

RECHERCHE, VALIDATION ET MESURE DE CERTAINS  
INDICATEURS POUVANT PERMETTRE L'AMÉLIORATION  
DU PROJET DE RÉGLEMENT POUR LE RETRAIT PRE-  
VENTIF DES TRAVAILLEURS EXPOSÉS AU PLOMB

PAR ADA VYSKOCIL, CLAUDE VIAU, JULES  
BRODEUR

QV  
292  
V998  
1992



**RECHERCHE, VALIDATION ET MESURE DE CERTAINS INDICATEURS  
POUVANT PERMETTRE L'AMÉLIORATION DU PROJET DE RÈGLE-  
MENT POUR LE RETRAIT PRÉVENTIF DES TRAVAILLEURS EXPOSÉS  
AU PLOMB.**

Rapport présenté à la C.S.S.T.

par

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC  
CENTRE DE DOCUMENTATION  
MONTREAL

**Ada Vyskocil  
Claude Viau  
Jules Brodeur**

Département de médecine du travail  
et hygiène du milieu  
Université de Montréal

Rapport déposé le 2 septembre 1992

## TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION .....	1
2.	INDICATEURS BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION .....	5
2.1	Description et signification de divers indicateurs .....	5
2.1.1	La plombémie .....	5
2.1.2	Le plomb plasmatique .....	6
2.1.3	Le plomb urinaire .....	7
2.1.4	La charge corporelle par fluorescence-X .....	7
2.1.5	La déshydratase de l'acide $\delta$ -aminolévulinique (ALAD) .....	8
2.1.6	L'acide $\delta$ -aminolévulinique urinaire .....	9
2.1.7	La protoporphyrine liée au zinc .....	10
2.2	Comparaison des indicateurs biologiques .....	12
2.3	Discussion .....	14
2.4	Conclusion .....	16
3.	EFFETS BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION AU PLOMB .....	18
3.1	Système sanguin .....	18
3.1.1	Discussion .....	20
3.2	Système nerveux .....	20
3.2.1	Système nerveux central (SNC) .....	20
3.2.2	Système nerveux périphérique (SNP) .....	24
3.2.3	Neurotoxicité chez l'organisme en voie de développement .....	26
3.2.4	Discussion .....	27
3.2.4.1	Système nerveux central .....	27
3.2.4.2	Système nerveux périphérique .....	28
3.3	Système rénal .....	30
3.3.1	Néphrotoxicité au sein de la population générale .....	30
3.3.2	Néphrotoxicité chez les travailleurs .....	31
3.3.3	Discussion .....	37
3.4	Système reproducteur et développement de l'enfant .....	39

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists (États-Unis)
ALAD	Déshydratase de l'acide $\delta$ -aminolévulinique
ALAU	Acide delta-aminolévulinique urinaire
BIT	Bureau international du travail
CEE	Communauté économique européenne
CLSC	Centre local de services communautaires
CPU	Coproporphyrines urinaires
CSST	Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec
DSC	Département de santé communautaire
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
FEP	Free erythrocyte porphyrin (porphyrine érythrocytaire libre)
FSH	Hormone folliculo-stimuline
IARC	International Agency for Research on Cancer
LH	Hormone de lutéinisation
NAG	N-acétyl- $\beta$ D-glucosaminidase
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
OMS	Organisation mondiale de la santé
OSHA	Occupational Safety and Health Administration (États-Unis)
PbA	Concentration de plomb dans l'air
PbB	Plombémie (concentration de plomb dans le sang total)
PbC	Concentration de plomb mesurée dans le sang du cordon ombilical
PbU	Plomb urinaire
PPZ	Protoporphyrine liée au zinc
RBP	Protéine transporteuse de rétinol
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
VCM	Vitesse de conduction motrice

## TABLE DES MATIERES (suite)

3.4.1	Hommes et animaux mâles	39
3.4.2	Femmes	43
3.4.3	Discussion	50
3.4.3.1	Hommes et animaux mâles	50
3.4.3.2	Femmes	51
3.5	Système cardio-vasculaire (hypertension)	52
3.5.1	Hypertension au sein de la population générale	53
3.5.2	Hypertension chez les travailleurs	56
3.5.3	Discussion	58
3.6	Autres systèmes	60
3.6.1	Système digestif	60
3.6.2	Thyroïde	60
3.7	Cancérogénicité, mutagénicité et tératogénicité	61
3.7.1	Cancérogénicité	61
3.7.2	Mutagénicité	62
3.7.3	Tératogénicité	63
3.8	Mortalité	63
3.8.1	Discussion	66
3.9	Conclusion	66
3.9.1	Système sanguin	69
3.9.2	Système nerveux	69
3.9.3	Système rénal	70
3.9.4	Système reproducteur et développement de l'enfant	71
3.9.5	Système cardio-vasculaire (hypertension)	72
3.9.6	Autres systèmes	73
3.9.6.1	Système digestif	73
3.9.6.2	Thyroïde	73
3.9.7	Cancérogénicité, mutagénicité et tératogénicité	74
3.9.8	Mortalité	74

## TABLE DES MATIERES (suite)

4. TOXICOCINÉTIQUE DU PLOMB . . . . .	76
4.1 Études cinétiques expérimentales . . . . .	78
4.2 Études cinétiques au sein de la population générale . . . . .	78
4.3 Études cinétiques chez les travailleurs . . . . .	79
4.4 Estimations de la durée du retrait . . . . .	83
4.5 Discussion . . . . .	86
4.6 Conclusion . . . . .	89
5. CONSIDÉRATION SUR LA RELATION: CONCENTRATION DU PLOMB DANS L'AIR ET CELLE DANS LE SANG . . . . .	91
6. DESCRIPTION DES LOIS, REGLEMENTS ET LIGNES DIRECTRICES . . . . .	92
6.1 Au Canada et dans les provinces canadiennes . . . . .	93
6.1.1 Provinces . . . . .	93
6.1.1.1 Colombie-Britannique . . . . .	93
6.1.1.2 Alberta . . . . .	95
6.1.1.3 Saskatchewan . . . . .	95
6.1.1.4 Manitoba . . . . .	95
6.1.1.5 Ontario . . . . .	96
6.1.1.6 Nouveau-Brunswick . . . . .	97
6.1.1.7 Nouvelle-Écosse . . . . .	97
6.1.1.8 Terre-Neuve . . . . .	98
6.1.1.9 Ile-du-Prince-Edouard . . . . .	98
6.1.1.10 Territoires du Nord-Ouest . . . . .	98
6.1.1.11 Yukon . . . . .	99
6.1.2 Gouvernement du Canada . . . . .	100
6.1.3 Discussion . . . . .	100
6.1.3.1 Valeurs limites d'exposition dans l'atmosphère . . . . .	100
6.1.3.2 Méthodes de surveillance biologique . . . . .	100
6.1.3.3 Retrait préventif . . . . .	100
6.1.3.4 Réaffectation temporaire . . . . .	101
6.1.3.5 Fréquence des mesures de surveillance biologique . . . . .	101
6.1.3.6 Réintégration . . . . .	101
6.1.3.7 Protection du fœtus . . . . .	103

**TABLE DES MATIERES (suite)**

6.2	À l'étranger	103
6.2.1	Organismes internationaux	103
6.2.1.1	Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.)	103
6.2.1.2	Communauté économique européenne (C.E.E.)	105
6.2.2	Pays	106
6.2.2.1	Belgique	106
6.2.2.2	France	106
6.2.2.3	Allemagne	108
6.2.2.4	Royaume-Uni	108
6.2.2.5	Australie	109
6.2.2.6	États-Unis	109
6.2.2.6.1	OSHA	109
6.2.2.6.2	ACGIH	110
6.2.3	Discussion	110
6.2.3.1	Valeurs limites d'exposition dans l'atmosphère	110
6.2.3.2	Méthode de surveillance biologique	111
6.2.3.3	Retrait préventif	111
6.2.3.4	Réaffectation temporaire	112
6.2.3.5	Fréquence des mesures de surveillance biologique	112
6.2.3.6	Réintégration	112
6.2.3.7	Protection du foetus	112
6.3	Le cas particulier de la protection du foetus	114
7.	RÉPONSES AUX QUESTIONS DE LA CSST	116
7.1	Le retrait du travailleur exposé au plomb	116
7.2	La réaffectation du travailleur durant le retrait	117
7.3	La réintégration du travailleur en retrait	118
7.4	Le milieu biologique à privilégier pour mesurer l'exposition au plomb	119
7.5	L'exposition des travailleurs en âge de procréer	120
7.6	La révision de la valeur limite d'exposition au plomb	121
7.7	L'estimation du temps moyen de recouvrement nécessaire au travailleur en retrait	122
8.	BIBLIOGRAPHIE	123

**CONFIDENTIEL**

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Effets de la réduction par le plomb des réserves d'hème de l'organisme . . . . .	19
Tableau 2a	Seuil de plombémie produisant des effets biologiques chez les adultes, selon divers auteurs . . . . .	67
Tableau 2b	Seuil de plombémie produisant des effets biologiques chez les enfants, selon divers auteurs . . . . .	68
Tableau 3	Demi-vie du plomb dans le sang ou les os . . . . .	80
Tableau 4	Prédiction de la durée du retrait . . . . .	84
Tableau 5	Réglementation ou lignes directrices canadiennes: valeurs limites . . . . .	94
Tableau 6	Fréquence de la surveillance biomédicale au Canada . . . . .	102
Tableau 7	Réglementations ou lignes directrices dans le monde: valeurs limites . . . . .	104
Tableau 8	Surveillance de l'exposition au plomb en France . . . . .	107
Tableau 9	Fréquence de la surveillance biomédicale dans le monde . . . . .	113
Figure 1.	Contribution des divers compartiments tissulaires à la plombémie . . . . .	87

## 1. INTRODUCTION

La Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec (CSST), en vertu d'un contrat signé le 24 mars 1992, a accordé à une équipe de l'Université de Montréal le mandat d'examiner si son projet de règlement sur le retrait préventif à l'égard du plomb rédigé en janvier 1983 reflète toujours l'état actuel des connaissances scientifiques sur ce contaminant. L'équipe du Département de médecine du travail et hygiène du milieu est formée de Messieurs Ada Vyskocil, Ph.D., chercheur invité, Claude Viau, D.Sc., professeur agrégé et Jules Brodeur, M.D., Ph.D., professeur titulaire. L'approche proposée par cette équipe comportait trois phases principales, soit l'examen de la littérature scientifique pertinente, la rencontre d'intervenants du réseau québécois de santé et de sécurité du travail et la rencontre de personnes ressources d'organismes non québécois, tels que le NIOSH ou le B.I.T.

Étant donné que l'objet principal de notre mandat concernait une mise à jour des connaissances scientifiques sur le plomb depuis la rédaction du projet de règlement, nous nous sommes concentrés sur la littérature des 10 dernières années. De plus, à cause de l'abondance des données, nous avons estimé pertinent de limiter notre examen aux données humaines. Les principales sources d'informations bibliographiques auxquelles nous avons eu recours sont le Répertoire toxicologique (et le Centre de documentation) de la CSST à Montréal, la banque POLTOX<sup>R</sup> (Cambridge Scientific Abstracts, Bethesda, MD), les "Current Contents" (jusqu'au 3 août 1992), de même que les publications et rapports envoyés par nos correspondants. Quelque 1000 titres et résumés de publications ont fait l'objet d'une première lecture. De ce nombre, environ 350 publications ont été scrutées attentivement et les travaux de 219 de ces dernières sont rapportés dans le présent document. Nous avons écrit aux autorités

compétentes de chaque province et territoire canadiens, de même qu'au National Occupational Health and Safety Commission de l'Australie, à la University of Occupational and Environmental Health du Japon, à la Communauté économique européenne, au Département des conditions et du milieu de travail du Bureau international du travail à Genève, au Centre d'information du plomb en France, au Ministère du travail en France, à la International Lead and Zinc Organization aux États-Unis et à la Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area en Allemagne. Nous demandons à ces organismes une copie de leur réglementation, de leurs lignes directrices ou de leurs recommandations, selon le cas.

Nous avons organisé deux rencontres avec des médecins et des spécialistes québécois les 27 mai et 9 juin 1992. Les personnes suivantes ont participé à l'une ou l'autre de ces rencontres: Maurice Caron (D.S.C. Verdun), Serge Lecours (Clinique toxicologique de Montréal), Gabriel Léonard (Institut neurologique de Montréal), Alain Messier (D.S.C. Haut-Richelieu), Louise Meunier (D.S.C. Verdun), Lucie Morissette (C.L.S.C. Kateri), Robert Plante (D.S.C. C.H.U.L.), Alain Ptiito (Institut neurologique de Montréal) et Jean-Paul Robin (Minéraux Noranda Inc.). Les objectifs de ces rencontres étaient d'obtenir l'opinion scientifique de ces intervenants et de nous assurer que nos éventuelles recommandations seraient considérées réalistes par les personnes en contact avec le "terrain".

Par ailleurs, plusieurs experts internationaux ont été consultés. Ainsi, A. Vyskocil et C. Viau ont rencontré P. Seligman, M. Prince, H. Bialkowsky-Nagy et S. Galson du National Institute for Occupational Safety and Health à Cincinnati le 16 juin 1992, J. Brodeur a discuté avec

P. Grandjean de l'Institute of Community Health, Odense University (Danemark) lors du congrès de l'IUTOX à Rome le 28 juin 1992, et C. Viau a rencontré R. Lauwerys de l'Unité de toxicologie industrielle, Université catholique de Louvain, à Bruxelles le 8 juillet 1992. Enfin, M.R. Zavon de l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists a été contacté par téléphone le 15 juillet 1992.

Si l'ensemble de la littérature scientifique et les avis des experts nous ont conduits vers un choix clair d'un indicateur biologique d'exposition au plomb, la recommandation d'une valeur seuil fut une tâche plus ardue. C'est un examen rigoureux des preuves scientifiques de la nocivité du plomb à divers niveaux d'exposition teinté d'une bonne dose de réalisme qui nous a amenés à la recommandation que nous faisons dans ce rapport. Par ailleurs, le rythme soutenu de production de nouveaux articles scientifiques sur les relations dose-effet et dose-réponse suggère qu'il faut dès maintenant envisager une mise à jour des connaissances sur une base au moins quinquennale. Enfin, une des questions importantes qui nous étaient adressées concerne la fréquence de contrôle des paramètres de surveillance biologique. Nous y avons répondu en nous appuyant, là aussi, sur les données de la littérature scientifique. Une recherche spécifique sur cet aspect cinétique qui s'appuierait sur une approche méta-analytique de la littérature permettrait, vraisemblablement, de répondre plus complètement à cette question.

En terminant, signalons que nous avons adopté le  $\mu\text{g/L}$ , plutôt que la  $\mu\text{mol/l}$ , pour exprimer les plombémies afin, d'une part, d'éviter de convertir toutes les données de la littérature dans

ce dernier système et, d'autre part, de faciliter la lecture aux scientifiques, plus familiers avec le premier système.

## **2. INDICATEURS BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION**

### **2.1 Description et signification de divers indicateurs**

#### **2.1.1 La plombémie**

Dans la majorité des études, c'est la plombémie (PbB) qui est utilisée comme indicateur biologique de l'exposition au plomb. Déjà, à peine quelques heures après un contact ponctuel avec une source d'exposition au plomb, la plombémie commence à s'élever; l'élévation sera fonction de la quantité de plomb absorbée. Une fois l'exposition terminée, un nouvel équilibre de la plombémie sera atteint au cours des 6 ou 8 semaines suivantes (139). Le temps de demi-vie du plomb sanguin est approximativement de 30 jours avec d'assez longues variations inter-individuelles (143, 161, 174).

En raison de ce qui précède, la plombémie est généralement considérée comme un bon indicateur d'exposition récente et un prédicteur satisfaisant d'effets aigus attribuables au plomb.

Chez les sujets professionnellement exposés au plomb, la plombémie est aussi influencée par l'apport de plomb provenant d'échanges avec les compartiments tissulaires profonds, où la demi-vie est beaucoup plus longue; il s'agit des compartiments qui contribuent de façon substantielle à la charge corporelle. Toutefois, chez ces sujets, la plombémie n'est pas un reflet fidèle de la charge corporelle. De ce fait, la plombémie possède une valeur limitée en

matière d'estimation de la relation dose-réponse pour les conséquences à long terme de l'exposition au plomb, comme c'est le cas, par exemple, pour les atteintes rénales ou neurologiques; en principe, donc, pour ces pathologies, un autre paramètre que la plombémie devrait être utilisé pour l'établissement de la relation dose-réponse (116).

La plombémie est habituellement mesurée par spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA). Les laboratoires de l'IRSST, à Montréal, utilisent la SAA avec four au graphite et correction du bruit de fond par effet Zeeman (105). La précision de la méthode a été déterminée à partir des concentrations suivantes: 108, 385 et 604  $\mu\text{g/L}$ . La variation a été de 1.6 à 2.2% pour la réplicabilité et de 0.7 à 2.2% pour la répétabilité.

### **2.1.2 Le plomb plasmatique**

Le plasma contient la fraction biologiquement disponible, et donc active, du plomb sanguin total. Le plasma occupe une position centrale en ce qui a trait à la distribution du plomb; en principe, donc, la concentration plasmatique en plomb devrait refléter la concentration du plomb dans les tissus. Toutefois, les résultats de Ong et al. (151) montrent qu'il n'existe qu'une faible corrélation entre la concentration du plomb dans le plasma, d'une part, et les indicateurs biochimiques d'effets sur la santé, comme l'ALAD et l'ALAU, d'autre part. En ce moment, ce paramètre ne semble pas être utile comme indicateur biologique de l'exposition. Il faudra continuer les études sur le sujet.

### 2.1.3 Le plomb urinaire

Le dosage du plomb urinaire (PbU) n'est pas recommandé comme test de routine, en raison de la variation inter-individuelle dans l'excrétion urinaire du plomb et de la difficulté de recueillir des échantillons urinaires durant une période de 24 heures (13, 139).

### 2.1.4 La charge corporelle par fluorescence-X

La mesure de la charge corporelle par les techniques de fluorescence-X constitue une approche non-intrusive et relativement rapide pour l'évaluation individuelle de l'exposition chronique au plomb sous des conditions in vivo (116).

Les méthodes sont basées sur la mesure des rayonnements LX (source:  $^{125}\text{I}$ ) et des rayonnements KX (source:  $^{109}\text{Cd}$  ou  $^{57}\text{Co}$ ). Seuls les os situés près de la surface corporelle, tels le tibia ou le calcaneum, peuvent se prêter à ce type d'analyse. Les rayons LX pénètrent à une profondeur de 1 à 2 mm, dépendant de l'épaisseur de la couche cutanée, alors que les rayons KX pénètrent à une profondeur de 20 à 40 mm. On ne sait pas encore très bien lequel des deux réservoirs osseux, superficiel ou profond, est plus intimement associé avec une exposition récente ou avec d'autres paramètres d'exposition (p.ex. la plombémie, les indicateurs hémapoiétiques, etc.) ou, ce qui est encore plus important, avec les pathologies saturnines (116, 144).

Actuellement, et ce sera encore le cas durant plusieurs années, ces techniques n'ont pas d'application clinique courante.

### 2.1.5 La déshydratase de l'acide $\delta$ -aminolévulinique (ALAD)

La relation entre la plombémie et l'activité de l'ALAD (porphobilinogène synthétase selon la nouvelle appellation) est mesurable sur toute l'étendue des valeurs de la plombémie allant jusqu'à 700  $\mu\text{g/L}$ . Cet indicateur semble être trop sensible pour les besoins de surveillance biologique (118, 145), mais il pourrait être utile lors d'expositions à des niveaux de plombémie inférieurs à 400  $\mu\text{g/L}$ . D'après Lauwerys (118), l'extrême sensibilité de ce test diminue son intérêt pour le contrôle périodique des travailleurs du plomb, car la moindre contamination de l'atmosphère de travail par le plomb entraîne une inhibition de son activité.

L'ALAD humaine est une enzyme à caractère polymorphe. L'expression de deux allèles, désignés ALAD<sup>1</sup> et ALAD<sup>2</sup>, résulte en la formation de trois isozymes identifiés ALAD<sup>1-1</sup>, ALAD<sup>1-2</sup> et ALAD<sup>2-2</sup>. Plusieurs travaux supportent l'hypothèse voulant que les sujets possédant l'allèle ALAD<sup>2</sup> pourraient être plus susceptibles à l'effet du plomb en raison d'une plus grande affinité de l'enzyme pour le plomb (209a). L'importance de cette observation en matière de prédiction du risque et en matière de prévention reste à déterminer.

### 2.1.6 L'acide $\delta$ -aminolévulinique urinaire

L'inhibition de l'ALAD par le plomb résulte en une élévation de la concentration de l'acide delta-aminolévulinique dans l'urine (ALAU). La mesure de cet indicateur présente certains inconvénients majeurs: les résultats sont variables d'un sujet à l'autre, l'excrétion de l'acide suit un rythme biologique, les échantillons doivent être recueillis au cours d'une période de 24 heures et l'ALAU est sujette à une réaction de décomposition sous l'effet de la lumière (13). D'après la majorité des auteurs, l'ALAU commence à s'élever à partir d'une plombémie à 400  $\mu\text{g/L}$  (111, 118, 145). Pour certains auteurs, le seuil d'élévation serait un peu plus bas (145). Selon Létourneau et al. (119), on pourrait augmenter la sensibilité du dosage en recueillant un échantillon d'urine durant l'après-midi, alors que l'ALAU atteint le sommet de son cycle biologique d'excrétion.

Il n'y a pas de corrélation définitive entre la plombémie et l'ALAU. C'est pourquoi certains organismes ne recommandent pas de remplacer la mesure de la plombémie par celle de l'ALAU, mais reconnaissent plutôt à cette dernière une certaine utilité comme test complémentaire (17).

Létourneau et al. (119) ont démontré qu'en utilisant le niveau d'ALAU de 5 mg/g de créatinine comme seuil pour la détection d'une plombémie élevée, ils pourraient identifier sans risque d'erreur tout travailleur avec une plombémie égale ou supérieure à 650  $\mu\text{g/L}$ .

Selon Labrèche et P'an (111), le seuil de 4 mg d'ALAU/L pourrait être considéré comme un signal d'avertissement. Toutefois, d'après le Centre d'information sur le plomb de France, des valeurs d'ALAU allant de 0.5 à 6 mg/g de créatinine représentent des taux normaux d'élimination urinaire; c'est à partir de 6 mg/g de créatinine qu'un effet biologique, causé par une imprégnation au plomb, peut être observé (18).

### 2.1.7 La protoporphyrine liée au zinc

Le plomb inhibe aussi la ferrochélatase, une enzyme qui catalyse l'incorporation du fer dans la protoporphyrine IX pour former l'hème. L'exposition au plomb entraîne une augmentation du niveau de protoporphyrine dans les cellules de la moëlle osseuse qui sont les précurseurs des érythrocytes circulants. Il faudra environ trois mois avant que la mesure de la protoporphyrine IX dans les érythrocytes circulants reflète l'absorption du plomb. On sait maintenant que la protoporphyrine, autrefois appelée "libre", forme un complexe avec le zinc, d'où l'appellation "protoporphyrine liée au zinc" (PPZ). Dans les plus anciennes publications, on retrouve l'appellation "Free erythrocyte porphyrine" (FEP) (17).

Contrairement à la plombémie qui mesure une exposition, le dosage de la PPZ mesure un effet métabolique nocif du plomb: c'est donc un indicateur de toxicité. Étant donné que la concentration de la PPZ reflète, de façon cumulative, l'exposition survenue durant plusieurs semaines précédentes, la mesure de la PPZ est un bon indicateur de la charge corporelle;

plusieurs chercheurs considèrent que cette mesure représente la façon la plus fiable d'effectuer la surveillance biologique d'une exposition chronique au plomb (3, 121).

D'après certains auteurs, la concentration de la PPZ commence à s'élever à partir d'une plombémie de 200 à 300  $\mu\text{g/L}$  (13, 118, 145, 183), alors que pour d'autres, le seuil serait de 350 à 450  $\mu\text{g/L}$  chez les hommes et de 250-350  $\mu\text{g/L}$  chez les femmes (17). A partir de 400  $\mu\text{g/L}$ , la concentration de PPZ s'élève de façon exponentielle (13, 17, 111, 118).

D'après le Centre d'information sur le plomb de France, si le taux de PPZ est inférieur à 3  $\mu\text{g/g}$  d'hémoglobine ou 450  $\mu\text{g/L}$  de sang (18), il y a présomption que le travailleur n'est pas exposé au plomb. Selon Suga (195), la limite supérieure de l'échelle des valeurs normales de PPZ est de 540  $\mu\text{g/L}$ . De façon très approximative, on peut dire que si l'exposition est stable, la concentration en PPZ de 7  $\mu\text{g/g}$  d'hémoglobine (1000  $\mu\text{g/L}$ ) correspond à une plombémie de 600  $\mu\text{g/L}$ . Quand la plombémie atteint 800  $\mu\text{g/L}$ , on peut observer un niveau de PPZ aux environs de 20  $\mu\text{g/g}$  d'hémoglobine (3,000  $\mu\text{g/L}$ ) (17).

L'élévation de cet indicateur n'est cependant pas spécifique à l'exposition au plomb, une anémie ferriprive pouvant aussi entraîner une hausse de PPZ (13). Il est donc recommandé de mesurer l'hématocrite si la concentration de PPZ atteint 500  $\mu\text{g/L}$ .

La principale limite à l'utilisation de la mesure de la PPZ découle d'un manque relatif de données sur la corrélation PbB-PPZ et sur les concentrations de PPZ associées avec un effet

nocif sur la santé. Il est aussi difficile de corréler les niveaux de PPZ avec la concentration de plomb dans l'air ambiant. Il existe enfin certains facteurs de variation reliés à l'âge et au sexe. Néanmoins, la mesure de la PPZ, en tant qu'indicateur de la toxicité du plomb, représente un outil de prévention potentiellement très important.

## 2.2 Comparaison des indicateurs biologiques

Plusieurs auteurs ont étudié la fidélité avec laquelle les indicateurs d'exposition corrélaient avec l'effet nocif du plomb.

Même si la plombémie est généralement considérée comme étant le meilleur indicateur d'une exposition récente au plomb, il reste beaucoup à apprendre sur la fidélité avec laquelle la plombémie reflète le degré d'atteinte à la santé (relation dose-effet) ou la fréquence des atteintes au sein d'une population (relation dose-réponse) (95). En ce qui regarde les atteintes à la santé, on a proposé que la PPZ pourrait être le meilleur indicateur parce qu'elle est un reflet du plomb biologiquement actif. Certains auteurs ont trouvé que la meilleure corrélation était celle observée entre la PPZ et les atteintes neurologiques et celles d'autres systèmes (121), alors que d'autres auteurs ont plutôt trouvé que la corrélation était meilleure lorsque la variable d'exposition était la plombémie (96).

Peter et Bourdeau (152) ont comparé la concentration de PPZ et la plombémie chez 915 sujets. Les résultats ont montré que 40% des taux élevés de plombémie pouvaient passer

inaperçus si l'on utilise la mesure de la PPZ comme critère de dépistage. Toutefois, si la mesure de la plombémie est utilisée comme critère de dépistage, c'est jusqu'à 80% des taux élevés de la PPZ qui peuvent passer inaperçus.

Si l'on utilise la PPZ comme test de dépistage, il faut se rappeler, comme nous l'avons dit plus haut, que l'élévation de la PPZ n'est pas spécifique à l'exposition au plomb. De plus, une faible concentration de PPZ ne permet pas d'exclure une exposition récente au plomb, en raison du délai qui précède l'élévation de la PPZ dans les érythrocytes circulants après une exposition au plomb.

Les données de Peter et Bourdeau (157) suggèrent qu'il est nécessaire de mesurer simultanément la PPZ et la plombémie si l'on désire évaluer adéquatement une absorption excessive de plomb: la plombémie est le meilleur indicateur de l'exposition aiguë, alors que la PPZ est le meilleur indicateur de l'exposition chronique.

Labrèche et P'an (111) ont comparé les valeurs de l'ALAU et de la PPZ (FEP) avec la plombémie chez 196 travailleurs présentant, à divers degrés, des imprégnations au plomb. Ils ont trouvé une meilleure corrélation entre la plombémie et la FEP qu'entre la plombémie et l'ALAU.

Telisman et al. (197) ont fait des études de corrélation entre les valeurs de 394 dosages simultanés de la plombémie, de l'ALAD, de la PPZ, de l'ALAU et de la coproporphyrine

urinaire (CPU). Ils ont trouvé des corrélations significatives entre toutes les paires d'indicateurs, avec des coefficients de corrélation, par rapport à la plombémie, décroissant selon l'ordre suivant: ALAD > PPZ > ALAU > CPU. Les auteurs concluent que l'ALAD est un meilleur indicateur de la fraction biologiquement active du plomb que ne l'est la plombémie. Comparée à la PPZ, l'ALAD identifie mieux les variations récentes de l'exposition au plomb et elle est plus sensible à la présence de faibles taux de plomb dans le sang. Comparée à l'ALAU et à la CPU, l'ALAD est mieux corrélée avec la plombémie et elle est beaucoup plus sensible à la présence de faibles taux de plomb sanguin. Telisman et al. suggèrent donc d'utiliser l'ALAD avec la plombémie en tant qu'indicateurs de l'exposition au plomb.

### 2.3 Discussion

Présentement, la plombémie reste le test le plus utilisé pour la surveillance biologique de l'exposition au plomb. C'est d'ailleurs le test utilisé pour les programmes de surveillance médicale dans toutes les provinces canadiennes et dans tous les autres pays.

Certes, la mesure de la PPZ présente certains avantages par rapport à la plombémie. L'analyse est simple à effectuer et elle est peu coûteuse; de plus, il n'y a pas de risque que la contamination des échantillons par le plomb influence les résultats. La mesure de la PPZ semble donc être le meilleur indicateur de l'exposition chronique au plomb. Néanmoins, à cause du développement relativement récent de cet indicateur et, conséquemment, à cause du

manque de données exhaustives concernant l'interprétation des résultats du test, la mesure de la PPZ est, encore aujourd'hui, considérée comme un test complémentaire (13). Depuis 1975, ce test a pris une importance croissante au nombre des indicateurs biologiques de l'exposition au plomb. Il a notamment supplanté la mesure de l'ALAU dans un grand nombre de pays.

L'ALAU pourrait être utile pour les travailleurs qui refuseraient la ponction veineuse. La valeur ne devrait alors pas excéder la limite supérieure de la normale pour la population en général.

La mesure de l'inhibition de l'ALAD représente un paramètre trop sensible pour toutes les situations où l'exposition au plomb est importante. Toutefois, pour des niveaux d'exposition résultant en des plombémies de l'ordre de 400  $\mu\text{g/L}$ , la grande sensibilité du paramètre ALAD ne pose plus problème. Il reste quand même que la mesure de l'ALAD n'est qu'une façon indirecte et plus complexe de mesurer l'exposition au plomb.

Les techniques de fluorescence-X n'ont présentement pas d'applications cliniques courantes. Bien sûr, le dosage de plomb dans les os pourrait être la méthode de choix pour estimer la charge corporelle. Toutefois, l'absence de données définitives sur la cinétique du plomb osseux, ainsi que sur la signification biologique de ce compartiment, fait que l'implantation de cette approche ne pourra se faire avant la réalisation de nouvelles recherches.

## 2.4 Conclusion

La mesure de la plombémie reste le meilleur marqueur de l'exposition au plomb dans le cadre de la prévention des atteintes à la santé des travailleurs exposés. Il s'agit d'une mesure spécifique de l'exposition qui peut être conduite de façon fiable par les laboratoires d'analyse clinique. Reconnue comme étant le reflet de l'exposition récente au plomb, il reste néanmoins que la plombémie est aussi influencée par l'importance de la charge corporelle et, par ricochet, par l'exposition ancienne. Vue sous cet angle, la plombémie reste l'indicateur de choix pour toute l'étendue des expositions au plomb.

Certainement, la mesure de la PPZ ou de l'ALAU a son utilité. Toutefois, pour un niveau d'exposition se traduisant par une plombémie égale ou inférieure à 400  $\mu\text{g/L}$ , l'intérêt de ces paramètres biochimiques diminue considérablement, car ils ne sont pas suffisamment sensibles à l'imprégnation saturnine. Pour des niveaux d'exposition plus élevés, la mesure de la PPZ doit être nettement privilégiée: l'homéostasie relative d'un échantillon de sang favorise nettement ce type de spécimen biologique par rapport à un spécimen d'urine.

De son côté, la mesure de l'inhibition de l'ALAD représente une façon très sensible d'estimer l'exposition au plomb. On lui reproche même son extrême sensibilité à la moindre contamination de l'atmosphère de travail; d'où son intérêt très limité dans le cas où l'exposition au plomb est importante. Il semble toutefois que cet inconvénient n'existerait plus pour des niveaux d'exposition résultant en des plombémies inférieures à 400  $\mu\text{g/L}$ .

Cependant, l'absence relative de données cliniques sur la valeur de l'ALAD comme mesure de l'exposition au plomb ne permet pas actuellement de conclure sur la fiabilité de ce test.

### **3. EFFETS BIOLOGIQUES DE L'EXPOSITION AU PLOMB**

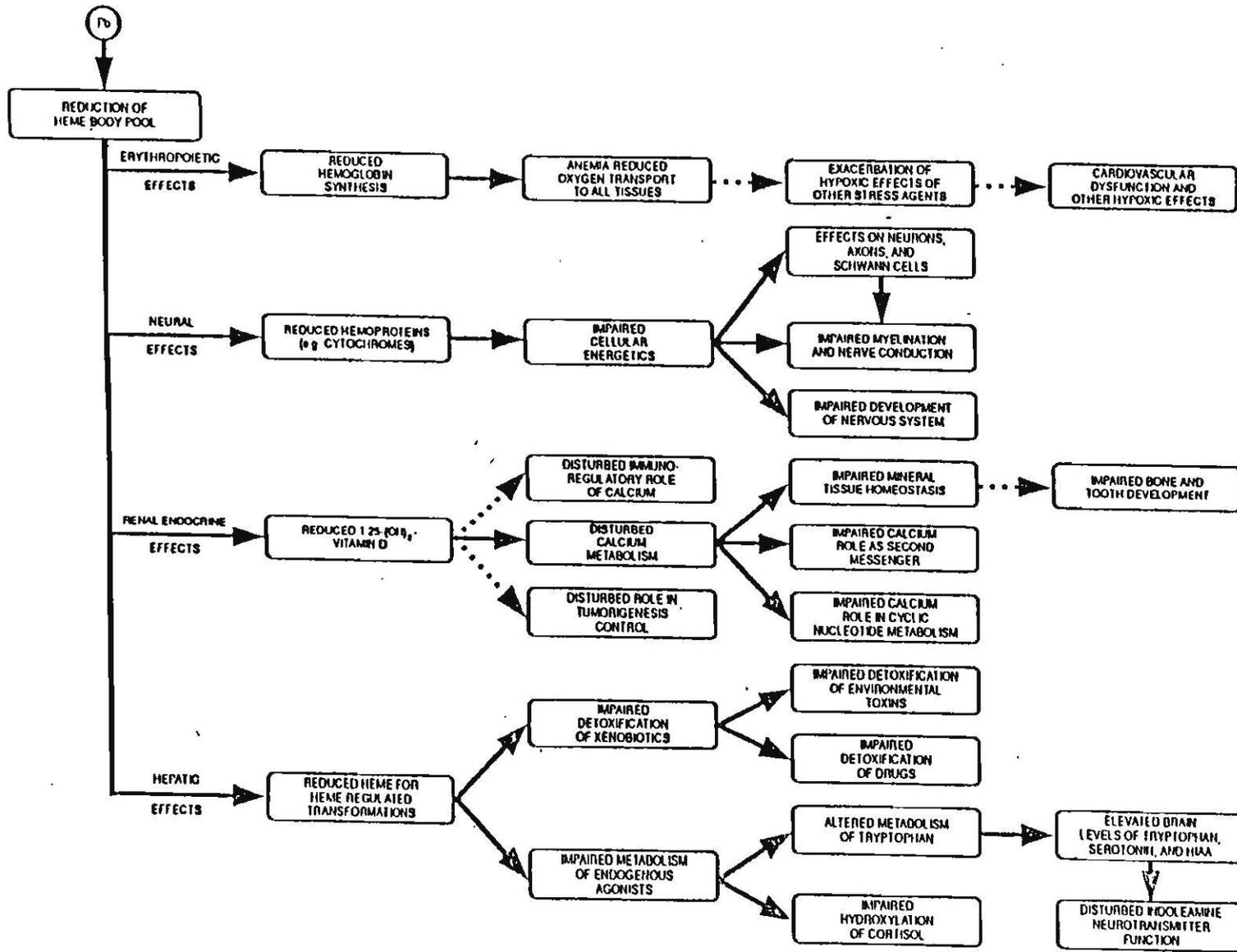
#### **3.1 Système sanguin**

L'un des premiers effets du plomb consiste en l'inhibition d'au moins deux enzymes participant à la synthèse de l'hème: la porphobilinogène synthétase ou déshydratase de l'acide aminolévulinique (ALAD) inhibée à des taux de plombémie inférieurs à 100  $\mu\text{g/L}$ , et la ferrochélatase inhibée à des taux de plombémie inférieurs à 300  $\mu\text{g/L}$  (13, 20, 113).

La signification de ces effets biochimiques précoces pour la santé n'est pas bien connue. L'EPA (71) a résumé l'ensemble des connaissances sur les conséquences connues ou potentielles d'une réduction de la synthèse de l'hème (tableau 1). Il existe, entre autres, une controverse à propos de la signification toxicologique d'une inhibition de l'ALAD en l'absence d'effets détectables sur le taux d'hémoglobine. Pour OSHA (13), les effets biochimiques sur la synthèse de l'hème représentent la première phase d'un processus pathologique qui peut éventuellement évoluer vers des manifestations cliniques d'intoxication par le plomb.

Les valeurs seuils de plombémie où l'on observe une diminution de la concentration de l'hémoglobine ou une anémie sont 500 et 800  $\mu\text{g/L}$ , respectivement (20, 71). En dessous de 500  $\mu\text{g/L}$ , on a observé une diminution de la synthèse de l'hème et une diminution de la durée de vie des érythrocytes, ce qui pourrait, pense-t-on, imposer un stress au niveau de la lignée érythroïde de la moëlle osseuse (89).

Tableau 1. Effets de la réduction par le plomb des réserves d'hème de l'organisme (Source: réf. 71).



Grandjean et al. (89, 91) ont mené une étude auprès de 25 travailleurs exposés au plomb, chez lesquels la plombémie moyenne se situait à 440  $\mu\text{g/L}$  et le taux de la PPZ était élevé par rapport à des sujets contrôles. Les travailleurs, aussi bien que les contrôles, ont été soumis à une ponction veineuse de 450 mL. Avant la ponction, aucun des sujets, travailleurs ou contrôles, ne présentait d'anomalie hématologique cliniquement mesurable. Quinze jours après la ponction veineuse, les auteurs ont observé, chez les travailleurs exposés au plomb, un retard dans la régénération sanguine: diminution de la concentration d'hémoglobine, chute du nombre d'érythrocytes et de réticulocytes. Grandjean et al. (91) concluent qu'il s'agit là d'une diminution de la capacité de la moëlle osseuse à se régénérer, sous l'action d'un stress, ce qui représente un effet nocif à prévenir.

### **3.1.1 Discussion**

Malgré un effet clair du plomb sur l'hématopoïèse, la signification clinique des perturbations précoces de ce système, rencontrées à de faibles plombémies, reste incertaine.

## **3.2 Système nerveux**

### **3.2.1 Système nerveux central (SNC)**

On a surtout cherché à établir si l'exposition au plomb pouvait entraîner une détérioration des

fonctions intellectuelles, ainsi que du comportement, pour des niveaux d'exposition inférieurs à ceux capables de déclencher des encéphalopathies cliniques.

Dans une étude à portée neurologique et psychiatrique réalisée auprès de travailleurs exposés au plomb, Schottenfeld et Cullen (173) ont décrit l'éventail des symptômes non spécifiques rapportés, y compris fatigue, dépression, irritabilité, diminution de la libido, céphalées. Les tests neuropsychologiques ont révélé, chez les sujets ayant une plombémie supérieure à 400  $\mu\text{g/L}$ , des anomalies de la coordination visuo-motrice et du contrôle fin de l'activité motrice. Chez les travailleurs exposés de façon chronique, on a aussi trouvé un déficit de la mémoire à court terme.

Les tâches exigeant une performance continue, ainsi que les tests de mémoire à court terme reliée à une perception discriminante, semblent être des marqueurs sensibles de l'atteinte toxique du SNC (22, 204). Baker et al. (22) ont utilisé une batterie de tests électrophysiologiques et comportementaux chez 99 fondeurs de plomb possédant des plombémies aussi élevées que 900  $\mu\text{g/L}$ . Les différentes fonctions neurocomportementales se sont détériorées en fonction de la charge croissante en plomb. Les travailleurs dont la plombémie se situait entre 400 et 600  $\mu\text{g/L}$  ont moins bien performé dans les tests de formulation de concept verbal, de performance visuo-motrice, de mémoire et d'humeur. La conduction sensorielle dans le nerf sural a été ralentie de façon modérée, mais ce ne fut pas le cas pour les nerfs

cubital et péronéen. Ces données suggèrent donc que le plomb peut affecter le SNC, à des niveaux d'exposition qui ne touchent pas le système nerveux périphérique.

De son côté, Parkinson (155) n'a pu mettre en évidence une association entre l'exposition au plomb (plombémie moyenne de 400  $\mu\text{g/L}$ ) et la performance aux tests neuropsychologiques.

Même si l'étude de Haenninen et al. (93) conclut à un ralentissement psycho-moteur et à une détérioration des fonctions intellectuelles reliées à la vision chez des travailleurs dont les plombémies se situent dans un intervalle assez voisin de celui rencontré dans l'étude de Baker et al. (22), elle ne réussit pas à mettre clairement en évidence d'effets sur la verbalisation, la mémoire et l'humeur.

Valciukas et al. (204) ont étudié des paramètres de la fonction du SNC chez 90 fondeurs de plomb ayant une plombémie moyenne de 500  $\mu\text{g/L}$ . Ils ont observé une performance réduite dans les tests de comportement, en comparaison avec un groupe témoin.

Chez des travailleurs dont la plombémie oscillait entre 260 et 660  $\mu\text{g/L}$ , Hogstedt et al. (100) ont décelé des perturbations de la mémoire, du temps de réaction et de l'habileté non verbale. Leur conclusion était à l'effet que, pour éviter de telles perturbations, il fallait que la plombémie soit inférieure à 500  $\mu\text{g/L}$ .

Chez des travailleurs dont la plombémie était passée d'une valeur moyenne de 153  $\mu\text{g/L}$  à 305  $\mu\text{g/L}$  après 2 ans d'exposition professionnelle au plomb, Mantere et al. (127) ont mis en évidence une atteinte des performances à divers tests psychologiques. Les auteurs en concluent qu'il n'existe pas de niveau seuil pour l'action toxique du plomb sur le SNC.

Dans une autre étude prospective sur les effets neuropsychologiques observés chez des travailleurs exposés (les valeurs moyennes de plombémie sont passées de 140 à 450  $\mu\text{g/L}$ ), Mantere et al. (128) ont trouvé des atteintes particulièrement au niveau des fonctions visuo-motrices et de la capacité visuo-spatiale. Selon les auteurs, certaines fonctions nerveuses supérieures peuvent être touchées lorsque la plombémie excède 300  $\mu\text{g/L}$ .

L'étude de Campara et al. (41) a permis de comparer certaines fonctions neuropsychologiques chez 20 travailleurs ayant des plombémies situées entre 460 et 600  $\mu\text{g/L}$  avec celles de 20 travailleurs dont les plombémies se situaient entre 260 et 350  $\mu\text{g/L}$  et 20 témoins avec des plombémies se situant entre 111 et 271  $\mu\text{g/L}$ . Le groupe le plus exposé a montré une moins bonne performance que les deux autres groupes. Les résultats suggèrent que le seuil d'atteinte neurotoxique est situé bien en-dessous d'une valeur de plombémie à 600  $\mu\text{g/L}$ .

Les travaux de Williamson et Teo (213), portant sur 59 travailleurs dont la plombémie moyenne était de 496  $\mu\text{g/L}$  (250 à 823  $\mu\text{g/L}$ ), ont mis en évidence une diminution de la performance neuropsychologique chez ces sujets par rapport à des témoins: mesure de la

mémoire immédiate, mémoire à court terme, tâches d'apprentissage, fonctions visuo-sensorielles.

On a aussi suggéré (44) qu'une exposition modérée au plomb (plombémie moyenne de 470  $\mu\text{g/L}$ ) pourrait entraîner une atteinte infra-clinique du nerf optique (présence de scotomes à l'examen du champ visuel).

Les chercheurs cliniciens ont aussi pu observer des déficits auditifs pour certaines fréquences chez des travailleurs exposés au plomb (82). Chez des travailleurs fortement exposés, des pertes auditives ont été rapportées. Repko et Corum (164) ont reproché à ces études de ne pas avoir tenu compte de l'âge des travailleurs. Dans une étude bien contrôlée pour l'effet de l'âge, Repko et al. (165) ont investigué l'influence de l'exposition au plomb sur la fonction auditive chez 85 travailleurs ayant une plombémie moyenne de 460  $\mu\text{g/L}$ . Les auteurs ont observé une perte auditive qu'ils ont pu relier au degré d'inhibition de l'activité de l'ALAD.

### **3.2.2 Système nerveux périphérique (SNP)**

Un certain nombre d'études ont montré que des travailleurs exposés au plomb pouvaient montrer des signes d'atteinte du système nerveux périphérique en l'absence de signes d'atteinte centrale. Certaines études en sont arrivées à la conclusion que le SNP pouvait représenter une cible plus spécifique pour le plomb chez les adultes (179). On a pu montrer

que la vitesse de conduction motrice (VCM) du nerf median était réduite chez des sujets dont la plombémie se situait entre 300 et 600  $\mu\text{g/L}$  (106, 179, 180, 190).

Une étude prospective de Seppalainen et al. (180) chez des travailleurs du plomb a montré que l'atteinte neurologique pouvait apparaître à des valeurs de plombémie excédant à peine 300  $\mu\text{g/L}$ .

Singer et al. (190) ont observé une diminution de la vitesse de conduction sensorielle (VCS) du nerf median chez des travailleurs présentant une plombémie moyenne de 600  $\mu\text{g/L}$  et une PPZ moyenne de 1760  $\mu\text{g/L}$ . Chez les travailleurs exposés à long terme, la diminution de la vitesse de conduction nerveuse est en relation plus étroite avec le taux de la PPZ qu'avec la plombémie.

Jeyaratnam et al. (106) suggèrent qu'en plus d'une vitesse réduite de conduction nerveuse, on peut observer chez les travailleurs exposés au plomb (plombémie moyenne de 487  $\mu\text{g/L}$ ) d'autres signes infra-cliniques d'atteintes neurologiques à l'aide de tests mesurant les potentiels somato-sensoriels évoqués, ainsi que la latence des réponses distales.

Triebig et al. (200) ont examiné la vitesse de conduction nerveuse chez 148 travailleurs exposés depuis en moyenne 11 ans au plomb (1 à 28 ans). Ils n'ont trouvé de relation dose-effet que chez les personnes dont la plombémie excédait 700  $\mu\text{g/L}$ .

Dans une étude transversale, Rosen et al. (169) ont observé une diminution significative de la vitesse de conduction nerveuse motrice (nerf péronéen) et sensorielle (nerf sural) et ce en fonction de la valeur de la plombémie. La durée d'exposition n'a eu aucune influence sur le résultat. Les valeurs moyennes de plombémie se situaient entre 250 et 400  $\mu\text{g/L}$ , avec quelques valeurs excédant 550  $\mu\text{g/L}$ .

Hanninen et al. (97) ont rapporté une incidence accrue de symptômes reliés au SNC et au SNP chez 25 travailleurs présentant des plombémies supérieures à 500  $\mu\text{g/L}$ ; chez 20 travailleurs dont la plombémie était inférieure à 500  $\mu\text{g/L}$ , les auteurs ont aussi observé une incidence accrue de symptômes reliés au SNC.

Baker et al. (24) ont observé une faiblesse des muscles extenseurs chez 13% des travailleurs présentant des plombémies situées entre 400 et 790  $\mu\text{g/L}$ , mais non chez des travailleurs dont la plombémie était inférieure à 400  $\mu\text{g/L}$ .

Enfin, Zimmermann-Tansella et al. (217) ont noté que les manifestations d'atteintes neurologiques motrices et sensorielles périphériques avaient tendance à augmenter en rapport avec l'élévation de la plombémie.

### **3.2.3 Neurotoxicité chez l'organisme en voie de développement**

Cet aspect est traité dans le chapitre portant sur la toxicologie de la reproduction.

### 3.2.4 Discussion

En dépit du nombre relativement élevé d'études cliniques et d'études expérimentales sur le plomb, le mécanisme fondamental de la toxicité neurologique du plomb demeure encore mal connu (189). Ce sujet est traité dans la revue de Bressler (39).

#### 3.2.4.1 Système nerveux central

S'il y a désaccord sur la valeur de plombémie à laquelle apparaissent les tout premiers signes de perturbation des fonctions neurologiques, la majorité des experts (20, 115) s'entendent pour reconnaître que c'est entre les valeurs 400 et 600  $\mu\text{g/L}$  qu'apparaissent des signes irréfutables et constants d'atteinte précoce de certaines de ces fonctions; d'où l'intérêt de fixer la limite permmissible d'exposition à une valeur de plombémie de 400  $\mu\text{g/L}$ . Faudra-t-il un jour, à la lumière de nouvelles connaissances, réviser à la baisse cette valeur limite? La chose n'est pas impossible, surtout si de nouveaux tests plus sensibles sont mis au point (115).

Même si les signes d'atteinte observés à des niveaux de plombémie légèrement supérieurs à 400  $\mu\text{g/L}$  peuvent difficilement être assimilés à des pathologies franches du système nerveux, rien par ailleurs ne permet de dire qu'ils sont sans importance clinique (67). Williamson et Teo (213) ont suggéré que ces signes précoces, bien que difficiles à interpréter sur le plan

clinique, représentent des signaux d'avertissements et peuvent contribuer à prévenir des conséquences plus néfastes.

Comme le soulignait Lauwerys (118), les résultats des tests neuropsychologiques et neurocomportementaux doivent être considérés comme des indicateurs de l'état de santé d'une collectivité de travailleurs, et non pas de chaque travailleur pris individuellement.

#### **3.2.4.2 Système nerveux périphérique**

Le signe le plus précoce d'atteinte de la fonction du système nerveux périphérique consiste en la diminution de la vitesse de conduction nerveuse. Ce signe, rappelons-le, n'indique pas qu'il y a déjà atteinte pathologique du nerf.

Sur la base d'une revue de toutes les études publiées jusqu'en 1986, Ehle (66) conclut que les modifications de la vitesse de conduction nerveuse et autres altérations électromyographiques n'apparaissent qu'exceptionnellement lorsque la plombémie est inférieure à 600  $\mu\text{g/L}$ . Des études plus récentes (169, 180) suggèrent plutôt que le seuil d'atteinte électromyographique pourrait être plus près de 300  $\mu\text{g/L}$ .

Encore une fois, se pose le problème de la signification clinique de telles altérations, qui pourraient être réversibles. Par contre, comme le souligne l'EPA (73), elles ont néanmoins valeur de signal.

Compte tenu de l'ensemble des informations disponibles, il semble prudent et raisonnable de conclure que le seuil, à partir duquel il y a évidence d'atteinte précoce du système nerveux périphérique, et ce de façon irréfutable et constante, se situe entre 400 et 600  $\mu\text{g/L}$  (24, 97, 106, 217).

### 3.3 Système rénal

Les travailleurs fortement exposés au plomb présentent un risque élevé de néphropathie chronique (25, 54, 122, 123, 207).

Les tests biochimiques utilisés lors des plus anciennes études consistaient en la détermination de l'azote uréique sanguin, de la créatinine sérique et des protéines urinaires totales. En raison de la grande capacité de réserve des reins, les valeurs de ces variables biochimiques pouvaient demeurer dans la zone de la normalité en dépit d'un degré d'atteinte considérable de la fonction rénale. Ces épreuves sont donc peu utiles pour détecter des modifications précoces de la fonction rénale.

Plus récemment, on a validé de nouveaux tests biochimiques qui sont devenus des indicateurs sensibles d'altérations précoces de la fonction rénale. Ainsi, l'excrétion urinaire accrue de certaines protéines de petit poids moléculaire, telles la  $\beta_2$ -microglobuline ou la protéine transporteuse de rétinol (RBP), et de la N-acétyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), signe une atteinte de la fonction tubulaire. Par ailleurs, l'excrétion de protéines de haut poids moléculaire, telles l'albumine et la transferrine, est un indicateur d'atteinte glomérulaire (85).

#### 3.3.1 Néphrotoxicité au sein de la population générale

Staessen et al. (194), en se basant sur l'élévation de la créatinine sérique, suggèrent que

l'exposition au plomb peut endommager, de façon modérée, la fonction rénale.

Dans une autre étude (192), les mêmes auteurs ont mesuré à la fois la clairance de la créatinine, la plombémie et la PPZ chez 965 sujets de sexe masculin et 1016 sujets de sexe féminin, âgés entre 20 et 88 ans. Les valeurs moyennes de plombémie étaient de 114  $\mu\text{g/L}$  chez les hommes et de 75  $\mu\text{g/L}$  chez les femmes; les valeurs moyennes correspondantes pour la PPZ étaient de 1.0 et 1,1  $\mu\text{g/g}$  d'hémoglobine, respectivement. Les auteurs ont trouvé une corrélation négative, chez les deux sexes, entre la plombémie et la PPZ, d'une part, et la clairance de la créatinine, d'autre part. Ils ont aussi trouvé une corrélation positive entre la plombémie et la  $\beta_2$ -microglobuline sérique chez les deux sexes et entre la PPZ et la créatinine sérique chez les hommes. Les auteurs concluent que l'exposition au plomb peut affecter la fonction rénale dans la population en général. Néanmoins, ils ne peuvent rejeter l'hypothèse alternative à l'effet que l'atteinte rénale peut, en elle-même, conduire à une élévation de la plombémie.

### 3.3.2 Néphrotoxicité chez les travailleurs

Lilis et al. (122) ont étudié la fonction rénale chez 102 sujets présentant des signes d'intoxication au plomb (plombémies variant entre 420 et 1410  $\mu\text{g/L}$ ). Ils ont observé une diminution de la clairance de la créatinine et une augmentation de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique. Les signes d'atteinte rénale apparaissaient plus fréquemment chez

les sujets présentant des coliques saturnines et chez ceux exposés au plomb depuis plus de 10 ans.

Dans une autre étude (123) réalisée auprès de 255 fondeurs de plomb, les mêmes auteurs ont observé une augmentation ajustée à l'âge de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique. Ces modifications sont corrélées de façon positive avec la PPZ (mais pas la plombémie) et avec la durée d'exposition. Sur le plan de la valeur de la plombémie, la répartition des sous-groupes était la suivante: < 400  $\mu\text{g/L}$  chez 7%, de 400 à 590  $\mu\text{g/L}$  chez 37%, de 600 à 790  $\mu\text{g/L}$  chez 37% et > 800  $\mu\text{g/L}$  chez 18%.

Baker et al. (25) ont observé une haute prévalence de détérioration de la fonction rénale chez 160 travailleurs de l'industrie du plomb. Ils ont observé un azote uréique sanguin élevé chez 18 sujets exposés depuis plus de 7 ans et ayant des plombémies entre 350 et 1540  $\mu\text{g/L}$ .

Wedeen (207) a suivi huit sujets fortement exposés au plomb. Chez quatre d'entre eux, présentant des plombémies de 480, 510, 660 et 980  $\mu\text{g/L}$ , il a pu mettre en évidence une néphropathie à l'aide d'une batterie de paramètres glomérulaires et tubulaires.

Cullen et al. (54) ont étudié 31 sujets présentant des signes d'intoxication au plomb. La durée d'exposition avait varié de 5 semaines à 40 ans (moyenne, 9,2 ans) et les plombémies s'échelonnaient de 280 à 1170  $\mu\text{g/L}$  (moyenne, 580  $\mu\text{g/L}$ ); à une exception près, toutes les

plombémies étaient supérieures à 400  $\mu\text{g/L}$ . De façon générale, les signes d'atteinte de la fonction rénale, glomérulaire ou tubulaire, ont été rares.

Verschoor et al. (205) ont suivi un groupe de 155 travailleurs présentant une plombémie moyenne de 470  $\mu\text{g/L}$  (337 à 665  $\mu\text{g/L}$ ). Ils ont mesuré les variables suivantes: azote uréique sanguin, créatinine sérique, acide urique urinaire et sérique,  $\beta_2$ -microglobuline sérique et urinaire, albumine, RBP et NAG urinaires. Leurs résultats suggèrent que la fonction tubulaire est plus susceptible que la fonction glomérulaire aux effets néfastes du plomb. De plus, l'atteinte rénale peut se manifester à des niveaux de plombémie inférieurs à 600  $\mu\text{g/L}$ . Enfin, l'excrétion urinaire de NAG semble être l'indicateur le plus sensible de l'effet du plomb sur la fonction tubulaire.

De leur côté, Omae et al. (148) concluent que l'exposition à long terme de 165 travailleurs résultant en une plombémie moyenne de 365  $\mu\text{g/L}$  (60 à 730  $\mu\text{g/L}$ ), n'entraîne pas d'atteintes des fonctions glomérulaire et tubulaire proximales. Il faut noter cependant que cette étude portait sur un moins grand nombre de variables que ce ne fut le cas dans l'étude de Verschoor et al. (205); celles retenues étaient les suivantes: créatinine sérique,  $\beta_2$ -microglobuline urinaire, clairances de la  $\beta_2$ -microglobuline, de la créatinine et de l'acide urique.

Hong et al. (101) ont mené une étude détaillée des fonctions glomérulaire et tubulaire chez six travailleurs dont les plombémies allaient de 340 à 1,100  $\mu\text{g/L}$ . Ils ont observé une diminution de la filtration glomérulaire chez quatre travailleurs et une diminution de la

capacité de réabsorption du glucose chez tous les sujets. Pour eux, la mesure de la capacité de réabsorption du glucose représente une méthode sensible pour la détection de l'effet rénal du plomb.

Bernard et al. (33) n'ont pu mettre en évidence de changements de l'excrétion urinaire de la  $\beta_2$ -microglobuline, de la RBP, de l'albumine, de la transferrine et de l'immuno-globuline G au cours d'une étude portant sur 79 fondeurs possédant une valeur moyenne de plombémie de 445  $\mu\text{g/L}$  (358 à 613  $\mu\text{g/L}$ ).

Chez 28 fondeurs présentant une plombémie moyenne de 621  $\mu\text{g/L}$  (110 à 1260  $\mu\text{g/L}$ ), Hammond et al. (96) ont observé une diminution de la filtration glomérulaire et une augmentation de l'azote uréique sanguin. On n'a toutefois noté aucune modification de l'excrétion urinaire de la  $\beta_2$ -microglobuline ou de différents acides aminés.

Meyer et al. (133) ont observé une excrétion élevée de la NAG au cours d'une étude conduite chez 29 travailleurs. La majorité des sujets avaient des plombémies inférieures à 600-700  $\mu\text{g/L}$ .

Gerhardsson et al. (85) ont effectué une étude chez 70 travailleurs actifs (médiane pour la plombémie: 310  $\mu\text{g/L}$ ) et 30 travailleurs retraités (médiane: 100  $\mu\text{g/L}$ ), ayant tous été employés comme fondeurs. Ils n'ont pu mettre en évidence aucun signe clinique d'atteinte rénale.

Buchet et al. (40) n'ont pu montrer d'atteinte de la fonction rénale au sein d'un groupe de 25 travailleurs chez lesquels la plombémie moyenne était de 443  $\mu\text{g/L}$  (338 à 613  $\mu\text{g/L}$ ); les auteurs avaient utilisé une batterie de tests propre à mettre en évidence une éventuelle atteinte de la fonction tubulaire.

Vacca et al. (203) ont étudié sept travailleurs exposés au plomb depuis plus de 5 ans et présentant des signes cliniques d'intoxication saturnine. Les plombémies s'échelonnaient entre 835 et 3900  $\mu\text{g/L}$ . La clairance de la créatinine, la concentration de la  $\beta_2$ -microglobuline sérique, l'excrétion urinaire de la  $\beta_2$ -microglobuline et celle des protéines se sont toutes avérées normales.

Huang et al. (103) ont examiné la fonction rénale chez 40 travailleurs exposés chroniquement au plomb et présentant une plombémie moyenne de 400  $\mu\text{g/L}$  (240 à 630  $\mu\text{g/L}$ ). Les auteurs n'ont trouvé aucune différence significative entre ce groupe et un groupe témoin en ce qui a trait aux variables suivantes:  $\beta_2$ -microglobuline sérique, protéines totales et immunoglobulines G urinaires. La  $\beta_2$ -microglobuline urinaire était élevée, mais pas au-delà de la limite supérieure de la normale.

Roels et al. (168) n'ont observé aucun changement de l'activité de la kallikréine urinaire chez 64 travailleurs présentant une plombémie moyenne de 520  $\mu\text{g/L}$  (400 à 670  $\mu\text{g/L}$ ). On considère le système kallikréine-kinine comme participant à la fonction anti-hypertensive du

rein. Tous les autres indicateurs de l'intégrité de la fonction tubulaire se sont avérés être dans les limites de la normale.

Cardenas et al. (43) ont utilisé une batterie de plus de 20 indicateurs d'atteinte rénale auprès d'un groupe de 50 travailleurs présentant une plombémie moyenne de 480  $\mu\text{g/L}$  (363 à 646  $\mu\text{g/L}$ ) et chez lesquels la durée moyenne d'exposition était de 14 ans. Cette batterie comprenait des épreuves capables de détecter des atteintes fonctionnelles (p. ex. protéines urinaires à bas ou haut poids moléculaire), biochimiques (p. ex. eicosanoïdes, glycosaminoglycans, acide sialique) ou cellulaires (antigènes tubulaires, enzymes urinaires). L'effet le plus remarquable a été une interférence avec la synthèse rénale des eicosanoïdes, résultant en une excrétion urinaire réduite de la 6-keto-prostaglandine F<sub>1</sub> et en une excrétion accrue de la thromboxane. La signification de ces altérations pour la santé n'est pas connue. On peut spéculer qu'en l'absence de tout autre signe d'atteinte rénale, il peut s'agir là d'effets biologiques réversibles ou encore de signaux précoces annonçant un début d'atteinte de la fonction rénale. Les auteurs ont aussi pu associer l'excrétion urinaire de quelques antigènes tubulaires à la durée d'exposition au plomb. Ils ont enfin observé une augmentation significative de la NAG urinaire et de l'acide sialique.

La physiopathologie des lésions rénales induites par le plomb n'est pas complètement connue. Au cours d'études récentes, Fowler (81) a identifié dans les reins, chez le rat, des protéines fixatrices possédant une haute affinité pour le plomb, lesquelles semblent jouer un rôle critique dans la biodisponibilité intracellulaire du plomb.

Chez l'humain, l'exposition au plomb entraînant des plombémies situées entre 400 et 800  $\mu\text{g/L}$  induit la formation d'inclusions intranucléaires; ces inclusions contiennent un complexe plomb-protéines, et on les retrouve dans les cellules tubulaires proximales.

L'action rénale du plomb pourrait aussi avoir des répercussions sur le métabolisme de la vitamine D. Les cellules épithéliales tubulaires proximales semblent être les plus susceptibles à l'effet du plomb. Suite à des expositions entraînant des plombémies inférieures à 250  $\mu\text{g/L}$ , chez l'enfant, on a pu observer une inhibition de l'activation métabolique de la vitamine D, laquelle activation survient précisément dans les cellules tubulaires (170). De même, chez 177 sujets âgés de 1 à 16 ans, Mahaffey et al. (125) ont trouvé une corrélation négative entre la plombémie (120 à 200  $\mu\text{g/L}$ ) et le taux sérique de 1,25-dihydrocholécalférol, la forme active de la vitamine D.

### 3.3.3 Discussion

On a longtemps pris pour acquis que le plomb ne causait pas de néphropathies à des plombémies inférieures à 800  $\mu\text{g/L}$ , de sorte que les anomalies rénales n'étaient pas recherchées chez des personnes exposées à des niveaux inférieurs à cette valeur (13). Aujourd'hui, l'effet d'expositions faibles ou modérées au plomb sur le rein est un sujet de controverses à cause de résultats conflictuels comme ceux qui viennent d'être présentés. Les données disponibles sur des cohortes exposées faiblement sur une longue période de temps ne suffisent pas pour porter un jugement éclairé sur le sujet.

## **ANNEXES**

1. Compte-rendu des rencontres tenues avec des médecins québécois
2. Échange de correspondance au niveau canadien
3. Échange de correspondance au niveau international

Chez des adultes, la néphropathie saturnine semble survenir de manière progressive et en l'absence de protéinuries totales ou spécifiques dans sa phase précoce. Plusieurs études (33, 40, 43, 85, 96, 148, 168, 203) ont démontré que même dans une phase où des signes cliniques de néphropathie sont apparents (baisse de la filtration glomérulaire), des mesures d'excrétion urinaire de protéines de faible ou de haut poids moléculaire restent normales. Font exception les études de Verschoor et al. (205) et de Huang et al. (103) dans lesquelles on n'a toutefois pas pu montrer de corrélation entre les protéinuries spécifiques et les indicateurs d'exposition au plomb, ce qui suggère que celles-ci pouvaient avoir une autre cause. Le seul marqueur qui semble révéler la phase débutante de la néphropathie saturnine est l'excrétion urinaire de l'enzyme lysosomiale NAG (43, 133, 205). Le mécanisme et la signification de cette perturbation restent toutefois à éclaircir. Pour l'instant, la présence de cette néphropathie est surtout mise en évidence par des tests signant une diminution de la filtration glomérulaire (25, 96, 101, 122, 123, 193), ce qui n'est guère rassurant car cela indique habituellement qu'il y a alors eu une perte importante de la masse de néphrons fonctionnels.

Les données actuelles indiquent que le plomb peut causer une néphropathie dans la gamme des plombémies allant de 400 à plus de 1 000  $\mu\text{g/L}$ . Par ailleurs, comme rapporté par l'EPA (73), l'inhibition, observable chez l'enfant à des faibles plombémies, de l'hydroxylation au niveau rénal de la vitamine D pourrait avoir des effets sérieux dans plusieurs tissus et cellules de l'organisme (voir tableau 1).

### 3.4 Toxicité: système reproducteur et développement de l'enfant

#### 3.4.1 Hommes et animaux mâles

Le nombre de données épidémiologiques portant sur les effets de l'exposition au plomb sur le système reproducteur mâle est limité et incomplet. Il semble néanmoins que l'exposition au plomb puisse affecter la fonction de reproduction et ainsi diminuer la fertilité.

Lancranjan et al. (112) ont étudié l'influence du plomb sur la morphologie du sperme chez des groupes de travailleurs possédant des plombémies moyennes allant de 530 à 750  $\mu\text{g/L}$ . Les auteurs ont trouvé une fréquence élevée d'asthénospermie, d'hypospermie et de tératospermie. Ils ont conclu que l'hypofertilité résultait d'un effet toxique direct du plomb sur les gonades, aucune anomalie fonctionnelle de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'ayant été mise en évidence.

Ces résultats ont été confirmés par Assemato (19) suite à une étude conduite auprès de travailleurs ayant une plombémie moyenne de 610  $\mu\text{g/L}$ ; encore une fois, aucune différence significative par rapport à un groupe contrôle n'a pu être mise en évidence en ce qui a trait aux diverses activités hormonales.

Cullen et al. (53) ont observé des atteintes hormonales et des atteintes de la fonction reproductrice chez sept sujets présentant une intoxication saturnine symptomatique et chez

lesquels la plombémie s'établissait entre 660 et 1390  $\mu\text{g/L}$ . Les auteurs ont observé, chez cinq de ces sujets, une diminution de la mobilité du sperme, une oligospermie et une azoospermie. Chez six des sujets, le taux de testostérone sérique était normal. Aucune association n'a pu être mise en évidence entre la valeur de la plombémie et l'effet sur la spermatogénèse, compte tenu du petit nombre de sujets dans l'étude.

Wildt et al. (211) ont comparé la qualité du sperme entre deux groupes de 16 personnes: un groupe de travailleurs avec une plombémie moyenne de 461  $\mu\text{g/L}$  et un groupe témoin avec une plombémie moyenne de 211  $\mu\text{g/L}$ . Aucune différence n'a pu être observée en ce qui a trait au compte et à la morphologie du sperme, ainsi qu'à la fonction prostatique.

Tuochimaa et Wichmann (201) ont étudié le spermatogramme de 19 sujets exposés pour une période allant de 1 an à 24 ans et chez lesquels la plombémie s'établissait entre 300 et 600  $\mu\text{g/L}$ . Un seul sujet présentait un compte spermatique abaissé et un seul autre accusait une mobilité spermatique réduite.

Braunstein et al. (38) ont observé deux cas d'oligospermie chez dix travailleurs exposés. Par rapport à un groupe témoin, ces travailleurs possédaient des taux sériques réduits, pour ce qui est de la testostérone, et des concentrations basales normales de l'hormone de lutéinisation (LH), de la folliculostimuline (FSH) et de la prolactine. Les auteurs concluent à un effet central possible du plomb.

Rodamilans (167) a trouvé, chez 23 travailleurs avec des plombémies allant de 660 à 760  $\mu\text{g/L}$ , une diminution de l'indice de testostérone libre en relation avec la durée de l'exposition. On a observé une élévation de la LH uniquement chez le sous-groupe ayant la plus courte durée d'exposition, ce qui suggère la séquence d'événements suivante: d'abord, une atteinte toxique directe testiculaire suivie, après une longue période d'exposition, d'une atteinte hypothalamique ou hypophysaire.

McGregor et Mason (130) ont observé une corrélation positive entre la plombémie et l'hormone folliculo-stimuline (FSH) chez un groupe de 90 travailleurs possédant une plombémie moyenne de 459  $\mu\text{g/L}$  (170 à 770  $\mu\text{g/L}$ ). Cet effet qui pourrait résulter d'une diminution de production d'inhibine par des tubules séminifères était absent aux plombémies inférieures à 470  $\mu\text{g/L}$ . En comparaison avec un groupe témoin, le groupe des travailleurs a présenté une concentration sérique de la LH plus faible. On a toutefois trouvé qu'en fonction de l'allongement de la période d'exposition, la concentration de la LH sérique a augmenté. On n'a observé aucun effet significatif sur la concentration de la testostérone sérique, ni sur l'indice de testostérone libre. En conclusion, les auteurs suggèrent un effet direct du plomb sur les tubules séminifères des testicules.

Gennart et al. (84) ont étudié la fertilité de 74 travailleurs exposés présentant une plombémie moyenne de 463  $\mu\text{g/L}$  (240 à 750  $\mu\text{g/L}$ ) et exposés pour une durée moyenne de 10.7 ans; un groupe de 138 sujets a servi de témoin (plombémie moyenne de 104  $\mu\text{g/L}$ ). L'indice de fertilité a été mesuré à partir de l'histoire de parturition des épouses. Les résultats ont

montré une diminution de la fertilité chez les travailleurs exposés. Cette étude présente cependant une lacune majeure puisque les auteurs ne se sont pas penchés sur le passé médical et professionnel des épouses en regard de facteurs pouvant affecter leur système reproducteur.

Utilisant une méthodologie semblable à celle de Gennart et al. (84), Coste et al. (52) ont étudié 229 travailleurs exposés ayant une plombémie moyenne de 463  $\mu\text{g/L}$  et 125 sujets témoins. Ils n'ont trouvé aucune association entre l'exposition au plomb et la diminution de fertilité. Les auteurs n'ont cependant pas indiqué la valeur de la plombémie chez le groupe témoin.

Utilisant des rats mâles chez lesquels la plombémie s'établissait entre 30 et 600  $\mu\text{g/L}$ , Sokol et al. (191) ont évalué l'effet du plomb sur la fonction reproductrice. Les auteurs ont observé une corrélation négative entre la plombémie, d'une part, et les concentrations de testostérone sérique et intratesticulaire, ainsi que le compte spermatique, d'autre part. L'exposition au plomb n'a pas affecté la concentration de la LH sérique, mais elle a abaissé celle de la FSH sérique. Les auteurs concluent que l'exposition au plomb entraîne une inhibition de la fonction testiculaire à partir d'une valeur de plombémie aux environs de 400  $\mu\text{g/L}$  chez le rat. L'absence de niveaux élevés de LH et de FSH sériques, malgré une diminution de la testostérone sérique, suggère un mécanisme de toxicité impliquant l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais n'écarte pas la possibilité, qu'en plus, le plomb puisse agir directement sur les gonades.

Wiebe et al. (210) ont effectivement démontré, sous des conditions in vitro, un effet toxique direct du plomb sur les testicules: ces auteurs ont incubé des cellules de Sertoli, isolées de rats prépubertaires, avec de l'acétate de plomb. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec réserve, comme c'est le cas pour toute étude in vitro.

### 3.4.2 Femmes

Le métabolisme du plomb est intimement associé à celui du calcium. Durant la grossesse et la lactation, le métabolisme du calcium subit des modifications importantes, qui se répercutent sur celui du plomb. Il semble qu'alors le plomb est mobilisé et transporté à partir des tissus vers le compartiment sanguin où il devient plus bio-disponible, avec des conséquences néfastes potentielles sur le fœtus et sur la mère (184, 188).

Les données récentes de la littérature suggèrent que l'on ne peut prédire avec justesse le risque d'atteinte toxique pour le fœtus à partir de la seule détermination de la plombémie maternelle. Il n'existe pas de barrière entre le placenta et le fœtus en ce qui regarde le transport du plomb (88). Le plomb peut même être transporté de façon préférentielle de la mère au fœtus, au point où l'exposition foetale peut excéder l'exposition maternelle, les tissus de dépôt maternels étant le point de départ du plomb ainsi mobilisé (88, 185, 187, 188).

Des données récentes suggèrent qu'il existe une association entre la plombémie, mesurée dans le sang du cordon ombilical (PbC), et la présence d'anomalies physiques mineures au moment

de la naissance. Des plombémies aussi basses que 60 à 100  $\mu\text{g/L}$  sont associées à des perturbations de la performance psychomotrice (185).

Ong et al. (150) ont déterminé les valeurs de la plombémie maternelle, du plomb dans le cordon ombilical et du plomb dans le lait maternel, chez 114 femmes. Les taux de plomb dans le cordon ombilical et dans le lait étaient en corrélation avec la plombémie maternelle. Ernhart (75) a aussi montré la relation entre la plombémie maternelle et le taux de plomb dans le cordon.

A la suite d'une étude de cas, Thomson (199) suggère que la mobilisation du plomb durant la grossesse peut entraîner une exposition importante du nouveau-né, avec des conséquences toxicologiques mesurables.

Plusieurs chercheurs se sont intéressés au problème de la rupture prématurée des membranes. Une seule étude (79) a pu démontrer qu'il existait une relation entre cette condition et la valeur de la plombémie maternelle et la concentration du plomb dans le cordon; les autres études se sont avérées négatives (4, 21, 132, 135).

On a trouvé une relation significative entre la valeur de la plombémie et une tendance à l'accouchement prématuré dans certaines études (79, 132, 135), mais pas dans d'autres (4, 47, 48, 162).

Ernhart (75) a passé en revue 16 études portant sur la relation entre la plombémie et le poids à la naissance. Douze de ces études n'ont pu mettre en évidence de relation significative entre ces variables.

McMichael et al. (132) ont rapporté une plus haute fréquence de fausses couches et de morts-nés au sein d'un groupe de femmes habitant dans une ville polluée par une fonderie de plomb, par rapport à un groupe témoin vivant à l'extérieur de cette ville; la plombémie maternelle et la concentration dans le cordon étaient respectivement de 112 et 101  $\mu\text{g/L}$  dans le premier groupe, et de 75 et 62  $\mu\text{g/L}$  dans le second groupe. La fréquence des petits poids à la naissance, ainsi que celle des anomalies congénitales n'ont pu être reliées à la teneur en plomb du sang maternel ou du cordon. Dans les cas de mortalité, par rapport à ceux de naissances vivantes, la plombémie maternelle était plus basse (79 vs 104  $\mu\text{g/L}$ ), alors que les teneurs en plomb chez le fœtus et dans le placenta étaient plus élevées. Selon l'EPA (71), de telles données reflètent un transfert élevé de plomb de la mère vers le fœtus, entraînant ainsi une toxicité foetale accrue.

Dans une étude prospective utilisant la même cohorte, Baghurst et al. (21) n'ont trouvé aucune association entre la plombémie maternelle et le poids à la naissance. Ils n'ont trouvé, également, aucune association entre la plombémie maternelle et le retard de la croissance intra-utérine, la rupture prématurée des membranes et la fréquence des anomalies congénitales. La plombémie maternelle moyenne était de 99  $\mu\text{g/L}$  à la 16e semaine de grossesse, et de 104  $\mu\text{g/L}$  lors de l'accouchement.

Bornsheim et al. (36) ont conduit une étude auprès de 202 enfants d'une région urbaine. L'exposition pré-natale a été estimée à partir des plombémies maternelles; ces valeurs s'établissaient entre 10 et 260  $\mu\text{g/L}$ , avec une moyenne de 76  $\mu\text{g/L}$ . Les résultats ont montré que l'exposition pré-natale était en relation inverse avec le poids et la taille à la naissance.

Rabinowitz et al. (160) ont étudié la relation entre la concentration de plomb dans le cordon, d'une part, et le syndrome d'hypertension de la grossesse. Les participantes ont été classées dans différents groupes en fonction des concentrations suivantes dans le cordon: 35, 56, 75 et 112  $\mu\text{g/L}$ . Les résultats ont montré une corrélation positive entre la concentration du plomb dans le cordon et le syndrome hypertensif; le risque relatif d'hypertension s'est accru du simple au double alors que la concentration dans le cordon approchait 150  $\mu\text{g/L}$ .

Needleman et al. (141) ont observé une relation linéaire entre les malformations à la naissance et la valeur de la plombémie maternelle. Le risque relatif s'est avéré être 2.73 fois plus élevé lorsque la plombémie était à 240  $\mu\text{g/L}$  que lorsqu'elle était à 70  $\mu\text{g/L}$ . De leur côté, Ernhart et al. (250) n'ont pu mettre en évidence une telle relation entre les anomalies néonatales et la teneur en plomb du sang maternel ou du cordon.

Murphy et al. (137) ont comparé les taux d'avortements spontanés pendant la première grossesse chez deux groupes de femmes possédant des plombémies moyennes de 154 et 50  $\mu\text{g/L}$ , respectivement. A ces niveaux d'exposition, les auteurs n'ont observé aucune différence significative entre les deux groupes.

Cooney et al. (47, 48) n'ont trouvé aucune relation entre la teneur en plomb du sang maternel et du cordon, d'une part, et la durée de la gestation, le poids à la naissance, les complications obstétricales et l'évolution post-natale, d'autre part. Ils n'ont, de plus, trouvé aucune relation entre l'exposition pré-natale au plomb et le développement cognitif et psycho-moteur entre le moment de la naissance et l'âge de 4 ans. Les plombémies moyennes, entre l'âge de 6 et 48 mois, ont varié entre 108 et 164  $\mu\text{g/L}$ .

Des études épidémiologiques, conduites par Needleman et al. (140) et reproduites par plusieurs autres chercheurs à travers le monde, suggèrent que le seuil d'imprégnation au plomb en dessous duquel il y a absence d'effets neurotoxiques est très bas; de fait, il serait possible, selon certains auteurs, qu'un tel seuil n'existe pas (187).

Les études prospectives conduites par Ernhart et al. (76, 77, 78) ont permis d'accumuler des données à l'effet que l'exposition pré-natale au plomb peut affecter le développement neurocomportemental. Ces auteurs ont rapporté une association positive significative entre la concentration du plomb dans le cordon (moyenne de 58 et maximum de 147  $\mu\text{g/L}$ ) et certaines atteintes neurologiques subtiles, telles celles se rapportant aux réflexes chez le nouveau-né. Plus tard, ils ont observé une relation négative entre la plombémie maternelle (moyenne de 65 et maximum de 118  $\mu\text{g/L}$ ) et l'indice de développement mental de Bayley, l'indice de développement psychomoteur de Bayley, ainsi que la performance à l'échelle Kent du développement infantile, à l'âge de 6 mois. Une telle relation n'existait cependant plus pour des tests équivalents, effectués à l'âge de 3 ans (76, 77).

Winneke et al. (215) ont étudié une cohorte d'enfants âgés de 6 à 7 ans pour lesquels les teneurs en plomb dans le sang maternel et le cordon, à la naissance, avaient été respectivement de 93 et 82  $\mu\text{g/L}$ . Aucune association n'a pu être mise en évidence entre les plombémies maternelles, d'une part, et le quotient intellectuel ou la performance visuo-motrice chez ces enfants, d'autre part.

Dans une étude de Dietrich et al. (60), la plombémie maternelle et la plombémie néonatale ont montré une relation négative avec l'ensemble des indices de développement sensorio-moteur aux âges de 6 et 12 mois. La plombémie maternelle (moyenne de 82  $\mu\text{g/L}$ ) a également pu être associée au petit poids à la naissance, lequel à son tour a été relié à une moins bonne performance sensorio-motrice durant la première année.

Bellinger et al. (27, 29, 30) ont étudié trois groupes d'enfants classés selon la concentration du plomb dans le cordon: moins de 30  $\mu\text{g/L}$ , entre 60 et 70  $\mu\text{g/L}$ , plus de 100  $\mu\text{g/L}$ . Ces différences dans les plombémies sont disparues après la naissance, les moyennes pour tous les groupes tombant en dessous de 100  $\mu\text{g/L}$ . Les auteurs ont trouvé une corrélation entre la concentration de plomb au cordon et l'indice de développement mental aux âges de 6, 12, 18 et 24 mois; à l'âge de 5 ans, cette corrélation n'était plus présente. Par contre, à aucun moment, la concentration de plomb dans le cordon n'a pu être associée avec l'indice de développement psycho-moteur. Jusqu'à l'âge de 2 ans, les enfants ayant présenté des concentrations en plomb au cordon situées entre 100 et 250  $\mu\text{g/L}$  obtenaient des scores plus bas que ceux des groupes moins exposés aux différents tests de développement cognitif (28,

30). Selon Bellinger (28), il existe un risque élevé que le déficit neurologique péri-natal puisse persister pendant l'âge pré-scolaire chez les enfants ayant présenté l'exposition pré-natale la plus élevée, et chez lesquels l'exposition post-natale sera demeurée élevée, ou chez ceux qui auront été soumis à des conditions socio-démographiques défavorables.

Les résultats de Bellinger et al. ne sont pas totalement en accord avec l'étude de Dietrich et al. (61, 63). Les plombémies maternelles pré-natales observées dans les études de ces derniers ont été plutôt basses (moyenne de 80  $\mu\text{g/L}$ ); néanmoins, environ 25% des enfants montraient des plombémies d'au moins 250  $\mu\text{g/L}$  pendant la seconde année de la vie. Dietrich et al. ont trouvé une relation significative entre les plombémies pré-natale ou néo-natale, d'une part, et les indices de développement mental et de développement psychomoteur à l'âge de 3 et 6 mois, d'autre part; ces relations n'existaient toutefois plus à l'âge de 2 ans. Les auteurs suggèrent que les enfants avec une exposition pré-natale élevée avaient réussi à rattraper, sur le plan de la croissance neurocomportementale, ceux avec une exposition moins élevée.

Dans une étude plus récente portant sur la même cohorte (62), Dietrich et al. ont observé une association inverse entre la plombémie maternelle, d'une part, et la capacité auditive liée aux fonctions centrales ou le développement cognitif à l'âge de 5 ans. Toutefois, après ajustement "full-variate", la majorité des associations observées se sont révélées être non-significatives sur le plan statistique.

Rothenberg et al. (171) ont effectué une étude pilote. Ils ont observé que lorsque la plombémie maternelle subissait une hausse à compter de la 36e semaine de la grossesse et ce jusqu'à la naissance de l'enfant, il en résultait une diminution de l'âge gestationnel à la naissance, ainsi qu'une perturbation du développement neurocomportemental durant les 30 premiers jours de la vie. Il est intéressant de noter que ces effets semblent indépendants de la valeur absolue de la plombémie.

### **3.4.3 Discussion**

#### **3.4.3.1 Hommes et animaux mâles**

Il faut constater que la communauté scientifique a porté trop peu d'attention à l'influence du plomb sur le système reproducteur mâle. Toutefois, sur la base des données présentement disponibles, on peut affirmer que l'exposition au plomb peut affecter la fonction de reproduction chez le mâle.

La tératospermie, l'hypospermie et l'asthénospermie sont autant d'effets qui ont été observés chez des travailleurs ayant une plombémie de l'ordre de 530  $\mu\text{g/L}$ . Pour ce qui est de la tératospermie, une relation dose-réponse semble se dégager (13). Le mécanisme à l'origine de ces effets n'est cependant pas élucidé: il n'est pas sûr, en effet, si la toxicité s'exerce directement sur les gonades ou indirectement via l'axe hypothalamus-hypophyse-gonades.

### 3.4.3.2 Femmes

Les femmes enceintes, et plus précisément le fœtus qu'elles portent, sont depuis longtemps considérés vulnérables aux effets toxiques du plomb. La cinétique du transfert du plomb de la mère au fœtus n'est pas encore bien connue (188). Clairement, le plomb traverse le placenta et apparaît dans le sang du cordon ombilical presque à la même concentration que celle du sang maternel (26). Pour cette raison, la valeur limite d'exposition au plomb pour la femme en âge de procréer devrait être ajustée en fonction de la susceptibilité de l'enfant, plus particulièrement de l'enfant à naître, reconnu comme étant potentiellement plus vulnérable en raison de sa croissance et de son développement rapides (26).

Les conséquences de l'exposition à de faibles niveaux de plomb: hypertension gravidique, accouchement prématuré, petit poids à la naissance, anomalies congénitales mineures et retard du développement, surviennent très probablement à des concentrations de plomb dans le sang ou le cordon ombilical situées entre 100 et 200  $\mu\text{g/L}$ , et peut-être même encore plus bas (20, 57). Seules les données de Ernhart (74, 75) contredisent l'existence d'un seuil à un niveau plus bas.

La question de la réversibilité des effets péri-nataux du plomb durant la jeune enfance en est une importante, surtout lorsque l'exposition est à très faible niveau. Pour Silbergeld (187) et Landrigan (113), il semble que les déficits neurologiques induits par le plomb ne sont pas réversibles.

Comme la demi-vie du plomb dans le tissu osseux est de plusieurs années, une exposition, même pré-gravidique, peut contribuer de façon significative à l'exposition intra-utérine du fœtus. Une interruption de l'exposition professionnelle au plomb uniquement durant la grossesse n'affecte en rien l'exposition du fœtus. C'est pourquoi la seule recommandation logique est d'éviter toute exposition professionnelle au plomb pendant toute la période de fertilité chez la femme (26, 57, 117, 185).

L'EPÀ (57) s'est récemment penché sur la question de l'exposition au plomb pendant la grossesse. La conclusion est à l'effet que chez les femmes enceintes, les nouveau-nés et les jeunes enfants, on devrait chercher à éviter d'atteindre des niveaux de plombémie de l'ordre de 100 à 150  $\mu\text{g/L}$ ; peut-être même devrait-on viser à ne pas dépasser des niveaux encore plus bas. Ce n'est pas la femme comme telle qui est le plus à risque; c'est l'enfant qu'elle porte ou qu'elle allaite.

### **3.5 Système cardio-vasculaire (hypertension)**

A plusieurs reprises, on a évoqué le rôle du plomb dans la pathogénie de l'hypertension. On ignore cependant s'il s'agit d'un effet primaire du plomb ou d'un effet résultant de la néphrotoxicité induite par le plomb. Dans ce chapitre, nous allons considérer les effets hypertenseur et cardio-vasculaire du plomb tels qu'ils se manifestent d'abord chez la population en général, puis chez les travailleurs exposés.

### 3.5.1 Hypertension au sein de la population générale

De récentes études épidémiologiques conduites au sein de populations présentant des expositions au plomb estimées comme allant de faibles à modérées ont mis en lumière une association positive entre la plombémie et l'hypertension.

Neri et al. (142) ont présenté les résultats de l'enquête canadienne sur la santé; dans un volet de cette étude, l'on a observé, selon le modèle statistique utilisé, qu'il pouvait y avoir une association positive marginalement significative entre une élévation de la pression diastolique, d'une part, et la valeur de la plombémie, d'autre part. Une faiblesse relative de cette étude est le grand nombre de plombémies rapportées avec la valeur zéro.

Moreau et al. (136) et Orssund et al. (152) ont rapporté les résultats d'une étude réalisée auprès de 431 fonctionnaires d'État. La plombémie moyenne dans cette population était de 180  $\mu\text{g/L}$ . Les auteurs ont trouvé une association positive significative entre l'élévation de la pression systolique ou de la pression diastolique, d'une part, et la valeur de la plombémie, d'autre part. L'on a observé la relation la plus forte chez les sujets présentant des valeurs de plombémies basses.

Staessen et al. (194) ont cherché à savoir s'il existait une relation entre la plombémie, d'une part, et la créatinine sérique ou l'hypertension, d'autre part, au sein d'une population de 389 hommes et de 133 femmes employés comme fonctionnaires d'État. Les valeurs extrêmes des

plombémies étaient de 41 et 352  $\mu\text{g/L}$ , avec des moyennes géométriques de 120  $\mu\text{g/L}$  chez les hommes et de 95  $\mu\text{g/L}$  chez les femmes. Les données suggèrent que l'exposition au plomb peut entraîner une détérioration légère de la fonction rénale, alors que la pression artérielle ne semble pas avoir été touchée.

Dans une autre étude (193) conduite auprès de 963 hommes et de 1019 femmes possédant des plombémies moyennes de 116 et 75  $\mu\text{g/L}$ , respectivement, on a observé une corrélation négative entre la pression systolique, d'une part, et la plombémie, d'autre part.

Kromhout et al. (109, 110) ont rapporté qu'il existait une association significative entre la plombémie, d'une part, et la pression artérielle, d'autre part, au sein d'une cohorte de 152 hommes chez lesquels la plombémie moyenne était de 180  $\mu\text{g/L}$ . Il est à noter que cette relation était plus forte pour les sujets possédant des plombémies plus basses.

Pocock et al. (159) ont trouvé une association positive significative entre la plombémie, d'une part, et l'élévation de la pression systolique ou de la pression diastolique, d'autre part, au sein d'une population de 7,371 hommes âgés de 40 à 59 ans. La valeur moyenne des plombémies était de 150  $\mu\text{g/L}$ .

Harlan et al. (98) et Pirkle et al. (158) ont rapporté une association significative entre la plombémie, d'une part, et la pression artérielle, d'autre part, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. L'analyse des données a porté sur les gens âgés de 12 à 74 ans (98) ou sur

un sous-groupe de gens âgés de 40 à 59 ans (158). Les auteurs n'ont pu mettre en évidence de valeur seuil de plombémie pour l'effet observé. Une analyse subséquente de Schwartz et al. (175) a rapporté une association significative chez le groupe d'hommes et de femmes âgés de 20 à 74 ans.

Contrairement aux auteurs cités précédemment (98, 158), Gartside et al. (83) ont trouvé que les résultats des études décrites plus haut étaient contradictoires et manquaient de logique et de fiabilité. Gartside et al. rejettent les conclusions de ces études et affirment n'y avoir trouvé aucune évidence de relation significative entre plombémie et hypertension.

Pour Elwood et al. (68, 69), la plombémie n'a pas de valeur prédictive quant à la pression artérielle, selon les résultats des enquêtes qu'ils ont pu examiner.

De leur côté, Sharp et al. (182) ont trouvé une association positive significative entre la plombémie et la pression artérielle. La population étudiée en a été une de conducteurs d'autobus chez lesquels les plombémies variaient de 20 à 150  $\mu\text{g/L}$ .

Rabinowitz et al. (160) ont rapporté qu'il existait une association positive entre la plombémie mesurée dans le sang du cordon ombilical, d'une part, et la pression artérielle chez la mère lors de l'accouchement ou la présence d'une hypertension de la grossesse, d'autre part. La valeur moyenne de la plombémie était inférieure à 100  $\mu\text{g/L}$ .

A partir d'une cohorte de 1052 hommes et femmes, chez lesquels la valeur médiane de plombémie était inférieure à 130  $\mu\text{g/L}$ , Grandjean et al. (90) ont trouvé une association significative entre plombémie et pression artérielle. Toutefois, l'association a cessé d'être significative, une fois des ajustements apportés pour les valeurs d'hématocrite et la consommation d'alcool.

### 3.5.2 Hypertension chez les travailleurs

Il semble acquis que des expositions importantes au plomb sont accompagnées d'atteintes vasculaires; celles-ci ont possiblement des répercussions sur la pression artérielle. Toutefois, les études conduites chez les travailleurs exposés au plomb ont produit des résultats équivoques. Plusieurs de ces études n'ont porté que sur un petit nombre de sujets; dans d'autres cas, on n'a pas contrôlé de façon adéquate les facteurs confondants: l'âge des sujets est un exemple de tels facteurs (176).

Dans une étude à long terme conduite chez des policiers, Weiss et al. (208, 209) ont trouvé que des plombémies supérieures à 300  $\mu\text{g/L}$  étaient associées à une élévation subséquente de la tension artérielle.

Kirby et Gyntelberg (108) ont trouvé, chez un groupe de fondeurs présentant une plombémie moyenne de 510  $\mu\text{g/L}$ , une pression diastolique légèrement élevée et une augmentation significative des altérations électrocardiographiques d'origine ischémique, comparativement

à un groupe témoin. Selon les auteurs, cette étude appuie l'hypothèse qu'il existe une association positive entre l'exposition au plomb, d'une part, et l'artériosclérose et l'hypertension, d'autre part. Toutefois, l'absence de corrélation entre la valeur de la pression artérielle et les indicateurs d'exposition au plomb (plombémie ou PPZ), ne permet pas de conclure à une relation de cause à effet entre les valeurs élevées de plombémie et l'hypertension artérielle.

Au cours d'une étude réalisée auprès de travailleurs chez lesquels la plombémie moyenne était de  $474 \mu\text{g/L}$ , de Kort et al. (58) ont trouvé que les valeurs moyennes de pression systolique et diastolique étaient plus élevées que chez un groupe témoin. La prévalence des signes et symptômes annonçant une condition hypertensive a été plus élevée chez les travailleurs exposés, mais la valeur du risque relatif observé n'était pas significative. L'existence d'une relation positive entre l'exposition au plomb et l'élévation de la pression artérielle a été observée pour les plombémies égales ou inférieures à  $700 \mu\text{g/L}$ .

Parkinson et al. (154) ont rapporté qu'il existait une faible association positive qui n'était cependant pas significative, entre la plombémie, d'une part, et la pression artérielle, d'autre part. Il s'agissait d'une étude cas-témoin conduite auprès de 240 travailleurs possédant une plombémie moyenne de  $400 \mu\text{g/L}$ .

Enfin, Neri et al. (142) ont réalisé une étude de type longitudinal chez des fondeurs. Les valeurs des plombémies n'ont pas été mentionnées. Les auteurs ont trouvé une association

positive significative entre les valeurs individuelles de plombémie et l'élévation de la tension diastolique.

### 3.5.3 Discussion

Même si c'est depuis plus de 50 ans que les chercheurs se penchent sur la relation entre l'exposition au plomb et la valeur de la pression artérielle, la controverse subsiste. Il n'existe en effet pas de consensus évident à savoir si l'exposition au plomb, en milieu de travail, peut être associée, dans une relation de cause à effet, à l'hypertension artérielle (134).

Dans son article de revue, Silbergeld (186) conclut que le plomb représente un facteur significatif contribuant à l'élévation de la pression systolique et diastolique, mais qu'en soi, à faible niveau d'exposition, le plomb ne cause pas l'hypertension.

De leur côté, Sharp et al. (181) affirment que l'évidence épidémiologique suggère fortement que l'exposition chronique à de faibles niveaux de plomb cause une élévation de la pression artérielle; il existe, néanmoins, une certaine incertitude au sujet de la puissance de cette association. Pour Sharp et al. (181), l'influence néfaste d'une exposition chronique à de faibles niveaux de plomb sur le développement de la maladie hypertensive est sous-estimée. Il est vrai qu'à elles seules, les mesures de plombémie et de pression artérielle ne peuvent rendre compte de l'influence réelle du plomb sur le système cardio-vasculaire; mais cette influence serait plus grande que celle suggérée par les études déjà publiées.

Selon l'EPA (57), l'implication d'une élévation de la pression artérielle induite par le plomb comme facteur de risque potentiel dans la genèse de maladies cardio-vasculaires reste à être précisée. Il faut toutefois comprendre que toute augmentation de la pression artérielle entraîne probablement un risque accru d'accident cardio-vasculaire, de thrombose coronarienne et de mortalité.

Il n'est pas facile d'établir un seuil à partir duquel se manifestent ces effets cardio-vasculaires du plomb (10). Il semble exister une relation entre exposition au plomb et effets sur la pression artérielle à partir de taux de plombémie aussi faibles que  $70 \mu\text{g/L}$  chez les sujets masculins d'âge moyen. De plus, chaque fois que la plombémie augmente par un facteur du simple au double, il semble que la pression systolique puisse augmenter de 1.5 à 3.0 mm de mercure chez les hommes et d'un peu moins de 1.0 à 2.0 mm de mercure chez les femmes (57).

De façon encore plus fondamentale, il n'est pas clair si l'élévation de la pression artérielle représente un effet direct du plomb ou si elle résulte plutôt, indirectement, de l'effet néphrotoxique du plomb. Les études visant à explorer les mécanismes d'action du plomb dans la genèse de l'hypertension ont porté principalement sur le système rénine-angiotension-aldostérone, ainsi que sur le système de la kallikréine. De façon générale, les résultats de ces études ne sont pas concluants (181).

## 3.6 Autres systèmes

### 3.6.1 Système digestif

Depuis longtemps, on considère que les atteintes gastro-intestinales sont caractéristiques de l'intoxication saturnine. Toutefois, on connaît mal la relation dose-effet. En général, les symptômes gastro-intestinaux s'observent chez des sujets présentant des plombémies très élevées, associées à une encéphalopathie (20). Mais on a aussi observé des symptômes chez des travailleurs possédant des plombémies aussi basses que 400 à 600  $\mu\text{g/L}$  (24, 97).

### 3.6.2 Thyroïde

Selon les résultats de tests basés sur la stimulation du facteur hypothalamique de libération de la thyrostimuline, le plomb causerait une dépression de l'axe hypophyse-thyroïde chez l'humain (53, 166).

Robins et al. (166) ont observé une corrélation négative entre le taux de thyroxine libre dans le sérum et l'exposition au plomb chez des travailleurs dont les plombémies s'échelonnaient entre 440 et 1,170  $\mu\text{g/L}$ .

Refowitz (163) n'a pu confirmer les observations de Robins et al. (166) pour les niveaux d'exposition au plomb se traduisant par des plombémies se situant entre 50 et 600  $\mu\text{g/L}$ .

Tuppurainen et al. (202) ont étudié la fonction thyroïdienne chez 176 travailleurs ayant une plombémie moyenne de 560  $\mu\text{g/L}$  (145 à 1,338  $\mu\text{g/L}$ ) suite à une exposition d'une durée moyenne de 7.6 ans (0.1 à 20 ans). Les résultats obtenus suggèrent que la durée, mais non le degré d'exposition, peut avoir un effet nocif sur la fonction thyroïdienne, cet effet consistait en une relation inverse entre la durée d'exposition et la concentration de thyroxine totale ou libre dans le sérum.

En conclusion, les données de Tuppurainen et al. (202) sont à l'effet que seules les expositions fortes et de longue durée peuvent affecter la fonction thyroïdienne.

### **3.7 Cancérogénicité, mutagénicité et tératogénicité**

#### **3.7.1 Cancérogénicité**

L'EPA (71) a révisé une série d'études dans le but d'établir s'il existe une association entre une exposition professionnelle au plomb et un risque élevé de cancer. Selon un autre rapport de l'EPA (72), ces études sont inadéquates, en ce sens qu'elles ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer le potentiel cancérigène du plomb.

L'une des études les plus vastes sur le sujet est celle de Cooper et al. (49, 50). Ces auteurs ont observé une incidence accrue de diverses tumeurs malignes au niveau digestif, respiratoire et urinaire.

Dans une étude épidémiologique, Selevan (177) a obtenu des données suggérant qu'il existe une association entre l'exposition au plomb et la néphropathie, y compris possiblement le cancer rénal. Des observations cliniques suggèrent également une association entre exposition au plomb et cancer rénal (23, 120).

Récemment, EPA (73) recommandait de classifier le plomb comme étant un cancérigène humain probable (groupe B2). L'IARC (104), en 1987, a plutôt conclu que, chez l'animal, l'évidence à l'effet que le plomb était un cancérigène était suffisante, mais que tel n'était pas le cas chez l'humain. En conséquence, l'IARC a classifié le plomb comme étant un cancérigène possible chez l'humain (groupe 2B).

### 3.7.2 Mutagénicité

L'évidence à l'effet qu'il existe une association possible entre l'exposition au plomb et la production d'aberrations chromosomiales chez l'humain est peu concluante et contradictoire. Un rapport de l'EPA (156), portant sur la période antérieure à 1982, notait que des aberrations chromosomiales avaient été rapportées chez quelques travailleurs de l'industrie du plomb; ces travailleurs avaient cependant été aussi exposés à d'autres métaux, tels le zinc et le cadmium, ce qui aurait pu contribuer aux résultats positifs obtenus. De nombreuses autres observations ont conduit à la cueillette de données essentiellement négatives. Dans son rapport de 1986, l'EPA (71) suggère que le plomb pourrait avoir un effet clastogénique.

### 3.7.2 Tératogénicité

L'EPA (71) est d'avis que les données disponibles ne permettent pas de conclure, de façon définitive, qu'il existe, ou non, une association entre l'exposition pré-natale au plomb et la production d'anomalies congénitales chez des êtres humains. Seule une étude récente de Needleman et al. (141) rapporte l'existence d'une telle association. D'autres études, aussi récentes (78, 132), concluent à l'inverse. Chez l'animal de laboratoire, les données suggèrent que le plomb ne possède pas un potentiel tératogène lorsque l'exposition se fait par les voies d'entrées naturelles (20).

### 3.8 Mortalité

Quelques études ont mis en évidence une mortalité élevée par maladies cérébro-vasculaires, cardio-vasculaires et rénales parmi les travailleurs professionnellement exposés au plomb.

Dans une étude prospective, Dingwall-Fordyce et Lane (65) ont trouvé un excès de mortalité par lésions cérébro-vasculaires chez un groupe de travailleurs dont la plombémie se situait entre 100 et 250  $\mu\text{g/L}$ .

En Australie, on a décrit un excès de décès par maladies rénales chroniques et par hémorragies cérébrales chez des travailleurs de fonderie (131).

Au Royaume-Uni, Malcolm et Barnett (126) et Davis (56) ont trouvé un excès de mortalité par accidents cérébro-vasculaires et par maladies rénales chez des travailleurs fortement exposés (126) ou chez des travailleurs ayant présenté des signes d'intoxication chronique au plomb (56). Dans une étude cas-témoin (80) des 867 décès survenus chez des travailleurs fortement exposés au plomb entre 1926 et 1985 au Royaume-Uni, seules les maladies cérébro-vasculaires sont apparues comme étant à l'origine d'excès de mortalité.

Selevan et al. (177) ont fait une analyse rétrospective de mortalité chez 1987 sujets employés dans une fonderie de plomb de l'Idaho entre 1940 et 1965. Les auteurs ont trouvé un excès de mortalité par maladies rénales chroniques. La fréquence et la prévalence de néphropathies sévères, dans cette région, sont parmi les plus élevées aux États-Unis (196).

Dans une autre étude des causes de mortalité parmi 1281 fondeurs de plomb ayant travaillé entre 1940 et 1961, Selevan (178) n'a pu mettre en évidence une association entre l'exposition au plomb et la mortalité par hypertension. Par contre, les mêmes données suggèrent qu'il existe une association entre l'exposition au plomb et les néphropathies, y compris possiblement le cancer rénal. Cette observation rejoint les conclusions d'études épidémiologiques portant sur les néphropathies chroniques (56, 131) et celles d'études cliniques portant sur le cancer rénal (23, 120).

Cooper et Gaffey (50) ont mis en évidence un excès de mortalité par néphropathie chronique au cours d'une étude de cohorte réalisée auprès de 7032 travailleurs professionnellement

exposés au plomb entre 1946 et 1970. L'absence de données pertinentes à l'exposition au plomb n'a pas permis d'établir de relation dose-mortalité.

Dans une autre étude (51), les mêmes auteurs ont trouvé une augmentation du simple au double des décès attribuables à des pathologies cardiaques hypertensives, à des pathologies hypertensives d'autre origine, et à diverses néphropathies chez des travailleurs exposés au plomb. Encore une fois, et pour les mêmes raisons, il ne fut pas possible d'établir de relation dose-mortalité.

Contrairement à ce qui fut le cas dans les études précédentes, Gerhardsson et al. (86) n'ont pas trouvé d'excès de mortalité chez des travailleurs fortement exposés au plomb.

Michaels et al. (134) ont étudié la mortalité parmi 1261 typographes américains exposés à des concentrations de plomb n'excédant pas la limite permmissible ( $0,05 \text{ mg/m}^3$ ). Ces chercheurs ont trouvé un risque accru de mortalité par maladies cérébro-vasculaires chez les personnes exposées au plomb pendant plus de 30 ans, confirmant ainsi les résultats d'études réalisées auprès de travailleurs plus fortement exposés au plomb (56, 65, 126, 131, 177).

### 3.8.1 Discussion

Plusieurs auteurs ont rapporté un excès de mortalité par maladies cérébro-vasculaires, cardio-vasculaires et rénales chez les sujets professionnellement exposés au plomb. Malheureusement, il n'a pas été possible d'établir la relation dose-mortalité.

En 1978, OSHA a abaissé la limite permissible d'exposition au plomb de 0,15 à 0,05 mg/m<sup>3</sup>. Le motif de cette réduction a été la morbidité et la mortalité accrues découlant d'expositions à des niveaux de plomb inférieurs à 0,150 mg/m<sup>3</sup> (153). L'étude de Michaels et al. (134) ajoute du poids au motif invoqué.

### 3.9 Conclusion

Cette section résume l'ensemble des données sur les effets nocifs du plomb. Ces données sont présentées de façon à faire ressortir les relations qui existent entre les valeurs de plombémie et la présence d'effets nocifs tels qu'ils se manifestent sur un ensemble de variables biochimiques et physiopathologiques. Ces variables intéressent aussi bien l'adulte que le fœtus et l'enfant, ces derniers étant susceptibles de porter les traces d'une exposition parentale au plomb. Les tableaux 2a et 2b résument ces données sous la forme de valeurs-seuils d'apparition d'effets nocifs; il faut noter toutefois que ces valeurs-seuils, si elles sont représentatives à l'échelle des populations, n'en demeurent cependant pas moins soumises à d'importantes variations inter-individuelles.

Tableau 2b. Seuils de plombémie, exprimés en µg/L, produisant des effets biologiques chez les enfants

EFFETS	OMS 1980 (149)	EPA 1984 (70a)	HAMMOND 1984 (95)	EPA 1986 (71)	OMS 1987 (10)	EPA 1990 (73)	ATSDR 1990 (20)	MMWR 1992 (98a)	LANDRIGAN 1992 (117)	Nos conclusions 1992
Accouchement prématuré	--	--	--	--	--	< 400↓	--	> 100	--	100
Durée de la gestation réduite	--	--	--	--	--	300	--	100	--	--
Réduction du poids à la naissance	--	--	--	--	--	300	100	> 100	--	100
Ralentissement de la croissance	--	--	--	--	--	< 150	< 100 ?	150-250	--	--
Troubles d'apprentissage	--	--	--	--	--	--	100	> 100	--	100-150
Diminution de la performance dans les activités mentales	--	--	--	--	--	< 150	100	> 100	--	100-150
Diminution de l'intelligence	--	--	--	--	--	--	< 100 ?	150-250	--	--
Réponse auditive altérée	--	--	--	--	--	150	< 100 ?	--	--	--
SNC: changements électro- physiologiques	--	100-150	--	--	100-200 ?	150	100-200	--	--	--
Atteintes neurologiques foetales	--	--	--	--	--	--	--	--	100-200	--
Inhibition de l'hydroxylation de la vitamine D dans les reins	--	100-300	--	--	--	300	150-200	--	250	150-200

↓ = Seuil peut être inférieur

Tableau 2a. Seuils de plombémie, exprimés en µg/L, produisant des effets biologiques chez les adultes selon divers auteurs

E F F E T S	OMS 1980 (149)	EPA 1984 (70a)	HAMMOND 1984 (95)	EPA 1986 (71)	OMS 1987 (10)	EPA 1990 (73)	ATSDR 1990 (20)	MMWR 1992 (98a)	LANDRIGAN 1992 (117)	Nos conclusions 1992
Inhibition de l'ALAD	--	100	100	< 100	100	< 100	< 100	--	100-200	100
Élévation de la PPZ-femmes	< 300	150-200	200-300	150-200	150-200	150-200	150-200	150-200	--	150-200
Élévation de la PPZ-hommes	< 300	250-300	250-350	250-300	200-300	250-300	> 250	> 250	--	250-300
Élévation de la pression sanguine	--	--	--	300 † <sup>1</sup>	--	300 †	300 <sup>2</sup>	> 400 <sup>1</sup>	100-200	300
Diminution de la vitesse conduction nerveuse	300-400	400	--	300-400	300-400 †	300-400	300	> 400	--	300
Neuropathie périphérique	--	500-600	400-500	--	--	--	400	> 700	300-400	400-600
Neuropathie centrale	--	--	--	400-600	400-600	500-600	500-600	--	400-700	400-600
Diminution de la performan- ce neurocomportementale	500-600	--	--	--	--	--	--	> 500	--	--
Dysfonctionnement mineur du cerveau	--	--	600-700	--	--	--	--	> 600	--	--
Abaissement de la produc- tion d'hémoglobine	600-700	500	--	500	500	500	500	> 500	--	500
Néphropathie chronique	--	400-1000	--	> 400	--	> 400	400	> 400	--	400
Fonction testiculaire altérée	--	400-500	--	400-500	--	400-500	400	> 500	500-600	500
Effets sur le système reproducteur - femme	--	--	--	600	--	600	--	> 600	--	--
Symptômes gastro-intestinaux	--	--	--	--	--	--	--	> 500	--	400-600
Anémie	--	800	500	800	800	800	800	> 800	--	800
Symptômes encéphalopathiques	--	1000- 1200	> 800	1000- 1200	1000- 1200	1000- 1200	1000	> 1000	--	--

1 = Hommes de race blanche

2 = Hommes

† = seuil peut être inférieur

### 3.9.1 Système sanguin

Certains travaux montrent une inhibition de l'activité de l'ALAD chez des sujets montrant une plombémie inférieure à 100  $\mu\text{g/L}$  (20); il n'est pas évident d'ailleurs qu'il y ait un seuil pour cet effet. La PPZ commence à s'accumuler à partir de valeurs de plombémie à 250-300  $\mu\text{g/L}$  chez les hommes et à 150-200  $\mu\text{g/L}$  chez les femmes. A des plombémies plus élevées de 500 à 800  $\mu\text{g/L}$ , on peut observer respectivement une diminution de la concentration d'hémoglobine et une anémie.

Les atteintes au système de synthèse de l'hème, qui apparaissent à de faibles niveaux d'exposition, n'ont vraisemblablement pas de signification toxicologique importante, en l'absence d'effet sur la concentration de l'hémoglobine; de plus, ces manifestations à caractère biochimique sont réversibles. En conséquence, c'est une opinion largement partagée que ces modifications précoces ne sont pas associées à des risques significatifs sur la santé des travailleurs.

### 3.9.2 Système nerveux

Chez les adultes, on observe des manifestations certaines d'atteinte du système nerveux central à des valeurs de plombémie situées entre 400 et 600  $\mu\text{g/L}$  (22, 41, 44, 97, 100, 128, 165, 173, 204, 213); on sait qu'en général ces effets ne sont pas réversibles. Du côté du système nerveux périphérique, on a noté un abaissement de la vitesse de conduction nerveuse à une valeur de

plombémie de 300  $\mu\text{g/L}$  (180), en l'absence, par ailleurs, de manifestations cliniques. Plusieurs études ont mis en évidence des atteintes neurologiques chez des travailleurs ayant une plombémie située entre 400 et 600  $\mu\text{g/L}$  (24, 97, 106, 217).

Sur la base de ces observations, il semble justifié de fixer à 400  $\mu\text{g/L}$  la valeur limite maximale de la plombémie, de façon à prévenir les conséquences néfastes de l'exposition au plomb sur le système nerveux.

Il faut noter, cependant, que chez l'enfant, des manifestations d'atteintes neurocomportementales apparaissent à des valeurs de plombémie de beaucoup inférieures à 400  $\mu\text{g/L}$ . L'importance de ces observations sera discutée plus loin en rapport avec la toxicité du plomb sur le système reproducteur et sur le développement de l'enfant.

### **3.9.3 Système rénal**

Il n'est pas possible, en raison des observations contradictoires rapportées, de conclure si l'exposition à faible niveau au plomb peut entraîner une néphropathie. Néanmoins, quelques études (24, 122, 123, 207) mettent en évidence le fait que des valeurs de plombémie supérieures à 400  $\mu\text{g/L}$  sont associées à des manifestations de néphropathie chronique.

Par ailleurs, le plomb semble affecter le métabolisme de la vitamine D dans les cellules tubulaires rénales, de sorte que la concentration sanguine de la 1,25-dihydroxy vitamine D est

réduite. Cet effet a été observé chez des enfants dont les plombémies se situaient entre 120 et 200  $\mu\text{g/L}$  (125). L'impact potentiel de cet effet a déjà été présenté sur le tableau 1.

#### **3.9.4 Système reproducteur et développement de l'enfant**

Les données disponibles traitant de l'effet du plomb sur la fonction testiculaire ne sont pas faciles à interpréter. Il semble néanmoins que des atteintes du système reproducteur masculin puissent survenir suite à une exposition chronique au plomb se traduisant par des plombémies supérieures à 500  $\mu\text{g/L}$ . Ces atteintes consistent en une diminution du compte spermatique, une réduction de la mobilité et une augmentation des anomalies du sperme.

Du côté maternel, on sait que le plomb traverse facilement le placenta et apparaît dans le sang du cordon ombilical, où on le retrouve aux mêmes concentrations que dans le sang maternel. Chez l'humain, on retrouve une très bonne corrélation entre les concentrations de plomb dans le sang maternel, dans le sang du cordon ombilical et dans le lait maternel.

Le plomb peut réduire la fertilité féminine et affecter l'issue de la grossesse. Des études récentes (36, 60, 70, 132, 160) ont montré qu'il existait une association entre les plombémies maternelles supérieures à 100  $\mu\text{g/L}$ , d'une part, et le taux de prématurité de mortinatalité et de petits poids à la naissance, ainsi qu'avec l'hypertension de la grossesse, d'autre part.

Prises dans leur ensemble, les études humaines démontrent un effet nocif de l'exposition pré-natale au plomb sur le développement neurocomportemental de l'enfant (29, 30, 61, 63, 76, 77, 78, 117). De ces études, il ressort que des déficits neurocomportementaux peuvent être observés chez des enfants dont l'exposition pré-natale au plomb, mesurée par la concentration du plomb dans le sang maternel ou dans le cordon ombilical, est de l'ordre de 100 à 150  $\mu\text{g/L}$ , et peut-être même inférieure à ces niveaux.

### 3.9.5 Système cardio-vasculaire (hypertension)

L'hypertension est associée à un risque accru de mortalité par maladies cardio-cérébro-vasculaires. Des auteurs se sont penchés sur la relation entre l'exposition au plomb et l'apparition d'hypertension chez les travailleurs. On a ainsi pu mettre en évidence une association entre une élévation de la plombémie au-delà du seuil de 300  $\mu\text{g/L}$ , d'une part, et une élévation légère de la pression artérielle, d'autre part (109, 152, 208, 209). D'autres auteurs ont montré qu'il existait une association positive significative entre les valeurs de plombémie, d'une part, et celles de la pression artérielle, d'autre part, chez les travailleurs âgés de 40 à 59 ans; l'évidence suggère qu'il n'y a pas de seuil de plombémie pour cette association (98, 158, 159).

Néanmoins, il n'existe pas de consensus clair à savoir si l'association entre l'exposition professionnelle au plomb et l'hypertension en est une directe de cause à effet; il est possible

toutefois qu'il s'agisse là d'un facteur contributif, comme plusieurs autres d'origine professionnelle et non-professionnelle, à la genèse d'une maladie hypertensive.

### **3.9.6 Autres systèmes**

#### **3.9.6.1 Système digestif**

En dépit du fait que la colique saturnine fait partie du tableau clinique des indications importantes, on n'a pas porté beaucoup d'attention à ce type de toxicité. On a rapporté certains symptômes gastro-intestinaux chez des travailleurs ayant des plombémies situées entre 400 et 600  $\mu\text{g/L}$  (24, 97).

#### **3.9.6.2 Thyroïde**

Sur la base de quelques études (163, 166, 202), on peut conclure que seule une exposition élevée à long terme, se traduisant par une plombémie supérieure à 600  $\mu\text{g/L}$ , peut être associée à des atteintes de la fonction thyroïdienne.

### 3.9.7 Cancérogénicité, mutagénicité et tératogénicité

L'évidence associant l'exposition au plomb à des aberrations chromosomiques, chez l'humain, est contradictoire et peu convaincante. L'EPA (71) suggère que le plomb possède un effet clastogène.

L'IARC (104) considère que l'évidence d'un effet cancérigène du plomb et de ses composés inorganiques n'était pas adéquate chez l'humain, mais qu'elle l'était chez l'animal; en conséquence, selon la classification de l'IARC, le plomb fait partie du groupe 2B, celui des cancérigènes possibles chez l'humain.

D'après les données humaines disponibles, il n'est pas possible de conclure de façon définitive sur l'existence d'une association entre l'exposition pré-natale au plomb et la production d'anomalies congénitales tératogènes.

### 3.9.8 Mortalité

Quelques études ont rapporté une mortalité élevée par maladies cérébro-vasculaires, cardio-vasculaires et rénales chez des travailleurs ayant été exposés à des niveaux élevés de plomb, niveaux que l'on rencontre rarement maintenant dans l'industrie. En raison d'un manque de données sur l'intensité de l'exposition et sur les valeurs de plombémie, il n'a pas été possible d'établir une corrélation entre le degré d'exposition et la mortalité.

Une étude récente (134) a porté sur la mortalité des travailleurs exposés à de faibles concentrations de plomb dans l'air n'excédant pas  $0,05 \text{ mg/m}^3$ : un risque élevé de mortalité par maladies cérébro-vasculaires a été trouvé. Il sera important de confirmer ces données chez d'autres groupes de travailleurs exposés à de faibles concentrations de plomb.

#### 4. TOXICOCINÉTIQUE DU PLOMB

La valeur de la plombémie est largement utilisée comme un indice d'exposition professionnelle au plomb. Lors d'études toxicocinétiques, la détermination de la plombémie sert aussi à estimer le temps de résidence (la demi-vie) du plomb dans certains compartiments de l'organisme. Il faut être conscient que la concentration du plomb à un moment donné dans le compartiment central qu'est le sang ne reflète pas nécessairement la concentration du plomb dans les autres compartiments tissulaires, ni la charge corporelle (102).

La concentration du plomb dans le compartiment sanguin central est déterminée par un ensemble complexe de facteurs à caractère cinétique qui gouvernent l'absorption, la distribution et l'élimination du plomb. Après cessation d'une exposition professionnelle au plomb, la valeur de la plombémie va diminuer. La vitesse de diminution sera fonction de la vitesse d'élimination, de la vitesse des échanges avec les autres compartiments tissulaires, ainsi que de l'exposition contemporaine non-professionnelle. L'analyse toxicocinétique du plomb dans le compartiment central peut alors fournir des informations utiles sur la cinétique du plomb dans les compartiments périphériques et dans l'organisme tout entier (102). Une telle étude peut revêtir une importance pratique évidente: elle peut en effet, par exemple, servir à estimer la durée de retrait d'un travailleur qui aura été surexposé au plomb.

L'analyse des données animales et humaines par analyse toxicocinétique compartimentale a conduit au développement de quelques modèles cinétiques pour le plomb. Rabinowitz et al.

(161) ont proposé un modèle à trois compartiments: un compartiment central sanguin, un compartiment osseux et un compartiment pour les tissus mous.

Bernard (34), quant à lui, a proposé un modèle à cinq compartiments: le plomb du compartiment central sanguin est en relation avec celui des compartiments périphériques que sont le tissu osseux cortical, le tissu osseux trabéculaire, les tissus mous avec lesquels les échanges sont rapides et les tissus mous avec lesquels les échanges sont lents.

Marcus (129) a suggéré que ces modèles pouvaient être améliorés en utilisant des fonctions mathématiques permettant de mieux caractériser le temps de rétention du plomb dans le tissu osseux.

L'une des données les plus exploitées de la modélisation cinétique est celle de la demi-vie biologique. De l'ensemble des résultats recueillis jusqu'à ce jour, on peut conclure que la disparition progressive du plomb à partir du compartiment sanguin suggère que celle-ci de fait sera un processus tri-phasique exponentiel: une première phase, rapide, traduisant les phénomènes cinétiques survenant dans le sang et certains tissus mous; une deuxième phase correspondant au moins en partie aux échanges survenant avec le tissu osseux trabéculaire et une troisième phase, très lente, se rapportant à la vidange du tissu osseux cortical (143). Cette précision est utile pour la bonne compréhension du texte qui suit.

#### 4.1 Études cinétiques expérimentales

A l'aide de diverses méthodes expérimentales, incluant des techniques de traceurs isotopiques (45, 161) et des techniques d'exposition en chambre d'inhalation tel que résumé par Mushak (138), on a estimé que la demi-vie biologique du plomb était de l'ordre de 16 à 28 jours chez l'humain. Ces données reflètent la première phase d'élimination rapide du plomb sanguin, l'exposition ayant été par ailleurs de courte durée.

Campbell et al. (42) ont étudié la rétention corporelle, ainsi que la cinétique du plomb dans le sang, l'urine et les fèces au cours d'une période de deux semaines, suite à l'administration intraveineuse de chlorure de plomb radioactif chez deux sujets. La moyenne de la demi-vie biologique dans l'organisme a été de 73 jours.

#### 4.2 Études cinétiques au sein de la population générale

Chez des sujets modérément exposés au plomb dans l'eau potable ou du vin contaminé, la demi-vie apparente du plomb sanguin s'est avérée être de l'ordre de 180 à 210 jours (59, 198). Cette valeur plutôt élevée pourrait résulter de la contribution du bruit de fond à la plombémie.

### 4.3 Études cinétiques chez les travailleurs

Il existe un certain nombre d'études dans cette catégorie; quelques-unes d'entre elles ont une utilité plutôt limitée en raison du petit nombre de données recueillies et de la durée relativement courte de l'observation. Le tableau 3 résume les études que nous avons retenues pour notre analyse.

Richer (cité dans 102) a comparé la moyenne des plombémies chez 38 travailleurs au début et à la fin d'une grève qui a duré 4 mois. Chez les travailleurs possédant plus de 20 ans d'exposition au plomb, la demi-vie moyenne d'élimination du plomb sanguin s'établissait à 275 jours; elle était de 150 jours chez ceux dont l'exposition datait de moins de 20 ans.

Ahlergren et al. (2) ont tout d'abord fait la moyenne des plombémies effectuées durant les cinq dernières années d'emploi chez cinq travailleurs. Cette valeur a été par la suite comparée à des plombémies mesurées quatre ans après leur retraite. Les demi-vies individuelles ont varié entre 160 et 1 300 jours, avec une médiane à 670 jours.

O'Flaherty et al. (147) ont mesuré la plombémie à l'état d'équilibre chez 68 travailleurs et ils ont effectué une nouvelle mesure après 10 semaines de grève. Les valeurs de demi-vie d'élimination du plomb sanguin ont varié de 20 à 130 jours. Signalons toutefois que la demi-vie calculée peut être influencée par la durée d'observation relativement courte dans ce cas. Ces valeurs étaient en relation positive avec les valeurs de la plombémie avant la grève et avec la

Tableau 3. Demi-vie du plomb dans le sang ou les os

AUTEUR	DURÉE DE L'EXPOSITION (ANS)	PLOMBÉMIE AVANT LE RETRAIT ( $\mu\text{g/L}$ )	ÂGE (ans)	DURÉE DE L'OBSERVATION (MOIS)	DEMIE-VIE <sup>a</sup>	MILIEU <sup>b</sup>	REMARQUES
RICHER (dans 102)	> 20 < 20	680 (MOYEN) 680 (MOYEN)		4 4	275 j 150 j	S	Retrait de l'exposition pendant une grève
AHLGREN (2)		630-730		4	160-1300 j 670 (médiane)	S	
O'FLAHERTY (147)	$\leq 10$			2,5	20-130 j	S	Retrait de l'exposition pendant une grève
KANG (107)	1-15	700-800		24	79-133 <sup>c</sup> j	S	Retrait préventif
HRYHORCZUK (102)	7 (moyen)	940 (moyen)	39(21-66)	25 (moyen)	873 j	S	Demi-vie apparente
			37(27-57)	60	1658-7189 j	S	Phase lente
CHRISTOFFERSSON (46)	10-38		61 (49-64)	19-54	7,8 a 6,7 a	S O	
	3-45		56 (37-72)	72 <sup>d</sup>	5,5 a 8,2 a	S O	
SCHÜTZ (174)	23 (moyen)	373-1222	55	156 (20-180)	5,6 a (2,3-27)	S	2 <sup>e</sup> Compartiment
	11 (moyen)	580-1388	49	< 12 5,2 (médian)	29 j (7-63)	S	1 <sup>er</sup> Compartiment
NILSSON (143)	25 (médiane) (10-38)		64	118 (médian) <sup>e</sup> (86-130)	16 a (6-470)	O	
	30 (médiane) (3-45)		53	212 (médian) <sup>f</sup> (158-222)	34 j 1,2 a 13 a	S S S	1 <sup>er</sup> Compartiment 2 <sup>e</sup> Compartiment 3 <sup>e</sup> Compartiment

a) j ... jours; a ... ans

b) S ... sang; O ... os

c) calculé par MUSHAK (138)

d) première analyse 7 ans après la fin de l'exposition

e) première analyse 2-359 jours après la fin de l'exposition

f) première analyse 6,8-7,0 ans après la fin de l'exposition

durée d'exposition au plomb; ainsi ceux possédant une ancienneté de 10 ans présentaient des valeurs supérieures d'environ 30% à celles n'ayant qu'une seule année d'ancienneté. On a noté une différence inter-individuelle quant à ces données.

Christofferson et al. (46) ont mesuré la concentration du plomb dans les os des doigts de la main à l'aide de la fluorescence-X chez des travailleurs à la retraite; ils ont également mesuré la plombémie. Chez huit sujets suivis pendant 19 à 54 mois immédiatement après la mise à la retraite, la demi-vie moyenne du plomb dans le compartiment osseux s'établissait à 6,7 années (3 à 15 années). Un autre groupe fut suivi pendant 6 années, cette fois au cours d'une période s'étendant de la 7<sup>e</sup> à la 13<sup>e</sup> année après la mise à la retraite; chez 5 des 6 sujets ainsi étudiés, la demi-vie moyenne s'établissait à 8,2 années (2 années à l'infini). Sur la base des plombémies, les demi-vies d'élimination du plomb étaient de 7,8 et 5,5 années, respectivement, chez l'un et l'autre groupe. Pour les auteurs, ces données suggèrent que la mesure du plomb dans les os des doigts est une approche intéressante pour estimer l'indice d'élimination du plomb squelettique dans son ensemble.

Schütz et al. (174) ont suivi la cinétique du plomb sanguin chez des sujets ayant cessé d'être exposés au plomb. Chez deux volontaires n'ayant été soumis qu'à une très brève période d'exposition intense au plomb, une phase d'élimination rapide, caractérisée par des demi-vies de 27 et 44 jours, respectivement, a été mise en évidence. En comparaison, chez 20 sujets ayant été exposés professionnellement au plomb, la demi-vie moyenne d'élimination rapide s'établissait à 29 jours (7 à 63 jours). Cette demi-vie rapide n'était en relation ni avec l'âge des travailleurs, ni avec la durée d'exposition, ni avec la valeur de la plombémie en fin d'exposition. De son côté, la demi-vie d'élimination lente mesurée chez 21 sujets suivis entre le 20<sup>e</sup> et le 180<sup>e</sup> mois après la fin de l'exposition avait, comme valeur médiane, 5,6 années (2,3 à 27 années). Cette demi-vie lente était en relation positive significative avec l'âge des travailleurs, mais non avec la durée d'exposition, la durée du suivi post-exposition ou avec la plombémie en fin

d'exposition. Les auteurs ont observé une variation interindividuelle importante en ce qui a trait aux valeurs des demi-vies.

Schütz et al. (174) ont également estimé la contribution du compartiment osseux à la valeur de la plombémie chez leurs sujets professionnellement exposés au plomb. Ils ont conclu que plus de la moitié du plomb sanguin provenait d'échanges avec le compartiment osseux, pour une contribution (valeur médiane) de 373  $\mu\text{g/L}$  (145 à 559  $\mu\text{g/L}$ ). Cette fraction de la plombémie est en relation positive avec le degré d'exposition, ainsi qu'avec le taux de plomb osseux déterminé par fluorescence-X. Ces données suggèrent donc un taux d'échange relativement rapide entre les compartiments, phénomène susceptible d'influencer de façon significative la valeur de la plombémie.

Nilsson et al. (143) ont pu suivre 14 travailleurs à la retraite pendant une période de plus de 18 ans. A plusieurs reprises, ils ont mesuré la concentration du plomb dans les os des doigts de la main à l'aide d'une technique de fluorescence-X et ils ont ainsi déterminé une demi-vie moyenne pour le plomb osseux de 16 ans (6 à 470 ans). Des déterminations simultanées de la plombémie ont montré une élimination du plomb sanguin qui peut être décrit par un modèle tri-exponentiel avec des demi-vies moyennes respectives de 34 jours, 1,2 et 13 années. Pour les auteurs, le compartiment pour lequel l'élimination est la plus lente est formé principalement du tissu osseux cortical, auquel s'ajoute le tissu osseux trabéculaire dans lequel les échanges se font à une vitesse intermédiaire.

Kang et al. (107) ont étudié l'élimination du plomb sanguin chez 146 travailleurs exposés pendant des périodes allant de 1 à 15 ans après que ceux-ci eussent été retirés de leur poste de travail en raison de plombémies ayant atteint 700 ou 800  $\mu\text{g/L}$ . A partir de ces données, Mushak (138) a estimé la vitesse d'élimination du plomb; les demi-vies ainsi mesurées variaient de 79 à 133 jours. Kang et al. (107) ont observé qu'il n'existait aucune relation significative

entre la vitesse d'élimination du plomb sanguin, d'une part, et a) la durée d'emploi avant le retrait, b) la plombémie avant le retrait et c) la nature des postes de travail, d'autre part.

Lyman et Nelson (124) ont suivi 87 travailleurs pendant une grève d'une durée de 9 mois. Leurs données indiquent qu'il existe une relation positive entre la diminution de la plombémie durant la grève et la valeur de la plombémie avant la grève. Cependant, la relation n'existe plus si elle est exprimée en fonction du pourcentage de diminution de la plombémie. L'intensité et la durée de l'exposition ne semblent pas avoir d'effet significatif sur la diminution de la plombémie durant la grève.

Hryhorczuk et al. (102) ont étudié la cinétique de l'élimination du plomb sanguin chez 65 travailleurs retirés de leur poste de travail en raison d'un diagnostic d'intoxication saturnine chronique. La demi-vie moyenne d'élimination a été de 873 jours chez les sujets possédant une fonction rénale normale et de 2 796 jours chez ceux ayant une atteinte rénale. Chez des sujets suivis pendant plusieurs années, on a trouvé des demi-vies d'élimination lente allant de 1 658 à 7 189 jours. Durant une période de chélation avec l'EDTA, la demi-vie moyenne était de 7 jours. On a trouvé une relation positive entre la demi-vie d'élimination du plomb sanguin et la durée du suivi post-exposition, l'âge des travailleurs et la durée d'exposition, mais pas avec la valeur de la plombémie avant le retrait, ni avec la quantité d'EDTA reçue.

#### **4.4 Estimation de la durée du retrait**

Toute estimation de la durée du retrait devrait idéalement être fondée sur la cinétique d'élimination du plomb; le compartiment sanguin étant le seul qui soit facilement accessible actuellement, il demeure le point de référence le plus utile. Un certain nombre d'auteurs se sont penchés sur ce sujet (tableau 4). Essentiellement, ils ont cherché à répondre à la question suivante: combien de temps faudra-t-il pour que la plombémie passe de la concentration atteinte au moment du retrait à une concentration plus basse, où la réintégration serait devenue possible?

Tableau 4. Prédiction de la durée du retrait

CAS	AUTEURS	DURÉE
Retrait: 650 $\mu\text{g/L}$ Réintégration: 400 $\mu\text{g/L}$	KANG et al (107)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2-4 mois pour 50% des travailleurs retirés</li> <li>■ 3-6 mois pour 80% des travailleurs retirés</li> </ul>
	LYNAM et al (124)	4,8 mois (calculé par Kang)
	O'FLAHERTY et al (147)	0,7-5 mois (calculé par Kang)
Retrait: 600 $\mu\text{g/L}$ Réintégration: 400 $\mu\text{g/L}$	SCHÜTZ et al (174)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 6 mois en moyenne</li> <li>■ 1 mois pour nouveaux travailleurs avec un faible dépôt de Pb dans les os</li> <li>■ &gt; 12 mois - 30% travailleurs</li> </ul>
	O'FLAHERTY et al. (146)	6-8 mois (médiane)

Kang et al. (107) ont étudié la cinétique d'élimination du plomb chez des travailleurs retirés de leur poste en raison de plombémie élevée. Une première année, les travailleurs ont été retirés à une plombémie de 800  $\mu\text{g/L}$  pour être réintégrés à une plombémie de 600  $\mu\text{g/L}$ ; la seconde année, les valeurs respectives ont été abaissées à 700 et 500  $\mu\text{g/L}$ . A partir des données cinétiques recueillies chez ces personnes, les auteurs ont cherché à prédire la durée de retrait qui permettrait à un travailleur retiré à une plombémie de 650  $\mu\text{g/L}$  de réintégrer son travail alors que sa plombémie aurait chuté jusqu'à 400  $\mu\text{g/L}$ . On a calculé que la durée de retrait devrait être de 2 à 4 mois pour une tranche de 50% des travailleurs, et qu'elle pourrait être de 3 à 6 mois si l'on voulait englober 80% des travailleurs.

Kang et al. (107) ont comparé leurs résultats avec ceux qu'ils ont pu calculer à partir des données cinétiques de Lyman et Nelson (124) et de celles de O'Flaherty (147); ils ont obtenu une bonne concordance. Ainsi, sur la base des données de Lyman et Nelson (124), Kang et al. ont calculé qu'il faudrait environ 4,8 mois pour que la plombémie passe de 650 à 400  $\mu\text{g/L}$ . Sur la base des données de O'Flaherty (147), la durée requise se situerait dans des limites de 0,7 et 5,0 mois.

Schütz et al. (174) ont aussi cherché à estimer la durée du retrait pour des travailleurs retirés à une plombémie de 600  $\mu\text{g/L}$  et réintégrés à 400  $\mu\text{g/L}$ . Ils ont basé leurs calculs sur les données cinétiques recueillies auprès de leur population de travailleurs: une contribution osseuse à la plombémie se situant à 373  $\mu\text{g/L}$  et un temps de demi-vie rapide de 29 jours. Les résultats ont montré que la durée de retrait pourrait aller jusqu'à 6 mois, en moyenne; en raison des échanges entre le compartiment osseux et le compartiment sanguin, les résultats ont également montré une relation entre la durée de l'exposition et celle de la période de retrait requise avant la réintégration, cette période pouvant être inférieure à un mois ou supérieure à 12 mois.

Les prédictions de Schütz et al. (174) concordent avec les observations de O'Flaherty (146). Pour les valeurs de plombémie justifiant une intervention à 800/600  $\mu\text{g/L}$ , la médiane de la

durée de retrait s'établirait à 3,4 mois; elle serait de 4,4 mois pour les valeurs 700/500  $\mu\text{g/L}$  et de 6 à 8 mois pour les valeurs 600/400  $\mu\text{g/L}$ .

Les estimations de Schütz et al. (174) et celles de O'Flaherty (146) donnent des valeurs plus élevées que celles découlant des prédictions de Kang et al. (107). Selon O'Flaherty, l'explication pourrait résider dans le fait que Kang et al. n'ont pas tenu compte, dans leurs calculs, d'un apport de plomb par contamination environnementale et professionnelle chez les sujets retirés ou réaffectés à d'autres postes de moindre exposition (146).

#### 4.5 Discussion

Pour ceux qui cherchent à établir une relation entre la vitesse de diminution de la plombémie, après retrait d'un milieu d'exposition au plomb, d'une part, et divers facteurs reliés à l'exposition (durée d'exposition, plombémie au moment du retrait) ou aux caractéristiques biologiques des travailleurs (âge), d'autre part, la réponse tirée de l'examen de la littérature n'est pas claire.

Certaines données (102, 147) suggèrent, par exemple, que la chute de la plombémie se fait de façon plus lente chez les travailleurs possédant une plus longue histoire d'exposition; ce phénomène est certainement un reflet de l'importante contribution du tissu osseux à la charge corporelle en plomb chez ces sujets. D'autres auteurs (107, 124, 174) n'ont cependant pas été en mesure de mettre en évidence semblable relation. La durée variable de la période d'observation clinique des travailleurs en retrait pourrait expliquer cette divergence dans les conclusions atteintes (102), la demi-vie apparente augmentant en fonction de la durée de cette période d'observation.

Néanmoins, il semble évident, à l'examen de la cinétique tri-phasique du plomb sanguin, que la durée d'exposition au plomb a des conséquences importantes sur la demi-vie d'élimination du

plomb et, par ricochet, sur la conduite médicale à tenir: de façon générale, on peut affirmer que, sous des conditions d'exposition stables, la période de temps nécessaire à réduire la plombémie à l'intérieur d'une fourchette déterminée, chez des travailleurs en retrait, augmentera en fonction de la durée d'exposition au plomb avant le retrait.

Ceci se comprend facilement à l'examen de la figure 1 où l'on illustre schématiquement la contribution possible de divers compartiments à la plombémie. Dans cette illustration, deux sujets ont une même plombémie: celle du sujet A provient en grande partie de la charge corporelle, surtout à localisation osseuse, résultant d'une exposition de longue durée; celle du sujet B, par contre, reflète plutôt une exposition récente, avec dépôts minimes dans le tissu osseux. Dans le cas du sujet A, la contribution importante du tissu osseux à la plombémie allongera de façon significative la demi-vie d'élimination du plomb sanguin; il n'en sera pas ainsi avec le sujet B.

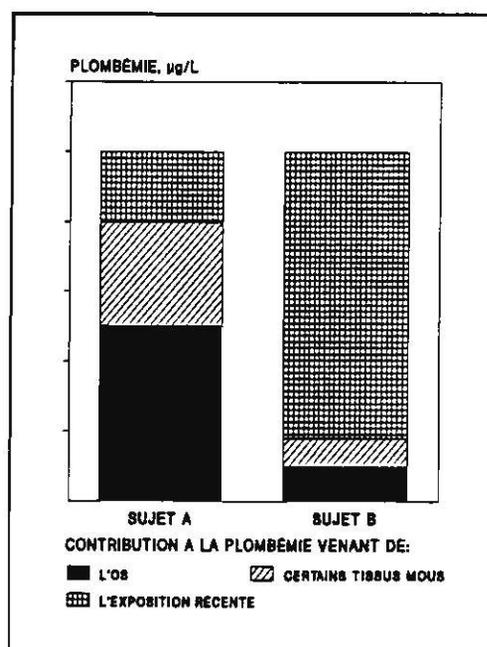


Figure 1. Contribution de divers compartiments tissulaires à la plombémie

Ces notions d'ordre cinétique ont des implications sur le devenir du plomb dans l'organisme et sur l'estimation du temps moyen de recouvrement nécessaire au travailleur en retrait.

Ainsi, selon que le retrait sera celui d'un travailleur dont le début de l'exposition au plomb remonte à quelques semaines à peine, ou celui d'un travailleur exposé depuis de nombreuses années, le temps de recouvrement variera.

Un modèle toxicocinétique à base physiologique du devenir du plomb dans l'organisme permettrait d'établir avec une précision satisfaisante la durée moyenne de recouvrement chez les travailleurs ayant atteint une plombémie élevée après une période donnée d'exposition au plomb.

Il est même probable, sinon certain, qu'un tel modèle pourrait être individualisé de façon à répondre, pour chacun des travailleurs, à toute question portant sur l'évolution de sa plombémie et, par conséquent, sur le temps de recouvrement. Malheureusement, un tel modèle n'existe pas encore. C'est toutefois notre opinion que la littérature toxicologique, aussi bien celle portant sur les études animales que celle portant sur les études humaines, renferme toutes les données requises pour entreprendre le développement d'un tel modèle.

Il existe néanmoins des formulations mathématiques, issues de représentations toxicocinétiques simplifiées du devenir du plomb dans l'organisme, qui permettent d'estimer un temps moyen de recouvrement en fonction de la demi-vie du plomb sanguin, elle-même liée à la durée d'exposition. L'une de ces méthodes de calcul a été suggérée par O'Flaherty et al. (147). Nous nous en servons pour fournir une indication raisonnable, sinon du temps réel de recouvrement, du moins de l'écart entre les valeurs que ce temps de recouvrement peut montrer, selon que l'exposition au plomb sera de courte durée (notre sujet B) ou de longue durée (notre sujet A).

Ainsi, dans l'hypothèse d'un retrait à une plombémie de  $400 \mu\text{g/L}$  et d'une réintégration à  $250 \mu\text{g/L}$ , le temps de retrait pourrait être de 28 jours pour un travailleur dont l'exposition au plomb aura débuté tout récemment, et de l'ordre de 220 jours chez un travailleur exposé depuis plus de 20 ans (valeurs de demi-vies tirées de la référence 147).

Il peut arriver qu'au moment de l'application d'une réglementation sur le plomb, un travailleur ait une plombémie qui excède la valeur de retrait à  $400 \mu\text{g/L}$ . Ainsi, si la plombémie atteignait alors  $485 \mu\text{g/L}$ , le temps moyen de recouvrement pour abaisser la plombémie à  $250 \mu\text{g/L}$  serait, selon les conditions d'exposition décrites au paragraphe précédent, de 39 jours et de 310 jours, respectivement.

Il est évident, à partir de ces données, que l'histoire de l'exposition professionnelle exerce une influence marquante sur la durée du temps moyen de recouvrement.

Par ailleurs, la relation positive qui a été observée entre l'âge des travailleurs et la durée de la demi-vie d'élimination rapide du plomb (102, 174) pourrait être le résultat du phénomène de vieillissement normal de la fonction rénale ou bien la manifestation de l'effet néphrotoxique du plomb.

Enfin, il ne faut pas oublier qu'il existe d'importantes variations inter-individuelles en ce qui a trait à la cinétique du plomb (147), variations qui s'expriment dans les valeurs des demi-vies du plomb dans le sang et le tissu osseux (46, 143, 174). Cette observation est importante, car elle suggère que des travailleurs, soumis à une certaine exposition au plomb, pourraient être plus sujets que d'autres à présenter des effets nocifs. Les facteurs à l'origine de ces différences inter-individuelles sont encore mal connus (143).

#### **4.6 Conclusion**

Les données toxicocinétiques sur le plomb nous indiquent que la demi-vie du plomb dans l'organisme entier est liée à la charge corporelle. Cette dernière est elle-même liée à la durée de l'exposition de travailleurs exposés sous des conditions stables. Comme il se produit des échanges entre le compartiment central et les compartiments contenant le reste de la charge corporelle, la vitesse de diminution de la plombémie à l'intérieur d'une fourchette donnée pourra être fortement influencée par la contribution à cette plombémie des divers compartiments tissulaires. Par ailleurs, il existe également une importante variation inter-individuelle dans la capacité d'élimination du plomb. Enfin, l'âge et une réduction de la fonction de filtration du rein peuvent contribuer à l'allongement de la durée d'élimination sanguine du plomb.

Ces observations impliquent qu'il est impossible d'établir une règle générale permettant de calculer avec précision le temps requis (après cessation de l'exposition professionnelle) pour passer d'un seuil donné de plombémie à un autre seuil, inférieur au premier. Nous pouvons toutefois calculer des intervalles vraisemblables basés sur divers scénarios d'exposition réalistes.

Ces intervalles pourraient s'étaler de 1 mois à plus de 7 mois pour une réduction de la plombémie de 400 à 250  $\mu\text{g/L}$ .

## 5. CONSIDÉRATION SUR LA RELATION: CONCENTRATION DE PLOMB DANS L'AIR ET PLOMBÉMIE

Il existe évidemment une relation entre le degré d'exposition environnementale au plomb, tel qu'estimé par la mesure de la concentration de plomb dans l'air (PbA), et le degré d'absorption et de contamination de l'organisme, tel qu'estimé de façon plus ou moins parfaite par la mesure de la plombémie (PbB). Cette relation est la résultante d'un ensemble complexe de facteurs d'événements à caractère cinétique qui gouvernent l'absorption, la distribution et l'élimination du plomb dans l'organisme.

La situation idéale pour décrire la relation entre la concentration de plomb dans l'air et celle du plomb dans le sang est l'état d'équilibre, c'est-à-dire ce moment où l'entrée de plomb dans l'organisme correspond quantitativement à la sortie du plomb de cet organisme. Cette situation idéale n'est pas toujours rencontrée en milieu de travail, et la réalité nous oblige à constater que le spectre des conditions d'exposition au plomb, allant de l'exposition relativement intense d'un nouveau travailleur à celle quasi nulle d'un travailleur plus âgé, déjà fortement contaminé, peut s'éloigner considérablement des conditions qui prévalent à l'état d'équilibre.

Quoiqu'il en soit, il existe dans la littérature des données qui nous apparaissent utiles sur la relation PbA-PbB. Ces données ont d'ailleurs été utilisées par l'EPA (71) et d'autres auteurs (1, 99) pour la formulation d'équations permettant de prédire l'augmentation de la plombémie en fonction du degré d'exposition. Toutefois, si la pente décrivant la relation est linéaire aux plus faibles niveaux d'exposition, elle ne l'est plus à de plus hauts niveaux (p.ex.

$PbA > 0,05 \text{ mg/m}^3$ .

Selon l'ACGIH (1), une plombémie de  $500 \mu\text{g/L}$  représente une valeur limite supérieure couvrant 77% d'une population exposée à un PbA de  $0,15 \text{ mg/m}^3$ . De son côté, Williams (212) a calculé, sur la base de son équation de régression, qu'une plombémie de  $600 \mu\text{g/L}$  (intervalle de confiance à 95% =  $380$  à  $820 \mu\text{g/L}$ ) correspondait à une PbA de  $0,15 \text{ mg/m}^3$ .

Hodgkins et al. (99) ont étudié la relation PbA-PbB chez des travailleurs exposés à de faibles concentrations de PbA allant de 0,005 à 0,033 mg/m<sup>3</sup>. Ils ont trouvé un coefficient de régression linéaire de PbB/PbA égal à 11.4. Ainsi, une plombémie de 400 µg/L résulterait d'une exposition environnementale de l'ordre de 0,035 mg/m<sup>3</sup>.

Les données démontrent donc que, par exemple, dans le cas où l'on désirerait ne pas excéder la valeur limite de l'indice biologique d'exposition au plomb recommandé par l'O.M.S., soit une plombémie de 400 µg/L, il faudrait s'assurer que l'exposition environnementale ne dépasse pas 0,035 mg/m<sup>3</sup>; la valeur limite d'exposition présentement en vigueur au Québec et dans plusieurs pays est de 0,15 mg/m<sup>3</sup>.

## 6. DESCRIPTION DES LOIS, RÉGLEMENTS ET LIGNES DIRECTRICES

### 6.1 Au Canada et dans les provinces canadiennes

#### 6.1.1 Provinces

Ce chapitre présente les lois, règlements ou lignes directrices propres à chaque province canadienne en ce qui regarde le plomb en milieu de travail. Nous avons communiqué avec les autorités compétentes de chaque province, de façon à obtenir les informations les plus récentes. Les réponses obtenues sont résumées dans le tableau 5 et elles sont décrites dans le texte qui suit.

##### 6.1.1.1 Colombie-Britannique

La Colombie-Britannique possède une loi ("*British Columbia Law par. 229-746 - 229-749*") portant sur l'examen médical des travailleurs exposés au plomb (9).

Les règlements exigent que les travailleurs exposés à des concentrations égales à 50% ou plus de la valeur limite d'exposition ( $0.150 \text{ mg/m}^3$ ) subissent un examen médical. La fréquence des examens est établie par un médecin du travail; en aucun cas, toutefois, elle ne doit dépasser un intervalle de cinq ans. La surveillance biologique se fait à l'aide de la plombémie et de la plomburie. La plomburie seule est mesurée dans le cas où la plomburie précédente est sous le seuil de  $200 \text{ } \mu\text{g/L}$ . Si ce n'est pas le cas, alors la plombémie est mesurée. Si la plombémie est inférieure à  $700 \text{ } \mu\text{g/L}$ , on la répète à nouveau durant l'année. Si elle est située entre  $700$  et  $800 \text{ } \mu\text{g/L}$ , on la répète en deça de trois mois. Si elle est supérieure à  $800 \text{ } \mu\text{g/L}$  et qu'elle s'accompagne de signes et symptômes d'intoxication par le plomb, il faut effectuer le retrait du travailleur jusqu'à disparition des signes et symptômes et retour de la plombémie à une valeur inférieure à  $700 \text{ } \mu\text{g/L}$ .

Tableau 5. Réglementations ou lignes directrices canadiennes - valeurs limites (plombémie et plomburie en µg/L)

PROVINCE	PLOMB DANS L'AIR (mg/m <sup>3</sup> )	INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION	NIVEAU DE RE- TRAIT (PLOMBÉMIE)	NIVEAU DE RÉINTÉ- GRATION (PLOMBÉMIE)	LIMITES - FEMMES ENCEINTES OU EN ÂGE DE PROCRÉER	REMARQUES
COLOMBIE-BRITANNIQUE (9,11)	0,15 (8h) 0,45 (15 min)	PLOMBÉMIE PLOMBURIE <sup>a</sup>	800	700		<sup>a</sup> Si > 200, faire la plombémie
ALBERTA (3,9,11)	0,15 (8h) 0,45 (15 min)	PLOMBÉMIE	500	400	300	
SASKATCHEWAN (9,11,172)	0,15 (8h) 0,45 (15 min)	PLOMBÉMIE	500	400	300	
MANITOBA (9,11)	0,05 <sup>b</sup>	PLOMBÉMIE	500	< 500 ou sur discrétion médicale		<sup>b</sup> Dépassement peut être autorisé selon le contexte
ONTARIO (5,7,11,64)	0,15 (40h/sem) 0,45 (15 min)	PLOMBÉMIE <sup>c</sup> PLOMBURIE <sup>d</sup>	700	500	400 (réintégration sur discrétion médicale)	<sup>c</sup> Si symptôme: retrait indépendamment de la plombémie <sup>d</sup> Si > 150, faire la plombémie
QUÉBEC (9,11)	0,15 (8h) 0,45 (15 min)	PLOMBÉMIE PPZ	600	400 et PPZ < 3,60 <sup>e</sup>		<sup>e</sup> Valeur de PPZ en µg/g Hb
NOUVELLE-ÉCOSSE (9,11,16)	Les limites ACGIH	PLOMBÉMIE	700	500	300 <sup>f</sup>	<sup>f</sup> Hommes et femmes planifiant avoir des enfants
NOUVEAU-BRUNSWICK (9,11)	Les limites ACGIH	PLOMBÉMIE <sup>g</sup>	500	400	300 150 (réintégration)	<sup>g</sup> Si symptôme: retrait indépendamment de la plombémie
TERRE-NEUVE (9,11)	Les limites ACGIH	AUCUN PROGRAMME GOUVERNEMENTAL				
I.P.E. (9,11)		AUCUN PROGRAMME GOUVERNEMENTAL				
TERRITOIRES DU NORD- OUEST (9,11)	0,15 (8h) 0,45 (15 min)	AUCUN PROGRAMME GOUVERNEMENTAL				
YUKON (9,11)	0,15 (8h)	PLOMBÉMIE PLOMBURIE <sup>h</sup>	800	700 et disparition des symptômes		<sup>h</sup> Si > 200, faire la plombémie
GOVERNEMENT DU CANADA (9,11)	Les limites ACGIH	PLOMBÉMIE <sup>h</sup>	500	400	300	<sup>h</sup> Si indiqué, des examens supplémentaires

travailleuses exposées aux composés organiques du mercure. Toutefois, quelques intoxications accidentelles de grands groupes de personnes se sont produites suite à la consommation de poisson contaminé ou de farine préparée à partir de grains traités avec des fongicides à base de méthylmercure. Tel que résumé par l'ATSDR (1992), les effets sur le développement concernent des dommages au cerveau. Aux plus faibles niveaux d'intoxication, des effets moins graves peuvent se produire incluant un retard de développement, de subtiles anomalies neurologiques et un retard psychomoteur. La fréquence des symptômes neurologiques chez les enfants croît avec l'importance de l'exposition maternelle. Puisque dans la plupart des études la durée de ces intoxications a été brève, ces données ne peuvent être utilisées pour estimer les effets pouvant se produire à des niveaux constants d'exposition pendant toute la grossesse.

Les études animales fournissent des indications sur les effets sur le développement, principalement des altérations neurologiques, suivant l'exposition par voie orale à des composés organiques du mercure pendant et après la gestation, au cours de la lactation et après le sevrage (ATSDR, 1992). Des effets sur le développement ont été observés au niveau du foie, du rein et du système immunitaire chez des foetus de rats dont les mères étaient exposées et chez les rejetons (Fowler and Woods, 1977; Chang and Sprecher, 1976; Ilback *et al.*, 1991).

Les données expérimentales concernant le mécanisme d'action du méthylmercure sur le système nerveux en développement indiquent des effets sur les microtubules et sur le transport des acides aminés dans les cellules neuronales avant que des signes extérieurs d'intoxication ne soient manifestes (ATSDR, 1992). Aschner et Clarkson (1988; 1991) ont soulevé l'hypothèse que le passage du méthylmercure à travers la barrière hématoencéphalique chez des animaux en développement ou matures était étroitement lié au transport des acides aminés et à leur métabolisme, puisque l'infusion de L-cystéine favorisait le passage du  $^{203}\text{Hg}$ . L'accroissement du transport dans le cerveau du foetus peut résulter de l'immaturité des systèmes de transport au niveau de la barrière hématoencéphalique ou d'une diminution de l'intégrité physique de la barrière elle-même.

### 6.1.1.2 Alberta

Le Service de santé communautaire et professionnelle a établi les lignes directrices pour la surveillance des travailleurs exposés au plomb (11). La mesure de la plombémie est l'outil de surveillance.

Lorsque les travailleurs présentent une plombémie supérieure à 400  $\mu\text{g/L}$ , ils doivent subir un nouveau test en deça de 2 à 6 mois. On recommande le retrait de toute exposition au plomb lorsque la plombémie excède 500  $\mu\text{g/L}$ , et ce jusqu'à ce que la plombémie retombe à 400  $\mu\text{g/L}$ . Pour les femmes enceintes, le Service recommande une limite de 300  $\mu\text{g/L}$ .

### 6.1.1.3 Saskatchewan

Le Service de la santé et de la sécurité au travail du ministère du Travail a publié les recommandations pour les travailleurs exposés au plomb (172).

Le Service recommande l'examen médical deux fois l'an. Lorsque la plombémie excède 500  $\mu\text{g/L}$ , le test devrait être confirmé immédiatement. Si le résultat est confirmé, le travailleur devrait être retiré du travail et surveillé à l'aide de nouvelles mesures de plombémie effectuées à des intervalles de 1 à 2 mois, jusqu'à ce que la plombémie retombe sous le seuil de 400  $\mu\text{g/L}$ .

Les femmes enceintes et celles planifiant une grossesse devraient être retirées de l'exposition lorsque leur plombémie dépasse 300  $\mu\text{g/L}$ .

### 6.1.1.4 Manitoba

Le ministère du Travail nous a informés de l'existence d'un décret s'appliquant à des entreprises désignées fixant à 500  $\mu\text{g/L}$  le taux de plombémie entraînant le retrait. Si la plombémie est supérieure à 500  $\mu\text{g/L}$ , les travailleurs doivent être retirés ou mutés à un poste où la concentration de plomb dans l'air est inférieure à 0.030  $\text{mg/m}^3$ . Ces valeurs sont inférieures à

celles qui apparaissent dans l'analyse récente de Yassi (216). La réintégration peut s'effectuer lorsque la plombémie tombe "à un niveau acceptable en dessous de 500  $\mu\text{g/L}$ ". En pratique, le niveau de 400  $\mu\text{g/L}$  est retenu sauf s'il y a contre-indication médicale.

La fréquence du contrôle de la plombémie est comme suit:

plombémie < 400  $\mu\text{g/L}$  = tous les 6 mois;

plombémie 400 à 500  $\mu\text{g/L}$  = tous les 4 mois

plombémie 500 à 600  $\mu\text{g/L}$  = tous les 3 mois;

plombémie 600 à 700  $\mu\text{g/L}$  = tous les mois

On ne mentionne aucune valeur limite d'exposition pour les femmes.

#### 6.1.1.5 Ontario

Le ministère du Travail applique un règlement (5) qui stipule que le travailleur est soustrait de l'exposition au plomb lorsque la plombémie dépasse 700  $\mu\text{g/L}$ . Si des signes et symptômes d'intoxication se manifestent, le travailleur doit être retiré, indépendamment de la valeur de la plombémie. Le travailleur peut reprendre le travail lorsque sa plombémie tombe en dessous de 500  $\mu\text{g/L}$ .

Les femmes enceintes doivent être retirées lorsque la plombémie excède 400  $\mu\text{g/L}$ .

La mesure de la plomburie est justifiée dans les situations où le risque d'exposition est faible. Si la plomburie dépasse 150  $\mu\text{g/L}$ , le test doit être répété immédiatement. Si le résultat est confirmé, une plombémie doit être effectuée immédiatement.

Le règlement signale l'intérêt potentiel d'autres tests, tels ALAD, ALAU, PPZ, CPU, hémoglobine, sans toutefois mentionner les valeurs limites acceptables.

La fréquence des tests biologiques dépend des niveaux précédents mesurés et des conditions d'exposition; l'intervalle habituel devrait être fixé entre 1 et 3 mois.

#### **6.1.1.6 Nouveau-Brunswick**

La Commission de l'hygiène et de la sécurité au travail nous a informés que la Province n'avait émis aucune loi portant sur la gestion de l'exposition à des niveaux élevés de plomb. Toutefois, des recommandations ont été formulées.

Les travailleurs masculins devraient être retirés de l'exposition au plomb lorsque leur plombémie dépasse 500  $\mu\text{g/L}$  et les femmes en âge de procréer, lorsque leur plombémie dépasse 300  $\mu\text{g/L}$ . Ces travailleurs sont mutés à des postes où la concentration de plomb dans l'air est inférieure à 0.030  $\text{mg/m}^3$ . Ils peuvent réintégrer leur poste après que trois plombémies consécutives, mesurées à l'intérieur d'un intervalle d'un mois, aient montré des valeurs inférieures à 400  $\mu\text{g/L}$  pour les hommes, et 150  $\mu\text{g/L}$  pour les femmes.

Par ailleurs, un travailleur peut être retiré du travail sur avis du médecin, indépendamment de la plombémie, si des signes et symptômes d'intoxication se manifestent.

#### **6.1.1.7 Nouvelle-Écosse**

La Province possède un code relatif au travail avec le plomb (16).

Avant l'embauche, le médecin procède à un examen qui comprend la mesure de la plombémie. En outre, une évaluation médicale complète doit être effectuée chaque année. La fréquence des mesures de la plombémie dépend de la valeur de la plombémie précédente:

pour tous les travailleurs = tous les 6 mois;

plombémie > 500  $\mu\text{g/L}$  = tous les 2 mois;

plombémie > 700  $\mu\text{g/L}$  = tous les mois.

On applique les lignes directrices suivantes: si la plombémie est supérieure à 300  $\mu\text{g/L}$ , on donne, aux hommes et aux femmes planifiant avoir des enfants, des informations sur les effets nocifs du plomb et on suggère d'éviter toute exposition additionnelle.

Si la plombémie dépasse 700  $\mu\text{g/L}$ , il y a retrait jusqu'à ce que la plombémie retourne en dessous de 500  $\mu\text{g/L}$ . Le travailleur retiré peut cependant être muté à un poste où la concentration de plomb dans l'air est inférieure à 0.01  $\text{mg/m}^3$ .

#### **6.1.1.8 Terre-Neuve**

Le ministère de l'Emploi et des relations du travail nous a informés que la Province n'a pas de réglementation ou de recommandations spécifiques à l'égard de l'exposition au plomb.

#### **6.1.1.9 Ile-du-Prince-Edouard**

Le ministère de la Santé et des Services sociaux nous a signalé que la Province n'a actuellement aucun programme gouvernemental en matière d'exposition au plomb.

#### **6.1.1.10 Territoires du Nord-Ouest**

Aucune information n'a été reçue. Selon une référence fédérale (11), le gouvernement n'a établi aucune norme biologique relative à la valeur limite d'exposition au plomb.

### 6.1.1.11 Yukon

Le "Yukon Workers' Compensation Board" nous a informés des règlements qui portent sur la protection des travailleurs exposés au plomb.

Lorsque les travailleurs sont exposés à des concentrations égales ou supérieures à 50% de la valeur limite d'exposition, ils sont soumis à une surveillance médicale. La fréquence des examens médicaux est déterminée par un médecin qualifié; cependant, dans aucun cas, l'intervalle ne devrait dépasser cinq ans.

La surveillance biologique comprend la mesure de la plomburie et celle de la plombémie, aux intervalles suivants:

plomburie < 150  $\mu\text{g/L}$  = tous les 3 mois;

plomburie entre 150 et 200  $\mu\text{g/L}$  = toutes les 6 semaines;

plomburie > 200  $\mu\text{g/L}$  = a) Répéter après 1 mois

b) Mesurer la plombémie en  
deçà de 15 jours;

plombémie < 700  $\mu\text{g/L}$  = tous les 12 mois;

plombémie entre 700 et 800  $\mu\text{g/L}$  = tous les 3 mois

plombémie > 800  $\mu\text{g/L}$  =

- Réduire immédiatement l'exposition au plomb.
- Interroger le travailleur et vérifier de nouveau dans le mois.
- Si les symptômes d'intoxication par le plomb sont absents, envisager de soustraire le travailleur à plus ample exposition.
- Si les symptômes d'intoxication par le plomb sont présents, le travailleur ne doit plus être exposé au plomb jusqu'à ce que les signes et les symptômes d'intoxication disparaissent et que sa plombémie soit inférieure à 700  $\mu\text{g/L}$ <sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Retranscription directe de la référence no 11.

### **6.1.2 Gouvernement du Canada**

Les lignes directrices fédérales du ministère du Travail (11) recommandent la conformité à la norme proposée par l'OSHA américain. Cette norme sera présentée dans le chapitre suivant.

### **6.1.3 Discussion**

#### **6.1.3.1 Valeurs limites d'exposition dans l'atmosphère**

Toutes les provinces et territoires possèdent la même valeur limite de plomb dans l'atmosphère, soit  $0.15 \text{ mg/m}^3$ , pour une exposition de 8 heures par jour, 40 heures par semaine. En Colombie-Britannique et au Yukon, les règlements prévoient l'examen médical de tous les travailleurs exposés à des concentrations égales ou supérieures à 50% de la valeur limite. Ailleurs, rien n'est mentionné à ce sujet.

#### **6.1.3.2 Méthodes de surveillance biologique**

Partout, on a recours à la plombémie. L'Ontario, la Colombie-Britannique et le Yukon recommandent en plus d'utiliser la plomburie. L'Ontario se laisse la possibilité d'utiliser d'autres tests: ALAD, ALAU, PPZ, CPU, hémoglobine. Il est à noter que dans son projet de règlement le Québec recommande l'utilisation de la PPZ.

#### **6.1.3.3 Retrait préventif**

Le retrait préventif est effectué, partout où on le reconnaît, sur la base de la plombémie. Les valeurs seuils, pour le retrait, varient entre 500 et  $800 \mu\text{g/L}$ . En Ontario et au Nouveau-Brunswick, le retrait peut être effectué indépendamment de la valeur de la plombémie, en présence de signes et symptômes d'intoxication. L'Ontario, la Saskatchewan, le Nouveau-Brunswick

wick, la Nouvelle-Écosse et la Colombie-Britannique font l'obligation de confirmer un premier test de plombémie par un deuxième test.

#### **6.1.3.4 Réaffectation temporaire**

En Alberta, le travailleur peut occuper un poste de travail où il n'y a aucune exposition au plomb. Au Manitoba et au Nouveau-Brunswick, la réaffectation peut se faire à un poste où la concentration dans l'air ne dépasse pas  $0.030 \text{ mg/m}^3$ ; en Nouvelle-Écosse, cette concentration ne doit pas dépasser  $0.010 \text{ mg/m}^3$ .

#### **6.1.3.5 Fréquence des mesures de surveillance biologique**

La fréquence dépend des valeurs des tests précédents et varie entre 1 et 12 mois. En Ontario, l'intervalle se situe entre 1 et 3 mois, à la discrétion du médecin responsable (tableau 6).

#### **6.1.3.6 Réintégration**

La réintégration s'appuie essentiellement sur la plombémie. Au Nouveau-Brunswick, on demande de confirmer la valeur d'une première plombémie sous le seuil de  $400 \text{ } \mu\text{g/L}$  par deux autres plombémies. Il est à noter qu'au Québec le projet de règlement de 1983 prévoit, en plus de la plombémie, de vérifier le retour de la PPZ à une valeur égale ou inférieure à  $3,6 \text{ } \mu\text{g/g}$  d'hémoglobine.

Tableau 6. Fréquence de la surveillance biomédicale au Canada

PROVINCE	Concentration de Pb dans le sang [µg/L]	INTERVALLE	
		SURVEILLANCE MEDICALE	SURVEILLANCE BIOLOGIQUE
COLOMBIE-BRITANNIQUE	PbB < 700 700 < PbB < 800 PbB > 800	non précisé non précisé immédiatement	1 an 3 mois 1 mois
ALBERTA	PbB > 400	non précisé	2-6 mois
SASKATCHEWAN	PbB > 500	non précisé	1-2 mois
MANITOBA	PbB < 290 300 < PbB < 390 400 < PbB < 490 PbB > 600	3 mois 1 mois discrétion médicale	6 mois 3 mois 1 mois discrétion médicale
ONTARIO		non précisé	non précisé
NOUVEAU-BRUNSWICK		non précisé	non précisé
NOUVELLE-ECOSSE	tous les travailleurs PbB > 500 PbB > 700	1 an  soustraire de l'exposition	6 mois  2 mois 1 mois
TERRE-NEUVE ET LABRADOR		non précisé	non précisé
ILE-DU-PRINCE-EDOUARD	aucun programme gouvernemental		
TERRITOIRES DU NORD-OUEST	aucune norme		
YUKON	PbB < 700 700 < PbB < 800 PbB > 800	prendre des mesures correctrices	1 an  1 mois
GOVERNEMENT DU CANADA	Recommande la conformité à la norme actuelle de l'OSHA sur le plomb		

PbB ... plomb dans le sang

### 6.1.3.7 Protection du fœtus

Une valeur maximale de plombémie pour les femmes enceintes ou en âge de procréer est établie en Alberta, en Saskatchewan, en Ontario, en Nouvelle-Écosse et au Nouveau-Brunswick: elle se situe à 300 ou 400  $\mu\text{g/L}$ , selon la province. Seul le Nouveau-Brunswick mentionne une valeur pour la réintégration: celle-ci doit être inférieure à 150  $\mu\text{g/L}$ .

## 6.2 À l'étranger

Ce chapitre présente les lois, règlements et lignes directrices que se sont donnés divers pays à travers le monde en ce qui regarde le plomb en milieu de travail. Le tableau 7 résume l'ensemble des données sur le sujet.

### 6.2.1 Organismes internationaux

#### 6.2.1.1 Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.)

En 1980, l'O.M.S. (149) a publié des recommandations portant sur les valeurs limites à ne pas dépasser en matière d'indicateurs biologiques d'exposition au plomb, d'une part, ou de dépistage précoce d'atteinte à la santé par le plomb, d'autre part. Pour ce qui est de la plombémie, il est recommandé de ne pas dépasser 400  $\mu\text{g/L}$ ; pour ce qui est des femmes en âge de procréer, la valeur à ne pas dépasser est plutôt de 300  $\mu\text{g/L}$ . L'O.M.S. a aussi recommandé des valeurs limites pour l'ALAU et la PPZ. Pour l'ALAU, cette valeur ne doit pas excéder la "limite supérieure de la normale", c'est-à-dire une valeur égale à la moyenne, augmentée de deux écarts-types. Pour la PPZ, la valeur limite est la valeur normale augmentée de 50%. Dans les deux cas, le qualificatif "normal" se rapporte à ces valeurs qui sont établies à partir des déterminations effectuées auprès des individus d'une population adulte générale présentant des plombémies ne dépassant pas 200  $\mu\text{g/L}$ .

Tableau 7. Réglementations ou lignes directrices dans le monde - valeurs limites (Plombémie =  $\mu\text{g/l}$ , PPZ =  $\mu\text{g/g Hb}$ , ALAU =  $\text{mg/g créat.}$ , ALAD = unités)

PAYS ou ORGANISATIONS	PLOMB DANS L'AIR ( $\text{mg/m}^3$ )	INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION	RETRAIT	RÉINTÉGRATION	FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER OU ENCEINTE	REMARQUES
OMS (149)	0,03-0,06	PLOMBÉMIE ALAU, PPZ <sup>A</sup>	400		300	<sup>A</sup> Limite ALAU et PPZ = limite supérieure "normale" (adultes ayant une plombémie $\leq 200 \mu\text{g/L}$ )
CÉE (6)	0,15 (40h/sem.)	PLOMBÉMIE <sup>B</sup> ALAU, PPZ, ALAD	700 <sup>C</sup> ou 800 si (ALAU < 20 ou PPZ < 20 ou ALAD > 6) ou sur discrétion médicale à partir de 600			<sup>B</sup> Peut être remplacé par ALAU si le travailleur a été soumis < 1 mois à un risque de forte exposition. Dans ce cas la limite ALAU = 20 $\text{mg/g créat.}$ Si dépassé, faire tous les examens
BELGIQUE (87)	0,15 (8h)	PLOMBÉMIE <sup>B</sup> ALAU, PPZ, ALAD	700 <sup>C</sup> ou 800 si (ALAU < 20 ou PPZ < 20 ou ALAD > 6)			<sup>C</sup> Le médecin peut décider le retrait si la limite est dépassée
FRANCE (12)	0,15 (40h/sem.)	PLOMBÉMIE <sup>D</sup> ALAU, PPZ	800 <sup>E</sup> (si > 600 + ALAU > 20 ou PPZ > 20, mutation à un poste moins exposé)		la grossesse et l'allaitement = contre-indication à l'exposition	<sup>D</sup> Peut être remplacée par ALAU si le travailleur a été < 1 mois exposé > 0,1 $\text{mg/m}^3$ . Dans ce cas la limite d'ALAU: 20 $\text{mg/g créat.}$ Si dépassée, faire l'ensemble des examens
ALLEMAGNE (8)	0,10 (8h) 1 (30 min)	PLOMBÉMIE	700 <sup>E</sup>		300 <sup>F</sup>	<sup>E</sup> Pas de mention sur l'obligation du retrait
		ALAU( $\text{mg/L}$ )	15 <sup>E</sup>		6 <sup>F</sup>	
ROYAUME-UNI (14,17,37)	0,15 (8h)	PLOMBÉMIE	700		400	<sup>F</sup> Pour les femmes de moins de 45 ans
USA - OSHA (13,153)	0,05 (8h)	PLOMBÉMIE PPZ	500 ou sur discrétion médicale	400 ou sur discrétion médicale	300 <sup>G</sup>	<sup>G</sup> Recommandation pour les femmes et les hommes "qui ont l'intention d'avoir des enfants"
USA - ACGIH (1)	0,015 (8h)	PLOMBÉMIE PLOMBURIE PPZ ( $\mu\text{g/L}$ érythrocytes)	500 150 2500			
AUSTRALIE (214)	?	PLOMBÉMIE	700	sur discrétion médicale	interdiction aux femmes de travailler dans les milieux con-taminés avec le plomb	

### 6.2.1.2 Communauté économique européenne (C.E.E.)

En 1982, la C.E.E. a publié une directive portant sur la protection des travailleurs exposés au plomb inorganique (6).

L'évaluation de l'état de santé se fait à l'aide de la surveillance médicale, au moins une fois par année, ainsi qu'à l'aide de la surveillance biologique de l'exposition au moins à tous les six mois. Lors de cette évaluation, le médecin doit tenir compte du degré d'exposition et des susceptibilités particulières de chaque travailleur.

La mesure de la plombémie est obligatoire. Dans le cas d'une exposition élevée durant une période inférieure à un mois, la plombémie peut être remplacée par la détermination de l'ALAU (la valeur limite acceptable est 20 mg/g de créatinine). La détermination de l'ALAU, de l'ALAD ou de la PPZ peut être associée à celle de la plombémie.

Lorsque l'exposition externe dépasse  $0,04 \text{ mg/m}^3$  ou lorsque la plombémie dépasse  $400 \text{ } \mu\text{g/L}$ , les travailleurs reçoivent de l'information concernant les risques potentiels du plomb sur la santé, y compris le risque pour le fœtus et le nourrisson allaité au lait maternel.

La fréquence de la surveillance biologique de l'exposition peut être réduite à une fois l'an si, d'autre part, la concentration de plomb dans l'air, lors de deux mesures consécutives, reste entre  $0,075$  et  $0,100 \text{ mg/m}^3$  et si la plombémie elle-même ne dépasse pas  $500 \text{ } \mu\text{g/L}$ .

Si la plombémie dépasse  $600 \text{ } \mu\text{g/L}$ , la fréquence des examens de surveillance doit augmenter. De plus, le médecin peut demander le retrait de toute exposition au plomb ou demander la mutation vers un poste de moindre exposition.

La valeur limite acceptable de la plombémie est  $700 \text{ } \mu\text{g/L}$ . Toutefois, on admet des valeurs de plombémie situées entre  $700$  et  $800 \text{ } \mu\text{g/L}$  si, par ailleurs, le taux d'ALAU ne dépasse pas 20

$\mu\text{g/g}$  de créatinine, ou si le taux de la PPZ ne dépasse pas  $20 \mu\text{g/g}$  d'hémoglobine, ou encore si l'activité ALAD ne descend pas sous six unités européennes. S'il y a dépassement des limites décrites plus haut, le médecin peut alors décider du retrait immédiat du travailleur de toute exposition au plomb. Une nouvelle plombémie est mesurée dans un délai de trois mois. Si les limites sont à nouveau dépassées, le médecin peut décider le retrait (ou de maintenir le retrait) de toute exposition au plomb, ou bien de permettre le travail à un poste à plus faible risque d'exposition. Dans la directive, il n'est pas fait mention des conditions de réintégration.

La directive ne mentionne également aucune valeur limite propre à la femme en âge de procréer.

## **6.2.2 Pays**

### **6.2.2.1 Belgique**

La Belgique a essentiellement fait sienne la directive de la C.E.E. et s'en est inspiré dans la rédaction de sa Loi portant sur la protection des travailleurs exposés au plomb inorganique et à ses composés (87).

### **6.2.2.2 France**

La France a adopté une position semblable à celle de la Belgique (12).

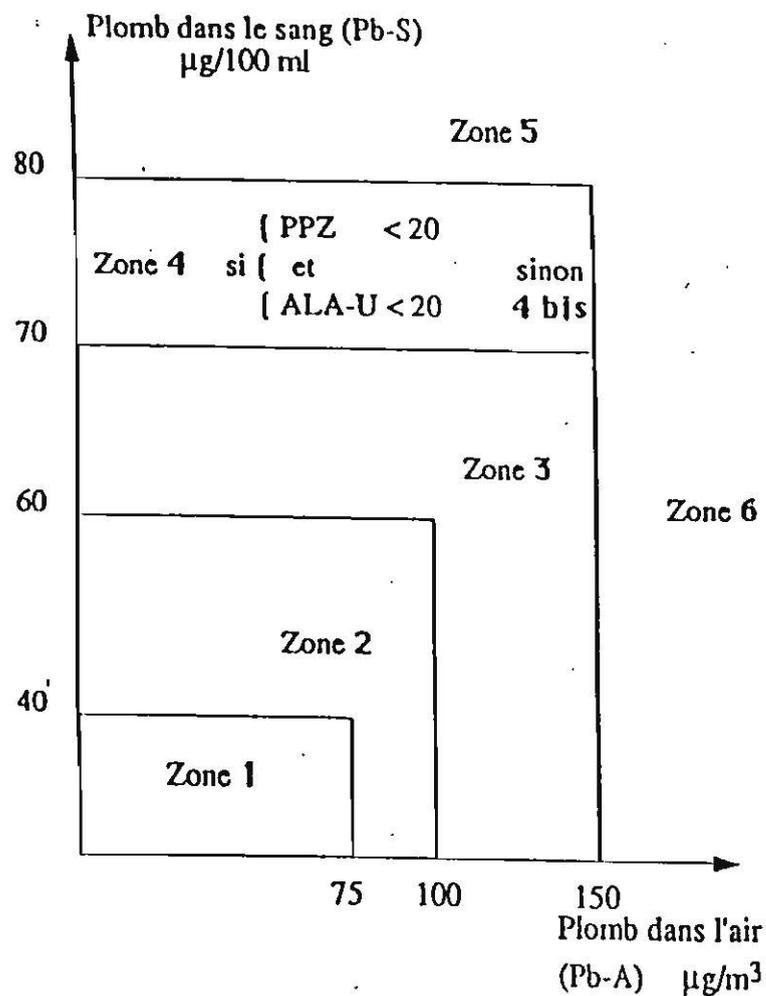
Le premier avis d'aptitude, rédigé par le médecin du travail avant l'affectation à un poste de travail comportant un risque d'exposition au plomb, doit être renouvelé à tous les trois ou douze mois, au vu des résultats des tests biologiques. La fréquence des contrôles est résumée dans le tableau 8.

Tableau 8. Surveillance de l'exposition au plomb en France (Source: Réf. 18)

## PROCEDURES DE SURVEILLANCE

### Approche résumée

#### ZONES DE DEFINITION DES NATURES ET FREQUENCES DE CONTROLE



#### Nature et fréquence des contrôles selon les zones (Délai maximal en mois)

	1	2	3	4	4 bis	5	6
Pb-A-I	(*)	12	3	3	3	(**)	8 jours
Pb-S	12	6	3	3	3	(**)	8 jours
EB	12	6	6	(**)	(**)	(**)	(**)
EC	12	6 ou 12	6 ou 12	(**)	(**)	(**)	(**)
FA	12	6	6	6	3	3	3

Pb-A-I = dosage du plomb dans l'air inhalé

Pb-S = dosage du plomb dans le sang

EB = examen biologique pour des indicateurs biologiques autres que Pb-S

EC = examen clinique

FA = fiche d'aptitude

(\*) la zone 1 ne fait l'objet d'aucun contrôle périodique en aval d'un contrôle initial, sauf incident de marche ou modification d'installation.

(\*\*) non précisé dans la réglementation. Il est logique de considérer 6 mois en zone 4, 3 mois en zone 4 bis et, au choix du médecin, 1 à 3 mois en zone 5.

Un seul résultat d'examen biologique ne peut suffire à prononcer une inaptitude. Il faut, règle générale, compléter l'interprétation à l'aide d'autres investigations.

Selon la Loi, la grossesse et l'allaitement constituent une contre-indication à l'affectation à un poste comportant une exposition au plomb.

#### **6.2.2.3 Allemagne**

Le rapport de 1991 (8) présente les valeurs limites suivantes, sans mentionner la fréquence des déterminations ni les valeurs limites pour la réintégration:

- plombémie: 700  $\mu\text{g/L}$  ou 300  $\mu\text{g/L}$  pour les femmes jusqu'à l'âge de 45 ans;
- ALAU: 15 mg/L ou 6 mg/L pour les femmes jusqu'à l'âge de 45 ans.

#### **6.2.2.4 Royaume-Uni**

Le règlement britannique "Lead at Work Regulations", qui est entré en vigueur à partir du 1er janvier 1986, est décrit dans la publication de Braithwaite et Brown (37). Le règlement exige qu'une fois par année, au minimum, un examen médical incluant la mesure de la plombémie soit passé. Selon le règlement, dans certaines circonstances, on peut utiliser d'autres tests appropriés: PPZ, ALAD, ALAU, CPU. Les valeurs limites de ces tests ne sont pas mentionnées.

Une plombémie de 700  $\mu\text{g/L}$  représente la limite au dessus de laquelle un responsable médical certifiera l'inaptitude du travailleur.

Pour les femmes en âge de procréer, la valeur limite a été fixée à 400  $\mu\text{g/L}$ .

### 6.2.2.5 Australie

La publication de Winder (214) discute la recommandation australienne. Lorsque la plombémie dépasse  $700 \mu\text{g/L}$ , le travailleur est retiré de son poste. La réintégration dépend de l'avis du médecin. La fréquence des mesures de la plombémie varie entre 1 et 12 mois, en fonction de la valeur de la plombémie précédente. La législation australienne interdit l'emploi des femmes à des postes où il y a exposition au plomb.

### 6.2.2.6 États-Unis

#### 6.2.2.6.1 OSHA

La loi américaine sur le plomb inorganique et ses dérivés s'applique aux travailleurs exposés à des concentrations de plomb dans l'air (PbA) égales ou supérieures à  $0,03 \text{ mg/m}^3$  (13).

La surveillance biologique comprend la plombémie et la PPZ. Toutefois, les valeurs limites pour la PPZ ne sont pas mentionnées. La fréquence des analyses est la suivante:

- pour chaque travailleur = tous les six mois;
- si la plombémie dépasse  $400 \mu\text{g/L}$  = tous les 2 mois jusqu'au retour, confirmé par 2 analyses consécutives, de la plombémie sous le seuil de  $400 \mu\text{g/L}$ ;
- si la plombémie dépasse  $500 \mu\text{g/L}$  = répéter l'analyse après 14 jours;
- lorsque le travailleur est retiré = tous les mois.

La fréquence des examens de surveillance médicale est la suivante:

- si la plombémie dépasse  $400 \mu\text{g/L}$  = tous les 12 mois;
- sur demande du travailleur = aussitôt que possible.

Le travailleur doit être retiré si la moyenne des valeurs des trois plus récentes plombémies (ou la moyenne des plombémies effectuées pendant les six derniers mois) dépasse 500  $\mu\text{g/L}$ . Il n'y a pas de retrait si la plus récente plombémie est inférieure à 400  $\mu\text{g/L}$ . La réintégration se fera lorsque deux plombémies consécutives donneront des valeurs inférieures à 400  $\mu\text{g/L}$ .

Toutefois, un travailleur peut être retiré à la discrétion du médecin, sans égard à la valeur de la plombémie. Dans ce dernier cas, la réintégration se fera également selon le jugement du médecin.

Dans les cas où, chez un travailleur retiré, la plombémie ne descend pas sous le seuil de 400  $\mu\text{g/L}$  en deçà de 18 mois, la réintégration peut se faire selon le jugement du médecin.

La plombémie, chez les hommes et les femmes qui ont l'intention d'avoir des enfants, devrait être inférieure à 300  $\mu\text{g/L}$ .

#### **6.2.2.6.2 ACGIH**

L'ACGIH (1) recommande trois indicateurs de l'exposition au plomb: la plombémie, la plomburie et la PPZ. Les valeurs limites sont présentées au tableau 7. Toutefois, l'ACGIH reconnaît que ces limites ne sont pas suffisantes pour protéger le fœtus.

### **6.2.3 Discussion**

#### **6.2.3.1 Valeurs limites d'exposition dans l'atmosphère**

La majorité des pays ont fixé la valeur limite de la concentration de plomb dans l'air à 150  $\mu\text{g/m}^3$  pour une exposition de 8 heures par jour, 40 heures par semaine. L'O.M.S., les États-Unis et l'Allemagne possèdent des limites plus basses et seuls les États-Unis ont des exigences

comparables à celles de l'O.M.S. (0,03 - 0,06 mg/m<sup>3</sup>). Aux États-Unis, les prescriptions de la Loi s'appliquent aux travailleurs qui sont exposés à des concentrations d'au moins 0,03 mg/m<sup>3</sup>. Dans les autres pays, les exigences sont moindres. Dans les pays de la C.E.E., la mesure de la concentration du plomb dans l'atmosphère sert à déterminer la fréquence des épreuves de surveillance biologique de l'exposition.

### **6.2.3.2 Méthode de surveillance biologique**

Le principal indicateur de l'exposition est la plombémie. La C.E.E. et ses pays membres utilisent en plus l'ALAU, l'ALAD et la PPZ comme indicateurs complémentaires; les États-Unis font de même avec la PPZ. Les États-Unis et le Royaume-Uni ne mentionnent pas de valeurs limites pour la PPZ, l'ALAU et l'ALAD.

### **6.2.3.3 Retrait préventif**

Dans tous les pays, le retrait s'effectue sur la base de la plombémie; la valeur limite est 500 ou 700 µg/L selon le pays. Aucun pays n'a encore adopté la recommandation de l'O.M.S., en 1980, suggérant une valeur limite à 400 µg/L. A la C.E.E. et aux États-Unis, le retrait peut aussi se faire à la discrétion du médecin, sans égard à la valeur de la plombémie. Aux États-Unis, le retrait doit s'appuyer sur la moyenne des trois dernières plombémies. En France, il faut ajouter, au bilan plombémique, d'autres éléments d'investigation avant de décider de l'inaptitude. L'Allemagne ne précise aucune valeur limite relativement à la procédure de retrait.

En rapport avec la question du retrait, il est utile de se rappeler ici l'objectif formulé pour l'an 2,000 par le "Public Health Service" des États-Unis (15): cet objectif vise à réduire l'exposition au plomb, de façon à ce que la plombémie, chez les travailleurs pris individuellement, n'excède pas la valeur de 250 µg/L.

#### **6.2.3.4 Réaffectation temporaire**

Certaines directives soulignent la possibilité d'affecter le travailleur à un autre poste durant le retrait. La C.E.E., la Belgique et la France exigent qu'alors l'exposition soit moindre, sans toutefois en préciser la limite. Aux États-Unis, la concentration du plomb dans l'air ne doit pas excéder  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  pour une durée de 8 heures.

#### **6.2.3.5 Fréquence des mesures de surveillance biologique**

Dans le cas de la plombémie, cette fréquence est fonction de la valeur de la plombémie précédente, et elle se situe entre 1 et 12 mois (tableau 9).

#### **6.2.3.6 Réintégration**

Dans plusieurs pays, la procédure de réintégration n'est pas décrite; dans certains cas, on s'en remet à la discrétion du médecin. Aux États-Unis, la valeur limite de la plombémie a été établie à  $400 \mu\text{g}/\text{L}$ ; les résultats d'une première plombémie doivent nécessairement être confirmés par un deuxième test avant qu'il y ait réintégration.

#### **6.2.3.7 Protection du fœtus**

Dans tous les pays, sauf la Belgique, des valeurs limites de plombémie plus basses ont été proposées ou adoptées pour les femmes enceintes ou en âge de procréer: ces valeurs sont ou bien 300, ou bien  $400 \mu\text{g}/\text{L}$ . En France, la grossesse et l'allaitement constituent une contre-indication au travail en milieu où il y a présence de plomb. En Australie, la loi interdit carrément de faire travailler une femme dans un milieu contaminé par le plomb.

Tableau 9. Fréquence de la surveillance biomédicale dans le monde

PAYS OU ORGANISATION	Concentration de Pb dans les fluides biologiques et dans l'air	INTERVALLE	
		SURVEILLANCE MÉDICALE	SURVEILLANCE BIOLOGIQUE
CÉE	PbB < 500 et PbA < 0,075	1 an	1 an
	PbB > 500 ou PbA > 0,075	1 an	6 mois
	600 < PbB < 700	aussitôt que possible	dans un délai d'un mois, si PbB > 600, augmenter la fréquence, délai 3 mois
	PbB > 700	soustraction possible	3 mois
BELGIQUE	PbA 0,075-0,100 et PbB < 500	aussitôt que possible	1 an
	600 < PbB < 700		dans un délai d'un mois, si PbB > 600, augmenter la fréquence à moins de 6 mois
	PbB > 700	soustraction possible	3 mois
FRANCE	PbB < 400 et PbA < 0,075	12 mois	12 mois
	PbB 400-600 PbA 0,075-0,100	6 ou 12 mois	6 mois
	PbB 600-700 PbA 0,100-0,150	6 ou 12 mois	3 mois
	PbB 700-800 et PPZ < 20 et ALAU < 20	non précisé	3 mois
	PbB > 700 et PPZ > 20 ou ALAU > 20	soustraction possible non précisé	non précisé
U.S.A. (OSHA)	PbA > 0,030	non précisé	6 mois
	PbB > 400	1 an	2 mois
	si retiré (PbB = 500)	non précisé	1 mois
	PbB > 600	non précisé	0,5 mois

PbB ... plomb dans le sang ( $\mu\text{g/L}$ )PbA ... plomb dans l'air ( $\text{mg/m}^3$ )PPZ ... Protoporphyrine erythrocytaire ( $\mu\text{g/g}$  hémoglobine)ALAU ... Acide delta-aminolévulinique ( $\text{mg/g}$  créatinine)

### 6.3 Le cas particulier de la protection du fœtus

Il est établi que le fœtus est plus susceptible que l'adulte aux effets nocifs du plomb (30). La période de susceptibilité du fœtus débute dès les premiers jours du développement intra-utérin, avant même qu'une femme puisse savoir qu'elle est enceinte. C'est sur la base de cet état de faits que des politiques générales de protection du fœtus se sont progressivement développées pour couvrir non seulement les femmes enceintes, mais aussi toutes celles en âge de procréer.

Aux États-Unis, les travailleurs couverts par la norme OSHA ont droit à des tests de grossesse, chez les femmes, et à des tests de fertilité, chez les hommes, sur simple demande. Le compte du sperme est considéré comme pouvant satisfaire aux exigences du test de fertilité (35).

Dans certaines firmes américaines, la mise en oeuvre d'une politique de protection du fœtus, à la lumière de la norme édictée par OSHA, a entraîné une conséquence plutôt inattendue: celle de l'exclusion des femmes en âge de procréer de tout travail comportant un risque d'exposition au plomb (55).

En Australie, la loi interdit l'embauche de femmes dans les postes où il y a exposition au plomb. Pour Winder (214), cette loi est carrément discriminatoire.

Pour Landrigan (114), il serait possible d'éviter tout problème relié à la discrimination entre les sexes en abaissant substantiellement les valeurs limites d'exposition au plomb et celles des indicateurs biologiques d'exposition. Ainsi, il recommande de fixer la valeur limite d'exposition en milieu de travail à  $0,020 \text{ mg/m}^3$ , la valeur de plombémie à laquelle on doit effectuer un retrait total de toute exposition au plomb à  $200 \text{ } \mu\text{g/L}$  et la valeur de plombémie à laquelle on peut recommander la réintégration à  $100 \text{ } \mu\text{g/L}$ . Selon Landrigan, une telle approche préviendrait l'apparition de manifestations sub-cliniques chez la très grande majorité des travailleurs, tout en

assurant un environnement sécuritaire, sur le plan des risques à la reproduction, aussi bien pour les travailleurs féminins que pour les travailleurs masculins.

## 8. BIBLIOGRAPHIE

1. ACGIH : Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Cincinnati, ACGIH, 1991
2. Ahlegren L, Liden K, Mattsson S, Tejning S: X-ray fluorescence analysis of lead in human skeleton in vivo. Scand J Work Environ Health 2:82-86, 1976
3. Alleyne BC: A health assessment of workers exposed to lead in radiator shops in Alberta, 1983. rapport p.:1-56, 1984
4. Angell NF, Lavery JP: The relationship of blood lead levels to obstetric outcome. Am J Obstet Gynecol 142:40-46, 1982
5. Anonyme : Regulation respecting lead- made under the Occupational Health and Safety Act 536/81. Ontario, 1981
6. Anonyme : Council directive of 28 July on the protection of workers from the risks related to exposure to metallic lead and its ionic compounds at work (first individual Directive within the meaning of Article 8 of Directive 80/1107/EEC. Official Journal of the European Communities No L247:12-21, 1982
7. Anonyme : Designated substances in the workplace: A guide to the lead regulation. Toronto, Ontario Ministry of Labour, 1985
8. Anonyme : Maximum concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials 1987. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft GmbH, 1987
9. Anonyme : Canadian employment and safety health guide. Montréal, CCH Canadian Limited, 1987
10. Anonyme : Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, OMS, 1987
11. Anonyme : Recueil des pratiques courantes au Canada en présence de plombémies supérieures aux limites prescrites. Ottawa, Santé et Bien-être social Canada, 1988
12. Anonyme : Hygiène & Sécurité, conditions de travail, lois et textes réglementaires. Paris, Lavoisier-TEC & DOC, 1991
13. Anonyme : Healthy people 2000; National health promotion and disease preventing objectives - Full report with commentary. Publication number PHS 91-50212. Washington (D.C.), U.S. Department of Health and Human Services, 1991
14. Anonyme : Occupational exposure limits 1991. London, HMSO Books, 1991
15. Anonyme : Code of Practice for Working With Lead. Code of Practice made pursuant to the Occupational Health and Safety Act, RSNS 1989, Chapter 320. Halifax, Province of Nova Scotia, 1991
16. Anonyme : Code of federal regulations, Title 29, Part 1910.1025, Lead. USA, 1991
17. Anonyme : Handbook of Occupational Hygiene, Instalment 35. London, Croner Publications Ltd, 1992
18. Anonyme : Lead and health in industry. Centre d'information du plomb 1983

19. Assennato G, Baser ME, Molinini R, Candela RG, Altamura BM, Giorgino R: Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health* 41:387-390, 1986
20. ATSDR : Toxicological profile for lead. 1990
21. Baghurst PA, Robertson EF, McMichael AJ, Vimpani GV, Wigg NR, Roberts RR: The Port Pirie cohort study: Lead effects on pregnancy outcome and early childhood development. *Neurotoxicology* 8:395-402, 1987
22. Baker EL, Feldman RG, White RA, Harley JP, Niles CA, Dinse GE, Berkey CS: Occupational lead neurotoxicity: a behavioural and electrophysiological evaluation. Study design and year one results. *Br J Ind Med* 41:352-361, 1984
23. Baker EL, Goyer RA, Fowler BA, Khetry U, Bernard DB, Adler S, deVere White R, Babayan R, Feldman RG: Occupational lead exposure, nephropathy, and renal cancer. *Am J Ind Med* 1:139-148, 1980
24. Baker EL, Landrigan PJ, Barbour AG, Cox DH, Folland DS, Ligo RN, Throckmorton J: Occupational lead poisoning in the United States: clinical and biochemical findings related to blood lead levels. *Br J Ind Med* 36:314-322, 1979
25. Ce numéro de référence n'est pas utilisé dans le texte.
26. Bellinger D: Fetal lead exposure. *Health Environ Dig* 2:3-5, 1988
27. Bellinger D, Leviton A, Needleman HL, Waternaux C, Rabinowitz M: Low-level lead exposure and infant development in the first year. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8:151-161, 1986
28. Bellinger D, Leviton A, Sloman J: Antecedents and correlates of improved cognitive performance in children exposed in utero to low levels of lead. *Environ Health Perspect* 89:5-11, 1990
29. Bellinger D, Leviton A, Waternaux C, Allred E: Methodological issues in modelling the relationship between low-level lead exposure and infant development: Examples from the Boston lead study. *Environ Res* 38:119-129, 1985
30. Bellinger D, Leviton A, Waternaux C, Needleman HL, Rabinowitz M: Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 316:1037-1043, 1987
31. Bennett WM: Lead nephropathy. *Kidney Int* 28:212-220, 1985
32. Bernard A, Lauwerys R: Epidemiological application of early markers of nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 46:293-306, 1989
33. Bernard A, Roels HA, Buchet JP, Lauwerys RR: Comparison, by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, of urinary proteins excreted by workers exposed to cadmium, mercury or lead. *Toxicol Lett* 5:219-222, 1980
34. Bernard SR: Dosimetric data and metabolic model for lead. *Health Physics* 32:44-46, 1977
35. Bond MB: Role of corporate policy in the control of reproductive hazards of the workplace. *J Occup Med* 28:193-195, 1986
36. Bornschein RL, Grote J, Mitchell T, Succop PA, Dietrich KN, Krafft KM, Hammond PB: Effects of prenatal lead exposure on infant size at birth. In *Lead exposure and child development. An international assessment*. Edited by MA Smith, LD Grant, AI Sors, Dordrecht, Boston, Kluwer Academic Publishers, 1989, pp 307-319

37. Braithwaite RA, Brown SS: Clinical and Sub-clinical Lead Poisoning: A Laboratory Perspective. *Human Toxicology* 7:503-513, 1988
38. Braunstein GD, Dahlgren J, Loriaux DL: Hypogonadism in chronically lead-poisoned men. *Infertility* 1:33-51, 1978
39. Bressler JP, Goldstein GW: Mechanism of lead neurotoxicity. *Biochem Pharmacol* 41:479-484, 1991
40. Buchet JP, Roels H, Bernard A, Lauwerys R: Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapor. *J Occup Med* 22:741-750, 1980
41. Campara P, Andrea FD, Micciolo R, Savonitto C, Tansella M, Zimmermann-Tansella Ch: Psychological performance of workers with blood-lead concentration below the current threshold limit value. *Int Arch Occup Environ Health* 53:233-246, 1984
42. Campbell BC, Meredith PA, Moore MR, Watson WS: Kinetics of lead following intravenous administration in man. *Toxicol Lett* 21:231-235, 1984
43. Cardenas A, Roels H, Bernard AM, Buchet JP, Lauwerys RR, Rosello J, Ramis I, Mutti A, Franchini I, Fels LM, Stolte H, De Broe ME, Nuyts GD, Taylor SA, Price RG: Markers of early changes induced by industrial pollutants. II. Application to workers exposed to lead. *Br J Ind Med* in press:1992
44. Cavalleri A, Trimarchi F, Gelmi C, Baruffini A, Minoia C, Biscaldi G, Gallo G: Effects of lead on the visual system of occupationally exposed subjects. *Scand J Work Environ Health* 8, suppl 1:148-151, 1982
45. Chamberlain AC: Prediction of response of blood lead to airborne and dietary lead from volunteer experiments with lead isotopes. *Proc R Soc Lond B* 224:149-182, 1985
46. Christoffersson JO, Ahlgren L, Schutz A, Skerfving S, Mattsson S: Decrease of skeletal lead levels in man after end of occupational exposure. *Arch Environ Health* 41:312-318, 1986
47. Cooney GH, Bell A, McBride W, Carter C: Neurobehavioural Consequences of prenatal low level exposure to lead. *Neurotoxicol Teratol* 11:95-104, 1989
48. Cooney GH, Bell A, McBride W, Carter C: Low-level exposures to lead: the Sydney lead study. *Develop Med Child Neurol* 31:640-649, 1989
49. Cooper WC: Cancer mortality patterns in the lead industry. *Ann NY Acad Sci* 271:250-259, 1976
50. Cooper WC, Gaffey WR: Mortality of lead workers. *J Occup Med* 17:100-107, 1975
51. Cooper WC, Wong O, Kheifets L: Mortality among employees of lead battery plants and lead-producing plants, 1947-1980. *Scand J Work Environ Health* 11:331-345, 1985
52. Coste J, Mandereau L, Pessione F, Bregu M, Faye C, Hemon D, Spira A: Lead-exposed workmen and fertility: A cohort study on 354 subjects. *Eur J Epidemiol* 7:154-158, 1991
53. Cullen MR, Kayne RD, Robins JM: Endocrine and reproductive dysfunction in men associated with occupational inorganic lead intoxication. *Arch Environ Health* 39:431-440, 1984
54. Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B: Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and review of recent advances in the literature. *Medicine* 62:221-247, 1983
55. Curran WJ: Dangers for pregnant women in the work place. *New Engl J Med* 312:164-165, 1985

56. Davis JM: Long term mortality study of chromate pigment workers who suffered lead poisoning. *Br J Ind Med* 41:170-178, 1984
57. Davis JM, Grant LD: Air Quality Criteria for Lead: Supplementum to the 1986 Addendum. Research Triangle Park, EPA, 1990
58. de Kort WLAM, Verschoor MA, Wibowo AAE, van Hemmen JJ: Occupational exposure to lead and blood pressure: A study in 105 workers. *Am J Ind Med* 11:145-156, 1987
59. Delves HT, Sherlock JC, Quinn MJ: Temporal stability of blood lead concentrations in adults exposed only to environmental lead. *Human Toxicol* 3:279-288, 1984
60. Dietrich KN, Krafft KM, Bier M, Berger O, Succop PA, Bornschein RL: Neurobehavioural effects of foetal lead exposure: the first year of life. In *Lead exposure and child development. An international Assessment*. Edited by MA Smith, LD Grant, AI Sors, Dordrecht, Boston, Kluwer Academic Publisher, 1989, pp 320-331
61. Dietrich KN, Krafft KM, Bornschein RL, Hammond PB, Berger O, Succop PA, Bier M: Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics* 80:721-730, 1987
62. Dietrich KN, Succop PA, Berger OG, Keith RW: Lead exposure and the central auditory processing abilities and cognitive development of urban children: The Cincinnati lead study cohort at age 5 years. *Neurotoxicol Teratol* 14:51-56, 1992
63. Dietrich KN, Succop PA, Bornschein RL, Krafft KM, Berger O, Hammond PB, Buncher CR: Lead exposure and neurobehavioral development in later infancy. *Environ Health Perspect* 89:13-19, 1990
64. Dietrich P, Watson W: Lead - Ontario's first designated substance. *Occupational Health in Ontario* 3:2-19, 1982
65. Dingwall-Fordyce I, Lane RE: A follow-up study of lead workers. *Br J Ind Med* 20:313-315, 1963
66. Ehle AL: Lead neuropathy and electrophysiological studies in low level lead exposure: A critical review. *NeuroToxicology* 7:203-216, 1986
67. Ehle AL, McKee DC: Neuropsychological effect of lead in occupationally exposed workers: A critical review. *CRC Crit Rev Toxicol* 20:237-255, 1990
68. Elwood PC, Davey-Smith G, Oldham PD, Toothill C: Two Welsh surveys of blood lead and blood pressure. *Environ Health Perspect* 78:119-121, 1988
69. Elwood PC, Yarnell JWG, Oldham PD, Catford JC, Nutbeam D, Davey-Smith G, Toothill C: Blood pressure and blood lead in surveys in Wales. *Am J Epidemiol* 127:942-945, 1988
70. ENSR Health Sciences : The reproductive effects of lead. Research Triangle Park, International Lead Zinc Organization, 1990
- 70a. EPA : Air quality for lead. Environmental Criteria and Assessment Office, Research Triangle Park, NC. EPA 600/8-83-0288, 1984
71. EPA : Air Quality Criteria for Lead. June 1986 and Addendum, September 1986. Research Triangle Parc, N.C., Office of Research and Development, Office of Health and Environmental Assessment, 1986
72. EPA : Integrated Risk Information System. Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure for Lead and Compounds (inorganic). On line. (Verification date: May 4, 1988). Cincinnati, Ohio, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Health Criteria and, 1988

73. EPA : Review of the National Ambient Air Quality Standards for Lead: Assessment of Scientific and Technical Information. OAQPS Staff Paper. Research Triangle Park, NC , EPA, 1990
74. Ernhart CB: A critical review of low-level prenatal lead exposure in the human: 2. Effects on the developing child. *Reprod Toxicol* 6:21-40, 1992
75. Ernhart CB: A critical review of low-level prenatal lead exposure in the human: 1. Effects on the fetus and newborn. *Reprod Toxicol* 6:9-19, 1992
76. Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Marler MR, Wolf AW: Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods:Early preschool development. *Neurotoxicol Teratol* 9:259-270, 1987
77. Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Wolf AW: Low level lead exposure and intelligence in the preschool years. *Sci Tot Environ* 71:453-459, 1988
78. Ernhart CB, Wolf AW, Kennard MJ, Erhard P, Filipovich HF, Sokol RJ: Intrauterine exposure to low levels of lead: The status of the neonate. *Arch Environ Health* 41:287-291, 1986
79. Fahim MS, Fahim Z, Hall DG: Effects of subtoxic lead levels on pregnant women in the state of Missouri. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 13:309-331, 1976
80. Fanning D: A mortality study of lead workers,1926-1985. *Arch Environ Health* 43:247-251, 1988
81. Fowler BA, Du Val G: Effects of lead on the kidney: Roles of high-affinity lead-binding proteins. *Environ Health Perspect* 91:77-80, 1991
82. Fox DA: Visual and auditory system alterations following developmental or adult lead exposure: A critical review. In *Human lead exposure*. Edited by HL Needleman, Boca Raton, CRC PRESS, 1992, pp 106-123
83. Gartside PS: The relationship of blood lead levels and blood pressure in NHANES II: Additional calculations. *Environ Health Perspect* 78:31-34, 1988
84. Gennart JP, Buchet JP, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwerys R: Fertility of male workers exposed to cadmium, lead or manganese. *Am J Epidemiol* in press:1992
85. Gerhardsson L, Chettle DR, Englyst V, Nordberg GF, Nyhlin H, Scott MC, Todd AC, Vesterberg O: Kidney effects in long term exposed lead smelter workers. *Br J Ind Med* 49:186-192, 1992
86. Gerhardsson L, Lundstrom NG, Nordberg G, Wall S: Mortality and lead exposure: a retrospective cohort study of Swedish smelter workers. *Br J Ind Med* 43:707-712, 1986
87. Ghyselen P: L'intégration de la directive européenne concernant le plomb dans la réglementation belge. *Cahiers de Médecine du Travail* 27:105-108, 1990
88. Goyer RA: Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect* 89:101-105, 1990
89. Grandjean P: Effects on reserve capacity:Significance for exposure limits. *Sci Tot Environ* 101:25-32, 1991
90. Grandjean P, Hollnegel H, Hedegaard L, Christensen JM, Larsen S: Blood lead-blood pressure relations: Alcohol intake and hemoglobin as confounders. *Am J Epidemiol* 129:732-739, 1989
91. Grandjean P, Jensen BM, Sando SH, Jorgensen PJ, Antonsen S: Delayed blood regeneration in lead exposure: An effect on reserve capacity. *Am J Public Health* 79:1385-1388, 1989

92. Greenberg A, Parkinson DK, Fetterolf DE, Puschett JB, Ellis K, Wielopolski L, Vaswani AN, Cohn SH, Landrigan PJ: Effects of elevated lead and cadmium burdens on renal function and calcium metabolism. *Arch Environ Health* 41:69-76, 1986
93. Haenninen H, Hernberg S, Mantere P, Vesanto R, Jalkanen M: Psychological performance of subject with low exposure to lead. *J Occup Med* 20:683-689, 1978
94. Haguenoer JM, Furon D: *Industrial toxicology and hygiene - Vol.2. Mineral derivatives, Part 2.* Editions Technique et Documentation 1982
95. Hammond PB, Bornschein RL, Zenick H: Toxicological considerations in the assessment of lead exposure. *NeuroToxicology* 5:53-66, 1984
96. Hammond PB, Lerner SI, Gartside PS, Hanenson IB, Roda SB, Foulkes EC, Johnson DR, Pesce AJ: The relationship of biological indices of lead exposure to the health status of workers in a secondary lead smelter. *J Occup Med* 22:475-484, 1980
97. Hanninen H, Mantere P, Hernberg S, Seppalainen AM, Kock B: Subjective symptoms in low-level exposure to lead. *NeuroToxicology* 1:333-347, 1979
98. Harlan WR, Landis JR, Schmouder RL, Goldstein NG, Harlan LC: Blood lead and blood pressure. *JAMA* 253:530-534, 1985
- 98a. Harrell B et 20 co-auteurs: Surveillance of elevated blood lead levels among adults- United States, 1992. *MMWR* 41:285-288, 1992
99. Hodgkins DG, Robins TG, Hinkamp DL, Schork MA, Krebs WH: A longitudinal study of the relation of lead in blood to lead in air concentrations among battery workers. *Br J Ind Med* 49:241-248, 1992
100. Hogstedt C, Hane M, Agrell A, Bodin L: Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-defined long-term exposure to lead. *Br J Ind Med* 40:99-105, 1983
101. Hong CD, Hanenson IB, Lerner S, Hammond PB, Pesce AJ, Pollak VE: Occupational exposure to lead: Effects on renal function. *Kidney Int* 18:489-494, 1980
102. Hryhorczuk DO, Rabinowitz MB, Hesse SM, Hoffman D, Hogan MM, Mallin K, Finch H, Berman E: Elimination kinetics of blood lead in workers with chronic lead intoxication. *Am J Ind Med* 8:33-42, 1985
103. Huang J, He F, Wu Y, Zhang S: Observation of renal function in workers exposed to lead. *Sci Tot Environ* 71:535-537, 1988
104. IARC : IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of the IARC monographs. Lyon, France, IARC, WHO , 1987
105. IRSST : Notes et rapports scientifiques et techniques. Méthode analytique 14-3, Détermination du plomb. Montréal, IRSST, 1991
106. Jeyaratnam J, Devathanan G, Ong CN, Phoon WO, Wong PK: Neurophysiological studies on workers exposed to lead. *Br J Ind Med* 42:173-177, 1985
107. Kang HK, Infante PF, Carra JS: Determination of blood-lead elimination patterns of primary lead smelter workers. *J Toxicol Environ Health* 11:199-210, 1983
108. Kirby H, Gyntelberg F: Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-term exposure to lead. *Scand J Work Environ Health* 11:15-19, 1985

109. Kromhout D: Blood lead and coronary heart disease among elderly men in Zutphen, Netherlands. *Environ Health Perspect* 78:43-46, 1988
110. Kromhout D, Wibowo AAE, Herber RFM, Dalderup LM, Heerdink H, De Lezenne Coulander C, Zielhuis RL: Trace metals and coronary heart disease risk indicators in 152 elderly men (the Zutphen study). *Am J Epidemiol* 122:378-385, 1985
111. Labrèche F, P'an A: Relationships Between Three Indicators Of Lead Exposure In Workers: Blood Lead, delta-Aminolevulinic Acid And Free Erythrocyte Protoporphyrin. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 51:35-44, 1982
112. Lancranjan I, Popescu HI, Gavanescu O, Klepsch I, Serbanescu M: Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health* 30:396-401, 1975
113. Landrigan PJ: Toxicity of lead at low dose. *Br J Ind Med* 46:593-596, 1989
114. Landrigan PJ: Lead in the modern workplace. *Am J Public Health* 80:907-908, 1990
115. Landrigan PJ: Current issues in the epidemiology and toxicology of occupational exposure to lead. *Environ Health Perspect* 89:61-66, 1990
116. Landrigan PJ: Strategies for epidemiologic studies of lead in bone in occupationally exposed populations. *Environ Health Perspect* 91:81-86, 1991
117. Landrigan PJ: Medical surveillance of workers exposed to lead. A report to the Biomedical Surveillance Task Force, Ontario Ministry of Labour. 1992
118. Lauwerys RR: *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. Paris, MASSON, 1990
119. Létourneau GG, Plante R, Weber JP: Blood lead and maximal urinary excretion of delta-aminolevulinic acid. *Am Ind Hyg Assoc J* 49:342-345, 1988
120. Lilis R: Long-term occupational lead exposure, chronic nephropathy, and renal cancer: A case report. *Am J Ind Med* 2:293-297, 1981
121. Lilis R, Fischbein A, Diamond S, Anderson H, Selikoff I, Blumberg W, Eisinger J: Lead effects among secondary lead smelter workers with blood lead levels below 80  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . *Arch Environ Health* 32:256-266, 1977
122. Lilis R, Gavrilescu N, Nestorecu B: Nephropathy in chronic lead poisoning. *Br J Ind Med* 25:196-202, 1968
123. Lilis R, Valciukas JA, Fischbein A, Andrews G, Selikoff IJ, Blumberg W: Renal function impairment in secondary lead smelter workers: Correlations with zinc protoporphyrin and blood lead levels. *J Environ Pathol Toxicol* 2:1447-1474, 1979
124. Lynam DR, Nelson KW: Predicting return to work after medical removal required by health standards. *Min Cong J* 67:41-44, 1981
125. Mahaffey KR, Rosen JF, Chesney RW, Peeler JT, Smith CM, DeLuca HF: Association between age, blood lead concentration, and serum 1,25-dihydroxycholecalciferol levels in children. *Am J Clin Nutr* 35:1327-1331, 1982
126. Malcolm D, Barnett HAR: A mortality study of lead workers 1925-76. *Br J Ind Med* 39:404-410, 1982
127. Mantere P, Hanninen H, Hernberg S: Subclinical Neurotoxic Lead Effects. Two-year follow-up studies with psychological test methods. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4:725-727, 1982

128. Mantere P, Hanninen H, Hernberg S, Luukkonen R: A prospective follow-up study on psychological effects in workers exposed to low levels of lead. *Scand J Work Environ Health* 10:43-50, 1984
129. Marcus AH: The body burden of lead: comparison of mathematical models for accumulation. *Environ Res* 19:79-90, 1979
130. McGregor AJ, Mason HJ: Chronic occupational lead exposure and testicular endocrine function. *Hum Exp Toxicol* 9:371-376, 1990
131. McMichael AJ, Johnson HM: Long-term mortality profile of heavily-exposed lead smelter workers. *J Occup Med* 24:375-378, 1982
132. McMichael AJ, Vimpani GV, Robertson EF, Baghurst PA, Clark PD: The Port Pirie cohort study: maternal blood lead and pregnancy outcome. *J Epidemiol Commun Health* 40:18-25, 1986
133. Meyer BR, Fischbein A, Rosenman K, Lerman Y, Drayer DE, Reidenberg MM: Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals. *Am J Med* 76:989-998, 1984
134. Michaels D, Zoloth SR, Stern FB: Does low-level lead exposure increase risk of death. A mortality study of newspaper printers. *Int J Epidemiol* 20:978-983, 1991
135. Moore MR, Goldberg A, Pocock SJ, Meredith A, Stewart IM, MacAnespi H, Lees R, Low A: Some studies of maternal and infant lead exposure in Glasgow. *Scot Med J* 27:113-122, 1982
136. Moreau T, Orssaud G, Juguet B, Busquet G: Plombémie et pression artérielle. *Rev Epidém et Santé Publ* 30:395-397, 1982
137. Murphy MJ, Graziano JH, Popovac D, Kline JK, Mehmeti A, Factor-Litvak P, Ahmedi G, Shrout P, Rajovic B, Nenezic DU, Stein ZA: Past pregnancy outcomes among women living in the vicinity of a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Am J Public Health* 80:33-35, 1990
138. Mushak P: Biological monitoring of lead exposure in children: Overview of selected biokinetic and toxicological issues. In *Lead exposure and child development. An international assessment.* Edited by MA Smith, LD Grant, AI Sors, Dordrecht, Boston, Kluwer Academic Publishers, 1989, pp 129-145
139. Mushak P: The monitoring of human lead exposure. In *Human lead exposure.* Edited by HL Needleman, CRC Press, 1992,
140. Needleman HL: What can the study of lead teach us about other toxicants. *Environ Health Perspect* 86:183-189, 1990
141. Needleman HL, Rabinowitz M, Leviton A, Linn S, Schoenbaum S: The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *JAMA* 251:2956-2959, 1984
142. Neri LC, Hewitt D, Orser B: Blood lead and blood pressure: analysis of cross sectional and longitudinal data from Canada. *Environ Health Perspect* 78:123-126, 1988
143. Nilsson U, Attewell R, Christoffersson JO, Schutz A, Ahlegren L, Skerfving S, Mattsson S: Kinetics of lead in bone and blood after end of occupational exposure. *Pharm Toxicol* 69:477-484, 1991
144. Nordberg GF, Mahaffey KR, Fowler BA: Introduction and summary. *International workshop on lead in bone: Implications for dosimetry and toxicology.* *Environ Health Perspect* 91:3-7, 1991

145. Nordman Y, Devars du Mayne JF: Dépistage du saturnisme chronique. Intérêt du dosage de la protoporphyrine érythrocytaire. *Presse Méd* 13:2137-2141, 1984
146. O'Flaherty EJ: The rate of decline of blood lead in lead industry workers during medical removal: The effect of job tenure. *Fund Appl Toxicol* 6:372-380, 1986
147. O'Flaherty EJ, Hammond PB, Lerner SI: Dependence of apparent blood lead half-life on the length of previous lead exposure in humans. *Fund Appl Toxicol* 2:49-54, 1982
148. Omae K, Sakurai H, Higashi T, Muto T, Ichikawa M, Sasaki N: No adverse effects of lead on renal function in lead-exposed workers. *Industr Health* 28:77-83, 1990
149. OMS : Exposition aux métaux lourds: Limites recommandées d'exposition professionnelle à visée sanitaire. Genève, OMS, 1980
150. Ong CN, Phoon WO, Law HY, Tye CY, Lim HH: Concentrations of lead in maternal blood, cord blood, and breast milk. *Arch Dis Child* 60:756-759, 1985
151. Ong CN, Phoon WO, Lee BL, Lim LE, Chua LH: Lead in plasma and its relationships to other biological indicators. *Ann Occup Hyg* 30:219-228, 1986
152. Orssaud G, Claude JR, Moreau T, Lellouch J, Juguet B, Festy B: Blood lead concentration and blood pressure. *Brit Med J* 290:244, 1985
153. OSHA : Occupational exposure to lead: Final standard. *Federal Register* 43:52952-53014, 1978
154. Parkinson DK, Hodgson MJ, Bromet EJ, Dew MA, Connell MM: Occupational lead exposure and blood pressure. *Brit J Ind Med* 44:744-748, 1987
155. Parkinson DK, Ryan C, Bromet EJ, Connell MM: A psychiatric epidemiologic study of occupational lead exposure. *Am J Epidemiol* 123:261-269, 1986
156. Perwak J, Goyer M, Nelken L, Payne E, Wallace D: An Exposure and Risk Assessment for Lead. Washington, D.C., EPA, 1982
157. Peter F, Bourdeau J: Screening for undue lead absorption: Correlation between lead and erythrocyte protoporphyrin. *Can J Publ Health* 74:356-359, 1983
158. Pirkle JL, Schwartz J, Landis JR, Harlan WR: The relationship between blood lead levels and blood pressure and its cardiovascular risk implications. *Am J Epidemiol* 121:246-258, 1985
159. Pocock SJ, Shaper AG, Ashby D, Delves HT, Clayton BE: The relationship between blood lead, blood pressure, stroke and heart attacks in middle-aged british men. *Environ Health Perspect* 78:23-30, 1988
160. Rabinowitz M, Bellinger D, Leviton A, Needleman HL, Schoenbaum S: Pregnancy hypertension, blood pressure during labor, and blood lead levels. *Hypertension* 10:447-451, 1987
161. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD: Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 58:260-270, 1977
162. Rajegowda BK, Glass L, Evans HE: Lead concentrations in the newborn infant. *J Pediatr* 80:116-117, 1972
163. Refowitz RM: Thyroid function and lead: No clear relationship. *J Occup Med* 26:579-583, 1984

164. Repko J, Corum C: Critical review and evaluation of the neurological and behavioral sequelae of inorganic lead absorption. *CRC Crit Rev Toxicol* 6:135-187, 1979
165. Repko JD, Morgan BB, Nicholson JA: Behavioral effects of occupational exposure to lead. NIOSH Research Report, Health, Education, and Welfare Publication No (NIOSH) 75-164. NIOSH, 1975
166. Robins JM, Cullen MR, Connors BB, Kayne RD: Depressed thyroid indexes associated with occupational exposure to inorganic lead. *Arch Intern Med* 143:220-224, 1983
167. Rodamilans M, Osaba MJM, To-Figueras J, Fillat FR, Marques JM, Pérez P, Corbella J: Lead toxicity on endocrine testicular function in an occupationally exposed population. *Human Toxicol* 7:125-128, 1988
168. Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard AM, Lijnen P, Van Houte G: Urinary kallikrein activity in workers exposed to cadmium, lead, or mercury vapour. *Br J Ind Med* 47:331-337, 1990
169. Rosen I, Wildt K, Gullberg B, Berlin M: Neurophysiological effects of lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 9:431-441, 1983
170. Rosen JF, Chesney RW, Hamstra A, DeLuca HF, Mahaffey KR: Reduction in 1,25-dihydroxyvitamin D in children with increased lead absorption. *New Engl J Med* 20:1128-1131; 1980
171. Rothenberg SJ, Schnaas L, Cansino-Ortiz S, Perroni-Hernandez E, De la Torre P, Neri-Méndez C, Ortega P, Hidalgo-Loperena H, Svendsgaard D: Neurobehavioral deficits after low level lead exposure in neonates: The Mexico City pilot study. *Neurotoxicol Teratol* 11:85-93, 1989
172. Saskatchewan Human Resources Labour and Employment, Occupational Health and Safety Branch : Recommended Guidelines for Medical Monitoring of Vehicle Radiator Repair Shop Workers Exposed to Inorganic Lead. 1990
173. Schottenfeld RS, Cullen MR: Organic affective illness associated with lead intoxication. *Am J Psychiatry* 141:1423-1426, 1984
174. Schutz A, Skerfving S, Ranstam J, Christofferson JO: Kinetics of lead in blood after the end of occupational exposure. *Scand J Work Environ Health* 13:221-231, 1987
175. Schwartz J: The relationship between blood lead and blood pressure in the NHANES II Survey. *Environ Health Perspect* 78:15-22, 1988
176. Schwartz J: Lead, blood pressure, and cardiovascular disease. In *Human lead exposure*. Edited by HL Needleman, Boca Raton, CRC Press, 1992, pp 223-231
177. Selevan SG, Landrigan PJ, Stern F, Jones JH: Mortality of lead smelter workers. *Am J Epidemiol* 122:673-683, 1985
178. Selevan SG, Landrigan PJ, Stern FB, Jones JH: Lead and hypertension in a mortality study of lead smelter workers. *Environ Health Perspect* 78:65-66, 1988
179. Seppalainen AM: Neurophysiological approaches to the detection of early neurotoxicity in humans. *CRC Crit Rev Toxicol* 18:245-298, 1988
180. Seppalainen AM, Hernberg S, Vesanto R, Kock B: Early neurotoxic effects of occupational lead exposure: A prospective study. *NeuroToxicology* 4:181-192, 1983
181. Sharp DS, Becker CE, Smith AH: Chronic low-level lead exposure. Its role in the pathogenesis of hypertension. *Med Toxicol* 2:210-232, 1987

182. Sharp DS, Osterloh J, Becker CE, Bernard B, Smith AH, Fisher JM, Syme SL, Holman BL, Johnston T: Blood pressure and blood lead concentration in bus drivers. *Environ Health Perspect* 78:131-137, 1988
183. Sherman W, Gorlin R: Sensitivity of erythrocyte protoporphyrin as a screening test for lead poisoning. *New Engl J Med* 326:137-138, 1992
184. Silbergeld E, Schwartz J, Mahaffey K: Lead and osteoporosis: Mobilisation of lead from bone in postmenopausal women. *Environ Res* 47:79-94, 1988
185. Silbergeld EK: Maternally mediated exposure of the fetus: In Utero exposure to lead and other toxins. *NeuroToxicology* 7:557-568, 1986
186. Silbergeld EK: Lead in the environment: Coming to grips with multisource risks and multifactorial endpoints. *RISK ANAL* 9:137-140, 1989
187. Silbergeld EK: Toward the twenty-first century: Lessons from lead and lessons yet to learn. *Environ Health Perspect* 86:191-196, 1990
188. Silbergeld EK: Lead in bone: Implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect* 91:63-70, 1991
189. Silbergeld EK: Neurological perspective on lead toxicity. In *Human lead exposure*. Edited by HL Needleman, Boca Raton, CRC PRESS, 1992, pp 90-103
190. Singer R, Valciukas JA, Lilis R: Lead exposure and nerve conduction velocity: The differential time course of sensory and motor nerve effects. *NeuroToxicology* 4:193-202, 1983
191. Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS: Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Biol Reprod* 33:722-728, 1985
192. Staessen J, Lauwerys RR, Buchet JP, Bulpitt CJ, Rondia D, Vanrenterghem Y, Amery A: Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. *New Engl J Med* 327:151-156, 1992
193. Staessen J, Sartor F, Roels H, Bulpitt CJ, Claeys F, Ducoffre G, Fagard R, Lauwerijs R, Rondia D, Thijs L, Amery A: The association between blood pressure, calcium and other divalent cations: a population study. *J Hum Hypertens* 5:485-494, 1991
194. Staessen J, Yeoman WB, Fletcher AE, Markowe HLJ, Marmot MG, Rose G, Semmence A, Shipley MJ, Bulpitt CJ: Blood lead concentration, renal function, and blood pressure in London civil servants. *Br J Ind Med* 47:442-447, 1990
195. Suga RS, Fischinger A.J., Knoch FW: Establishment of normal values in adults for zinc protoporphyrin (ZPP) using hematofluorometer: Correlation with normal blood lead values. *Am Ind Hyg Assoc J* 42:637-642, 1981
196. Sugimoto T, Rosansky SJ: The incidence of treated end stage renal disease in the eastern United States: 1973-1979. *Am J Public Health* 74:14-17, 1984
197. Telisman S, Kersanc A, Prpic-Majic D: The relevance of arguments for excluding ALAD from the recommended biological limit values in occupational exposure to inorganic lead (WHO 1980). *Int Arch Occup Environ Health* 50:397-412, 1982
198. Thomas HF, Elwood PC, Welsby E, Leger ASSt: Relationship of blood lead in women and children to domestic water lead. *Nature* 282:712-713, 1979

199. Thomson GN, Robertson EF, Fitzgerald S: Lead mobilization during pregnancy. *Med J Aust* 143:131, 1985
200. Triebig G, Weltle D, Valentin H: Investigations on neurotoxicity of chemical substances at the workplace. V. Determination of the motor and sensory nerve conduction velocity in persons occupationally exposed to lead. *Arch Environ Health* 53:189-204, 1984
201. Tuochimaa P, Wichmann L: Sperm production of men working under heavy metal or organic solvent exposure. In *Occupational hazards and reproduction*. Edited by K Hemminiki, K Sorsa, H Vanio, New York, Hemisphere, 1985, pp 73-79 (cité dans la référence n° 70)
202. Tuppurainen M., Wagar G, Kurppa K, Sakari W, Wambugu A, Froseth B, Alho J, Nykyri E: Thyroid function as assessed by routine laboratory tests of workers with long-term lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 14:175-180, 1988
203. Vacca CV, Hines JD, Hall PW: The proteinuria of industrial lead intoxication. *Environ Res* 41:440-446, 1986
204. Valciukas JA, Lilis R, Blumberg WE, Fischbein A, Selikoff IJ, Eisinger J: Behavioral indicators of lead neurotoxicity: Results of a clinical field survey. *Int Arch Occup Environ Health* 41:217-236, 1978
205. Verschoor M, Wibowo A, Herber R, van Hemmen J, Zielhuis R: Influence of occupational low-level lead exposure on renal parameters. *Am J Ind Med* 12:341-351, 1987
206. Wedeen RP: Lead, the kidney, and hypertension. In *Human lead exposure*. Edited by HL Needleman, Boca Raton, CRC Press, 1992, pp 170-189
207. Wedeen RP, Maesaka JK, Weiner B: Occupational lead nephropathy. *Am J Med* 59:630-641, 1975
208. Weiss ST, Munoz A, Stein A, Sparrow D, Speizer FE: The relationship of blood lead to blood pressure in a longitudinal study of working men. *Am J Epidemiol* 123:800-808, 1986
209. Weiss ST, Munoz A, Stein A, Sparrow D, Speizer FE: The relationship of blood lead to systolic blood pressure in a longitudinal study of policemen. *Environ Health Perspect* 78:53-56, 1988
- 209a. Wetmur JG, Lehnert G, Desnick RJ: The  $\delta$ -aminolevulinatase polymorphism: higher blood lead levels in lead workers and environmentally exposed children with the 1-2 and 2-2 isozymes. *Environ Res* 56:109-119, 1991
210. Wiebe JP, Salhanick AI, Myers KI: On the mechanism of action of lead in the testis: In vitro suppression of FSH receptors, cyclic AMP and steroidogenesis. *Life Sci* 32:1997-2005, 1983
211. Wildt K, Eliasson R, Berlin M: Effects of occupational exposure to lead on sperm and semen. In *Reproductive and developmental toxicity of metals*. Proceedings of a joint meeting, May 1982, Rochester, NY-New York, NY. Edited by TW Clarkson, GF Nordberg, PR Sager, Plenum Press, 1983, pp 270-300 (cité dans la référence n° 70)
212. Williams MK, King E, Walford J: An investigation of lead absorption in an electric accumulator factory with the use of personal samplers. *Br J Ind Med* 26:202-216, 1969
213. Williamson AM, Teo RKC: Neurobehavioural effects of occupational exposure to lead. *Br J Ind Med* 43:374-380, 1986
214. Winder C: Reproductive Effects of Occupational Exposures to Lead: Policy Considerations. *NeuroToxicology* 8:411-420, 1987

215. Winneke G, Beginn U, Ewert T, Havestadt C, Kraemer U, Krause C, Thron HL, Wagner HM: Comparing the effects of perinatal and later childhood lead exposure on neuropsychological outcome. *Environ Res* 38:155-167, 1985
216. Yassi A, Cheang M, Tenenbein M, Bawden G, Spiegel J, Redekop T: An analysis of occupational blood lead trends in Manitoba, 1979 through 1987. *Am J Public Health* 81:736-740, 1991
217. Zimmermann-Tansella Ch, Campara P, Andrea FD, Savonitto C, Tansella M: Psychological and physical complaints of subjects with low exposure to lead. *Human Toxicology* 2:615-623, 1983

## COMPTE-RENDU

Réunions tenues au département de médecine du travail et hygiène du milieu, les 27 mai et 9 juin 1992 avec des médecins québécois au sujet du retrait préventif des travailleurs et travailleuses exposés au plomb.

Présents: Dr Maurice Caron, D.S.C. Verdun  
Dr Gabriel Léonard, Institut neurologique de Montréal  
Dr Serge Lecours, Clinique toxicologique de Montréal  
Dr Alain Messier, D.S.C. Haut Richelieu  
Dr Louise Meunier, D.S.C. Verdun  
Dr Lucie Morissette, C.L.S.C. Kateri  
Dr Robert Plante, D.S.C. C.H.U.L.  
Dr Alain Ptiito, Institut neurologique de Montréal  
Dr Jean-Paul Robin, Noranda

Dr Claude Viau, professeur agrégé, U de M  
Dr Ada Vyskocil, professeur invité, U de M

### 1- Cadre de la discussion

Les participants<sup>1</sup> acceptent d'être identifiés dans le rapport qui doit être présenté à la C.S.S.T. par A. Vyskocil, C. Viau et J. Brodeur (ci-après désigné le Rapport). Il est convenu que les propos d'aucun d'entre eux ne seront cités tels quels dans ce document. Seules les conclusions générales découlant des discussions seront rapportées. Il est également convenu que le présent compte-rendu sera envoyé à chaque participant qui est invité à s'assurer qu'il reflète bien le sens des discussions tenues aux deux rencontres et à transmettre ses commentaires à A. Vyskocil, s'il y a lieu.

C. Viau remercie les participants de leur contribution et précise que les deux buts principaux visés dans ces rencontres sont (1) d'obtenir l'avis des participants sur les diverses questions scientifiques débattues à titre de scientifiques possédant des connaissances livresques et une expérience clinique de l'intoxication au plomb et (2) de s'assurer du réalisme (applicabilité sur le terrain) de toute recommandation qui pourrait apparaître dans le Rapport.

### 2- Revue des effets sur la santé causés par l'imprégnation saturnine

**Rein:** le plomb est considéré comme un néphrotoxique. On a signalé dans certaines publications que cette néphrotoxicité pourrait se manifester même à des plombémies de l'ordre de 400 µg/L. De façon générale, les participants expriment leur accord avec

---

<sup>1</sup>La forme masculine sera utilisée dans le seul but d'alléger la présentation

l'affirmation générale de la néphrotoxicité mais signalent que dans leur pratique ils n'ont vu que très peu de cas de travailleurs présentant une symptomatologie compatible avec un effet du plomb sur le rein.

**Système nerveux:** le plomb est un neurotoxique bien démontré chez les enfants. À cet égard, plusieurs études menées par H.L. Needleman associant l'exposition au plomb chez des enfants à des troubles d'apprentissage ont fait l'objet de critiques sévères dans le monde scientifique. Certains participants ont indiqué leur perplexité devant cette controverse alors que d'autres se sont dit convaincus de la validité des études de ce chercheur. Pour ces derniers, il existe suffisamment d'autres études convergentes dans la littérature scientifique pour ne pas mettre en doute les travaux de Needleman. Par ailleurs, les observations de ces participants montrent notamment des cas où le travailleur exposé ne rapporte pas spontanément de signes ou symptômes mais que lorsqu'on lui demande ce qu'en dit son entourage ou lorsque les membres de son entourage sont consultés sur cette question, la réponse n'est plus la même! Chez l'adulte, la neurotoxicité est difficile à cerner à cause des fonctions extraordinairement complexes de notre cerveau. Une bonne évaluation de l'atteinte neurotoxique exige des vérifications au niveau de la mémoire, du langage, de l'attention, de la concentration, de la coordination, ...etc. Le temps requis pour une telle exploration rend difficile un dépistage systématique de déficits au niveau central dans le cadre d'un examen de routine en milieu de travail. Par ailleurs, il n'est pas évident qu'il existe un seuil en deçà duquel aucun effet neurotoxique du plomb puisse être observé.

**Système cardio-vasculaire:** au niveau cardio-vasculaire, le plomb est associé à une augmentation de la pression artérielle. On a avancé que la corrélation entre pression artérielle et plombémie s'étendait sur toute l'échelle des plombémies (pas de seuil) avec une augmentation de 1,5 à 3 mm Hg pour chaque doublement de la valeur du plomb sanguin. Certains participants soulignent qu'on devrait mesurer la pression artérielle chez tous les travailleurs exposés au plomb sans toutefois utiliser ces mesures comme critère de retrait.

**Système reproducteur:** la littérature scientifique suggère que la sensibilité des cellules germinales ♂ et ♀ face à l'action toxique du plomb est semblable. Les participants n'ont pas d'observation précise à faire à ce chapitre si ce n'est d'indiquer que les travailleurs rapportent parfois une baisse de libido.

### 3- Les tests d'appréciation de l'intoxication

Cette expression générale désigne aussi bien les tests de surveillance biologique de l'exposition que les tests de dépistage précoce ou non d'altérations biochimique ou fonctionnelle au niveau d'un système ou d'un organe. Le test le plus répandu dans les diverses publications scientifiques et dans les pays ou provinces où des règlements ou recommandations existent reste la mesure de la plombémie définie comme la mesure du plomb dans le sang total. C'est également l'avis des participants que ça doit demeurer le test de référence. Lorsqu'on demande si l'on devrait également proposer un test complémentaire, les avis sont partagés. Certains

indiquent que la mesure des protoporphyrines associées au zinc (PPZ) est utile surtout comme critère de réintégration, d'autres ne comprennent justement pas que ce test ne soit utilisé que pour la réintégration et non pour le retrait alors que d'autres encore indiquent que l'évolution des PPZ est tellement prévisible sur la base des résultats de plombémie qu'il n'apporte aucune information supplémentaire. Tous s'accordent toutefois pour dire que ce test pourrait devenir parfaitement inutile si la C.S.S.T. adopte un seuil de plombémie pour le retrait beaucoup plus bas que 600-700  $\mu\text{g/L}$ .

#### 4- Critères de retrait

À cause de ce qui précède, on comprendra que la discussion s'est orientée vers le seuil de **plombémie** à partir duquel on devrait retirer les travailleurs exposés au plomb. L'expérience professionnelle des participants les amènent à dire qu'un niveau de 300  $\mu\text{g/L}$  apparaîtrait comme tout à fait satisfaisant et certains arguent qu'à des niveaux de retrait faibles, on observe également des durées de retrait plus faibles car il semble que le plomb disparaît alors plus vite de l'organisme (du moins du compartiment sanguin). Tout seuil de retrait supérieur à 350-400  $\mu\text{g/L}$  serait inacceptable. On indique également l'intérêt potentiel d'adopter une stratégie de réduction progressive du seuil de retrait avec le temps. Cette diminution progressive pourrait être incluse dans le règlement.

À cause des différences de sensibilité individuelle de l'intoxication au plomb, tous les médecins participant à nos rencontres ont été unanimes pour indiquer qu'il est essentiel qu'un éventuel règlement laisse la prépondérance à l'avis médical pour décider d'un retrait, indépendamment de l'atteinte de la valeur seuil de la plombémie. On s'est interrogé sur la pertinence de fixer malgré tout un seuil minimal de plombémie à partir duquel cette prépondérance s'appliquerait. Certains participants ont tenu à souligner que lorsqu'on doit retirer un travailleur exposé au plomb à cause de la présence d'une symptomatologie donnée malgré une plombémie en deça du seuil de retrait, on ne peut plus parler de **retrait préventif** mais d'écartement de l'exposition d'un travailleur **malade**. Cela souligne en même temps la faible marge de sécurité qu'on s'accorde dans les réglementations actuelles.

#### 5- Fréquence des mesures

Les participants semblent endosser les indications du règlement américain dans lequel on retrouve un tableau indiquant une fréquence de prélèvements de sang variable en fonction de la plombémie mesurée à un moment donné et de la concentration atmosphérique de plomb. On mentionne également ici que le temps d'élimination du plomb de l'organisme est parfois considérablement plus long chez des travailleurs qui ont travaillé toute leur vie dans des milieux fortement contaminés par ce métal. La demi-vie du plomb sanguin dépendrait donc de la charge corporelle.

#### 6- Femmes enceintes ou en âge de procréer

Étant donné que le plomb peut passer librement la barrière placentaire, que ce métal peut

affecter sérieusement le développement neuro-psychique des enfants et qu'il faut plusieurs mois pour que le plomb "disparaisse" de l'organisme, on reconnaît qu'une femme en âge de procréer (et qui a l'intention d'avoir des enfants?) devrait éviter tout contact avec le plomb. Il va de soi que ce problème est particulièrement complexe car il fait intervenir la notion des droits et libertés de la personne. Par exemple, que faire avec une femme soudeuse qui déclare aimer son métier et n'avoir pas l'intention d'avoir des enfants? Par ailleurs, peut-on fixer un seuil de retrait plus bas pour les femmes par rapport aux hommes sans être discriminatoires? Les participants indiquent souhaiter attirer l'attention sur ces délicates considérations sans avoir de réponse à fournir. On reconnaît que de toute façon cette question sera débattue dans une autre arène que l'arène scientifique.



T. de Charles Kennedy le 15 mai 92  
Doit nous envoyer de documentation d'ici  
2 semaines.

May 5, 1992.

British Columbia  
Ministry of Energy, Mines and Petroleum Res.  
RM 105  
525 Superior Street  
Victoria (B.C.)  
V8V 1X4

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

Dr. Claude Viau  
Medecine du travail  
Universite de Montreal

Victoria le 26 mai

Sujet: "Occupational lead exposure"

Salut Claude:

Voici quelques documents qui sont disponibles concernant votre demande. Si je trouve d'autres documents concernant ce sujet je vous envoie le plus tôt possible.

J'espère que ces documents seront peu utiles! (ce n'est pas grande chose) mais mieux que rien!

Mes salutations à votre  
famille.

Charles

Charles Kennedy  
Mgr. Occupational Health  
and Industrial Hygiene  
Ministry Mine, Energy and Petroleum Resources, R. M. B  
105 - 525 Superior St.  
Victoria B.C. V8V-1X4  
Tel. (604) 356-5254  
fax. (604) 384-5985

("resources manng.  
branch")

Merci et à la prochaine



May 5, 1992.

Alberta Community and Occupational Health  
Occupational Health and Safety Division  
10,709 Gasper Avenue  
Edmonton (Alberta)  
T5J 3N3

Madam:

Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



23

May 5, 1992.

Saskatchewan Occupational Health and Safety Branch  
1150 Rose Street  
Regina (Sask.)  
S4P 3V7

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

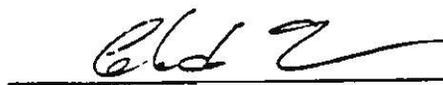
As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

  
\_\_\_\_\_  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

  
\_\_\_\_\_  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



**Saskatchewan**  
**Human Resources,**  
**Labour and**  
**Employment**

Occupational Health  
 and Safety Branch

Hon. Robert W. Mitchell  
 Minister

230

# Saskatchewan



**Saskatchewan**  
**Human Resources,**  
**Labour and**  
**Employment**

1870 Albert Street  
 Regina, Canada S4P 3V7

(306) 787-4485  
 (306) 787-2208 Fax  
 1-800-567-7233 Toll Free

Occupational  
 Health and  
 Safety Branch

**Fayek Kelada,**  
 M.Sc., Ph.D.  
 Chief Toxicologist



## Recommended Guidelines for Medical Monitoring of Vehicle Radiator Repair Shop Workers Exposed to Inorganic Lead



*It's in your hands.*



May 5, 1992.

Occupational and Environmental Health Program  
Dept of Community Health Sciences  
University of Manitoba  
S113-700 Baunatyne Avenue  
Winnipeg (Manitoba)  
R3E 0W3

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

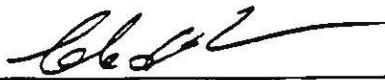
As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

  
\_\_\_\_\_  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

  
\_\_\_\_\_  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



THE UNIVERSITY OF MANITOBA

FACULTY OF MEDICINE  
Department of Community Health ServicesOccupational and Environmental  
Health Unit  
S112 - 750 Bannatyne Avenue  
Winnipeg, Manitoba  
Canada, R3E 0W3TEL: (204) 788-6278  
FAX: (204) 774-8919Department of Occupational and  
Environmental Medicine (DOEM)  
NA618 - 820 Sherbrook Street  
Winnipeg, Manitoba  
Canada, R3A 1R9TEL: (204) 787-3312  
FAX: (204) 787-4952

July 6, 1992

Adolf Vyskocil, PhD.  
Visiting Professor and  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate Professor  
University of Montreal  
Faculty of Medicine  
Post Office Box 6128, A  
Montreal, Quebec  
H3C 3J7

Dear Sirs,

I am responding on behalf of Dr. Annalee Yassi. Dr. Yassi has been out of town for a while and therefore has been unable to respond to your letter of May 5th, 1992. She sends her apologies for the delay in responding. If it is not too late she would like to submit Dr. Ted Redekopp's name as the person who could be contacted to help you with the information you are requesting for your report. Dr. Redekopp is the Chief Occupational Medicine Officer for the Province of Manitoba. His telephone number is (204) 945-3602.

Again, we do apologize for the delay in responding to your letter.

Sincerely,

Simone Beaudet  
(for Dr. A. Yassi)  
Dept. of Occupational and  
Environmental Medicine

/sb



Labour

Workplace Safety and  
Support Services Division

1000 — 330 St. Mary Avenue  
Winnipeg, Manitoba, CANADA  
R3C 3Z5

August 19, 1992

(204) 945-3446

Dr. A. Vyskocil  
University of Montreal  
Department of Occupational Medicine  
Box 6128  
Montreal (Quebec)  
8C3 3J7

Dear Dr. Vyskocil:

**RE: BLOOD LEAD SURVEILLANCE PROGRAM IN MANITOBA**

In Manitoba lead exposure control is regulated by The Workplace Safety and Health Act and The Workplace Health Hazard Regulation MR53/88 a copy of which is enclosed. Manitoba does not have a specific lead exposure control regulation.

Manitoba Workplace Safety and Health Division developed a system of providing orders to companies where lead exposure was a problem under a specific provision of The Workplace Safety and Health Act. This provision allows for the Government Minister in charge of the Act to order companies to do specific protective activities which are not otherwise specified in regulation. This process allows for the development of Lead-in-Blood action levels and the application of specific workplace environmental controls and medical surveillance (copies of which are enclosed). At present there are about 5 companies that have a Ministerial Order in place. However, we enforce all lead exposures to the same standards.

All blood-lead results are reported automatically by the provincial environmental lab to the Chief Occupational Medical Officer. This facilitates immediate intervention and good liaison with company Occupational Medical Staff.

This has proven to be a successful system. Very few workers have blood leads that rise above 2.5  $\mu\text{mol/l}$  and if they do they are removed from exposure until such time that the exposure is controlled and the blood lead levels drop. In practise we use 2  $\mu\text{mol/l}$  as the return to work level unless there is some other medical problems.

Manitoba Workers Compensation Board accepts 50  $\mu\text{g/dl}$  or 2.5  $\mu\text{mol/l}$  as a compensable level in situations where none lead exposure work is not available in the particular company. Medical considerations obviously supercede these considerations. If you have other questions please feel free to call me or write the above address.

Yours sincerely,



Dr. T. R. Redekop  
Chief Occupational Medical Officer



May 5, 1992.

Standards and Programs Branch  
Occupational Health and Safety Division  
Ontario Ministry of Labour  
400 University Avenue  
Toronto (Ont.)  
M7A 1T7

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

  
\_\_\_\_\_  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

  
\_\_\_\_\_  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



Health and Safety Studies Unit  
8th Floor-400 University Ave.  
Toronto, Ontario  
m7a 1t7

2 June 1992

Drs. Viau and Vyskocil  
Departement de medecine du  
travail et d'hygiene  
du milieu  
C.P. 6128, succursale A  
Montreal , P.Q.  
h3c 3j7

Dear Drs. Viau and Vyskocil;

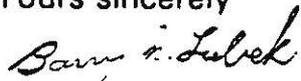
Further to our telephone conversation, I am forwarding a copy of our regulation regarding lead as a designated substance, in addition to the construction regulations, which govern the use of lead, etc. in the construction industry.

Your letter also requested information regarding biological monitoring indicators of lead which we are using/considering. I have enclosed a paper prepared by Dr. P. Landrigan, a consultant to the Ministry of Labour Medical Surveillance Task Force. Please note the disclaimer. The ideas and recommendations of this paper are those of the author, and are being considered, along with many others, by the Task Force. No decisions regarding these issues have been made by the Task Force at this time.

Dr. Patrick Lavellois, Department of Community Health, Laval University Hospital was the Quebec representative to the Federal/Provincial Working Group on Blood Lead Intervention Levels, which prepared the document I had forwarded earlier. Another consultant extremely knowledgeable in the field is Dr. R. Goyer, Chairman of the Department of Pathology, University of Western Ontario who acted as consultant to the Working Group.

I apologise for the delay in sending this material. If I or our Unit can be of further assistance to you, please do not hesitate to ask.

Yours sincerely

A handwritten signature in cursive script that reads "Barry M. Lubek".

Barry M. Lubek, Ph.D.  
Supervisor (acting)  
Scientific Unit



May 15, 1992.

Commission de l'hygiène et de la sécurité au travail  
C.P. 6000  
Fredericton (N.B.)  
E3B 5H1

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

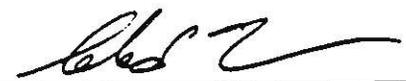
As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

  
\_\_\_\_\_  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

  
\_\_\_\_\_  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY  
COMMISSION  
P.O. BOX 6000  
FREDERICTON, N.B., E3B 5H1  
(506) 453-2467  
TOLL FREE 1-800-442-9776  
Fax: (506) 453-7982



NEW BRUNSWICK  
NOUVEAU-BRUNSWICK

COMMISSION DE L'HYGIÈNE  
ET DE LA SÉCURITÉ AU TRAVAIL  
CASE POSTALE 6000  
FREDERICTON (N.-B.), E3B 5H1  
(506) 453-2467  
SANS FRAIS 1-800-442-9776  
Fax: (506) 453-7982

May 27, 1992

Dr. Adolf Vyskocil/Dr. Claude Viau  
Faculté de Médecine  
Université de Montréal  
C.P. 6128 succursale A  
Montréal, PQ  
H3C 3J7

Dear Sirs :

**Biological monitoring indicators of occupational lead exposure**

Your letter dated May 15, 1992 on the above mentioned subject has been received. We in New Brunswick have been trying to establish suitable biological indicators for lead exposure for the past few years.

At the present time there are no regulated biological exposure indices in New Brunswick. However, in the last two years we have been using some guidelines (see attached) for the control of worker exposures to lead. These are applied in the workplaces by virtue of the general powers of the enforcement staff. There is also provision under NB-OHS legislation to require an employer to establish "an occupational health service". And this provision is used where there is a need for biological monitoring in a given workplace.

A good review of intervention levels and strategies for general population can be found in the document "Update of evidence for low-lead health effects of lead and proposed blood lead intervention levels" (February 1992) by the Health Protection Branch of Health and Welfare Canada.

I trust that this information will be of some use to you. We would very much appreciate receiving a copy of any report that you may produce consequent to your project.

Yours truly

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Bandu Imbulgoda".

Bandu Imbulgoda  
Director, Occupational Hygiene

## NEW BRUNSWICK Occupational Health and Safety Commission

There are no regulations pertaining to lead levels in blood in NB workplaces. However the NB OHSC has powers to require adherence to such levels as deemed appropriate. The general guidelines used are as follows:

Condition	Action
Any blood level increase of 0.73 $\mu\text{mol/L}$ ; increase of ZPP or FEP; complaints of early symptoms; unusual over exposure occurrences.	Investigation and corrective action by the occupational health and hygiene group of the workplace and action by the workplace Joint Health and Safety Committee. Some specific actions are suggested.
Blood lead level > 2.4 $\mu\text{mol/L}$ for males. Blood lead level > 1.4 $\mu\text{mol/L}$ for females of child bearing age.	Confirm by a second blood sample in the immediate following days processed by a different analytical laboratory. Remove from further exposure and relocate to a work area with airborne lead less than 0.03 $\text{mg/M}^3$ .  Workers who had confirmed blood lead levels of over 2.4 $\mu\text{mol/L}$ (males) or 1.4 $\mu\text{mol/L}$ (females of child bearing age) may return to pre-relocation work stations when blood lead levels have fallen below 1.9 $\mu\text{mol/L}$ or 0.75 $\mu\text{mol/L}$ respectively for three consecutive blood samples taken at one month intervals.

Regardless of the blood lead levels mentioned above, an examining physician may relocate or remove any worker where in his/her opinion that the workers health may be adversely affected by working in the lead environment.

### NEW BRUNSWICK Workers Compensation Board

Blood lead levels over 2.4  $\mu\text{mol/L}$  are recognized as lead intoxication. Claims of minor nature with no loss time are accepted for 3 month period. All other claims are evaluated strictly on the health condition of the claimant.

Note: The blood lead levels used by the NB OHSC were initially proposed by a tripartite committee of physicians representing labour, management and the province to address the health related issues in primary lead smelting.



May 15, 1992.

Hygiène et sécurité au travail  
Ministère du travail  
5151 Terminal Road  
6e étage  
C.P. 697  
Halifax (N.E.)  
B3J 2T8

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

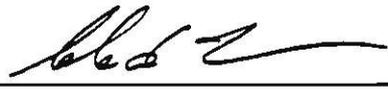
As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

  
\_\_\_\_\_  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

  
\_\_\_\_\_  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

Nova Scotia



Department of  
Labour

PO Box 697  
Halifax, Nova Scotia  
B3J 2T8

Our file no:

June 2, 1992

Dr. Claude Viau  
Dr. Adolf Vyshoul  
Universite de Montreal  
Faculté de médecine  
Département de médecine du travail  
et d'hygiène du milieu  
C.P. 6128, succursale A  
Montreal, Quebec  
H3C 3J7

Dear Dr.'s Viau/Vyshoul:

Further to your letter of May 15, 1992, I have attached those documents which relate to the use of lead in the workplace.

Trusting this information will be of assistance to you.

Yours truly,

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Jim LeBlanc".

Jim LeBlanc, M.Sc., ROH, CIH  
Director  
Occupational Health

JLeB:dh  
Encl's:



Printed on paper that  
contains recycled fibre



M Sean Cayce le 11 juin 1992  
(709-729-2644).

May 15, 1992.

M. Cayce me confirme que Terre-Neuve  
n'a pas de réglementation ou de recommanda-  
tions spécifiques à l'égard de l'exposition  
au plomb.

Division hygiène et sécurité au travail  
Ministère de l'emploi et des relations du travail  
Confederation Building  
C.P. 8700  
St-John's (Terre-Neuve)  
A1B 4J6

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

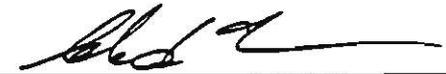
As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



May 15, 1992.

Division de l'hygiène et de la sécurité au travail  
Ministère du travail  
31 Gordon Drive  
C.P. 2000  
Sherwood (I.P.E.)  
ClA 7N8

Madam:

Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE DU TRAVAIL ET D'HYGIENE DU MILIEU

FACULTÉ DE MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL, C.P. 6128, SUCC A, MONTRÉAL (QUÉBEC) H3C 3J7

DATE: 25 mai 1992

NOMBRE DE PAGES: 2  
(incluant la feuille de transmission)<sup>1</sup>

À: DR. MICHEL LESAGE

N° TÉLÉCOPIEUR: 011-4122-798.86.85

B.I.T. - GENÈVE

DE: CLAUDE VIAU

N° TÉLÉCOPIEUR: (514) 343 - 2200

BONJOUR DR LESAGE. NOUS AVONS OBTENU LE MANDAT DE LA CSST D'EXAMINER LE PROJET DE RÈGLEMENT SUR LE RETRAIT PRÉVENTIF DANS L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AU PLOMB. NOUS CHERCHONS DES INFORMATIONS VENANT DU BIT À CET ÉGARD. AUSSI AVONS-NOUS ESSAYÉ DE CONTACTER LE DR KOGI DU BIT SANS SUCCÈS JUSQU'À MAINTENANT. AURIEZ-VOUS L'OBLIGEANCE DE TRANSMETTRE LA LETTRE CI-JOINTE À LA PERSONNE CONCERNÉE.

MERCI D'AVANCE DE VOTRE AIDE ET BIEN LE BONJOUR DU QUÉBEC!

<sup>1</sup> Si vous ne recevez pas le nombre de pages indiqué sur cette feuille, s.v.p. téléphonez au (514) 343 - 6134.

DEPARTMENT OF HEALTH AND SOCIAL SERVICES

DIVISION OF ENVIRONMENTAL HEALTH



PRINCE EDWARD ISLAND

P.O. BOX 2000  
CHARLOTTETOWN, P.E.I.  
C1A 7N8 (TEL: (902) 368-4970)  
205 LINDEN AVENUE  
SUMMERSIDE, P.E.I.  
C1N 2K4 (TEL: (902) 436-9124)  
FAX: (902) 368-4969

May 25, 1992

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting Professor,  
Université de Montréal  
Faculté de médecine  
Département de médecine du travail  
et d'hygiène du milieu  
C.P. 6128, succursale A  
Montréal, Québec  
H3C 3J7

Dear Dr. Vyskocil:

Further to your letter of May 15, 1992, please be advised that to my knowledge, no reports or documents concerning lead exposure, have been produced by any Governmental Organization in Prince Edward Island.

May I suggest you contact Dr. Lesbia F. Smith, Senior Medical Consultant, Environmental Health and Toxicology Unit, Disease Control Services, Ministry of Health, Public Health Branch, 15 Overlea Blvd., 5th. Floor, Toronto, Ontario. M4H 1A9 Telephone No. (416)327-7427 Fax No. (416)327-7438. She is well versed in the subject and has a wealth of knowledge concerning Canadian Studies.

Yours sincerely,

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Richard J. Davies'.

RICHARD J. DAVIES  
Director, Division of Environmental Health  
/mem

cc: Dr. Lesbia F. Smith, Senior Medical Consultant



May 15, 1992.

Ministère de la justice  
C.P. Box 2703  
Whitehorse (Yukon)  
Y1A 2C6

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

  
\_\_\_\_\_  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

  
\_\_\_\_\_  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



401 STRICKLAND STREET  
WHITEHORSE, YUKON  
Y1A 5N8  
TEL: (403) 667-5645  
FAX: (403) 668-2079

FILE NUMBER:

26 June 1992

Adolf Vyskocil &  
Claude Via  
Universite de Montreal  
Faculte de Medecine  
Department de Medecine du  
travail et d'hygiene du milieu  
C.P. G128, succursale A  
Montreal, Quebec  
H3C 3J7

Dear Sirs:

Further to your letter of May 15, 1992 regarding the evaluation of biological monitoring indicators of occupational lead exposure I have attached a copy of the current Occupational Health Regulations dealing with lead exposures in the work place in the Yukon.

During the balance of 1992 the Occupational Health Regulations will be reviewed and the allowable body burdens for lead will be studied and possibly changed at that time.

I wish you success in your project.

Yours truly,

Patricia N. Cumming  
President

encl.



May 15, 1992.

Ministère de la sécurité et des services publics  
Gouvernement des Territoires du Nord-Ouest  
C.P. Box 1320  
Yellowknife (Territoires du Nord-Ouest)  
X1A 2L9

Madam:

Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout Canada are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your province that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your province may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



April 3rd, 1992.

Dr Kogi  
International Labour Organization  
Safety and Hygiene  
4, rue des Morillons  
CH-1211, Geneva  
Switzerland

Dear Dr Kogi,

I (Claude Viau) had the pleasure to meet with Dr Michel Gilbert from WHO in Montreal this week and he gave me your name as a lead expert.

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. Of course, we have access to bibliographic databases such as TOXLINE or MEDLINE and to current scientific journals. But there are probably some important reports that have been written by organisms such as yours that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a list of such references that you may have and, if possible, a copy of the most recent key reports your organization may have on that matter.

If necessary, we would appreciate having the opportunity to meet with you or some other experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting scientist

---

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



INTERNATIONAL LABOUR OFFICE  
BUREAU INTERNATIONAL DU TRAVAIL  
OFICINA INTERNACIONAL DEL TRABAJO



INTERNATIONAL OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH INFORMATION CENTRE  
CENTRE INTERNATIONAL D'INFORMATIONS DE SECURITE ET DE SANTE AU TRAVAIL  
CENTRO INTERNACIONAL DE INFORMACION SOBRE SEGURIDAD Y SALUD EN EL TRABAJO

CH-1211 GENEVE 22

Tel. + 41 22 799 67 40  
Telegr. CISINTLAB  
Telex 415 647 ILO CH  
Telefax CIS + 41 22 798 62 53

TELEFAX

07.06.92  
CIS 30  
JT/IO

No of pages: 11 (including cover page). Fax: 514 343 2200

TO: Dr. C. Viau, Université de Montréal, Faculté de médecine,  
Département de médecine du travail et d'hygiène du  
milieu, Montréal, Québec, Canada.

FROM: Mr. J. Takala, Head, CIS, Geneva. *J. Takala*

Dear Sir,

In response to your fax of 19 May 1992 transmitted to us by Dr M. Gilbert (IPCS), I regret to inform you that your letter of 19 May 1992 to the ILO has not reached Dr. Kogi, hence to delay in responding to your request.

On the subject of biological monitoring indicators of occupational exposure to lead, the ILO has not published any document or prepared any specific report on the subject. The 1990 ILO Convention (No. 170) and Recommendation (No. 177) concerning safety in the use of chemicals at work include prescriptions regarding medical surveillance of workers exposed to hazardous chemicals. Copies of the two international instruments are attached. Should you need any additional information, please let us know.

Yours sincerely,

J. Takala.



May 19, 1992

International Labour Organization  
Safety and Hygiene  
4, rue des Morillons  
CH-1211, Geneva  
Switzerland

Madam:

Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Both regulatory and scientific aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms such as yours that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents you may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

  
\_\_\_\_\_  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

  
\_\_\_\_\_  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE DU TRAVAIL ET D'HYGIENE DU MILIEU

FACULTÉ DE MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL, C.P. 6128, SUCC A, MONTRÉAL (QUÉBEC) H3C 3J7

DATE: 19 mai 1992

NOMBRE DE PAGES: 2  
(incluant la feuille de transmission)<sup>1</sup>

À: M. MICHEL GILBERT

N° TÉLÉCOPIEUR: 011-4122-791-0746

INT'L PRGM ON CHEMICAL SAFETY - WHO

DE: CLAUDE VIAU

N° TÉLÉCOPIEUR: (514) 343 - 2200

BONJOUR M. GILBERT, JE GARDE UN TRÈS BON SOUVENIR DE NOTRE RENCONTRE À MONTRÉAL À L'OCCASION DU 5E COLLOQUE SUR LES SUBSTANCES TOXIQUES.

VOUS M'AVIEZ DONNÉ LES COORDONNÉES DE M. KOGI AU B.I.T. AU SUJET DE NOTRE MANDAT D'EXAMEN DU RETRAIT PRÉVENTIF À L'ÉGARD DU PLOMB. NOUS LUI AVONS ÉCRIT SANS OBTENIR DE RÉPONSE. PUIS-JE OSER VOUS DEMANDER DE TRANSMETTRE COPIE DE CETTE LETTRE (CI-JOINTE) À M. KOGI OU À TOUTE PERSONNE QUI AURAIT LA COMPÉTENCE DE NOUS RÉPONDRE AU B.I.T.

MERCI BEAUCOUP DE VOTRE COLLABORATION. SALUTATIONS DISTINGUÉES.

---

<sup>1</sup> Si vous ne recevez pas le nombre de pages indiqué sur cette feuille, s.v.p. téléphonez au (514) 343 - 6134.



INTERNATIONAL LABOUR OFFICE  
 BUREAU INTERNATIONAL DU TRAVAIL  
 OFICINA INTERNACIONAL DEL TRABAJO

1000 Avenue des Nations  
 1201 Genève 14  
 Téléphone: 022 790 8111  
 Téléc. 022 790 8211  
 Telex: 540000

Téléphone direct: 022 790 8111  
 Télex: 540000

Permis: SH 1-2-11  
 Imprimé en Suisse

M. Claude Viau, D.Sc.  
 Département de médecine du travail  
 et d'hygiène du milieu  
 Université de Montréal  
 C.P. 6128, succursale A  
 Montréal (Québec)  
 H3C 3J7  
 Canada

- 5 JULI 1992

Cher M. Viau,

Suite à votre demande d'information relative aux indicateurs biologiques à utiliser dans la surveillance médicale des travailleurs exposés au plomb, tel que vous l'a indiqué M. J. Takala précédemment, le BIT n'a pas établi de convention ou de recommandation spécifique et n'a pas publié de rapport à cet égard. Le seul document spécifique du BIT sur le sujet est ce que l'on retrouve dans l'encyclopédie du BIT sur la santé et la sécurité au travail, page 1197 à 1209, dont la dernière édition date de 1983. Vous trouverez ci-inclus une photocopie de ces pages.

J'ai fait faire une recherche informatique de la littérature scientifique pour les 10 dernières années, portant sur l'évaluation de l'exposition au plomb et sur la réglementation dans différentes pays à cet égard. Vous trouverez ci-joint copie de ces rapports informatiques (résumés).

Enfin, j'ai pensé inclure un document de la Commission des Communautés européennes traitant des indicateurs biologiques dans l'évaluation de l'exposition au plomb alkylé et ses composés.

J'espère que ces renseignements vous seront utiles.

Bien à vous.

M. Lesage,  
 Service de la sécurité et de  
 la santé au travail,  
 Département des conditions et du  
 milieu de travail.



April 3rd, 1992

International Lead Zinc Research Organization  
P.O. Box 12036  
Research Triangle Park  
N.C. 27709  
U.S.A.

Madam:

Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Of course, we have access to bibliographic databases such as TOXLINE or MEDLINE and to current scientific journals. But there are probably some important reports that have been written by organisms such as yours that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a list of such references that you may have and, if possible, a copy of the most recent key reports your organization may have on that matter.

If necessary, we would appreciate having the opportunity to meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting scientist

---

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

**INTERNATIONAL LEAD ZINC RESEARCH ORGANIZATION, INC.**



POST OFFICE BOX 12036  
RESEARCH TRIANGLE PARK NC 27709-2036  
TELEPHONE 919 361 1533  
TELEX 251533  
FACSIMILE 919 361 1533

May 19, 1992

Dr. Claude Viau  
Associat Professor  
Université de Montréal  
Département de médecine du travail  
et d'hygiène du milieu  
C.P. 6128, succursale A  
Montréal, Québec  
Canada H3C 3J7

Dear Dr. Viau:

I am in receipt of your recent inquiry regarding information which ILZRO may have available regarding biological monitoring programs for occupational lead exposure. ILZRO is a not-for-profit research management organization which sponsors research in a diverse array of subject areas. You have correctly assumed that this includes research on biological monitoring of workers occupationally exposed to lead.

ILZRO-sponsored efforts in the area of occupationally lead exposure have taken two forms. First, we have sponsored the preparation of a variety of critical reviews. These critical reviews are prepared by independent academic experts and seek to make assessments of some of the key health issues associated with lead exposure. I have appended several of such critical reviews. Since some of these have been published in the peer-reviewed literature, you may already have copies.

ILZRO also sponsors a variety of research efforts. We presently are involved in the sponsorship of several research projects which seek to assess the adequacy of existing occupational exposure standards. In as much as the investigators working on ILZRO-research projects are strongly encouraged to publish their findings in the peer-reviewed scientific literature, I am somewhat reluctant to distribute information which is of pre-publication status. Some of the more intensive work presently being conducted under ILZRO-sponsorship is being coordinated by Professor Robert Lauwerys in Brussels. Professor Lauwerys may be contacted as follows:

Professor Robert Lauwerys  
Universite Catholique de Louvain  
Faculte de Medicine  
Unite de Toxicologie Industrielle et Medicale  
Clos Chapelle Aux Champs 30, 54  
1200 Brussels  
Belgium  
Tel: 32-2-764-1111  
Fax: 32-2-764-5322

Dr. Viau  
May 19, 1992  
Page - 2 -

Professor Lauwerys is presently involved in an ILZRO-sponsored research project which is attempting to assess the adequacy of existing EC occupational exposure standards for lead. In addition, Professor Lauwerys has been involved in a variety of CEC sponsored efforts related to this same goal. I am aware of, but cannot distribute, a variety of materials that are being produced by Professor Lauwerys and his colleagues that bear upon the issues which you seek to address. I would suggest that you contact Professor Lauwerys and inquire if any of his recent materials may be available for distribution.

Over the years ILZRO has been involved in the conduct of multiple research studies. Much of this work has been published in the peer-reviewed scientific literature and I would assume that much of it is already available to you. However, I would be more than pleased to discuss this matter further with you by phone. If you have specific areas that are of concern to you, I may be able to direct you to specific ILZRO or non-ILZRO sponsored research efforts that bear specific health issues.

Best regards,



Craig J. Boreiko, Ph.D.  
Manager, Environmental Health

CJB/mf



May 19, 1992

Mr. Rich Niemeier  
National Institute for Occupational Safety and Health  
4676 Columbia Parkway  
Cincinnati, Ohio 45226  
U.S.A.

Dear Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports and/or recommendations that have been written and/or proposed by your organism that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents you may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to meet you. If you think this is possible, could you also suggest us a date and time for such a meeting.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

---

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



May 19, 1992

Mr. Steve Galson  
National Institute for Occupational Safety and Health  
4676 Columbia Parkway  
Cincinnati, Ohio 45226  
U.S.A.

Dear Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports and/or recommendations that have been written and/or proposed by your organism that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents you may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to meet you. If you think this is possible, could you also suggest us a date and time for such a meeting.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

---

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

**FACSIMILE TRANSMISSION**  
**DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES**

Public Health Service  
Centers for Disease Control  
National Institute for Occupational Safety & Health  
4676 Columbia Parkway, Mail Stop R-21  
Cincinnati OH 45226-1988

DATE: JUNE 12, 1992 2 Pages & Cover

ADDRESSEE: DR. CLAUDE VIAU

Addressee's Telephone Number: (514) 343-6146

Addressee's Facsimile Number: (514) 343-2260

FROM: PAUL SELIGMAN  
Medical Section, Surveillance Branch, DSHEFS

Telephone: (513) 841-4353

Facsimile Number: (513) 841-4540

REMARKS: Directions + agenda.

See you on Tuesday!

*PS*

DR. CLAUDE VIAU  
UNIVERSITY OF MONTREAL

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)  
5555 Ridge Ave.  
Cincinnati, Ohio  
(513) 841-4353

Contact:

Paul J. Seligman, M.D., M.P.H.  
(513) 841-4353

9:00 am - 11:00 am

Paul Seligman  
Chief, Medical Section  
Surveillance, DSHEFS

Mary Prince  
Epidemiologist  
DSDTT

Henryka Bialkowsky-Nagy  
Chemist  
DSDTT

11:00 am - 11:30 am

Steven Galson  
Chief, Medical Section  
Hazard Evaluations

11:30 am - 1:00 pm

LUNCH

1:00 pm - 3:00 pm

Continue discussions,  
IWSB, DPSE



M. 1300 51-52-52

May 19, 1992

American Conference of Governmental  
Industrial Hygienists  
6500 Glenway Avenue  
Building D-7  
Cincinnati, Ohio 45211-4438  
U.S.A.

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Both regulatory and scientific aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms such as yours that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents you may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

---

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

Dr. Adolf Vyskocil and  
Dr. Claude Viau

FROM AMERICAN CONFERENCE  
OF  
GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS  
6500 GLENWAY AVE. BUILDING D-7  
CINCINNATI, OHIO 45211  
PHONE: 513/661-7881

SUBJECT *Your letter of May 19, 1992*

DATE *6/26/92*

MESSAGE

Enclosed please find our BEI for lead. This document was prepared by:

Mitchell R Zaron, MD, CIH  
4497 Lower River Rd.  
Lewis Ton, NY 14092, USA  
(716) 754-2176

and Tom Rosenberg, MD  
California State Dept. of Health Services  
2151 Berkeley Way, Annex 11  
Berkeley, CA 94704, USA  
(415) 540-2752

They will be happy to discuss it with you.  
If you need additional information, please contact us.

SIGNED *Paul L. Duplan, PE, CIH.*

REPLY

SIGNED

DATE



July 13, 1992.

Dr. Mitchell R. Zaron, M.D., CIH  
4497 Hower River Rd  
Lewiston, N.Y. 14092  
U.S.A.

Dear Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Both regulatory and scientific aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec.

Recently we received document on BEI to lead from ACGIH which was prepared by you and Dr. Rosenberg. We would appreciate having the opportunity to meet you to discuss this matter. If you think this is possible, could you let us know at your earliest convenience. We indeed have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of August).

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

TO: Dr. Adolf Vyskocil  
FAX: 514 343 2200

Faculte de Medecine  
Departement de Medecine du Travail  
Universite de Montreal

From: Dr. Mitchell R. Zavon  
FAX: 716 754 7244  
TEL: 716 754 2176

July 14, 1992

Please call me. I will be in the office on Wed. afternoon and most of Thursday and Friday.

Would be glad to discuss lead with you on the phone <sup>Linda Hand.</sup> or have you come to Lewiston. Will be in this week, out the 20th and 21st and then in town until the 28th when I leave for about 10 days.



July 13, 1992.

Dr. Jon Rosenberg, M.D.  
California State Dept. of Health Service  
2151 Berkeley Way Annex 11  
Berkeley, CA 94704  
U.S.A.

Dear Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Both regulatory and scientific aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec.

Recently we received document on BEI to lead from ACGIH which was prepared by you and Dr. Zaron. We would appreciate having the opportunity to meet you to discuss this matter. If you think this is possible, could you let us know at your earliest convenience. We indeed have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of August).

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor



May 19, 1992

Occupational Safety and Health  
Administration (OSHA)  
Frances Perkins Building  
200 Constitution Avenue N W  
Washington DC 20210  
U.S.A.

Madam:

Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. Although we have a copy of the Code of Federal Regulations title 29, Part 1910.1025 Lead, there are most likely important supporting documents on the most recent update of this regulation that would be very helpful to us and that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your country may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

---

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



May 19, 1992

Delegation of the Commission of the European  
Communities  
350 Sparks Street  
No. 1110  
Ottawa (Ontario)  
K1A 7S8

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Both regulatory and scientific aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms such as yours that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents you may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

---

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



May 4, 1992.

Chemical Section  
National Occupational Health  
and Safety Commission  
P.O. Box 58  
Sydney 2001 NSW  
AUSTRALIA

Madam:

Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. Of course, we have access to bibliographic databases such as TOXLINE or MEDLINE and to current scientific journals. But there are probably some important reports and regulations that have been written in your country that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a list of such references that you may have and, if possible, a copy of the most recent pertinent documents your country may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

We thank you in advance for your help.

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



June 5, 1992.

Dr. Philippe Grandjean  
Institute of Community Health  
Odense University  
WINSLOWSVEJ 19  
DK-5000 ODENSE  
DANEMARK

Dear Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Both regulatory and scientific aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec.

As we know your interest and great expertise in this field, we would appreciate having the opportunity to meet you to discuss this matter. If you think this is possible, could you let us know at your earliest convenience. We indeed have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of July).

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

ODENSE UNIVERSITET

Institute of Community Health  
Department of Environmental Medicine

Drs Adolf Vyskocil and Claude Viau  
Université de Montréal  
Canada

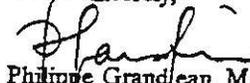
Fax: 009-1-514-343-2200

1992.06.16

Dear colleagues:

Thank you for your recent letter which arrived during my absence. I will be reachable here until the end of next week but will then leave for the International Congress on Toxicology in Rome (IUTOX). I will be back in the office on Tuesday, 7 July and will be here during the following two weeks. I am not sure what type of assistance you need, so please give me some more details.

Yours sincerely,

  
Philippe Grandjean, M.D.  
Professor

Winslowparken 17  
DK-5000 Odense C, Denmark



Phone +45 66 15 86 00  
Direct call +45 66 15 86 96 - ext. 4768  
Fax +45 65 91 82 96



100-9-2009-2000

Le 3 avril 1992.

Centre d'information du plomb  
Péripole 118 52, rue Roger Salengro  
94 126 - Fontenay-sous-Bois  
France

Madame,

Monsieur,

Nous avons reçu le mandat d'évaluer l'intérêt et la validité des divers indicateurs de surveillance biologique de l'exposition au plomb en milieu industriel. Cette étude comprend le choix d'un ou de plusieurs indicateurs, le niveau auquel les travailleurs devraient être retirés de l'exposition au plomb et la fréquence des échantillonnages de contrôle des fluides biologiques. Nous avons, bien sûr, accès à des banques bibliographiques telles que TOXLINE ou MEDLINE de même qu'aux grands périodiques scientifiques. Toutefois, il est probable que d'importants rapports aient été rédigés par des organismes comme le vôtre sans que nous ayons pu les repérer. Je précise que nous avons déjà une copie de votre document intitulé "Plomb et santé dans l'industrie. Protéger les travailleurs. Pourquoi? Comment?" Auriez-vous l'amabilité de nous faire parvenir une liste de ces références bibliographiques moins accessibles et, si possible, une copie des rapports clés les plus récents que vous possédiez sur ce sujet.

Nous vous remercions sincèrement de l'attention que vous porterez à notre requête et vous prions de recevoir nos salutations respectueuses.

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Chercheur invité

---

Claude Viau, D.Sc.  
Professeur agrégé



Le 3 avril 1992

Ministère du travail  
Bureau CT4  
1, Place Fontenoy  
75 007 - Paris  
France

Madame,

Monsieur,

Nous avons reçu de la Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec le mandat d'évaluer l'intérêt et la validité des divers indicateurs de surveillance biologique de l'exposition au plomb en milieu industriel. Cette étude comprend le choix d'un ou de plusieurs indicateurs, le niveau auquel les travailleurs devraient être retirés de l'exposition au plomb et la fréquence des échantillonnages de contrôle des fluides biologiques. Nous avons, bien sûr, accès à des banques bibliographiques telles que TOXLINE ou MEDLINE de même qu'aux grands périodiques scientifiques.

Nous avons une copie de la section Intoxication saturnine d'un document intitulé "Hygiène et sécurité. Conditions de travail. Lois et textes réglementaires. Manuel pratique, 20e édition, 1991".

Nous aimerions obtenir le ou les documents d'appui et la liste des références ayant servi à la rédaction de ces textes de même qu'un document publié par votre Ministère sous le titre "La prévention des risques liés au plomb (1988)". Il va de soi que toute mise à jour de ces documents nous serait également fort utile.

Nous vous remercions sincèrement de l'attention que vous porterez à notre requête et vous prions de recevoir nos salutations respectueuses.

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Chercheur invité

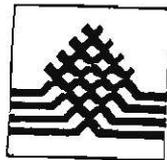
---

Claude Viau, D.Sc.  
Professeur agrégé

à l'attention de Messieurs VIAU et VYSKOC.  
de la part du bureau CT4

Le document principal ayant servi à la  
rédaction de ces textes est la directive

CEE 82/1605. Je vous fais parvenir ci-  
joindre le document "Transparence" édité par le



ministère, mais actuellement épuisé,  
ainsi que quelques références biblioc-  
Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Formation Professionnelle

graphiques (photopies)

De façon générale, je vous conseille de vous  
adresser à l'INRS, 30 rue Clément Noury  
75014 PARIS, pour obtenir toute documen-  
tation technique ou juridique concernant la  
prévention des risques professionnels.

Meilleures salutations.

Paul

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE DU TRAVAIL ET D'HYGIÈNE DU MILIEU

FACULTÉ DE MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL, C.P. 6128, SUCC A, MONTRÉAL (QUÉBEC) H3C 3J7

DATE: 18 août 1992

NOMBRE DE PAGES: 1  
(incluant la feuille de transmission)<sup>1</sup>

À: PROF. R. LAUWERYS

N° TÉLÉCOPIEUR: 011-322-764-5322

UNITÉ TOXICO INDUSTRIELLE/UCL

DE: CLAUDE VIAU

N° TÉLÉCOPIEUR: (514) 343 - 2200

ADA VYSKOCIL

Cher Professeur Lauwerys,

Encore merci pour la rencontre du 8 juillet. Cette discussion nous a été fort utile.

En consultant un article de P. Ghyselen dans les Cahiers de Médecine du travail vol XXXVII, no 3, 1990, nous sommes restés perplexes devant certains passages:

- p. 108, 3e para "Si le taux de plombémie RESTE supérieur à 70 µg/100 mL le médecin...": est-ce bien RESTE et dans l'affirmative est-ce bien 70 (ou plutôt 60)?

- p. 108, 4e para "**PbB** ≥ 80 µg/100 mL + **ALAU** > 20 mg/g créat. (n'est-ce pas **ALAU** < 20?)

**PbB** ≥ 80 µg/100 mL + **PPZ** > 20 ... (n'est-ce pas **PPZ** < 20 ...?)

**PbB** ≥ 80 µg/100 mL + **ALAD** < 6 ... (n'est-ce pas **ALAD** > 6 ...?)

Vous serait-il possible de répondre à nos interrogations peut-être en nous faisant envoyer par FAX une copie des sections pertinentes de cette réglementation?

Si nous ne nous sommes pas adressés directement au Dr Ghyselen, c'est que nous n'avons pas trouvé ses coordonnées.

Merci de votre précieuse collaboration. Meilleures salutations.

<sup>1</sup> Si vous ne recevez pas le nombre de pages indiqué sur cette feuille, s.v.p. téléphonez au (514) 343 - 6134.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE  
DE LOUVAIN



FACULTÉ DE MÉDECINE  
UNITÉ DE TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE  
ET MÉDECINE DU TRAVAIL  
RUE CHAPELLE-AUX-CHAMPS 30 Bte 30 54  
1200 BRUXELLES  
Prof. R. LAUWERYS

Bruxelles, 2 Septembre 1992.

Professeur C. VIAU  
Département de Médecine du  
Travail et d'Hygiène du  
Milieu  
Université de MONTREAL  
MONTREAL  
CANADA

FAX : (514) 343-22 00

Cher Monsieur Viau,

Votre interprétation est correcte. Il y a apparemment des erreurs de signe dans l'article de Ghyselen. La Directive européenne pour le plomb est en vigueur en Belgique. Ci-joint copie de l'Article 135 quater auquel Ghyselen fait allusion.

Transmettez mon meilleur souvenir à Monsieur Vyskocil.

Avec mes meilleures amitiés.

Professeur R. LAUWERYS



May 19, 1992

Deutsche Forschungsgemeinschaft  
Commission for the Investigation of Health Hazards  
of Chemical Compounds in the Work Area  
Kennedyallee 40  
D-5300 Bonn 2  
Federal Republic of Germany.

Madam:  
Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Both regulatory and scientific aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms such as yours that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents you may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

If necessary we would appreciate having the opportunity to talk or meet with some of your experts in this field. If you think this is possible, could you also send us the names and telephone numbers of these individuals.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

---

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



GSF - Forschungszentrum  
für Umwelt und Gesundheit  
GmbH

Institut für Toxikologie

Prof. Dr. med. H. Greim

GSF - Forschungszentrum Ingoistadter Landstr. 1 D-8042 Neuherberg

Adolf Vyskocil, Ph. D.  
Claude Viau D. Sc.  
Université de Montréal  
Faculté de médecine  
C. P. 6128, succursale A

MONTREAL (QUEBEC) H3C 3J7

CANADA

Ingoistadter Landstraße 1  
D-8042 Neuherberg

Telefon 089 / 3187 10  
Telefax 089 / 3187 - 34 49  
Teletex 898 947 = stral  
Telex 5 23125 stral d

10. Juni 1992 Gre/Lu-Ge

Your letter dated May 19, 1992

Gentlemen,

the Deutsche Forschungsgemeinschaft sent to me your request on the biological monitoring indicators of occupational lead exposure.

Please find enclosed the documentation of the commission about this subject. If further details are required, please contact the chairman of the subgroup:

Prof. Dr. med. Gerhard Lehnert  
Institut für Arbeits- und  
Sozialmedizin und Poliklinik  
für Berufskrankheiten der  
Universität Erlangen - Nürnberg  
Schillerstr. 25 / 29  
D-8520 Erlangen

Phone: 0 91 31/85 23 12

Fax: 0 91-31/85 23 17

With best regards,

Prof. Dr. Helmut Greim

Enclosure



June 5, 1992.

Dr. D. Henschler  
Institute of Toxicology and Pharmacology  
University of Würzburg  
Versbacherstrasse 9  
8700 Würzburg  
Federal Republic of Germany

Dear Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Both regulatory and scientific aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed in your country that we do not have easy access to.

We would appreciate having the opportunity to meet with you or some of your collaborators in this field. If you think this is possible, could you let us know at your earliest convenience. We indeed have been given a short time frame to produce our final report (it should be handed in by the end of July).

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

SENATSKOMMISSION  
DER DEUTSCHEN  
FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT  
ZUR PRUFUNG  
GESUNDHEITSSCHADLICHER ARBEITSSTOFFE

INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE  
VERSbacher STRASSE 9  
D-8700 WÜRZBURG June 4, 1992  
(FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY)  
TELEFON (09 31) 201 39 80/1  
KOMM. - SEKRET. (09 31) 201 39 84  
TELEFAX-NR. (09 31) 201 34 46 He/st

Chairman

Prof. Adolf Vyskocil  
Prof. Claude Viau  
Département de médecine  
du travail et d'hygiène du milieu  
Faculté de médecine  
Université de Montréal  
C.P. 6128, succursale A  
Montréal (Québec), H3C 3J7  
CANADA

Dear Sirs,

Your letter of May 19, 1992 directed to the Deutsche Forschungsgemeinschaft has been forwarded to me. I am sending you

- most recent copy of the German list of occupational exposure limits
- methods described for lead determination in air, blood and urine
- documentation and argumentation for the exposure limit for airborne lead
- documentation and argumentation for the "Biological Exposure Indices" on lead in blood.

The last two papers, perhaps the most important ones, are written in German but I trust you will have an opportunity to identify the essentials, or have them translated.

Also, I am enclosing a brochure of the publishers on all documents published by our Commission.

Yours sincerely,

  
D. Henschler

Encl.: will be sent under separate cover



Université de Montréal  
Faculté de médecine  
Département de médecine du travail  
et d'hygiène du milieu

June 29, 1992.

Prof. D. Henschler  
Institut für Toxikologie  
Versbacher Strasse 9  
D-8700 Würzburg  
Federal Republic of Germany

Dear Sir:

Thank you for your documents concerning the occupational exposure to lead. We would greatly appreciate having the opportunity to meet with you or some of your collaborators in this field. If you think this is possible, could you let us know at your earliest convenience.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

AV/cbr



July 16, 1992.

Prof. Dr. med. Gerhard Lehnert  
Institut für Arbeits- und  
Sozialmedizin und Poliklinik  
für Berufskrankheiten der  
Universität Erlangen - Nürnberg  
Schillerstr. 25 / 29  
D-8520 Erlangen

Dear Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Both regulatory and scientific aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec.

Prof. H. Greim sent us the documents of your commission about this subject (BAT-Werte und EKA:Blei). You are indicated as the chairman of the subgroup.

We would greatly appreciate having the opportunity to meet you or some of your collaborators in this field. If you think this is possible, could you let us know at your earliest convenience.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

31 JULI 1992 07:55 PROF. DR. MED. G. LEHNERT ERLANGEN

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG  
INSTITUT FÜR ARBEITS- UND SOZIALMEDIZIN  
und  
POLIKLINIK FÜR BERUFSKRANKHEITEN

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Lehnert



Institut für Arbeits- u. Sozialmedizin, Schillerstr. 25 u. 29, D-8520 Erlangen

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting Professor  
Université de Montréal  
Faculté de médecine  
Département de médecine du travail  
et d'hygiène du milieu  
C.P. 6128, succursale A  
Montréal (Québec) H3C 3J7 CANADA

20.07.1992  
Sch.-se  
Tel. 09131/856128  
Fax: 09131/852317

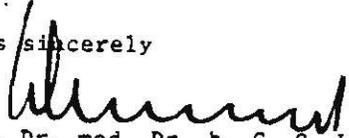
FAX: (514) 343-2200

TELEFAX - MESSAGE

An/To: Dep. médecine du travail et hygiène du milieu  
z. H./Attn.: Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Von/From: Institut für Arbeits- u. Sozialmedizin  
Seitenzahl(en): 1 (einschl. Deckblatt)  
Bemerkung: Dear Dr. Vyskocil,

thank you for your fax. We like to support your activities in the biological monitoring of occupational lead exposure. In Germany guidelines for the health surveillance of lead exposed subjects exist. If we understand your fax correctly you like to visit our institute in Erlangen. Please provide us with some dates for your visit not earlier as the second half of August. For further business please contact my coworker Mr. K.H. Schaller. Looking forward hearing from you.

Yours sincerely

  
Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Lehnert

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin  
Schillerstraße 25 u. 29, D-8520 Erlangen  
Telefon:  
Direktions-Sekretariat 09131/852312  
09131/22730

Poliklinik  
Kochstraße 19, D-8520 Erlangen, Telefon 09131/859221  
Betriebsärztliche Dienststelle  
Hafenstraße 18, D-8520 Erlangen, Telefon 09131/853666  
Laboratorien  
Schillerstraße 25 u. 29, D-8520 Erlangen



August 10, 1992.

Dr. K.H. Schaller  
Institut für Arbeits- und  
Sozialmedizin und Poliklinik  
für Berufskrankheiten der  
Universität Erlangen - Nürnberg  
Schillerstr. 25 / 29  
D-8520 Erlangen  
GERMANY

Dear Dr. Schaller:

Thank you for the fax we received from Prof. Lehnert concerning the discussion on health surveillance of lead exposed subjects.

After having read all the related documents published in your country which are elaborated and give all the necessary information, we would like to cancel our visit in your Institute. We would like to thank Prof. Lehnert for his prompt response to our fax.

Yours sincerely,

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

AV/cbr



May 19, 1992.

Monsieur Iwasaki  
Consul General of Japan  
600, de la Gauchetière ouest.  
No 1785  
Montréal (Québec)  
H3B 4L8

Mr. the Consul,

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. There are probably some important reports, recommendations or regulations that have been written and/or proposed by organisms in your country that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a copy of the most recent key documents your country may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of June), we would be grateful if you could reply promptly.

We thank you in advance for your help.

Yours sincerely,

---

Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

---

Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor



May 4, 1992.

K. Tsuchiya  
University of Occupational  
and Environmental Health  
School of Medicine  
Kitakyushu 807  
JAPAN

Dear Dr. Tsuchiya,

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. Of course, we have access to bibliographic databases such as TOXLINE or MEDLINE and to current scientific journals. But there are probably some important reports and regulations that have been written in your country that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a list of such references that you may have and, if possible, a copy of the most recent pertinent documents your country may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of <sup>August</sup> June), we would be grateful if you could reply promptly.

We thank you in advance for your help.

  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

  
Claude Viau, D.Sc.  
Associate professor

産業医科大学  
UNIVERSITY OF  
OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL HEALTH, JAPAN

Kenzaburo Tsuchiya, M.D.  
Ex-President and Emeritus Professor

1-4-1 Isahaya, Takahashi-ku, Kitakyushu-807 Japan  
〒807 北九州市八幡西区伊豆野丘1番1号  
Telephone: 093-691-7200  
Facsimile: 093-691-2865  
〒158 1-5-6 Higashi-Shinjyuku  
Tokyo Japan

Dear Prof. Vignacil,

I have to apologize for my del. g. response to your letter dated May 4, 1992, since I was travelling in Australia for attending several conferences held in several cities in the country during the month of May. As I have retired from President post of the university, your letter will be forwarded to Prof.

Kodama who is Prof. of Env. Health of the university.

Please contact him again although you may have some communications from him prior to your contact!

Yours sincerely,

Kenzaburo Tsuchiya

C. C. Prof. Kodama



July 13, 1992.

Prof. Kodama  
1-1 Iseigaoka  
Yahatanishi-ku  
University of Occupational  
and Environmental Health  
Kitakyushu 807  
JAPAN

Sir:

Our department is implicated in a project concerning the evaluation of various biological monitoring indicators of occupational lead exposure. This includes the choice of one or more such indicators, the level at which workers should be removed from exposure and the frequency of biological fluid(s) sampling for control purposes. Regulatory aspects throughout the world are of prime interest to us since we perform this work for the Occupational Safety and Health Commission of the Province of Quebec. Of course, we have access to bibliographic databases such as TOXLINE or MEDLINE and to current scientific journals. But there are probably some important reports and regulations that have been written in your country that we do not have easy access to. Would you be kind enough to send us a list of such references that you may have and, if possible, a copy of the most recent pertinent documents your country may have on that matter.

As we have been given a short time frame to produce our report (it should be handed in by the end of August), we would be grateful if you could reply promptly.

We thank you in advance for your help.

  
Adolf Vyskocil, Ph.D.  
Visiting professor

F 748

7408

Vyskocil; Ada et al.

AUTEUR

Recherche, validation et mesure de  
~~certain~~ ~~indicateurs~~ ~~pouvant~~ ~~per-~~

TITRE. Identification du projet de

F 748