-846.

Lin, S., Hwang, S. A., Marshall, E. G., and Marion, D. (1998). Does paternal occupational lead exposure increase the risks of low birth weight or prematurity? *Am J Epidemiol* **148**, 173-181.

Lucchini, R.; Albini, E.; Cortesi, I.; Placidi, D.; Bergamaschi, E.; Traversa, F.; Alessio, L. (2000) Assessment of neurobehavioral performance as a function of current and cumulative occupational lead exposure. *Neurotoxicology* **21**: 805-811.

- Magri J, Sammut M, Savona-Ventura C. Lead and other metals in gestational hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 Oct;83(1):29-36.
- McMichael A., Vimpani G.V., Robertson E., Baghurst P., A., Clark P., D. (1986). The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome. *J. of Epidemiology and Community Health* 40: 18-25
- Min, Y. I., Correa-Villasenor, A., and Stewart, P. A. (1996). Parental occupational lead exposure and low birth weight. *Am J Ind Med* 30, 569-578.
- Mohammad IK, Mahdi AA, Raviraja A, Najmul I, Iqbal A, Thuppil V. Oxidative stress in painters exposed to low lead levels. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2008 Sep;59(3):161-9.
- Murata, K.; Araki, S.; Yokoyama, K.; Uchida, E.; Fujimura, Y. (1993) Assessment of central, peripheral, and autonomic nervous system functions in lead workers: neuroelectrophysiological studies. *Environ. Res.* 61: 323-336.
- Nordström S., Beckman L., Nordenson I. (1979a). Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden V. Spontaneous abortion among female employees and decreased birth weight in their offspring. *Heredifas* 90: 291-296
- Nordström S., Beckman L., Nordenson I. (1979b). Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden VI. Congenital malformations. *Heredifas* 90: 297-302
- NTP. 2003. Report on Carcinogens Background Document for Lead and Lead Compounds. National Toxicology Program, Research Triangle Park. 228p.
- NTP. 2004. Report on Carcinogens , 11th Ed. U.S. department of health and Human Services, Public Health, National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC.
- NTP (2012). NTP monograph on health effects of low-level lead. (National Toxicology Program US. Department of Health and Human Services).
- Odland, J. O., Nieboer, E., Romanova, N., Thomassen, Y., and Lund, E. (1999). Blood lead and cadmium and birth weight among sub-arctic and arctic populations of Norway and Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78, 852-860.
- Osman, K., Akesson, A., Berglund, M., Bremme, K., Schutz, A., Ask, K., and Vahter, M. (2000). Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clin Biochem* 33, 131-138.
- Penders, J., Delanghe, J.R., 2004. Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta* 346, 107-118.
- Pergande, M., Jung, K., Precht, S., Fels, L.M., Herbort, C., Stolte, H., 1994. Changed excretion of urinary proteins and enzymes by chronic exposure to lead. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 9, 613-618.
- Rabinowitz M, Bellinger D, Leviton A, Needleman H, Schoenbaum S. Pregnancy hypertension, blood pressure during labor, and blood lead levels. *Hypertension.* 1987 Oct;10(4):447-51.
- Roels, H.A., Hoet, P., Lison, D., 1999. Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity. *Ren Fail* 21, 251-262.
- Rothenberg SJ, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Reyes S, Sanchez M, Diaz M, Khan F, Aguilar A, Reynoso B, Juaregui M, Acosta S, Johnson C. Blood lead level and blood pressure during pregnancy in South Central Los Angeles. *Arch Environ Health.* 1999 Nov-Dec;54(6):382-9
- Rothenberg SJ, Kondrashov V, Manalo M, Jiang J, Cuellar R, Garcia M, Reynoso B, Reyes S, Diaz M, Todd AC. Increases in hypertension and blood pressure during pregnancy with increased bone lead levels. *Am J Epidemiol.* 2002 Dec 15;156(12):1079-87

- Sabath, E., Robles-Osorio, M.L., 2012. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia* **32**, 279-286.
- Sadeghniat Haghighi K, Aminian O, Chavoshi F, Bahaedini LS, Soltani S, Rahmati Najarkolaei F. Relationship between blood lead level and male reproductive hormones in male lead exposed workers of a battery factory: A cross-sectional study. *Iran J Reprod Med*. 2013 Aug;11(8):673-6.
- Sallmén M, Lindbohm ML, Nurminen M. Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology*. 2000 Mar;11(2):148-52.
- Sallmén M, Anttila A, Lindbohm ML, Kyyrönen P, Taskinen H, Hemminki K. Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Environ Med*. 1995 Aug;37(8):931-4.
- Schwartz, B. S.; Lee, B. K.; Lee, G. S.; Stewart, W. F.; Lee, S. S.; Hwang, K. Y.; Ahn, K.-D.; Kim, Y.-B.; Bolla, K. I.; Simon, D.; Parsons, P. J.; Todd, A. C. (2001) Associations of blood lead, dimercaptosuccinic acid-chelatable lead, and tibia lead with neurobehavioral test scores in South Korean lead workers. *Am. J. Epidemiol.* 153: 453-464.
- Schwartz, B. S.; Lee, B.-K.; Bandeen-Roche, K.; Stewart, W.; Bolla, K. I.; Links, J.; et al. (2005) Occupational lead exposure and longitudinal decline in neurobehavioral test scores. *Epidemiology* 16: 106-113.
- Shiau, C.-Y.; Wang, J.-D.; Chen, P.-C. (2004) Decreased fecundity among male lead workers. *Occup. Environ. Med.* 61: 915-923.
- Snijder CA, te Velde E, Roeleveld N, Burdorf A. Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012 May-Jun;18(3):284-300.
- Soltani, Z., Rasheed, K., Kapusta, D.R., Reisin, E., 2013. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Current hypertension reports* **15**, 175-181.
- Sowers M, Jannausch M, Scholl T, Li W, Kemp FW, Bogden JD. Blood lead concentrations and pregnancy outcomes. *Arch Environ Health*. 2002 Sep-Oct;57(5):489-95.
- Stollery, B. T.; Broadbent, D. E.; Banks, H. A.; Lee, W. R. (1991) Short term prospective study of cognitive functioning in lead workers. *Br. J. Ind. Med.* 48: 739-749.
- Stollery, B. T. (1996) Reaction time changes in workers exposed to lead. *Neurotoxicol. Teratol.* 18: 477-483.
- Sun, Y., Sun, D., Zhou, Z., Zhu, G., Lei, L., Zhang, H., Chang, X., Jin, T., (2008). Estimation of benchmark dose for bone damage and renal dysfunction in a Chinese male population occupationally exposed to lead. *Annals of Occupational Hygiene* **52**, 527-533.
- Taylor, A. T. (2014). Radionuclides in Nephrourology, Part 1: Radiopharmaceuticals, Quality Control, and Quantitative Indices. *J Nucl Med* 55(4): 608–615
- Taylor, A. T. (2014). Radionuclides in Nephrourology, Part 2: Pitfalls and diagnostic applications. *J Nucl Med* 55(5): 786-798
- UCL. (2010). Plomb: sang. In 'Monitoring biologique de l'exposition aux substances 6 industrielles'. (UCL, Unité de Toxicologie Industrielle et de Médecine du Travail: Brussels, 7 Belgium). Available on website http://www.toxi.ucl.ac.be/documents/pb_sg.htm consulted 26/04/2016.
- US EPA (2006). Air quality criteria for lead. National Center Environmental Assessment-RTP Division Office of Research and Development. (U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC).
- Vigeh M, Yokoyama K, Mazaheri M, Beheshti S, Ghazizadeh S, Sakai T, Morita Y, Kitamura F, Araki S. (2004). Relationship between increased blood lead and pregnancy hypertension in women without occupational lead exposure in Tehran, Iran. *Arch Environ Health*. 59(2):70-5.

- Vyskocil, A., Smejkalova, J., Tejral, J., Emminger, S., Vincentova, M., Ettlerova, E., Lauwerys R., Bernard A. (1992). Lack of renal changes in stainless steel welders exposed to chromium and nickel. *Scand. J of Work, Enviro. and health* 18:252-256
- Weaver, V.M., Jaar, B.G., Schwartz, B.S., Todd, A.C., Ahn, K.D., Lee, S.S., Wen, J., Parsons, P.J., Lee, B.K., 2005a. Associations among lead dose biomarkers, uric acid, and renal function in Korean lead workers. *Environ Health Perspect* **113**, 36-42.
- Weaver, V.M., Lee, B.K., Ahn, K.D., Lee, G.S., Todd, A.C., Stewart, W.F., Wen, J., Simon, D.J., Parsons, P.J., Schwartz, B.S., 2003. Associations of lead biomarkers with renal function in Korean lead workers. *Occup Environ Med* **60**, 551-562.
- Weaver, V.M., Lee, B.K., Todd, A.C., Jaar, B.G., Ahn, K.D., Wen, J., Shi, W., Parsons, P.J., Schwartz, B.S., 2005b. Associations of patella lead and other lead biomarkers with renal function in lead workers. *J Occup Environ Med* **47**, 235-243.
- Wells EM, Navas-Acien A, Herbstman JB, Apelberg BJ, Silbergeld EK, Caldwell KL, Jones RL, Halden RU, Witter FR, Goldman LR. Low-level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2011 May;119(5):664-9.
- Wronska-Nofer T, Pisarska A, Trzcinka-Ochocka M, Halatek T, Stetkiewicz J, Braziewicz J, Nofer JR, Wasowicz W. (2015). Scintigraphic assessment of renal function in steel plant workers occupationally exposed to lead. *J Occup Health* 57: 91–99
- Xie, HG., Wang, SK., Cao, CC., Harpur, E. Qualified kidney biomarkers and their potential significance in drug safety evaluation and prediction. *Pharmacology & Therapeutics* 137:100-107.
- Yazbeck C1, Thiebaugeorges O, Moreau T, Goua V, Debotte G, Sahuquillo J, Forhan A, Foliguet B, Magnin G, Slama R, Charles MA, Huel G. (2009). Maternal blood lead levels and the risk of pregnancy-induced hypertension: the EDEN cohort study. *Environ Health Perspect.* 117(10):1526-30
- Yokoyama, K.; Araki, S.; Murata, K.; Morita, Y.; Katsuno, N.; Tanigawa, T.; Mori, N.; Yokota, J.; Ito, A.; Sakata, E. (1997) Subclinical vestibulo-cerebellar, anterior cerebellar lobe and spinocerebellar effects in lead workers in relation to concurrent and past exposure. *Neurotoxicology* 18: 371-380.
- Zhu, M., Fitzgerald, E. F., Gelberg, K. H., Lin, S., and Druschel, C. (2010). Maternal Low-Level Lead Exposure and Fetal Growth. *Environ Health Perspect* **118**, 1471-1475.

ANNEXES

Annexe 1 - Lettre de saisine

2013 -SA- 0 0 4 2



COURRIER ARRIVE

14 MARS 2013

DIRECTION GENERALE

Ministère du travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social

Direction
générale du travail
DGTService des relations et des
conditions de travail
SRCTSous-direction des conditions
de travail, de la santé et de la
sécurité au travail
CTBureau des risques
chimiques, physiques et
biologiques
CT 239-43, Quai André-Citroën
75902 Paris Cedex 15Téléphone : 01 44 38 26 73
01 44 38 24 69Télécopie : 01 44 38 26 48
Services d'informations
du public :
internet : www.travail.gouv.fr

Le directeur général du travail

à

Monsieur Marc MORTUREUX
Directeur général de l'Agence nationale de
sécurité sanitaire de l'alimentation, de
l'environnement et du travail
27-31 avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex

Copie :

Mme Patricia BLANC, directrice générale
de la prévention des risques
M. Jean-Yves GRALL, directeur général
de la santé
M Patrick DEHAUMONT, directeur général
de l'alimentation
Mme Nathalie HOMOBONO, directrice
générale de la concurrence, de la
consommation et de la répression des fraudes

Paris, le

11 MARS 2013

Affaire suivie par : Olivier Calvez

Tél : 01 44 38 31 31

Mél : olivier.calvez@dgt.travail.gouv.fr

**Objet : saisine relative à une mission d'expertise sur la valeur limite d'exposition professionnelle
et la valeur limite biologique du plomb et ses composés**

Par courrier du 25 janvier 2013, vous m'avez transmis la copie de l'avis et du rapport relatifs à la saisine de la direction générale de la santé et la direction générale de la prévention des risques sur les effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L de sang.

Un rapport de 2010 publié par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) montre des effets neurotoxiques, cardiovasculaires et rénaux pour des plombémies inférieures à 100 µg/L de sang.

Le comité d'experts spécialisés (CES) a retenu comme effet critique les effets rénaux chez l'adulte et a considéré qu'une valeur de plombémie de 15 µg/L de sang permet de protéger la population entière, y compris les enfants, contre l'ensemble des effets sur la santé du plomb.

Au regard de ces nouvelles données établies par des études scientifiques récentes, l'agence recommande de revoir l'ensemble des valeurs de référence pour le plomb, y compris celles applicables en milieu de travail.

Dès lors, je vous demande de bien vouloir réaliser prioritairement une expertise en vue de la révision de la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) et de la valeur limite biologique (VLB) pour le plomb et ses composés.

Dans ce cadre, et afin d'éclairer au mieux la décision du ministre chargé du travail, je vous remercie de bien vouloir également procéder à une analyse comparative des réglementations en vigueur sur le sujet dans les autres pays de l'Union européenne.

Le directeur général du travail

Jean-Denis COMBEXELLE

Annexe 2 – Synthèse des études menées en milieu professionnel sur les effets du plomb sur la stabilité posturale (US-EPA, 2006)

Test	Exposé (E) s vs témoins (T)	Relation dose réponse	Plombémie Moyenne (AM ou GM) Médiane (min – max) (SD)		NOAEL	LOAEL	Référence	n	Résultats Conclusions
			Exposés	Témoins					
ECG (R-R intervals)			E1 < 200 E2 200 – 290 E3 300 – 390 E4 400 – 490 E5 > 500			300	Teruya et al. (1991)	E 172	Decrease of CV and % CV of the R-R interval during deep breathing indicates that a decrease of cardiac parasympathetic activity at a Pb-B level of 30 µg/dL or more and a mild decrease possibly occurred at a level of 20 µg/dl or more. A dose-effect relationship between the amount of lead exposure and a decrease in the cardiac para-sympathetic function was observed
Computed changes in the centre of pressure from data taken while the subject was standing on the platform (Computerised postural sway assessment)	S		360 (AM) (117)	63 (AM) (24)		360 (AM)	Chia et al. (1994)	E 60	Workers exposed to lead had significantly poorer postural stability than the controls. Lead may affect certain parts of the whole sensory neural axis resulting in postural instability when the visual input is cut off. Based on current blood lead concentrations, we were not able to obtain any significant association with the postural sway parameters.
	S		360 (AM) (117)	63 (AM) (24)		360 (AM)	Chia et al. (1996c)	E 60	Workers exposed to lead had significantly poorer postural stability than the controls. Effects of lead on postural stability may be related to recent increases in blood lead concentration among the exposed workers rather than to cumulative body burden
	S		557 (AM) (260 - 790)	61 (AM) (50 - 90)		557 (AM)	Yokoyama et al. (1997)	E 49 T 23	Change in the vestibulo-cerebellum is affected by blood Pb while in the anterior cerebellar lobe is affected by past Pb exposure
	S		390 (AM) (85)	20 (AM) (17)		120	Dick et al. (1999)	E 145 T 84	A statistically significant association was observed for sway measurements and the current BLL for all workers, but not with the current BLL of only the lead exposed workers. Of the six tests of sway, only the single leg conditions showed significant exposure effects.

									The results suggest effects of lead exposure among those with average BLL near 40.0 microg/dl, but only in the most challenging one leg conditions If comparison workers with blood Pb level below 12 µg/dL removed no significant exposure effect was found.
			375 (AM) (92)	112 (AM) (57)			Razton et al. (2000)	E 63 T 48	The exposed workers had significantly increased mean body oscillations with eyes closed but not with eye open
			400 (AM) (60 - 890)			140 (BMD)	Iwata et al. (2005)	E 121 T 60	All sway parameters, except for sagittal sways with eyes open, were significantly larger in the lead workers than in the controls Neuromotor dysfunction in lead workers may be initiated at BPbs below the level previously accepted as effectless, and be characterized mainly by an increased sway of high frequency (1–4 Hz) in the sagittal direction with eyes closed (high Romberg quotient).

S : significatif

Annexe 3 – Synthèse des études menées en milieu professionnel sur les effets du plomb sur la fonction cognitive (US-EPA, 2006)

Test	Exposés vs témoins	Relation dose réponse	Plombémie Moyenne (AM ou GM) Médiane (min – max) (SD)		NOAEL	LOAEL	Référence	n	Résultats Conclusions
			Exposés	Témoins					
Syntactic reasoning Delayed five choice reaction time Category search and recall Visual spatial memory		OUI	E1 140 (AM) E2 310 (AM) E3 520 (AM)		210 - 400	400 - 800	Stollery et al. (1991)	E 70	Suivi des travailleurs pendant 8 mois Sensory motor reaction time (slow) Blood lead concentration correlated with impaired decision making, response, excution and lapses in concentration (Five choice task) Primary psychological profile of lead impairment is one of sensory motor slowing coupled with difficulties in remembering incidental information
Digit symbol Bourdon-Wiersma Vigilance test Digit Span Visual Tracing test Trail-Making Test Sant-Ana Dexterity test Line Pursuing test Flicker-Fusion test			490 (AM) (160 - 820)	150 (AM) (90 - 200)		490 (AM)	Boey et Jeyaratnam (1988)	E 49 T 36	Six tests were significantly different between the two groups-Digit Symbol, Bourdon-Wiersma, Trails A, Santa Ana dominant, Flicker Fusion and SRT. Intercorrelation of neurobehavioral indicators with lead concentration were low (r = 0,1 to 0,3) except for Santa Ana (r = 0,8).
Delayed five choice reaction time		OUI	E1 140 (AM) E2 310 (AM) E3 520 (AM)				Stollery et al. (1996)	E 70	Sensory motor reaction time (slow) Lead exposure impairs both the speed of making simple movements and decisions
Face recognition test Number learning test Figure drawing test Pen-to-point test Parallelogram test Continuous graphics test Bourdon-Wiersma test Continuous reaction-time test	NS		E1 380 (190 - 500) E2 340 (170 - 550)	40 (10 - 70)	380 (med)		Osterberg et al. (1997)	E 38 T 19	No sign of behavioural deterioration was observed in the exposed groups, either in objective cognitive tests or in subjective symptom/mood self-rating scales.
<u>World Health</u>	S		370 (AM)	61 (AM) (24 -		370	Chia et al.	E 50	Exposed group had significantly poorer

<u>Organization</u> <u>Neurobehavioral Core</u> <u>Test Battery</u>			(132 - 646)	124)		(AM)	(1997)	T 97	manual dexterity, perceptual-motor speed and motor steadiness In > 35 yrs old group there were significantly stronger association between cumulative lead in blood and digit symbol and trail making part A than for blood lead concentration
Simple Reaction Time		OUI	260 (AM) (130 - 430)				Bleeker et al. (1997)	E 78	SRT consisted of 44 responses to a visual stimulus at interstimulus intervals (ISI) varying between 1 through 10 seconds with a mean SRT (median) of 262 (179 to 387) ms. Blood Pb and median SRT had a curvilinear relationship after adjusting for age and education with slowing of SRT beginning at a blood Pb of 30 µg/dL
Addition Digit Span Finger tapping Symbol Digit Luria Nebraska Neuropsychological Battery	NS		280 (60 - 610)	70 (20 - 210)	280 (med)		Lucchini et al. (2000)	E 68	Pas de différences dans les résultats des tests de la fonction cognitive entre exposés et non-exposés
<u>World Health Organization</u> <u>Neurobehavioral Core</u> <u>Test Battery</u> Purdue Pegboard dominant hand, non-dominant hand and both hands Center for Epidemiologic Studies Depression Scale CES-D Trail-Making Test A and Test B		OUI	320 (AM) (150)	53 (AM) (18)		180	Schwartz et al. (2001)	E 804	Blood lead levels were predictors of worse performance on the Purdue Pegboard Test, the Pursuit Aiming Test, Trail-Making Test B, and the test of pinch strength. All of these measures require responses with the hands, evaluating dexterity, speed, and strength These findings are similar to those of Stollery et al., who concluded that the sensory and motor (rather than cognitive) requirements of the neurobehavioral tests were most affected by lead. Increase in blood Pb of 5 µg/dL was equivalent to an increase of 1.05 yrs in age
Modified version of the <u>World Health Organization</u> <u>Neurobehavioral Core</u> <u>Test Battery</u> Trail-making tests A and B Raven's Colored		OUI	314 (AM) (40 - 760)				Schwartz et al. (2005)	E 803	Longitudinal blood Pb was only associated with poorer performance on Purdue Pegboard Evaluation of longitudinal change in cognitive function in relation to lead is of particular interest because such analysis allows assessment of the transience, persistence, or progression of effects The results support the inference that

Progressive Matrices									occupational lead exposure can cause declines in cognitive function over the course of time. Lead likely has an acute effect on neurobehavioral test scores as a function of recent dose and a longer-term (possibly progressive) effect on cognitive decline as a function of cumulative dose
<u>Neurobehavioral Evaluation System 2</u>		OUI	Y1 263 (AM) (120) Y2 108 (AM) (64) Y3 83 (AM) (69)	Y1 69 (AM) (42)			Chuang et al. (2005)	E 27 T 19	Finger tapping tests (both preferred and non-preferred hands) were significant inversely associated to blood lead levels. The negative effects of lead poisoning on neurobehavioral performance in adults exposed to low to moderate levels of lead could be reversed. Significant improvements in motor neuron functioning (finger tapping test), cognitive functioning (pattern comparison test), and memory functioning (pattern memory test) as a result of reducing blood lead levels from 26.3 (SD=12.0) to 10.8 (SD=6.4) to 8.3 (SD=6.9) µg/dL

S : significatif

NS : non significatif

Annexe 4 – Synthèse des études menées en milieu professionnel sur les effets du plomb sur la conduction nerveuse (US-EPA, 2006)

Test	Exposés vs témoins	Relation dose réponse	Plombémie Moyenne (AM ou GM) Médiane (min – max) (SD)		NOAEL	LOAEL	Référence	n	Résultats Conclusions
			Exposés	Témoins					
Electromyograph (EMG) Motor conduction velocity and distal latency of median, ulnar and peroneal nerves Sensory conduction velocity and distal latency of median, ulnar and sural nerves	S		400 (GM) (240 - 630)	70 (GM) (20 - 138)		400 (GM)	He et al. (1988)	E 40 T 50	Motor nerve conduction velocity and distal latency of median, ulnar and peroneal nerves as well as sensory nerve conduction velocity and distal latency of median, ulnar and sural nerves, showed statistically significant differences between exposed and control. The results of electroneurographic measurements of each individual in the lead-exposed group were all within the normal range
Electromyograph (EMG) Motor conduction velocity and distal latency of the median and ulnar nerves		OUI	392 (73 - 685)	105 (44 - 198)		400	Chia et al. (1996a)	E 72 T 82	Significant differences were observed for some of the mean values of the median nerve conduction parameters between the exposed and reference groups The exposed workers were divided into the following two blood lead categories: < 40 µg/dL and > 40 µg/dL. In the latter, the median motor conduction velocity, median distal latency, median amplitude, ulnar motor conduction velocity, and ulnar amplitude were significantly correlated with the blood lead levels, but not so in the former.
	S		360 (AM) (64 - 645)	63 (AM) (31 - 109)			Chia et al. (1996b)	E 72 T 82	Significant differences were found in the sensory conduction velocity, motor conduction velocity, distal latency and amplitude between the exposed and referent groups It would suggest that a maintained blood lead level of less than 400 µg/L for one year may not have significant effects on the median and ulnar nerves
Electroencephalograph		OUI	270 (AM) (84)				Kovala et	E 60	Sensory amplitudes, and to a smaller

(EEG)			340 (TWA) (84)				al. (1997)		degree sensory or motor conduction velocities, showed a negative correlation with long term exposure to lead Vibration thresholds measured in the arm were related to recent exposure to lead, those measured in the leg to long term exposure
Vibration perception threshold (VPT - peripheral nervous system)		OUI	283 (AM) (127) 318 (AM 5 y) (124) 324 (TWA) (125)			310	Chuang et al. (2000)	E 206	The five variables of exposure to lead were all significantly correlated with VPT of the feet but not the hands Threshold effect at amean blood lead concentration of 31 µg/dl
Peripheral vibration threshold Grip and pinch strength	S		320 (AM) (150)	53 (AM) (18)		320 (AM)	Schwartz et al. (2001)	E 804	Exposed subjects performed significantly worse than controls on the peripheral vibration threshold test for the great toe, and grip strength. Controls performed significantly worse than lead-exposed workers on the test of pinch strength. Measures with large peripheral components, including reaction time and vibration thresholds, were not associated with blood lead levels. These findings are similar to those of Stollery et al., who concluded that the sensory and motor (rather than cognitive) requirements of the neurobehavioral tests were most affected by lead
		OUI	314 (AM) (40 - 760)				Schwartz et al. (2005)	E 803	There were consistent associations of blood lead with test scores at baseline and of tibia lead with declines in test scores over the next year, mainly in executive abilities, manual dexterity, and peripheral vibration threshold. The results support the inference that occupational lead exposure can cause declines in cognitive function over the course of time. Lead likely has an acute effect on neurobehavioral test scores as a function of recent dose and a longer-term (possibly progressive) effect on cognitive decline as a function of cumulative dose

Annexe 5 – Synthèse des études menées en milieu professionnel sur les effets du plomb sur le potentiel évoqué (US-EPA, 2006)

Test	Exposés vs témoins	Relation dose réponse	Plombémie Moyenne (AM ou GM) Médiane (min – max) (SD)		NOAEL	LOAEL	Référence	n	Résultats Conclusions
			Exposés	Témoins					
Auditif : electrophysiological recording method (EMG or EEG ?)	S		540 (AM)			500	Discalzi et al. (1992)	E 49 T 49	Latencies I, III, V and I-III, I-V, III-V interpeak intervals longer than control group. Same measures longer in subgroup with PbB > 50 µg/dl compared to the group with PbB < 50 µg/dl
	S		479 (AM) (105)			500	Discalzi et al. (1993)	E 22 T 22	I-V interpeak interval longer than control group. Same measure longer in subgroup with PbB > 50 µg/dl compared to group with PbB < 50 µg/dL
Visuel : electrophysiological recording method (EMG or EEG ?)		OUI	E1 228 (AM) (18) E2 295 (AM) (39) E3 467 (AM) (42) E4 557 (AM) (27)			170 - 200	Abbate et al. (1995)	E 300	ANOVA of the blood Pb and P100 latencies were significantly prolonged for 15 and 30 minutes of arc
Auditif EMG	NS		557 (AM) (260 - 790)	61 (AM) (50 - 90)			Yokoyama et al. (1997)	E 49 T 23	No significant differences in BAEP latencies between lead workers and controls were observed.
Auditif : latence du signal (surdit� de perception)	S		451 (AM) (112 - 800)				Counter et Buchanan (2002)	E 30	
Auditif : latence du signal			430 (AM) (130 - 700) 430 (TWA) (130 - 700)				Hirata et Kosaka (1993)	E 41 T 39	Considering the large number of variables examined with three exposure terms some of the findings could be by chance alone (US EPA)
Auditif EMG		OUI	277 (40 - 620) 389 (TWA) (40 - 660)				Bleecker et al. (2003)	E 359	Blood Pb, TWA and IBL were all significantly higher in the group with prolonged Wave I and I-V interpeak interval compared to the group with normal BAEP Current lead exposure in this population of lead smelter workers preferentially affected

									conduction in the distal auditory nerve while chronic lead exposure appeared to impair conduction in the auditory nerve and the auditory pathway in the lower brainstem.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

S : significatif

NS : non significatif

Annexe 6 : Synthèse des études menées en milieu professionnel sur les effets du plomb sur la tension artérielle durant la grossesse

Caractéristiques et principaux résultats des 8 études retenues par le NTP (2012). Attention la plombémie est exprimée ici en µg/dL, comme exprimée dans les articles sélectionnés. Dans le texte, elle est exprimée en µg.L⁻¹.

Réf Type étude Conclusion	Population	Paramètres étudiés	Modèles statistiques Covariables	Résultats (1) Pb (µg/dL) Moyenne (AM ou GM)±SD (min-max) [IC 95%] Fréquence HTA	Résultats (2) Comparaisons inter- groupes Corrélations OR	Résultats (3) dont relation dose réponse ou seuil
Rabinowitz (1987) Etude transversale Pb au sang du cordon associé à TAS et TAD au moment du travail, à HTA durant grossesse, mais non à pré-éclampsie	n=3851 Boston , USA années 1979-1981	TAS et TAD durant la phase de travail (dernier enregistrement) HTA durant grossesse (HTAG) et pré-éclampsie (d'après dossier) Pb sang du cordon	Régression linéaire multiple Régression logistique Corrélation Spearman Âge, parité, hémocrite, poids de naissance, race, diabète, IMC.	Pb = 6,9 ± 3,3 (<LD- 35) HTAG : n= 401 (11%) Pré-éclampsie : 4% Pb chez les 401 femmes avec HTA : 7,56 ± 0,19 Pb chez les 3950 femmes normotendues : 6,94 ± 0,05	<u>Corrélation Pb et TA durant le travail</u> TAS : r=0,081 ; p=0,0001 TAD : r=0,051 ; p=0,002 Variations saisonnières : corrélations plus fortes en hiver et printemps plutôt qu'en été et automne. <u>Modèles multivariés pour TAS avec ou sans Pb :</u> Pb est prédicteur (Béta	<u>RR d'HTAG durant la grossesse après ajustement sur race, diabète, IMC (% de Pb plus élevé) :</u> 0,7 µg/dL (98,7%) = réf; 6,3 µg/dL (50%) RR=1,7 ; IC 95% [1,3-2,1]; 15 µg/dL (1,7%) RR=2,2 ; IC 95% [1,5-2,9] ; 25 µg/dL (0,2%) RR=2,5 ; IC 95% [1,5-3,5]

Calcul du RR d'HTAG, significatif à partir de 6,3 µg/dL Mais aucune mesure d'incidence d'HTA.					1,45 ; p=0,004) et améliore le modèle ; autres prédicteurs : parité (p=0,0001), hémoglobine (0,01), IMC (p=0,0001), poids de naissance (p=0,0004). <u>Régression logistique pour HTAG avec ou sans Pb</u> : variables indépendantes associées aux coefficients les plus élevés sont race (noire), diabète et IMC ; Pb améliore le modèle et constitue un facteur prédicteur (coeff bêta : 0,34 ; p=0,006).	<u>Augmentation de la TA en fonction des quartiles de Pb</u> : TAS : 119,6 mm Hg ± 0,4 dans 1^{er} quartile (moy 3,5) vs 122,7 mm Hg ± 0,5 dans 4^{ème} quartile (moy 11,24) (p<0,0001) TAD : 75,9 mm Hg ± 0,3 dans 1^{er} quartile vs 77,13 mm Hg ± 0,3 dans 4^{ème} (p<0,003)
Wells (2011) Etude transversale Pb au sang du cordon associé à élévation de TA au moment du travail ou accouchement.	n=285 Baltimore, USA Années 2004-2005	TAS et TAD à l'admission durant la phase de travail et valeurs maxi enregistrées durant l'hospit (dont accouchement) HTA durant grossesse (HTAG) et pré-éclampsie, HTA	Régressions multivariées. IMC (avant la grossesse), âge, tabac, parité, anémie, race, lieu de résidence. Estimation Benchmark (BMD) et dose lower limit	Pb= 0,66 ; IC 95% [0,61-0,70] (<LD-6,47) Quartiles Pb : Q1 (≤ 0,46) Q2 (0,47-0,65) Q3 (0,66-0,95) Q4 (≥0,96)	Absence d'augmentation d'odds ratio HTA (tous types) en rapport avec Pb (données non présentées).	Les femmes dans le quartile le plus élevé de plombémie (Q4) ont l'augmentation de TA la plus élevée, après ajustement sur divers facteurs : <u>TA à l'admission</u> : augmentation de 6,87 mm Hg pour TAS et 4,40 mm Hg pour TAD entre Q1 et Q4. <u>TA maxi</u> : augmentation de 7,72

Estimation d'une BMD : BMDL autour de 1,4 µg/dL		chronique, trt anti-hypertenseurs (d'après dossier) Pb sang du cordon	BMD (BMDL) : augmentation d'1 SD de TA par rapport aux témoins (sujets dans le quartile le plus bas de Pb).	HTAG ou pré-éclampsie : n= 16 (5,6 %) HTAG ou pré-éclampsie ou HTA chronique ou anti-hypertenseurs (HTA tous types) : n=27 (9,5%)		mm Hg pour TAS et 8,33 mm Hg pour TAD entre Q1 et Q4. <u>Estimation BMD (BMDL) :</u> Pour TAS à l'admission : 1,46 µg/dL (1,42) Pour TAD à l'admission : 1,91 µg/dL (1,43) Pour TAS maxi : 1,45 µg/dL (1,41) Pour TAD maxi : 1,47 µg/dL (1,43) Au total, BMDL autour de 1,4 µg/dL
Rothenberg (1999) Etude transversale Association significative entre plombémie maternelle et TA au 3 ^{ème} trimestre	n=1627 dont 1188 immigrées (97,4% Amérique latine) et 439 non immigrées Los Angeles, USA Années 1995-1998 (possible chevauchement avec Rothenberg 2002)	TAS et TAD au cours du 3 ^{ème} trimestre de grossesse Plombémie	Régression multiple âge, IMC, stress professionnel, conso de café, supplémentation en fer durant la grossesse.	<u>Pb immigrées vs non immigrées</u> (p<0,001) 2,3 ± 0,04 vs 1,9 (+0,06/-0,04) <u>TAS immigrées vs non immigrées</u> (p<0,10 ?) : 109,6 ± 0,3 vs 110,7 ± 0,6 mm Hg	Effet significatif du Pb sur TAS et TAD chez les immigrées seulement (robust HC3): TAS : coeff 1,708 ; SE 0,536 ; p=0,001 ; TAD : coeff 1,476 ; SE 0,399 ; p<0,001	Du 5 ^{ème} au 95 ^{ème} percentile de Pb chez les immigrées (soit de 0,9 à 6,2 µg/dL), TAS augmente de 2,8 mm Hg et TAD augmente de 2,4 mm Hg.

de grossesse chez les migrantes seulement (hispaniques)				TAD immigrées vs non immigrées ($p < 0,01$) : $59,7 \pm 0,2$ vs $58,4 \pm 0,4$ mm Hg		
Rothenberg (2002) Etude prospective Association significative entre Pb calcaneum et risque HTA au 3 ^{ème} trim (calcul OR) ou augmentation de TAS et de TAD au 3 ^{ème} trim chez les normotendues. Association significative <u>négative</u> entre plombémie et TAS/TAD en post partum.	n=667 ou 720 ? Los Angeles, USA Années 1995-2001 (possible chevauchement avec Rothenberg 1999) Exclusion : pathologies rénales, cardio-vasculaires, diabète, obésité extrême post-natale, consommation d'amphétamines ou cocaïne.	TAS et TAD 3 ^{ème} trim et post-partum (en moy 10 sem après l'accouchement) HTA si TAS ≥ 140 et/ou TAD ≥ 90 mm Hg Plombémie au 3 ^{ème} trim et post-partum Pb osseux (tibia et calcaneum) post-partum	Régression logistique : impact de plombémie et Pb osseux (OR) sur la survenue d'HTA durant ou après la grossesse Régression linéaire multiple pour rechercher association entre Pb (sang et os) et TA chez les femmes normotendues. IMC, âge, parité, tabac, niveau d'éducation.	TAD immigrées vs non immigrées ($p < 0,01$) : $59,7 \pm 0,2$ vs $58,4 \pm 0,4$ mm Hg Pb 3 ^{ème} trim : $1,9 (+ 3,6/-1,0)$ $n=10 (1,4\%) > 10 \mu\text{g/dL}$. Pb post-partum : $2,3 (+ 4,3/-1,2)$ $n=14 (2,0\%) > 10 \mu\text{g/dL}$. 31 cas d'HTA	Seul Pb osseux (calcaneum) est significativement associé : - à un risque d'HTA durant le 3 ^{ème} trimestre de grossesse, - aux chiffres de TA chez les normotendues au 3 ^{ème} trimestre de grossesse. Aucune association entre Pb (os ou sang) et le risque d'HTA en post-partum. Aucune association entre Pb osseux et augmentation de la TA en post-partum. En post-partum, une augmentation de la plombémie est significativement associée à une diminution de la TAS et	Pour chaque augmentation de $10 \mu\text{g/g}$ de Pb dans calcaneum : - OR d'HTA durant le 3 ^{ème} trim : 1,86 ; IC 95% [1,04-3,32]. - augmentation de 0,70 mm Hg de TAS, IC 95% [0,04 – 1,36] et de 0,54 mm Hg de TAD, IC 95% [0,01 – 1,08] chez les normotendues, au 3 ^{ème} trim.

					TAD.	
Sowers (2002) Etude prospective Augmentation de la plombémie au cours de la grossesse associée à présence d'HTA/Toxémie	n=702 faibles revenus/ressources Camden, New Jersey, USA Critères d'exclusion : HTA chronique, diabète, abus de drogue/alcool, lupus, cancer, épilepsie	TA : à chaque trim de grossesse, à l'accouchement, et à la 1 ^{ère} visite en post-partum. HTA, pré- ou éclampsie ou toxémie gravidique : d'après dossier chiffres de TA, avec les critères suivants pour l'HTA : TAS>140 et/ou TAD >90 mm Hg. Plombémie (max 5 mesures par femme) Autres : prématurité, petit poids de naissance, score d'Apgar	Comparaisons inter-ethniques Régression longitudinale Variable « temps depuis les dernières règles » utilisée comme variable explicative représentant le temps dans les modèles longitudinaux. Apports alimentaires en Calcium et calories, ethnique, IMC avant grossesse, prise de poids durant la grossesse, parité, tabac, marijuana.	Pb : $1,2 \pm 0,03$ (1,22 à 12 semaines ; 1,08 à 20 semaines ; 1,10 à 28 semaines et 1,32 à l'accouchement) Pb>4 pour 17 femmes Femmes avec HTA/Toxémie gravidique : n=71 Femmes normotendues : n=631	<i>Résultats sous forme de graphes et de résultats d'analyses longitudinales.</i> Pb plus élevée chez les femmes présentant HTA/toxémie que chez les autres, aux 20 ^{ème} et 28 ^{ème} semaines de gestation et à l'accouchement (mais non à la 12 ^{ème} semaine de gestation). Aucun résultat significatif des variations de plombémie sur les autres paramètres étudiés (prématurité, petit poids de naissance, score d'Apgar).	L'évolution de la plombémie au cours de la grossesse diffère entre les femmes présentant ou non une HTA/Toxémie : - Chez les femmes avec HTA/Toxémie, variation de 0,02 µg/dL pour chaque variation de 0,01 µg/dL chez les femmes normotendues. - Chez les femmes avec HTA/Toxémie, l'évolution de la plombémie au cours de la grossesse est linéaire et non curvilinaire (ce qui est le cas chez les normotendues).
Yasbeck (2009) Etude prospective (cohorte EDEN)	n=971 Poitiers et Nancy, France Critères d'exclusion :	TA mesurée lors des visites médicales mensuelles. Pour chaque période (P1 :	Régression logistique multiple. Age, parité, hémocrite ; IMC,	Pb chez hypertendues vs normotendues (p=0,02): $2,2 \pm 1,4$ (0,2 - 8,5) vs $1,9 \pm 1,2$ (0,2 - 6,9)	Corrélation entre log-Pb et TAS (r=0,08 ; p=0,03) et TAD (r=0,07 ; p=0,03) après 24 sem de gestation. Corrélation significative	Fréquence HTA plus basse (7,7%) dans le quartile inférieur de plombémie et plus élevée dans les 2 ^{ème} (10,7%), 3 ^{ème} (11,1%)

Association significative entre plombémie et risque d'HTAG, particulièrement chez les multipares.	ne lisant pas ou n'écrivant pas le français ; ayant prévu de quitter la région ; grossesses multiples, diabète, HTA chronique avant grossesse.	avant 24 sema ; P2 : entre 24 et 36 sem ; P3 : après 36 sem), prise en compte de la moy des TAS et TAD mesurées. Déf HTAG : TAS $\geq$ 140 et/ou TAD $\geq$ 90 mm Hg, mesurées lors de 2 visites au moins après la 22 ^{ème} sem de gestation. Plombémie (entre 24 et 28 sem) + dosages sanguins de cadmium, manganèse et sélénium.	prise de poids pdt la grossesse, diabète gestationnel, niveau d'éducation, statut socio-économique, lieu de résidence, tabagisme, conso d'alcool avant et durant la grossesse.	HTAG chez 106 femmes (10,9 %), compliquée de protéinurie (pré-éclampsie) chez 20 d'entre elles (2,1%).	également après 36 sem. <u>OR de HTAG pour une élévation de Pb de 1 μg/dL :</u> OR non ajusté = 3,5 ; IC 95% [1,4-8,9]. OR ajusté = 3,3 ; IC 95% [1,1-9,7]. <u>OR plus faible en excluant les 20 femmes avec pré-éclampsie :</u> OR ajusté = 3,1 ; IC 95% [1,0-10,0]. <u>OR plus élevé chez les multipares</u> (plombémie moyenne plus élevée que chez les nullipares : $2.0 \pm 1,2$ vs $1,8 \pm 1,3$; $p=0,003$) : OR ajusté = 4,6 ; IC 95% [1,0-21,6] Chez les nullipares : OR ajusté = 2,9 ; IC 95% [0,6-15,7]	et 4 ^{ème} (13,1%) quartiles ($p=0,03$). Les auteurs parlent d'un risque doublé entre 1 ^{er} et 4 ^{ème} quartiles. La plombémie compte pour environ 5% de la variance inexpliquée, dans les modèles linéaires. Durant la 2 ^{ème} partie de grossesse, chaque augmentation d'1 Lg Pb est associée à une augmentation de TAS de 3,5 mm Hg et de TAD de 2,5 mm Hg.
Magri (2003) Etude	n=143 femmes enceintes au 3 ^{ème} trim, dont 33 avec	TA	Analyse univariée puis après correction par IMC	<u>Pb chez hypertendues (n=33) vs normotendues</u>	Corrélation positive significative entre plombémie et TAS	

transversale	diagnostic d'HTA Malte	HTAG définie comme suit : TA > 140/90 mm Hg sur 2 mesures successives, à 4h d'intervalle. Plombémie corrigée ou non par hémocrite. + dosages sériques de zinc, calcium (total et ionisé), magnésium.	et âge. Supplémentation Ca (aucun effet significatif)	(n=93) (p=0,002) : 9,6 ± 6 vs 5,8 ± 3 Différence significative (p=0,009) également, après correction par hématocrite. Aucune différence significative concernant Ca, Mg et Zn.	(coeff pearson : 0,314 ; p<0,001) et TAD (coeff pearson : 0,307 ; p<0,001). Corrélation moindre mais encore significative après correction par IMC et âge : coeff 0,236 ; p=0,025 et coeff 0,221 ; p=0,036, pour TAS et TAD, respectivement. Corrélation positive significative entre calcium total et TAS (coeff pearson 0,212 ; p=0,018). Corrélation plus forte qu'avec le plomb seul si on considère le ratio plomb/calcium ionisé : coeff pearson 0,410 ; p<0,001. Corrélation négative significative entre plombémie et calcium ionisé.	
Vigeh (2004) Etude cas- témoins	n= 110 femmes venant d'accoucher réparties en 55 paires (1 hypertendue/1	TA mesurée dans les 24h après l'accouchement	Régression logistique Sans autre variable	Pb chez les cas vs témoins (p<0.05): 5,7 ± 2 (2,2-12,6)	OR HTA (lié à plombémie) : 3,9 ; IC 95% [1,3-11,7].	D'après OR ci-contre, les auteurs emploient la formulation suivante :

Association significative entre plombémie et HTAG	normotendue). Appariement sur âge et parité. Parmi les cas, 25 femmes avec protéinurie et 30 sans protéinurie. Téhéran, Iran Année : 2001 Exclusion : trt anti-hypertenseur, diabète, HTA chronique, hyperthyroïdie, néphropathie, pathologie cardiovasculaire, cancer, pheochromocytome, maladie de Cushing, pathologie du tissu conjonctif, obésité morbide (IMC>35)	Diagnostic d'HTA (données du dossier médical) Plombémie Protéinurie	que HTA (statut et cas/témoin) et plombémie.	vs $4,8 \pm 1,9$ (1,9-10,6)	Absence de corrélation significative entre plombémie et TAS ou TAD chez les cas (hypertendues). Aucune différence statistiquement significative pour la plombémie et les valeurs de TAS et TAD entre femmes hypertendues avec ou sans protéinurie.	Le changement d'une unité de plombémie (soit $Ln = 2,3025$ µg/dL) entraîne une augmentation de 3,9 fois du risque d'HTA durant la grossesse.
---	---	--	--	-----------------------------	--	--

HTAG : HTA durant la grossesse ou HTA gravidique ; TAS : Tension Artérielle Systolique ; TAD : Tension Artérielle Diastolique

Annexe 7 — Consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 17/11/2016 au 15/01/2017.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation :

- the International Lead Association (ILA)
- l'Alliance des Minerais, Minéraux et Métaux (A3M)
- la Fédération des Cristalleries, Verreries à la Main et Mixtes (FCVMM)

Annexe 8 - Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
10/05/2016	01	Première version pour consultation
15/05/2017	02	Version finale (ajout pour signaler la procédure de consultation)



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
 @Anses_fr