

1

Toxicocinétique et dosage

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

Propriétés physico-chimiques du plomb

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

Plomb métal

Le plomb métal présente les caractéristiques suivantes :

Symbole	N° atomique	Poids atomique	Densité	Point de fusion	Point d'ébullition
Pb	82	207,2	11,34	327,43 °C	1 740 °C

Il existe 20 isotopes, dont 16 sont radioactifs et 4 naturels : ^{204}Pb , ^{206}Pb , ^{207}Pb et ^{208}Pb . Leur abondance relative est respectivement de 1,48 %, 23,6 %, 22,6 % et 52,3 %. Le rapport $^{206}/^{204}$ varie selon l'âge géologique des sols. Ainsi, dans les massifs les plus anciens (1 700 millions d'années), le rapport est d'environ 16, alors que dans les massifs les plus récents (400 millions d'années), il est de 18,1. Le plomb est un métal gris bleuté qui se ternit à l'air. Il est mou, malléable, flexible, facile à laminier et à tréfiler. Le plomb a une faible conductivité électrique. Sa masse élevée lui confère un important pouvoir d'absorption des rayonnements électromagnétiques, X et γ . Il s'oxyde à la température ordinaire. En présence d'eau, d'air et de gaz carbonique, il se forme une couche protectrice d'oxy-carbonate de plomb.

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

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

Composés minéraux du plomb

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

- La litharge, ou monoxyde de plomb (PbO), est préparée industriellement par oxydation à l'air du plomb fondu. C'est aussi un produit intermédiaire de la métallurgie du plomb, ainsi que le produit de combustion du plomb tétraéthyle dans les moteurs de véhicules. La litharge est très peu soluble dans l'eau, 0,28 g/100 g (0,28 %) et 0,51 g/100 g à 22 °C pour les formes α et β , respectivement. Par contre, elle est très soluble dans l'acide acétique. Elle forme des systèmes avec d'autres oxydes comme la silice et l'anhydride borique, utilisés dans la fabrication des produits céramiques, des émaux et des verres ou du cristal. Les silicates formés ne sont pratiquement pas attaqués par l'eau.
- Le bioxyde de plomb, ou oxyde puce (PbO_2), se décompose lentement sous l'effet de la lumière. Il est insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'acide chlorhydrique et l'acide oxalique.
- Le minium, ou sesquioxyde de plomb (Pb_3O_4), est presque insoluble dans l'eau ($7 \cdot 10^{-4}$ à 170 °C). Il est soluble dans l'acide acétique et dans l'acide nitrique dilué. C'est aussi un oxydant.

- Le sulfure de plomb, ou galène (PbS), est une forme naturelle du plomb qui constitue le minerai principal. Il est très peu soluble dans l'eau. En considérant un pH stomacal de 1,3 chez l'homme, la dissolution moyenne du minerai dans l'estomac serait, d'après Roy (1977), de 0,94 %. Par la suite, une neutralisation à un pH de 7,2 provoquerait la précipitation de 99,98 % du plomb restant. L'acide chlorhydrique attaque donc le sulfure avec libération d'H₂S. L'oxygène de l'air oxyde la galène lentement selon la réaction $\text{PbS} + 2 \text{O}_2 \rightarrow \text{PbSO}_4$.
- Le séléniure de plomb (PbSe) : l'affinité du plomb pour le sélénium est démontrée par sa présence naturelle dans un minerai, la clausthalite. Le séléniure est très peu soluble dans l'eau et sa dissolution dans l'acide chlorhydrique est difficile.
- Le sulfate de plomb (PbSO₄), ou anglésite, est rencontré dans la nature. Il est assez peu soluble dans l'eau (0,045 g/l à 25 °C), beaucoup plus dans les solutions aqueuses d'acide chlorhydrique. C'est un produit d'oxydation du sulfure que l'on rencontre sur les sols pollués par certaines usines de première fusion du plomb.
- Le carbonate basique, ou céruse Pb(OH)₂, 2PbCO₃ : ce sel est soluble dans les acides, même très faibles. Il a été particulièrement utilisé dans la fabrication des peintures avant 1948. Au contact de l'eau, le gaz carbonique le transforme en carbonate neutre.
- Le carbonate neutre, ou cérusite (PbCO₃) est un composé naturel, très peu soluble dans l'eau (1,75 mg/l), mais la moindre trace de gaz carbonique accroît fortement sa solubilité. Il est très soluble dans les acides faibles et l'acide chlorhydrique.
- Les acétates de plomb : l'acétate trihydraté Pb (CH₃COO)₂, 3H₂O, le plus courant, est préparé en attaquant le plomb métallique par l'acide acétique en présence d'air. La solubilité des acétates de plomb est très importante. Elle varie de 19,7 g/l à 0 °C à 221 g/l à 50 °C pour le produit anhydre, et de 45,6 g/l à 15 °C à 200 g/l à 100 °C pour l'acétate trihydraté.

Composés organiques

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

Les propriétés physico-chimiques du plomb sont très importantes pour la compréhension des mécanismes de biodisponibilité et d'action de ce métal. L'oxydation du sulfure en sulfate dans les particules des émissions industrielles augmente l'hydrosolubilité et donc la biodisponibilité du plomb. Les variations de pH au niveau des sols comme au niveau des liquides biologiques

peuvent expliquer les différences de biodisponibilité : ainsi, il y a solubilisation dans l'acide chlorhydrique de l'estomac et précipitation au-delà de l'estomac (figure 1.1).

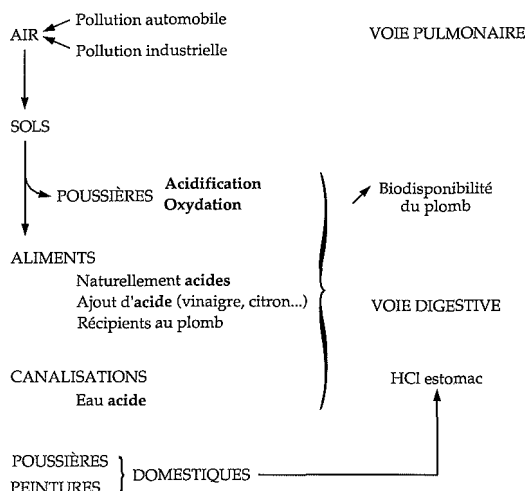


Figure 1.1 : Rôle des propriétés physico-chimiques du plomb dans sa biodisponibilité.

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

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

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

Méthodes de dosage du plomb

10 Du fait de la limitation des utilisations du plomb, les teneurs en plomb à mesurer sont de plus en plus faibles dans tous les milieux. Il importe donc

d'utiliser des procédures analytiques adéquates comme l'utilisation de réactifs, de matériels de prélèvement et d'analyse non contaminés. La présence de plomb d'origine extérieure au milieu analysé est une source très importante d'imprécision dans les mesures de faibles teneurs en plomb du sang. Ainsi, pour des taux sanguins de l'ordre de 10 µg/l, les sources de contamination peuvent représenter plus de 50 % de la valeur trouvée. Ces biais généreront ensuite l'interprétation des relations doses-effets.

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

Colorimétrie

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

Spectrométrie d'absorption atomique

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

Atmosphère

Les prélèvements de poussières, effectués sur filtres, peuvent être minéralisés en milieu acide oxydant (nitrique) avant dosage en SAA (Andersson et coll.,

1988). En France, l'arrêté du 11 avril 1988 relatif au contrôle de l'exposition des travailleurs au plomb métallique et à ses dérivés fixe les conditions techniques d'échantillonnage et d'analyse (J.O. du 19 avril 1988). Il existe une norme AFNOR (1988) relative au prélèvement et au dosage du plomb dans les aérosols présents dans l'air des lieux de travail. Elle sert de base de référence à la réglementation française prise en application de la directive CEE correspondante (1982).

Sang

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

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

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

Les méthodes de dosage utilisées sont très variées pour éliminer l'effet de matrice, mais aussi pour les conditions de minéralisation, d'atomisation et de

correction d'absorption non spécifique. Différents procédés de modification de matrice ont été décrits dans la littérature (pour revue, voir Cézard et Haguenoer, 1992).

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

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

Plasma et sérum

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

Urines

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

Cheveux

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

Autres tissus biologiques

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

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

Spectrométrie d'émission atomique (AES)

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

Spectrométrie de masse

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

Thermal Ionisation Mass Spectrometry (TIMS)

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

Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (ICP-MS)

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

Couplage à la chromatographie en phase gazeuse

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

Fluorescence X

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

- les appareils L-XRF utilisent des énergies faiblement pénétrantes : leurs mesures reflètent le plomb de surface de l'os subpériostal, c'est-à-dire le

compartiment facilement mobilisable de l'os. Rosen et coll. (1993) donnent une limite de détection de 5 ppm ;

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

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

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

Il est également possible d'évaluer le plomb directement dans les peintures murales à l'aide d'un appareil portable, relativement facile à utiliser et de

façon non destructive. Il peut aussi servir au dépistage des teneurs en plomb des sols (Holmes, 1995).

Activation photonique

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

Spectrométrie de fluorescence atomique

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

Méthodes électrochimiques

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

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

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

Cet appareil posséderait d'excellentes performances rendant inutile la confirmation par prise de sang veineux (Zink et coll., 1997 et communication de Matte, 1998).

Les limites de détection sont plus élevées qu'en SAA, 15 à 21 µg/l contre 7 µg/l d'après Costantini et coll. (1987). Cependant, la précision et la limite de détection sont moins bonnes qu'avec la technique de référence en ET-AAS, ce qui n'empêche pas Plotkin et coll. (1997) d'avoir une excellente corrélation ($r^2 = 0,9951$) sur du sang veineux.

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

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

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

Acide delta-amino-lévulinique déhydratase (ALAD) érythrocytaire

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

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

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

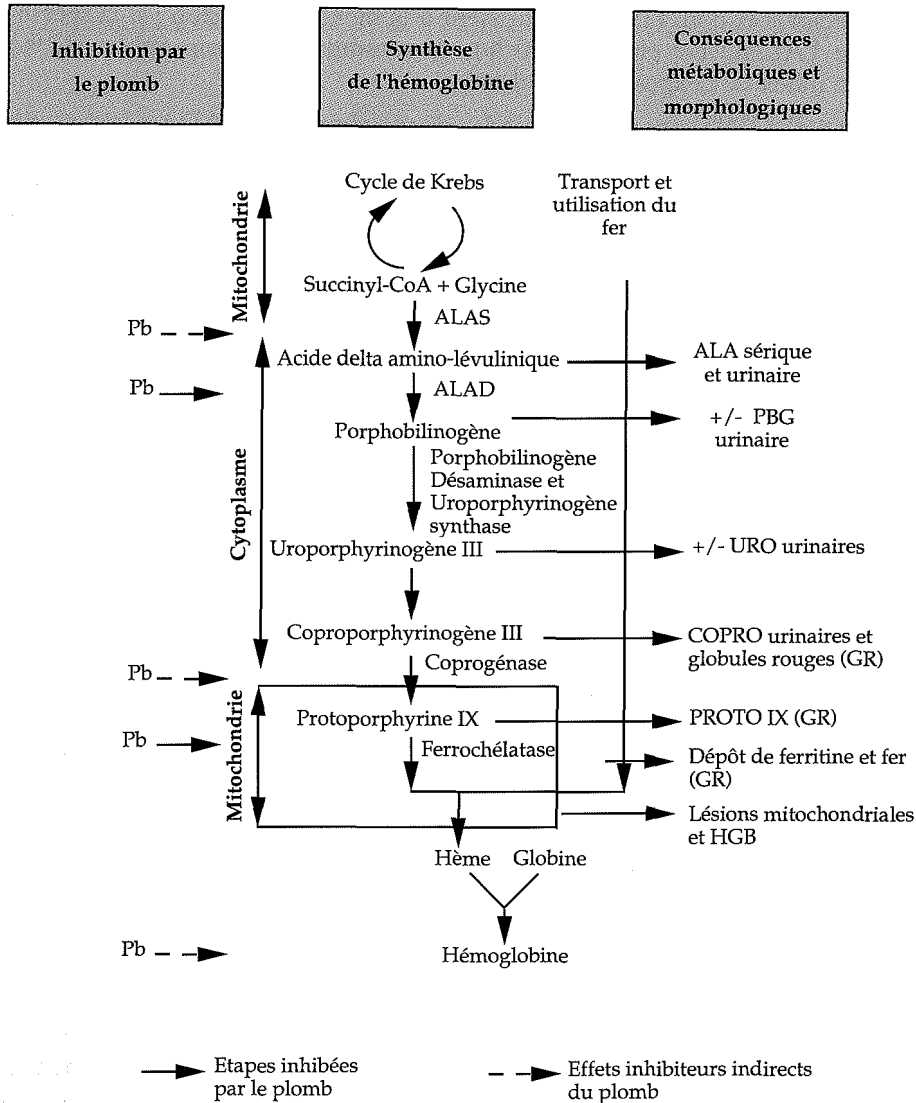


Figure 1.2 : Action du plomb sur la biosynthèse de l'hème.

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

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

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

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

Acide delta-amino-lévulinique (ALA)

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

Urine

Deux groupes de méthodes de dosage sont utilisées :

- colorimétriques : les plus anciennes, elles sont basées sur la formation d'un chromophore obtenu par condensation de l'ALA avec l'acétylacétone qui donne un dérivé pyrrolique réagissant avec le para-diméthylamino-benzaldéhyde (Mauzerall et Granik, 1956). Il existe en fait d'importantes interférences dues à la présence d'alpha-aminocétones. Ces « ALA-like », comme les appellent Witting et coll. (1987), réagissent avec le réactif pour donner des colorations identiques. Pour des valeurs d'ALA inférieures à 15 mg/l, ces interférences interviennent pour 10 à 80 % ; au-dessus de 15 mg/l, elles représentent encore 20 % des valeurs de l'ALA (Mappes, 1971) ;
- chromatographiques : elles permettent une bonne séparation de l'ALA dans des délais rapides et le dosage simultané de porphyrines urinaires comme les coproporphyrines. Ces méthodes en HPLC avec détecteur fluorométrique peuvent faire appel à la formation préalable d'un dérivé pyrrolique avec l'acétoacétate d'éthyle (Ogata et Tagushi, 1987) ou avec l'acétylacétone et le formol (Tomokuni et coll., 1987 ; Miyajima et coll., 1994). Ces dérivés sont très fluorescents et permettent d'obtenir des limites de détection très basses. Miyajima et coll. (1994) ont ainsi une limite dans le plasma de 0,01 µg/ml. L'augmentation de la spécificité des résultats permet également d'obtenir de meilleures corrélations avec le taux de plomb sanguin pour des taux d'ALA urinaire faibles.

Pour des taux d'ALA urinaire élevés, les corrélations avec le plomb sanguin restent bonnes avec les deux méthodes, alors que pour des taux bas, les valeurs

obtenues par chromatographie sont inférieures aux valeurs par colorimétrie (Tomokuni et coll., 1988, 1993).

L'expression des résultats d'ALA urinaire est une source de controverse. Pour Ong et coll. (1985), il n'y a pas d'avantage à corriger les taux d'ALA en fonction de la créatinine ou de la densité urinaire. La valeur prédictive de l'ALA urinaire sur la plombémie n'est pas améliorée par une correction (Dell'Orto et coll., 1987). Le seul intérêt concerne les urines hyperdiluéées ou hyperconcentrées.

Plasma

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

Protoporphyrine érythrocytaire

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

Les méthodes de dosage sont réparties en deux groupes :

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

avec le zinc (PPZ). Cette méthode est très rapide et peut être réalisée sur sang capillaire ou veineux à l'aide d'un hématofluorimètre portable. Ces méthodes directes sont bien corrélées aux méthodes par extraction (Alessio et coll., 1978a ; Trevisan et coll., 1979).

Toxicocinétique

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

Absorption

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

Absorption pulmonaire

Elle joue un rôle important pour les personnes exposées en milieu industriel ou qui vivent sous les rejets atmosphériques, dans l'environnement des entreprises polluantes.

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

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

Les particules déposées sur les voies aériennes ciliées et non absorbées sont généralement éliminées en 24 heures. Celles qui ont atteint la zone non ciliée profonde des poumons peuvent remonter vers les zones ciliées, être éliminées par voie lymphatique ou être dissoutes puis transportées au niveau sanguin.

22 L'inhalation journalière de 30 μg de plomb provoque une absorption de 20 à 30 % de cette dose, soit 6 à 9 μg (Thompson, 1971). Pour 1 $\mu\text{g Pb/m}^3$ d'air,

l'apport sanguin est compris entre 3 μg et 20 $\mu\text{g/l}$ (Azar et coll., 1975 ; Griffin et coll., 1975 ; Chamberlain 1975 in Nriagu, 1978). Gartside et coll. (1982) considèrent que les variations du plomb dans l'air ne permettraient d'expliquer que 9 % des variations des plombémies.

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

- la spéciation du plomb : les particules d'oxyde de Pb, plus petites, sont inhalées jusqu'aux alvéoles dans une plus grande proportion que celles de sulfure de Pb (Dossing et Paulev, 1983) ;
- la taille des particules (Botta et coll., 1976) ;
- la solubilité dans l'eau des particules (Friberg et coll., 1986).

D'autres facteurs sont liés à l'individu :

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

Absorption digestive

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

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

Ruby et coll. (1992) ont évalué la biodisponibilité du plomb contenu dans des particules minérales provenant du sol de mines de plomb, dans des conditions gastriques contrôlées. Ils ont montré une diminution de la biodisponibilité du plomb par rapport à du PbSO_4 (ou anglésite pur), sans doute à cause de l'encapsulation des surfaces des particules par divers matériaux ou des phases inertes comme les silicates. Ainsi, après 2 heures de contact avec un liquide gastrique, seulement 4 % du plomb sont dissous à partir des particules de sols

miniers. La vitesse de dissolution du plomb de ces particules est 7 fois plus faible qu'avec le PbSO_4 pur, ce qui pourrait expliquer les taux sanguins beaucoup plus faibles chez les enfants des districts miniers que chez des enfants exposés aux mêmes concentrations de plomb dans un environnement urbain. Le taux de dissolution du Pb de ces particules n'est pas affecté par leur taille, sauf à 2,4 μm . L'ordre de biodisponibilité dans l'étude de Ruby et coll. (1982) est la suivante : Pb acétate > PbSO_4 > Pb sols miniers.

Des modèles *in vivo* ont permis de comparer les taux tissulaires en plomb à la fin d'une période d'ingestion aux taux obtenus par injection de la même dose par voie intraveineuse, ou de comparer des concentrations tissulaires pour différentes doses de plomb dans des matrices environnementales. Le pourcentage de Pb biodisponible augmente quand la dose de Pb ingérée diminue. Pour des sols miniers, il varie ainsi de 1,6 à 0,25 % pour des doses comprises entre 1 et 24 mg/kg/jour (Polak et coll., 1996). Ces données sont importantes à considérer pour l'évaluation des risques.

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

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

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

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

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

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

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

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

De nombreux facteurs peuvent favoriser l'absorption du plomb :

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

D'autres facteurs interviennent dans l'absorption :

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

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

Absorption cutanée

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

Transport sanguin

Après absorption pulmonaire ou digestive, le plomb passe dans le sang où il se répartit dans les hématies, sous une forme non diffusible, et dans le plasma (en partie sous forme diffusible), avant d'aller se fixer dans les tissus ou d'être éliminé dans les urines. Le sang est donc le « carrefour » de tous les trajets du plomb dans l'organisme, ce qui complique l'interprétation des taux sanguins. Le plomb sanguin représente environ 2 % du pool total de l'organisme (figure 1.3).

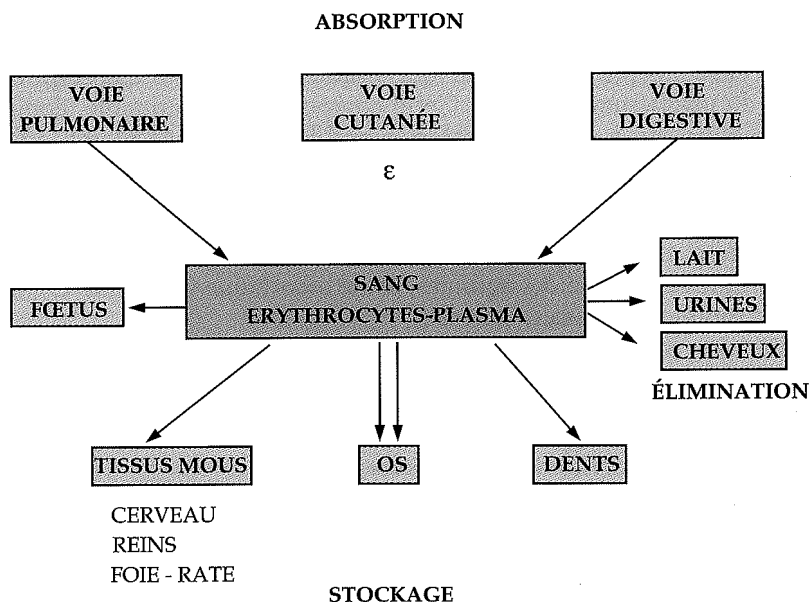


Figure 1.3 : Transport sanguin du plomb et redistribution dans les tissus.

Rapport érythro-plasmatique (ou érythro-sérique)

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

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

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

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

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

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

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

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

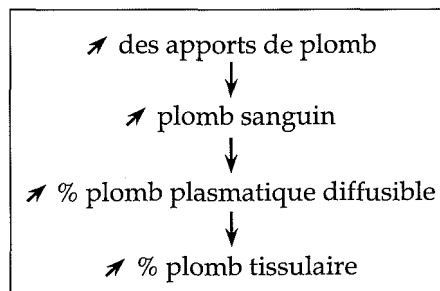


Figure 1.4 : Conséquences de l'augmentation des apports en plomb sur la quantité disponible dans les organes.

Les valeurs des taux plasmatiques ou sériques rapportées dans la littérature sont très variables. Cavalleri et coll. (1978) donnent une gamme de 3 à 120 $\mu\text{g/l}$ de sérum chez des sujets incluant des ouvriers du plomb, de Silva (1981) des valeurs de 1,4 à 39,6 $\mu\text{g/l}$ y compris pour des ouvriers, tandis que Manton et Cook (1984) donnent des valeurs de 0,32 à 1,20 $\mu\text{g/l}$ pour des témoins et une gamme de 2,37 à 33,3 $\mu\text{g/l}$ chez des ouvriers. Dans le plasma, des valeurs de 0,02 $\mu\text{g/l}$ ont été données chez un individu normal, avec des taux sanguins de 110 $\mu\text{g/l}$, tandis que chez un individu exposé professionnellement, les taux étaient respectivement de 2 et 800 $\mu\text{g/l}$. Mais Everson et Patterson (1980) pensent que l'héparine fixe une partie du plomb plasmatique et que les taux réels étaient de 1,1 $\mu\text{g/l}$ et 5,3 $\mu\text{g/l}$ de plasma chez l'individu normal et exposé.

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

Régulation des échanges érythro-plasmatiques et distribution tissulaire

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

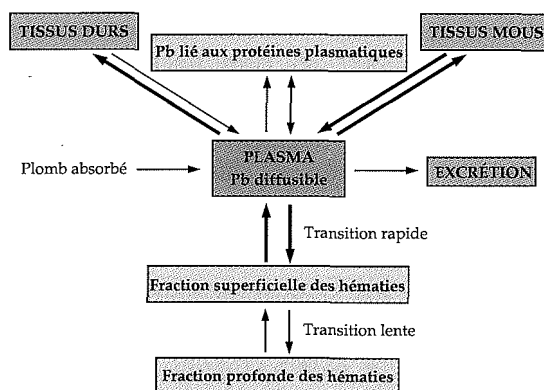


Figure 1.5 : Modèle cinétique du métabolisme du plomb.

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

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

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

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

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

Demi-vie sanguine

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

Après retrait de l'exposition au plomb, la plombémie diminue de façon constante jusqu'à peu près la 18^{ème} semaine, puis subit une légère remontée pour atteindre un plateau (Hesley et Wimbish, 1981).

Facteurs toxicocinétiques corrélés aux taux de plomb sanguin et plasmatique

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

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

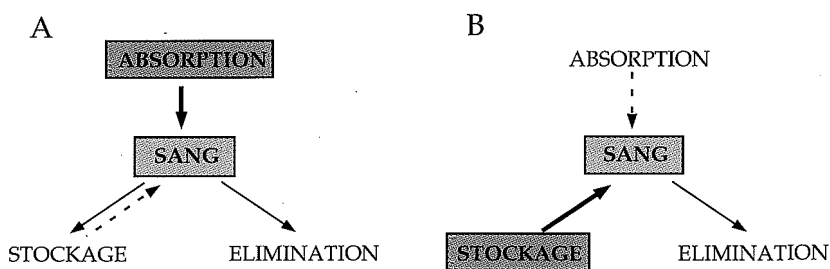


Figure 1.6 : Origine du plomb sanguin.

A. Chez des jeunes exposés.

B. Chez d'anciens exposés ou en cas de grossesse ou de maladie osseuse.

Distribution dans l'organisme

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

Tissus mous

Différents facteurs influencent la distribution du plomb dans les tissus mous. Comme au niveau des hématies, il existe une légère accumulation qui peut s'expliquer si on suppose qu'il existe dans chaque organe un compartiment superficiel et un compartiment profond au niveau duquel le plomb est fortement lié aux protéines (Sugita, 1978).

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

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

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

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

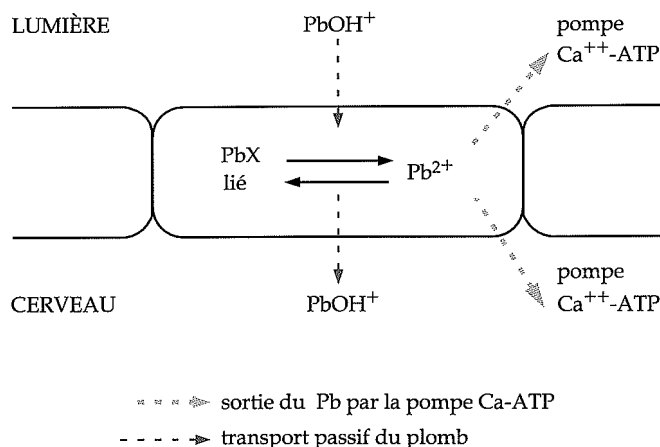


Figure 1.7 : Mécanisme de transport du plomb au niveau de l'endothélium capillaire cérébral (d'après Bradbury et Deane, 1993).

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

Tissus durs

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

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

Deux pools osseux doivent être distingués :

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

fraction corticale, qui représente environ les 3/4 du plomb total de l'os, ne peut pas être mobilisée par l'EDTA (Baloh, 1974). Sa présence serait la conséquence d'une précipitation du plomb à l'état de phosphate insoluble (Botta et coll., 1976 ; Alleman et coll., 1986) par remplacement des ions calcium. Ce phosphate de plomb serait donc inclus dans le réseau cristallin d'hydroxyapatite.

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

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

- des facteurs de croissance et des hormones : facteurs de croissance fibroblastiques, TGF β et $\beta 2$, IGF I et II, $\beta 2$ microglobuline, PDGF, vitamine K, 1,25-dihydroxycholecalciferol (vitamine D), calcitonine, hormone parathyroïdienne, β -œstradiol, prolactine, hormone de croissance ;
- des protéines dérivées de l'os : ostéocalcine, ostéonectine, sialoprotéines osseuses I et II, glycoprotéine acide de l'os ;
- d'autres protéines : osteogénine, chondrocalcine, *collagen-binding protein*, calbindines, ATPase spécifique de l'os.

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

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

La survenue de fractures peut conduire à une augmentation du métabolisme osseux et à une mobilisation du plomb telle que des signes cliniques peuvent

se produire. Berlin et coll. (1995) l'ont observé chez un adulte exposé professionnellement qui dut entreprendre une cure de chélation. Markowitz et Weinberger (1990) ont rapporté deux cas d'enfants ayant une plombémie élevée après fracture osseuse et immobilisation, conditions connues pour augmenter le flux de minéraux de l'os.

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

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

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

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

Transfert transplacentaire pendant la grossesse

Différentes études ont montré que le plomb traverse le placenta, dès le premier trimestre, et donne des plombémies maternelles et dans le cordon ombilical à peu près identiques (Bellinger et coll., 1987 ; Goyer, 1990 ; Wan

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

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

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

O'Flaherty et coll. (1995) ont développé un modèle sur les variations de la plombémie pendant la grossesse, en tenant compte de toutes les modifications physiologiques, hémodynamiques et métaboliques pouvant intervenir. Dans

la figure 1.8, quelques courbes prédictives des modifications de la plombémie sont présentées en fonction du niveau des expositions passées ou présentes.

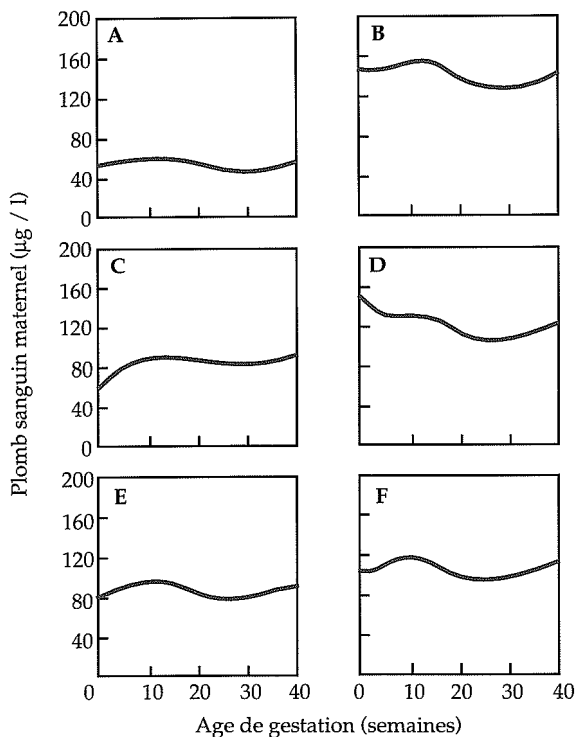


Figure 1.8 : Changements prédictifs des taux sanguins en plomb chez la mère au cours de la grossesse, suivant diverses conditions d'exposition (d'après O'Flaherty et coll., 1995).

A : Faible exposition pendant toute la vie.

B : Forte exposition pendant toute la vie.

C : Faible exposition jusqu'à la grossesse, puis forte exposition.

D : Forte exposition jusqu'à la grossesse, puis faible exposition.

E : Forte exposition jusqu'à 18 ans, puis faible exposition.

F : Forte exposition jusqu'à 25 ans, puis faible exposition.

Allaitement

L'exposition au plomb de femmes en âge de procréer peut représenter un risque toxique pour les enfants allaités. Pendant la lactation, il existe un besoin accru de calcium pour la mère et une mobilisation du calcium osseux peut survenir en même temps qu'une augmentation de son absorption intestinale. Etant donné les interactions du plomb avec le métabolisme calcique, il est possible d'observer une mobilisation du plomb des stocks osseux et une

augmentation de l'absorption du plomb des sources externes lors de la lactation, l'essentiel du plomb sanguin des enfants allaités provenant du squelette de la mère et de son régime alimentaire (Gulson et coll., 1998a). Cette mobilisation du plomb durant la lactation pourrait même être supérieure à celle observée au cours de la grossesse (Gulson et coll., 1998b). Une étude de Maldonado-Vega et coll. (1996) effectuée chez le rat a montré que le plomb présent chez les rats allaités provenait essentiellement d'une mobilisation à partir des os de la mère, à laquelle s'ajoutait une absorption intestinale augmentée. Cette étude a également montré que l'accumulation du plomb dans les os intervenait dans ce même laps de temps.

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

Elimination

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

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

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

Urines

Elles comprennent environ 75 % du plomb éliminé. Selon Alessio et coll. (1978a), le plomb est éliminé uniquement par filtration glomérulaire quand les plombémies sont dans des limites normales. Le plomb est alors sous forme ionisée libre. Si les taux sont anormaux, le pourcentage de plomb lié à des molécules organiques de faible poids moléculaire augmente, en même temps

que le taux de plomb urinaire : 26 % pour des plombémies inférieures à 50 µg/l et 52 % pour des plombémies supérieures à 150 µg/l (Kawai, 1976).

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

Plusieurs facteurs peuvent influencer la plomburie :

- l'âge, avec lequel elle augmente parallèlement (Staessen et coll., 1984) ;
- le sexe : les différences observées sont effacées quand on corrige la plomburie en fonction de la créatinine ;
- l'état rénal du sujet : toute lésion augmente la rétention de plomb dans les tissus, tandis que la plomburie peut rester normale (Botta et coll., 1976).

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

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

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

Autres voies

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

Le plomb éliminé par la salive emprunte la voie digestive et se comporte comme le plomb alimentaire. La quantité de plomb éliminée par la sueur

s'élèverait à 12 µg par jour chez les sujets non exposés (Thompson, 1971). En cas d'exposition à la chaleur, l'élimination sudorale pourrait être supérieure à l'élimination urinaire (Asayama et coll., 1975). Le dosage du plomb dans la sueur apparaît inutilisable pour des raisons pratiques, d'autant plus qu'il n'y a aucune corrélation avec les plombémies (Lilley et coll., 1988).

En ce qui concerne l'élimination par les cheveux, Watt et coll. (1995) ont retrouvé une teneur en plomb de 14 µg/g (au lieu de 2 µg/g chez un contrôle) chez un individu dont la plombémie avait été initialement mesurée à 800 µg/l. Les teneurs en plomb le long du cheveux allaient décroissant, traduisant l'impact du traitement par l'EDTA administré. Toutefois, Rabinowitz et coll. (1976b) n'ont observé d'élévation du taux dans les cheveux qu'à partir du 35^{ème} jour chez des volontaires ayant absorbé par ingestion du ²⁰⁴Pb pendant 100 jours. De plus, les taux de plomb varient de façon importante d'un cheveu à l'autre, pour un même individu (Grandjean, 1978). Pour un individu ayant une plomburie de 100 µg/l, seuls 12 µg de plomb seraient éliminés par jour dans les cheveux. Il ne semble donc pas souhaitable de recommander l'utilisation des cheveux comme marqueurs de l'exposition au plomb, d'autant qu'il existe une possibilité de contamination externe non négligeable. De même, bien que le plomb soit éliminé par les ongles, ceux-ci ne peuvent être utilisés pour une surveillance biologique.

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

BIBLIOGRAPHIE

- ADELOJU S. Comparison of some wet digestion and dry ashing methods for voltammetric trace element analysis. *Analyst* 1989, **114** : 455-461
- AFNOR. Prélèvement et dosage du plomb dans les aérosols. Norme NF X43-256, sept.1988
- AHLGREN L, LIDEN K, MATTSSON S, TEIJNING S. X-ray fluorescence analysis of lead in human skeleton in vivo. *Scand J Work Environ Health* 1976, **2** : 82-86
- AHLGREN L, MATTSSON S. An X-Ray fluorescence technique for in vivo determination of lead concentration in a bone matrix. *Phys Med Bio* 1979, **24** : 136-145

AL-SALEH A, AL-DOUSH I. Sequential multielement analysis of Cd, Cr, Ni and Pb in human tissues by inductively coupled plasma spectrometry. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996, **57** : 511-516

ALESSIO L, BERTAZZI PA, MONELLI O, TOFFOLETTO F. Free erythrocyte protoporphyrin as an indicator of the biological effect of lead in adults males. III. Behavior of free erythrocyte protoporphyrin in workers with past lead exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1976, **38** : 77-86

ALESSIO L, BERTAZZI PA, CORTONA G. Monitoraggio biologico di lavoratori esposti a piombo. Utilità e limiti degli indicatori di dose interna e di effetto biologico precoce. *Med Lav* 1978a, **69** : 4-25

ALESSIO L, CASTOLDI MR, BURATTI M, CALZAFERRI G, Odone P, IVANA C. Confronto fra un metodo estrattivo ed un metodo a lettura diretta per la determinazione fluorimetrica della protoporfirina eritrocitaria. *Med Lav* 1978b, **69** : 563-575

ALEXANDER FW. The uptake of lead by children in differing environments. *Environ Health Perspect* 1974, **7** : 155-159

ALLEMAN MH, COSENDEY B, LOB M, SAEGESSER F. Saturnisme par résorption cutanée médicamenteuse. *Schweiz Med Wschr* 1986, **116** : 888-891

ALMESTRAND L, BETTI M, HUA C, JAGNER D, RENMAN L. Determination of lead in whole blood with simple injection system and computerized stripping potentiometry. *Anal Chem Acta* 1988, **209** : 339-343

AMBROGI C, CARDINI G, BALDI SB, CINI CC, BUZZIGOLI G et coll. Delta-aminolevulinic acid dehydratase and zinc protoporphyrin in very low lead-exposed pets : a community study. *Veterinary Human Toxicol* 1996, **38** : 336-339

ANDERSSON M, ERICZON C, OLIN A. Determination of lead in the fly ash from a garbage incinerator by atomic absorption and X-ray fluorescence spectrometry. *Talanta* 1988, **35** : 337-341

ANDERSSON DL, CUNNINGHAM WC. Nondestructive determination of lead, cadmium, tin, antimony and baryum in ceramic glazes by radioisotope X-ray fluorescence spectrometry. *J AOAC Intern* 1996, **79** : 1141-1157

ASAYAMA M, OGAWA T, MORIMOTO T. Excretion of heavy metals in sweat. *J Aichi Med Univ Assoc* 1975, **3** : 230-235

ASHFORD N, HATTIS D. Dynamics of medical removal protection for lead - A reappraisal, CPA - 81-25. Center for Policy Alternatives Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, 1981

AZAR A, SNEE RD, HABIBI K. An epidemiologic approach to community air lead exposure using personal air samplers. *Environ Qual Saf Sup* 1975, **2** : 254-290

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- BRUHN GG, PINONKA JM, JERARDINO MO, NAVARETTE GM, MATURANA PC. Direct determination of lead in blood by electrothermal atomic absorption spectrometry with L'VOV platform and matrix modification. *Anal Chem Acta* 1987, **198** : 113-123
- BUCHET JP, LAUWERYS R, ROELS H, HUBERMONT G. Mobilization of lead during pregnancy in rats. *Int Arch Occup Environ Health* 1977, **40** : 33-36
- BURNS CB, SRIPRAKASH KS, POWERS JR, CURRIE BJ. Method for preserving erythrocytic delta-aminolevulinic acid dehydratase activity that facilitates population studies on lead intoxication. *J Appl Toxicol* 1994, **14** : 365-368
- CAKE KM, BOWINS RJ, VAILLANCOURT C, GORDON CL, MCNUTT RH et coll. Partition of circulating lead between serum and red cells is different for internal and external sources of lead. *Am J Ind Med* 1996, **29** : 440-445
- CAMPBELL BC, MEREDITH PA, MOORE MR, WATSON NS. Kinetics of lead following intravenous administration in man. *Toxicol Lett* 1984, **21** : 231-235
- CARVALHO FM, SILVANY-NETO AM, BARBOSA AC, COTRIM CR, TAVARES TM. Erythrocyte protoporphyrin versus blood lead : relationship with iron status among children exposed to gross environmental pollution. *Environ Res* 1995, **71** : 11-15
- CAVALLERI A, MINOIA C, POZZOLI L, BARUFFINI A. Determination of plasma lead levels in normal subjects and in lead-exposed workers. *Br J Ind Med* 1978, **35** : 21-26
- CERNIK AA. Determination of lead chelated with ethylenediaminetetra-acetic acid in blood after precipitation of protein with perchloric acid. *Br J Ind Med* 1970, **27** : 40-42
- CERNIK AA. Determination of blood lead using a 4.0mm paper punched disc carbon sampling cup technique. *Br J Ind Med* 1974, **31** : 239-244
- CEZARD C, HAGUENOER JM. Toxicologie du plomb chez l'homme. *Technique et Documentation* Paris 1992, 348 pages
- CHALEVELAKIS G, BOURONIKOU H, YALOURIS AG, ECONOMOPOULOS T, ATHANASELIS S, RAPTIS S. delta-Aminolaevulinic acid dehydratase as an index of lead toxicity. Time for a reappraisal ? *Eur J Clin Invest* 1995, **25** : 53-58
- CHATTOPADHYAY A, ROBERTS TM, JERVIS RE. Scalp hair as a monitor of community exposure to lead. *Arch Environ Health* 1977, **32** : 226-236
- CHENG PC, SAITO S, KOJIMA Y. Lead content in human scalp hair of rural and urban residents in Taiwan. *Bull Environ Contam Toxicol* 1996, **57** : 952-956
- CHETTLE DR, SCOTT MC, SOMMERVILLE LJ. Lead in bone : sampling and quantitation using K X-ray excited by ¹⁰⁹Cd. *Environ Health Perspect* 1991, **91** : 45-55
- CHRISTOFFERSSON JO, SCHUTZ A, AHLGREN L. Lead in fingerbone analyzed in vivo in active and retired lead workers. *Am J Ind Med* 1984, **6** : 447-457
- CHRISTOFFERSON JO, AHLGREN L, SCHUTZ A, SKERFVING S, MATTSSON S. Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health* 1986, **41** : 312-318
- COLLINS ME, HRDINA PD, WHITTLE E, SINGHAL RL. Lead in blood and brain regions of rats chronically exposed to low doses of the metal. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982, **65** : 314-322

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- FRANZBLAU A, ROSENSTOCK L, EATON DL. Use of inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy in screening for trace metal exposures in an industrial population. *Environ Res* 1988, **46** : 15-24
- FREGAL AR, SMITH DR. Measurements of environmental lead contamination and human exposure. *Rev Environ Contamin Toxicol* 1995, **143** : 1-45
- FRIBERG L, NORDBERG GF, VOUK VB. Handbook on the toxicology of metals - 2nd edition, Elsevier Publ, Amsterdam, 1986
- FRIGIERI P, CROCE E, PIOLTINI F, BURATTI M, CAMBIAGHI G, BERTELLI G. Applicazione di una metodica in AAS ad effetto per la determinazione del piombo plasmatico. *Med Lav* 1983, **74** : 231-238
- FRONES JR, LIU WV, WEGMAN DH, HINDS WC. Prediction of blood lead levels in occupationally exposed workers using toxicokinetic modelling and empirically-derived size distribution data : regulatory implications. *Occup Hyg* 1995, **1** : 279-292
- GAMBLIN C, GORDON CL, MUIR DC, CHETTLE DR, WEBBER CE. In vivo measurements of bone lead content in residents of southern Ontario. *Appl Radiation Isotopes* 1994, **45** : 1035-1038
- GARTSIDE PS, BUNCHER CR, LERNER S. Relationships of air lead and blood lead for workers at an automobile battery factory. *Int Arch Occup Environ Health* 1982, **50** : 1-10
- GERCKEN B, BARNES RM. Determination of lead and other trace elements species in blood by size exclusion chromatography and inductively coupled/mass spectrometry. *Anal Chem* 1991, **63** : 283-287
- GIL F, FACIO A, VILLANUEVA E, PEREZ ML, TOJO R, GIL A. The association of tooth lead content with dental health factors. *Sci Total Environ* 1996, **192** : 183-191
- GOLDMAN RH, WHITE R, KALES SN, HU H. Lead poisoning from mobilization of bone stores during thyrotoxicosis. *Am J Ind Med* 1994, **25** : 417-424
- GORDON CL, CHETTLE DR, WEBBER CE. An upgraded ¹⁰⁹Cd K X-ray fluorescence bone Pb measurement. *Basic Life Sciences* 1993, **60** : 285-288
- GOYER RA. Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect* 1990, **89** : 101-105
- GRANDJEAN P. Regional distribution of lead in human brains. *Toxicol Lett* 1978, **2** : 65-69
- GRANDJEAN P. Lead poisoning : hair analysis shows the calendar of events. *Hum Toxicol* 1984, **3** : 223-228
- GRAZIANO JH, BLUM CB, LOLACONO NJ, SLAVKOVICH V, MANTON WI et coll. A human in vivo model for the determination of lead bioavailability using stable isotope dilution. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 176-179
- GRIFFIN TB, COULSTON F, GOLDBERG L, WILLS H, RUSSEL JC, KNELSON JH. Clinical studies on men continuously exposed to airborne particulate lead. In : Lead vol 2, suppl. GRIFFIN TB, KNELSON JH, Eds. Stuttgart, Germany, George Thieme Publ., 1975, 221-240

GRUBER HE, GONICK HC, KHALIL-MANESH F, SANCHEZ TV, MOTSINGER S et coll. Osteopenia induced by a long-term, low-and high-level exposure of the adult rat to lead. *Min Electr Metab* 1997, **23** : 65-73

GUILLARD O, PORIOU A, PINEAU A. French external quality assessment schemes for lead in blood and aluminium in plasma and dialysis water. *Ann Ist Super Sanita* 1996, **32** : 241-245

GULSON BL, MAHAFFEY KR, MIZON KL et coll. Contribution of tissue lead to blood lead in adult female subjects based on stable lead isotope methods. *J Lab Clin Med* 1995, **125** : 703-712

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

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

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

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

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

HADEISHI T, MCLAUGHLIN RD. Zeeman atomic absorption determination of lead with a dual chamber furnace. *Anal Chem* 1976, **48** : 1009-1011

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- LIU TZ, LAI D, OSTERLOH JD. Indium as internal standard in square wave anodic stripping analysis of lead in blood with microelectrode arrays. *Anal Chem* 1997, **69** : 3539-3543
- LO FB, ARAI DK. Biological monitoring of toxic metals in urine by simultaneous inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989, **50** : 245-251
- LOLIN Y, O'GORMAN P. An intra-erythrocytic low molecular weight lead-binding protein in acute and chronic lead exposure and its possible protective role in lead toxicity. *Ann Clin Biochem* 1988, **25** : 688-697
- LONG GJ, ROSEN JF, POUNDS JG. Lead impairs the production of osteocalcin by rat osteosarcoma (ROS 17/2.8) cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990, **106** : 270-277
- LU J, PETROIANU G, WIDJAJA B, RUFER R. Transplacental kinetics of lead in pregnant mini-pigs. *Arch Toxicol* 1997, **71** : 187-192
- LUO JL, DEKA J, LIM CK. Determination of 5-aminolaevulinic acid dehydratase activity in erythrocytes and porphobilinogen in urine by micellar electrokinetic capillary chromatography. *J Chroma A* 1996, **722** : 353-357
- MALDONADO-VEGA M, CERBON-SOLORZANO J, ALBORES-MEDINA A, HERNANDEZ-LUNA CN, CALDERON-SALINAS JV. Lead : intestinal absorption and bone mobilization during lactation. *Hum Exper Toxicol* 1996, **15** : 872-877
- MANTON WI, MALLOY CR. Distribution of lead in body fluids after ingestion of soft solder. *Br J Ind Med* 1983, **40** : 51-57
- MANTON WI, COOK JD. High accuracy (stable isotope dilution) measurements of lead in serum and cerebrospinal fluid. *Br J Ind Med* 1984, **41** : 313-319
- MANTON WI. Postpartum changes to maternal blood lead concentrations. *Br J Ind Med* 1992, **49** : 671-672
- MAPPES R. Photometric determination of coproporphyrin in urine with special regard to coproporphyrinogen. *Int Arch Arbeitsmed* 1971, **28** : 26-31
- MARCUS A. Multicompartment kinetics models for lead II. Linear kinetics and variable absorption in humans without excessive lead exposure. *Environ Res* 1985a, **36** : 359-372
- MARCUS AH. Multicompartment kinetic model for lead III. Lead in blood, plasma and erythrocytes. *Environ Res* 1985b, **36** : 473-489
- MARKOWITZ ME, GUNBERG CM, ROSEN JF. Sequential osteocalcin sampling as a biochemical marker of the success of treatment in moderately lead-poisoned children. *Pediatrics Res* 1988, **23** : 393A
- MARKOWITZ ME, WEINBERGER HL. Immobilization-related lead toxicity in previously lead-poisoned children. *Pediatrics* 1990, **86** : 455-457
- MAUZERALL D, GRANIK S. The occurrence and determination of δ -aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. *J Biol Chem* 1956, **212** : 435-440
- MCDONALD C, TESSMER D. Solubility of blood samples during blood lead analysis by graphite furnace - atomic absorption spectrophotometry. *Microchem J* 1987, **35** : 227-231

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- POLO CF, AFONSO SG, NAVONE NM, ROSSETTI MV, DEL C, BATLLE AM. Zinc aminolevulinic acid dehydratase reactivation index as a tool for diagnosis of lead exposure. *Ecotoxicol Environ Safety* 1995, **32** : 267-272
- POUNDS JG, LONG GJ, ROSEN JF. Cellular and molecular toxicity of lead bone. *Environ Health Perspect* 1991, **91** : 17-32
- QIAO H, PARSONS PJ, SLAVIN W. Transferability of blood lead determinations by furnace atomic absorption spectrophotometry and continuum background correction. *Clin Chem* 1995, **41** : 1451-1454
- RABINOWITZ MB, WETHERHILL GW, KOPPLE JD. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 1976a, **58** : 260-270
- RABINOWITZ M, WETHERHILL G, KOPPLE J. Delayed appearance of tracer lead in facial hair. *Arch Environ Health* 1976b, **32** : 220-223
- RABINOWITZ MB, BELLINGER D, LEVITON A, WANG JD. Levels of lead in teeth. *Bull Environ Contam Toxicol* 1991, **47** : 602-608
- RABINOWITZ MB. Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect* 1991, **91** : 33-37
- RABINOWITZ MB, LEVITON A, BELLINGER D. Relationships between serial blood lead levels and exfoliated tooth dentin lead levels : models of tooth lead kinetics. *Calcif Tissue Int* 1993, **53** : 338-341
- RIGGS BL, MELTON LJ. Involution osteoporosis. *N Eng J Med* 1986, **314** : 1676-1684
- RODA SM, GREENLAND RD, BORNSCHEIN RL, HAMMOND PB. Anodic stripping voltammetry procedure modified for improved accuracy of blood lead analysis. *Clin Chem* 1988, **34** : 563-567
- ROLFE PB, MARCINAK JF, NICE AJ, WILLIAMS RH. Use of zinc protoporphyrin measured by the Protofluor-Z hematofluorometer in screening children for elevated blood lead levels. *Am J Dis Child* 1993, **147** : 66-68
- ROSEN JF, ZARATE SALVADOR C, TRINIDAD EE. Plasma lead levels in normal and lead intoxicated children. *J Pediatr* 1974, **84** : 45-48
- ROSEN JF, CROCETTI AF, BALBI K, BALBI J, BAILEY C et coll. Bone lead content assessed by L-line X-ray fluorescence in lead-exposed and non-lead-exposed suburban populations in the United States. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 2789-2792
- ROSEN JF. Clinical applications of L-line X-ray fluorescence to estimate bone lead values in lead-poisoned young children and in children, teenagers, and adults from lead-exposed and non-lead-exposed suburban communities in the United States. *Toxicol Ind Health* 1997, **13** : 211-218
- ROY BR. Effects of particle sizes and solubilities of lead sulphide dust on mill workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1977, **38** : 327-332
- ROY MM, GORDON CL, BEAUMONT LF, CHETTLE DR, WEBBER CE. Further experience with bone lead content measurements in residents of southern Ontario. *Appl Radiat Isot* 1997, **48** : 391-396
- RUBY MV, DAVIS A, KEMPTON J, DREXLER JW, BERGSTROM PD. Lead bioavailability : dissolution kinetics under simulated gastric conditions. *Environ Sci Technol* 1992, **26** : 1242-1246

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- WITTMERS LE, WALLGREN A, ALICH AC, AUFDERHEIDE AC, RAPP G. Lead in bone. IV Distribution of lead in the human skeleton. *Arch Environ Health* 1988, **43** : 381-391
- YEE HY, NELSON JD, JACKSON B. Measurement of lead in blood by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *J Anal Toxicol* 1994, **18** : 415-418
- YEE HY, HOLTROP TG. An improved capillary blood-filter paper-graphite furnace atomic absorption spectrometric method for lead screening. *J Anal Toxicol* 1997, **21** : 142-148
- YOSHINAGA J, SUZUKI T, MORITA M. Sex-and age-related variation in elemental concentrations of contemporary japanese ribs. *Sci Total Environ* 1989, **79** : 209-221
- ZHANG J. Investigation and evaluation of zinc protoporphyrin as a diagnostic indicator in lead intoxication. *Am J Ind Med* 1993, **24** : 707-712
- ZAWORSKI RE, OYASU R. Lead concentration in human brain tissue - An autopsy study. *Arch Environ Health* 1973, **27** : 383-386
- ZIEGLER EH, EDWARDS BB, JENSEN RL, MAHAFFEY KR, FOMON SJ. Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res* 1978, **12** : 29-34
- ZINK E, CULLISON J, BOWERS ML, WEGNER SE, NASER N, O'DALY J, WOJCIECHOWSKI M. Review of the performance characteristics of the LeadCare® blood lead testing system. *Clin Rev*, 1997