

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2013

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Janvier 2013

Édition scientifique

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

relatif « aux effets du plomb sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L »

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

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

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

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

Ses avis sont rendus publics.

L'ANSES a été saisie le 26 juillet 2011 par la Direction générale de la santé et la Direction générale de la prévention des risques (ministère en charge de l'environnement) d'une demande d'avis relatif aux expositions au plomb.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le rapport d'évaluation sur le plomb publié en avril 2010 « Lead in Food » par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) fait état d'effets neurotoxiques pour le développement, cardiovasculaires et rénaux, associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L.

Ces données interrogent sur le bien-fondé du seuil actuel de prise en charge des enfants (plombémie supérieure à 100 µg/L) et sur les actions de santé publique qui devraient être entreprises pour limiter l'exposition au plomb de la population générale.

Les questions sur lesquelles porte la demande d'expertise sont :

1-Les études suggérant des effets néfastes pour des plombémies inférieures à 100 µg/L constituent-elles une base scientifique suffisamment robuste pour justifier l'engagement d'actions spécifiques de gestion ?

2-Ces questions ont-elles été soulevées dans les autres pays de l'Union Européenne? Quelles mesures et actions techniques ont le cas échéant été engagées pour abaisser le niveau des plombémies inférieures à 100 µg/L ?

3- Une ou des doses critiques peuvent-elles être définies pour asseoir la gestion des plombémies *modérées*¹ et ce, pour quelle population et quel effet ? La population des travailleurs exposés au plomb ne sera pas étudiée.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

La saisine « 2011-SA-0219 - Demande d'avis relatif aux expositions au plomb » a été confiée au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ». Ce dernier a mandaté le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence 1 » (VTR 1) pour la réalisation des travaux d'expertise. Un premier rapport d'expertise collective relatif à la première phase de la saisine (questions 1 et 2) a été adopté par le CES en date du 19 janvier 2012.

Le groupe de travail VTR a été renouvelé et le nouveau groupe (VTR 2) a été formé le 25 octobre 2011. Le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence 2 » a été ensuite mandaté pour répondre à la troisième question.

Les experts ont examiné la plausibilité d'effets du plomb à des plombémies *modérées* prenant en compte notamment les effets sur le système nerveux central, les reins, le système cardiovasculaire, la fonction de reproduction ainsi que sur le système immunitaire. Pour ce faire, il s'est appuyé essentiellement sur le rapport « Lead in food » de l'EFSA (2010), sur le rapport sur « l'état des connaissances scientifiques concernant les effets du plomb sur la santé humaine » de Santé Canada (2011), ainsi que sur le rapport du National Toxicology Program (NTP, 2012).

Les travaux d'expertise du groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence 2 » ont été soumis régulièrement au CES. Ce rapport complète et remplace le rapport intermédiaire sur les effets sanitaires associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L.

Les travaux du rapport ont fait l'objet d'une note d'expertise collective qui a été adoptée le 25 octobre 2012 par le CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ».

Il est à noter que deux experts du groupe de travail VTR II ont exprimé des avis divergents sur le rapport d'expertise. Leurs positions sont détaillées dans la partie « Positions divergentes » du rapport.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Les réponses aux questions de la Direction générale de la santé et de la Direction générale de la prévention des risques sur lesquelles portait la demande d'expertise sont présentées ci-dessous :

1- Les études suggérant des effets néfastes pour des plombémies inférieures à 100 µg/L constituent-elles une base scientifique suffisamment robuste pour justifier l'engagement d'actions spécifiques de gestion ?

Une analyse des données épidémiologiques décrivant des associations entre plombémies et divers effets sur la santé a été conduite, sur la base des études sources, des méta-

¹ Plombémies modérées : concentrations sanguines en plomb inférieures au seuil réglementaire de 100 µg/L.

analyses, des analyses de données poolées publiées et des rapports d'expertise récents d'organismes internationaux (EFSA) ou nationaux (Santé Canada, NTP). Le collectif d'experts conclut que les études montrant les effets du plomb sur la pression artérielle et sur la fonction rénale chez l'adulte et celles montrant des déficits au niveau du système nerveux central (objectivés par une diminution du QI) chez l'enfant, constituent une base scientifique suffisamment robuste pour conclure à des effets néfastes du plomb à des plombémies inférieures à 100 µg/L. Ces conclusions sont en accord avec celles exprimées par les autres organismes internationaux ou nationaux cités ci-dessus ayant récemment évalué les effets du plomb.

2-Ces questions ont-elles été soulevées dans les autres pays de l'Union Européenne? Quelles mesures et actions techniques ont le cas échéant été engagées pour abaisser le niveau des plombémies inférieures à 100 µg/L ?

Une consultation a été lancée par l'ANSES en janvier 2012 auprès des Etats membres de l'Union européenne (UE), des pays candidats à l'accession à l'UE ainsi que des pays membres de l'Association européenne de libre-échange (AELE) sur les «mesures et actions techniques» qui ont été engagées pour permettre d'abaisser le niveau des plombémies à des valeurs inférieures à 100 µg/L. Dix pays ont répondu à cette consultation. Aucun d'entre eux ne déclare avoir pris des mesures spécifiques.

3-Une ou des doses critiques peuvent-elles être définies pour asseoir la gestion des plombémies modérées et ce, pour quelle population et quel effet ?

Le collectif d'experts considère que les effets probants les plus sensibles liés à une exposition chronique au plomb sont la maladie rénale chronique² chez les adultes, et la neurotoxicité chez les jeunes enfants.

A partir de l'étude de Lanphear *et al.* (2005), l'EFSA a établi une plombémie critique chez l'enfant de 12 µg/L, valeur associée à une baisse d'un point de QI dans la population. Sur la base des éléments disponibles et des auditions complémentaires réalisées par le groupe de travail sur la signification attribuable à une diminution d'un point de QI, les experts ont considéré que:

- les tests de QI n'ont pas été développés pour évaluer la neurotoxicité des substances chimiques,
- la détermination du QI est soumise à de grandes variations intra et interindividuelles et aux conditions de l'examen,
- la diminution d'un point de QI à l'échelle d'une population peut avoir une signification statistique, mais n'a pas de signification à l'échelle d'un individu,
- du fait du manque de données et des limites analytiques, il est difficile de corrélérer le QI à des plombémies inférieures à 10 µg/L.

Le collectif d'experts a estimé que la diminution d'un point de QI n'est pas utilisable en évaluation quantitative du risque sanitaire.

Le collectif d'experts a aussi estimé qu'une plombémie établie avec comme effet critique les effets rénaux chez l'adulte protégerait la population entière, y compris les enfants, contre l'ensemble des effets néfastes du plomb identifiés à ce jour.

² « La maladie rénale chronique est définie comme un taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/1,73 m² de surface corporelle/min² observé pendant plus de trois mois ». Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Nephrol Ther* 2009 ; 5 :302-305.

L'étude de Navas-Acien *et al.* (2009) portant sur la cohorte NHANES 1999–2006 a été choisie comme étude clé pour définir la toxicité rénale du plomb et établir des plombémies critiques ($BMD_{10\%}$ et $BMD_{10\%L-95\%}$). Cette étude qui comprend 14778 sujets âgés de plus de 20 ans, a montré des associations entre les concentrations sanguines de plomb et une diminution du taux de filtration glomérulaire.

A partir de cette étude, l'EFSA a modélisé la relation entre plombémie et la prévalence de la maladie rénale chronique (définie par la persistance pendant plus de trois mois d'un taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m² de surface corporelle). Une plombémie critique de **15 µg/L** a été déterminée (valeur associée à une augmentation de 10% de la prévalence de la maladie rénale chronique). Cette valeur peut être considérée comme protectrice vis-à-vis des effets sur le système nerveux central chez l'enfant.

Aucun effet rénal n'a été observé chez l'enfant (de moins de 12 ans) pour des plombémies inférieures à 50 µg/L (NTP, 2012). Les effets observés sur le rein chez l'adulte peuvent être consécutifs à une exposition vie entière (depuis l'enfance). Par conséquent, la néphrotoxicité est retenue comme effet critique pour l'ensemble de la population quel que soit l'âge.

Les concentrations d'expositions atmosphériques et orales en plomb peuvent être estimées chez l'enfant jusqu'à l'âge de 7 ans, au moyen du modèle « Integrated Exposure Uptake Biokinetic ³(IEUBK) » développé par l'US EPA (US EPA, 1994), et chez l'adulte au moyen de l'équation de Carlisle et Wade⁴.

Ainsi, par exemple, chez l'enfant une exposition journalière à une concentration de plomb pour la voie orale (en supposant que l'exposition par contact avec le sol est négligeable) de 0,63 µg/kg de poids corporel par jour) entraînerait une plombémie de 15 µg/L.

³ <http://www.epa.gov/superfund/lead/products.htm#ieubk>. Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children, Windows® version (IEUBKwin v1.1 build 11) (February, 2010) 32-bit version

⁴ Plombémie (µg/L) = [exposition via la nourriture (µg/kg /jour) x poids x 0,4] + [concentration dans le sol et les poussières (mg/kg) x 0,025 x 0,18] + [concentration atmosphérique (µg/m³) x 16,4].

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques » qui portent sur les effets du plomb sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L.

L'Agence souligne que :

- en France, 50 % des enfants dans la classe d'âge de 1 à 6 ans, et 75 % des adultes de la classe d'âge de 18 à 74 ans, présentent une plombémie supérieure à 15 µg/L (cf. l'enquête d'Imprégnation des enfants par le plomb en France en 2008-2009, Etchevers *et al.* 2010, et l'étude nationale nutrition santé, Fréry *et al.* 2011),

- l'exposition alimentaire (denrées alimentaires et eau de boisson) est la voie principale d'exposition au plomb. D'après le rapport « Etude de l'Alimentation Totale française 2 » (EAT 2) (ANSES 2011), l'exposition moyenne de la population en France au plomb par l'alimentation est estimée à 0,20 µg/kg pc/jour chez les adultes et 0,27 µg/kg pc/jour chez les enfants. Au 95^e percentile, l'exposition est estimée à 0,35 µg/kg pc/jour chez les adultes et à 0,57 µg/kg pc/jour chez les enfants.

Les poussières domestiques et les sols contaminés par le plomb constituent également une source importante d'exposition chez les enfants.

Aussi, l'Agence recommande :

- au regard des nouvelles données disponibles, de revoir l'ensemble des valeurs de référence s'appuyant sur la plombémie, y compris celles applicables en milieu de travail,
- de poursuivre les efforts visant à limiter l'exposition de la population au plomb,
- de poursuivre des études de biosurveillance afin de suivre les niveaux de plombémie pour l'ensemble de la population.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Plomb, QI, neurotoxicité, néphrotoxicité, cardiotoxicité, valeurs toxicologiques de référence, dose critique, facteurs d'incertitude, effets santé, population générale, enfants.

Références bibliographiques

ANSES-Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Edition scientifique, Juin 2011, Tome 1 p.41.

Etchevers A, Lecoffre C, Le Tertre A, Le Strat Y, Groupe Investigateurs Saturn-Inf, De Launay C, *et al.* Imprégnation des enfants par le plomb en France en 2008-2009. BEH 2010.

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy Scientific Opinion on Lead in Food, EFSA panel on contaminants in the Food Chain (CONTAM) EFSA Journal 2010; 8(4):1570.

Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 151 p.

Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, Canfield RL, Dietrich KN, Bornschein R, Greene T, Rothenberg SJ, Needleman HL, Schnaas L, Wasserman G, Graziano J, Roberts R. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. Environ Health Perspect. 2005 Jul; 113(7):894-9.

Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, Weaver V. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. Am J Epidemiol. 2009 Nov 1;170(9):1156-64.

National Toxicology Program; NTP Monograph on Health Effects of Low-Level Lead - October 14, 2012.

Santé Canada. Rapport provisoire sur l'état des connaissances scientifiques concernant les effets du plomb sur la santé humaine, 2011.

**Expositions au plomb :
- Effets sur la santé associés à des plombémies
inférieures à 100 µg/L**

Saisine n°2011-SA-0219

RAPPORT

d'expertise collective du Comité d'Experts
Spécialisés « Evaluation des risques liés aux
substances chimiques » et du Groupe de Travail
« Valeurs Toxicologiques de Référence »

Octobre 2012

Mots clés

Plomb, QI, neurotoxicité, néphrotoxicité, cardiotoxicité, valeurs toxicologiques de référence, dose critique, facteurs d'incertitude, effets santé, population générale, enfants.

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL « VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE I » (DU 18 SEPTEMBRE 2008 AU 16 SEPTEMBRE 2011)

Président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, évaluation des risques liés à la femme enceinte en entreprise, Institut National de Recherche et de Sécurité

Membres

Mme Magali BOIZE – EDF- Service des études médicales. Démission en mars 2011

M. Radhouane CHAKROUN – Institut de Santé et de Sécurité au travail, Tunisie

M. Dany CHEVALIER – Université de Lille

M. Frédéric DOR – Institut de veille sanitaire

Mme Fatiha EL-GHISSASSi – Centre International de Recherche sur le Cancer

M. Michel FALCY – Institut National de Recherche et de Sécurité

M. Sébastien GIRAULT – Cephalon France

Mme Cécile KAIRO - Institut de veille sanitaire

Mme Bénédicte LA ROCCA – Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Démission en septembre 2010

M. Rémi MAXIMILIEN – Commissariat à l'Energie Atomique

Mme Bette MEEK - Université d'Ottawa, Canada

M. Jean-Ulrich MULLOT – Service de santé des Armées

M. Mostafa OULD-ELKHIM – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

M. Alain-Claude ROUDOT – Université de Brest

Mme Sylvie TISSOT - Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Démission en mars 2011

Mme Laurence VIAN – Université de Montpellier. Démission en avril 2010

**GROUPE DE TRAVAIL « VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE II »
(DEPUIS LE 25 OCTOBRE 2011 POUR TROIS ANS)**

Président

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail – INRS

Membres

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Docteur es science en biochimie, spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité - Centre International de Recherche sur le Cancer

M. Michel FALCY – Médecin toxicologue - Institut National de Recherche et de Sécurité

Mme Cécile KAIRO – Pharmacien, évaluateur de risque - Institut de veille sanitaire

M. Bernard LEBLANC – Vétérinaire toxicologue, anatomopathologiste - Novosafe

M. Ludovic LEHEGARAT – Toxicologue, génotoxicité - Anses, Fougères

Mme Bette MEEK – Toxicologue - Université d'Ottawa, Canada

M. Jean-Ulrich MULLOT – Pharmacien toxicologue - Service de santé des Armées

M. Mostafa OULD-ELKHIM – Toxicologue - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

M. Alain-Claude ROUDOT – Enseignant chercheur, statistiques et modélisation - Université de Bretagne occidentale

Mme Caroline SERET – Pharmacien toxicologue, toxicologie expérimentale - Ricerca Biosciences

M. Paul TOSSA – Médecin toxicologue, épidémiologie - EDF, service des études médicales

Mme Maria Pilar VINARDELL – Pharmacien toxicologue - Université de Barcelone

ADOPTION DU RAPPORT PAR LE COMITE D'EXPERTS SPECIALISES

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés le 6 décembre 2012 par le CES suivant :

- « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » –

Président

M. Michel GUERBET – Professeur de toxicologie à l'UFR médecine pharmacie de Rouen - Pharmacien toxicologue

Vice-président

Mme Béatrice SECRETAN-LAUBY – Docteur en toxicologie, Scientifique pour monographies du CIRC – groupe IMO, CIRC/ OMS

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche - Laboratoire de Toxicologie Environnementale, UR 406 A&E, INRA

Mme Nathalie BONVALLOT – Enseignant chercheur en toxicologie – EHESP Sorbonne Paris Cité, IRSET, INSERM. Démission en mars 2011

M. Damien BOURGEOIS – Chargé de Recherche – Institut de Chimie Séparative de Marcoule - CNRS

Mme Corinne CASSIER-CHAUVAT – Directrice de Recherche DR2 CNRS – iBiTecS/SBIGeM/LBI, unité mixte CEA-CNRS URA 2096

Mme Anne CHEVALIER – épidémiologiste retraitée - InVS

M. Pascal EMPEREUR-BISSONNET - Médecin, responsable de l'unité « Populations, Risques, Territoires » - Département Santé Environnement, InVS

Mme Brigitte ENRIQUEZ – Enseignant chercheur (Pr) Pharmacie – toxicologie / Responsable de la pharmacie centrale – Unité de Pharmacie Toxicologie, ENVA

Mme Dominique GUENOT – Chargée de recherche - CNRS

M. Cong Khanh HUYNH – Docteur es Sciences - Ingénieur chimiste – Institut universitaire Roman de Santé au Travail

M. Kannan KRISHNAN – Professeur, enseignant chercheur - Santé publique et Toxicologie - Département de Santé environnementale et de santé au travail, Université de Montréal

M. Dominique LAFON – Médecin toxicologue, pilote de la thématique reproduction et travail – INRS

Mme Dominique LAGADIC-GOSSMANN – Directrice de Recherche CNRS – EA 4427 SeRAIC / IRSET, Université Rennes 1

Mme Annie LAUDET - Pharmacien toxicologue retraitée – INRS

Mme Florence MÉNÉTRIER – Responsable de l'unité Prositon / Pharmacien – DSV/Prositon, CEA

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail, toxicologue – Service de santé des armées

Mme Odette PRAT - Chercheur Biologiste Toxicologue / Responsable Toxicogénomique - Institut de Biologie Environnementale et de Biotechnologie / DSV/ CEA

M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur / Pharmacien biologiste – URAFFPA, INRA USC 340, Faculté des Sciences et Technologies, Nancy université

Mme Sylvie TISSOT – Vétérinaire Toxicologue/Responsable de l'unité ETSC – INERIS. Démission en mars 2011

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Laurent BODIN

Contribution scientifique

Christophe ROUSSELLE

Jean-Nicolas ORMSBY

Xavier FAYE

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX

PRESTATIONS POUR L'ANALYSE DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Jean Bernard HENROTIN, Société EPITRAV

SOMMAIRE

PRESENTATION DES INTERVENANTS.....	3
EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE DE L'ARGUMENTAIRE ET CONCLUSIONS ..	9
1.1 Présentation de la question posée.....	9
1.2 Contexte scientifique.....	9
1.3 Organisation de l'expertise.....	10
1.4 Synthèse et conclusions.....	10
1.5 Conclusions de l'expertise collective.....	12
SIGLES ET ABREVIATIONS.....	16
LISTE DES TABLEAUX.....	17
2 CONTEXTE, OBJET ET MODALITES DE TRAITEMENT DE LA SAISINE	18
2.1 Contexte.....	18
2.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	20
3 INFORMATIONS GENERALES	22
3.1 Identification de la substance.....	22
3.2 Sources d'exposition au plomb.....	22
3.2.1 Données du plomb dans l'alimentation.....	22
3.2.2 Autres sources d'exposition au plomb.....	23
3.2.3 Données d'imprégnation au plomb.....	24
4 METHODES ANALYTIQUES, LIMITES DE QUANTIFICATION.....	27
5 RECUEIL DE DONNEES TOXICOLOGIQUES	28
5.1 Toxicocinétique.....	28
5.1.1 Absorption.....	28
5.1.2 Distribution.....	28
5.1.3 Elimination.....	29
5.2 Toxicité générale.....	30
5.2.1 Exposition au plomb et effets cardiovasculaires.....	31
5.2.1.1 Principales études.....	31
5.2.1.2 Possibles mécanismes d'action.....	35
5.2.1.3 Conclusion.....	35
5.2.2 Exposition au plomb et toxicité rénale.....	36
5.2.2.1 Principales études.....	36

5.2.2.2	Mécanismes d'action	40
5.2.2.3	Conclusion.....	40
5.2.3	Exposition au plomb et neurotoxicité	40
5.2.3.1	Principales études	40
5.2.3.2	Possible mécanisme d'action.....	43
5.2.3.3	Pertinence du QI en tant qu'indicateur du développement intellectuel de l'enfant	43
5.2.3.4	Discussion sur les limites de l'interprétation de l'étude clé retenue par l'EFSA.....	44
5.2.3.5	Conclusion.....	46
5.2.4	Exposition au plomb et effet sur la reproduction et le développement.....	46
5.2.4.1	Conclusion.....	47
5.2.5	Exposition au plomb et effets immunologiques	47
6	CONCLUSION SUR LES EFFETS SANITAIRES	48
7	POSITIONS EUROPEENNES ET INTERNATIONALES.....	49
8	CONSTRUCTION DE VTR	53
8.1	Choix de l'effet critique.....	53
8.2	Choix des études clés	55
8.3	Choix de la relation dose réponse et de la plombémie critique.....	57
8.4	Détermination de la dose externe ou d'exposition	59
8.4.1.1	Détermination de la dose externe ou d'exposition pour les adultes.....	60
8.4.1.2	Détermination de la dose externe ou d'exposition pour les enfants	61
9	CONCLUSIONS.....	62
10	BIBLIOGRAPHIE	64
11	LETTRE DE SAISINE.....	69
12	PRÉSENTATION DES POSITIONS DIVERGENTES	74
13	SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES EXPERTS PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE	77
14	ANNEXES.....	95

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions



EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE et CONCLUSIONS

Relative aux effets du plomb sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L

Ce document synthétise les travaux effectués par le groupe Valeurs Toxicologiques de Références et adoptés par les experts du CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ».

1.1 Présentation de la question posée

L'ANSES a été saisie le 26 juillet 2011 par la Direction générale de la santé et la Direction générale de la prévention des risques (ministère en charge de l'environnement) d'une demande d'avis relatif aux expositions au plomb.

1.2 Contexte scientifique

Le rapport d'évaluation sur le plomb publié en avril 2010 « Lead in Food » par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) fait état d'effets neurotoxiques pour le développement, cardiovasculaires et rénaux, associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L.

Ces données interrogent sur le bien-fondé du seuil actuel de prise en charge des enfants (plombémie supérieure 100 µg/L) et sur les actions de santé publique qui devraient être entreprises pour limiter l'exposition au plomb de la population générale.

Les questions sur lesquelles porte la demande d'expertise sont :

- 1-Les études suggérant des effets néfastes pour des plombémies inférieures à 100 µg/L constituent-elles une base scientifique suffisamment robuste pour justifier l'engagement d'actions spécifiques de gestion ?

- 2-Ces questions ont-elles été soulevées dans les autres pays de l'Union Européenne? Quelles mesures et actions techniques ont le cas échéant été engagées pour abaisser le niveau des plombémies inférieures à 100 µg/L ?

3- Une ou des doses critiques peuvent-elles être définies pour asseoir la gestion des plombémies *modérées* et ce, pour quelle population et quel effet ? La population des travailleurs exposés au plomb ne sera pas étudiée.

1.3 Organisation de l'expertise

La saisine « 2011-SA-0219 » - Demande d'avis relatif aux expositions au plomb » a été confiée au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ». Ce dernier a mandaté le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence 1 » (VTR 1) pour la réalisation des travaux d'expertise. Un premier rapport d'expertise collective relatif à la première phase de la saisine (questions 1 et 2) a été adopté par le CES en date du 19 janvier 2012.

Le groupe de travail VTR a été renouvelé et le nouveau groupe (VTR 2) a été formé le 25 octobre 2011. Le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence 2 » a été ensuite mandaté pour répondre à la troisième question.

Le groupe de travail a examiné la plausibilité d'effets du plomb à des doses modérées (conventionnellement considérées dans ce rapport comme des concentrations sanguines en plomb inférieures au seuil réglementaire de 100 µg/L) prenant en compte notamment les effets sur le système nerveux central, les reins, le système cardiovasculaire, la fonction de reproduction ainsi que sur le système immunitaire. Pour ce faire, il s'est appuyé essentiellement sur le rapport « Lead in food » de l'EFSA (2010), sur le rapport provisoire sur « l'état des connaissances scientifiques concernant les effets du plomb sur la santé humaine » de Santé Canada (2011), ainsi que sur le rapport du National Toxicology Program (NTP, 2012).

Il est à noter que deux experts du groupe de travail VTR II ont exprimé des avis divergents sur le rapport. Leurs positions sont détaillées dans la partie « Positions divergentes » du rapport (expert 1 et expert 2).

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

1.4 Synthèse et conclusions

I / Propriétés physico-chimiques du plomb

Le plomb existe sous forme métallique, inorganique et organique. Il prend une forme inorganique lorsqu'il est associé à certains composés pour former des sels de plomb (chlorure, nitrate, oxyde, phosphate et sulfate). Le plomb organique se présente sous forme de plomb tétraméthyle et tétraéthyle; ces deux composés étaient utilisés pour augmenter l'indice d'octane dans l'essence en Europe.

Tableau 1 : principales données physico-chimiques du plomb

Nom	Masse molaire (g/mol)	Solubilité dans l'eau	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Tension de vapeur	Aspect
Pb, plomb métallique	207,2	insoluble	327,4	1740	0,133 kPa à 973°C	Solide gris
PbO ₂ , dioxyde de plomb	239,2	insoluble	290	-	-	Poudre cristalline
PbO, oxyde de plomb	223,21	Peu soluble	888 à 897	1472	-	Cristaux jaunes

II / Sources d'exposition au plomb

L'exposition alimentaire (aliments et eau) est la voie principale d'exposition au plomb chez l'adulte, mais chez les enfants, les poussières domestiques et les sols contaminés par le plomb constituent également une source importante d'exposition.

III / Caractérisation du danger

Chez l'adulte, les effets néfastes du plomb sur la santé qui ont été observés aux niveaux de plombémies les plus bas sont les effets rénaux (plombémie de 15 µg/L) suivis par les effets cardiovasculaires (plombémie de 36 µg/L). Les effets sur la reproduction apparaissent à des plombémies supérieures à 50 µg/L (NTP, 2011). La toxicité rénale liée à l'exposition au plomb se caractérise par une atteinte progressive de la fonction rénale (protéinurie, diminution du taux de filtration glomérulaire et de clairance de la créatinine et augmentation des niveaux de créatinine), elle est souvent accompagnée d'une augmentation de la pression artérielle (Ekong *et al.*, 2006).

Chez l'enfant, l'analyse des études sur les effets neurotoxiques du plomb conduit à considérer ces effets comme étant les plus sensibles et pouvant apparaître pour des plombémies considérées jusque là comme modérées (< 100 µg/L).

1.5 Conclusions de l'expertise collective

Les réponses aux questions de la Direction générale de la santé et de la Direction générale de la prévention des risques sur lesquelles portait la demande d'expertise sont présentées ci-dessous :

1. Les études suggérant des effets néfastes pour des plombémies inférieures à 100 µg/L constituent-elles une base scientifique suffisamment robuste pour justifier l'engagement d'actions spécifiques de gestion ?

Une analyse des données épidémiologiques décrivant des associations entre plombémies et divers effets sur la santé a été conduite, sur la base des études sources, des méta-analyses, des analyses de données poolées publiées et des rapports d'expertise récents d'organismes internationaux (EFSA) ou nationaux (Santé Canada, NTP). Le collectif d'experts conclut que les études montrant les effets du plomb sur la pression artérielle et sur la fonction rénale chez l'adulte et celles montrant des déficits au niveau du système nerveux central (objectivés par une diminution du QI) chez l'enfant, constituent une base scientifique suffisamment robuste pour conclure à des effets néfastes du plomb à des plombémies inférieures à 100 µg/L. Ces conclusions sont en accord avec celles exprimées par les autres organismes internationaux ou nationaux cités ci-dessus ayant récemment évalué les effets du plomb.

2. Ces questions ont-elles été soulevées dans les autres pays de l'Union Européenne? Quelles mesures et actions techniques ont le cas échéant été engagées pour abaisser le niveau des plombémies inférieures à 100 µg/L ?

Une consultation a été lancée par l'ANSES en janvier 2012 auprès des Etats membres de l'Union européenne (UE), des pays candidats à l'accession à l'UE ainsi que des pays membres de l'Association européenne de libre-échange (AELE) sur les « mesures et actions techniques » qui ont été engagées pour permettre d'abaisser le niveau des plombémies à des valeurs inférieures à 100 µg/L. Dix pays ont répondu à cette consultation. Aucun d'entre eux ne déclare avoir pris des mesures spécifiques

3. Une ou des doses critiques peuvent-elles être définies pour asseoir la gestion des plombémies modérées et ce, pour quelle population et quel effet ?

Le collectif d'expert considère que les effets les plus sensibles liés à une exposition chronique au plomb sont la toxicité rénale chez les adultes et la neurotoxicité chez les jeunes enfants.

A partir de l'étude de Lanphear *et al.* (2005), l'EFSA a établi une plombémie critique chez l'enfant de 12 µg/L, valeur associée à une baisse d'un point de QI dans la population. Sur la base des éléments disponibles et des auditions complémentaires réalisées par le groupe de travail sur la signification attribuable à une diminution d'un point de QI, les experts ont considéré que :

- les tests de QI n'ont pas été développés pour évaluer la neurotoxicité des substances chimiques,
- la détermination du QI est soumise à de grandes variations intra-individuelles et aux conditions de l'examen,
- la diminution d'un point de QI à l'échelle d'une population peut avoir une signification statistique, mais n'a pas de signification à l'échelle d'un individu,
- du fait du manque de données et des limites analytiques, il est difficile de corréler le QI à des plombémies inférieures à 10 µg/L.

Le collectif d'experts a estimé que la diminution d'un point de QI n'est pas utilisable en évaluation quantitative du risque sanitaire.

Aucun effet rénal n'a été observé chez l'enfant (de moins de 12 ans) pour des plombémies inférieures à 50 µg/L (NTP, 2012). Les effets observés sur le rein chez l'adulte peuvent être consécutifs à une exposition vie entière (depuis l'enfance). Par conséquent, la néphrotoxicité est retenue comme effet critique pour l'ensemble de la population quelque soit l'âge.

Le collectif d'experts a estimé qu'une plombémie établie avec comme effet critique les effets rénaux chez l'adulte protégerait la population entière, y compris les enfants, contre l'ensemble des effets néfastes du plomb identifiés à ce jour.

L'étude de Navas-Acien *et al.* (2009) portant sur la cohorte NHANES 1999–2006 a été choisie comme étude clé pour définir la toxicité rénale du plomb et établir des plombémies critiques ($BMD_{10\%}$ et $BMD_{10\%L_{95\%}}$). Cette étude qui comprend 14778 sujets âgés de plus de 20 ans, a montré des associations entre les concentrations sanguines de plomb et une diminution du taux de filtration glomérulaire.

A partir de cette étude, une plombémie critique de **15 µg/L** a été déterminée (valeur associée à une augmentation de la prévalence de la maladie rénale chronique, définie par la persistance pendant plus de trois mois d'un taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m² de surface corporelle).

Les concentrations d'expositions atmosphériques et orales en plomb peuvent être estimées chez l'enfant jusqu'à l'âge de 7 ans, au moyen du modèle « Integrated Exposure Uptake Biokinetic ¹(IEUBK) » développé par l'US EPA (US EPA 1994), et chez l'adulte au moyen de l'équation de Carlisle et Wade².

Ainsi, par exemple, chez l'enfant une exposition journalière à une concentration de plomb pour la voie orale (en supposant que l'exposition par contact avec le sol est négligeable) de 0,63 µg/kg de poids corporel par jour³) entraînerait une plombémie de 15 µg/L.

¹ <http://www.epa.gov/superfund/lead/products.htm#ieubk>. Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children, Windows[®] version (IEUBKwin v1.1 build 11) (February, 2010) 32-bit version

² Plombémie (µg/L) = [exposition via la nourriture (µg/kg /jour) x poids x 0,4] + [concentration dans le sol et les poussières (mg/kg) x 0,025 x 0,18] + [concentration atmosphérique (µg/m³) x 16,4].

³ Selon l'EFSA (2012), les poids par défaut chez l'enfant en fonction de l'âge sont de 5 kg (naissance à 1 an), 12 kg (de 1 à 3 ans) et 20 kg (de 3 à 7 ans).

Le Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » adopte sur la base des travaux réalisés par le groupe de travail « VTR II », la note de synthèse d'expertise collective lors de sa séance du 6 décembre 2012 et fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

Maisons-Alfort, le 6 décembre 2012

Au nom des experts du CES

« Evaluation des risques liés aux substances chimiques »,

Le président du CES

M. Michel Guerbet

Références bibliographiques

- European Food Safety Authority (EFSA) (2010) Parma, Italy Scientific Opinion on Lead in Food, EFSA panel on contaminants in the Food Chain (CONTAM) EFSA Journal 2010; 8(4):1570.
- Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM (2006) Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int.* 2006 Dec;70(12):2074-84.
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, Canfield RL, Dietrich KN, Bornschein R, Greene T, Rothenberg SJ, Needleman HL, Schnaas L, Wasserman G, Graziano J, Roberts R (2005) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect.* 2005 Jul; 113(7):894-9.
- Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, Weaver V (2009) Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol.* 2009 Nov 1;170(9):1156-64.
- National Toxicology Program (2012) NTP Monograph on Health Effects of Low-Level Lead - October 14, 2012.
- Santé Canada (2011) Rapport provisoire sur l'état des connaissances scientifiques concernant les effets du plomb sur la santé humaine.

Sigles et abréviations

ADN, Acide désoxyribonucléique

Afsset, Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire : alimentation, environnement, travail

BMD, Benchmark dose

CES, Comité d'experts spécialisés

DJE, Dose journalière d'exposition

EFSA, Autorité européenne de sécurité des aliments

HTA, Hypertension artérielle

IARC (CIRC), International Agency for Research on Cancer (Centre international de recherche sur le cancer)

Kg p.c, Kilogramme de poids corporel

LOAEL, Lowest observed adverse effect level (dose d'exposition testée la plus faible produisant un effet néfaste)

NOAEL, No observed adverse effect level (dose sans effet toxique observable)

NTP, National Toxicology Program

OR, Odds ratio

OMS, Organisation mondiale de la santé

QI, Quotient intellectuel

RfD, Reference dose (dose de référence)

UF, Uncertainty factor (facteur d'incertitude)

U.S EPA, United States Environmental Protection Agency

VTR, Valeur Toxicologique de Référence

Liste des tableaux

Tableau 1 : Formes principales de plomb retrouvées dans l'environnement	22
Tableau 2 : Concentrations moyennes de plomb (acido-soluble) dans différents types de sources d'exposition environnementale (EHESP, 2010).	24
Tableau 3 : Distribution des plombémies ($\mu\text{g/L}$) dans la population adulte française (18-74 ans) d'après Fréry <i>et al.</i> 2010.	25
Tableau 4 : Principales études clés identifiées par l'EFSA (2010) sur la relation entre une exposition au plomb et l'impact sur la pression artérielle.	32
Tableau 5 : Principales études clés identifiées par Santé Canada (2011) concernant l'exposition au plomb et les effets rénaux parmi les adultes.	38
Tableau 6 : Principaux paramètres étudiés dans l'évaluation de la neurotoxicité du plomb chez les enfants comme chez les adultes (d'après NTP 2011).	41
Tableau 7 : Résultats de la consultation auprès des pays européens sur les mesures et actions techniques qui ont été engagées pour abaisser le niveau des plombémies à des valeurs inférieures à $100 \mu\text{g/L}$.	51
Tableau 8 : Relation entre plombémie et maladie chronique du rein (taux de filtration glomérulaire inférieur à $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ de surface corporelle) (Navas-Acien <i>et al.</i> , 2009).	56

2 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

2.1 Contexte

L'action publique de lutte contre les imprégnations saturnines comprend aujourd'hui deux grands volets :

- un dispositif de lutte contre le saturnisme infantile (plombémies $\geq 100 \mu\text{g/L}$), fondé sur la déclaration obligatoire de cette pathologie et sur le déclenchement de procédures réglementaires d'urgence lorsqu'un cas de saturnisme infantile est signalé ou avéré;
- des mesures visant la population générale, notamment l'abaissement progressif de la limite de qualité en plomb dans l'eau du robinet, et la mise en place du Constat des Risques d'Exposition au Plomb (CREP) destiné à informer les futurs occupants ou propriétaires de la présence de plomb dans le logement qu'ils s'appêtent à louer ou acquérir.

La mise à disposition de nouvelles données scientifiques récentes suggérant un effet du plomb en dessous d'une plombémie de $100 \mu\text{g/L}$ (plombémie modérée), conduisent les ministères en charge de la santé et de l'écologie à s'interroger sur les objectifs et l'organisation du dispositif de lutte contre les imprégnations saturnines.

Le rapport d'évaluation sur le plomb publié en avril 2010 « Lead in Food » par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) fait état d'effets neurotoxiques pour le développement, d'effets neurodégénératifs, cardiovasculaires et rénaux, associés à des plombémies inférieures à $100 \mu\text{g/L}$.

Plusieurs publications scientifiques (cf. annexes) ont en effet évoqué des relations inverses entre la plombémie et le quotient intellectuel (QI), notamment pour des concentrations sanguines en plomb inférieures au seuil réglementaire de $100 \mu\text{g/L}$ (plombémies modérées)

Dans son rapport l'EFSA propose une plombémie critique de type « Benchmark Dose 1⁴ » à 12 µg/L pour les effets neurotoxiques chez les jeunes enfants, correspondant en moyenne à la diminution d'un point de QI.

Ces données interrogent sur le bien-fondé du seuil actuel de prise en charge des enfants (plombémie supérieure 100 µg/L) et sur les actions de santé publique qui devraient être entreprises pour limiter l'exposition au plomb de la population générale.

L'ANSES a été saisie le 26 juillet 2011 par la Direction générale de la santé et la Direction générale de la prévention des risques (ministère en charge de l'environnement) d'une demande d'avis relatif aux expositions au plomb.

Les questions sur lesquelles porte la demande d'expertise sont :

1-Les études suggérant des effets néfastes pour des plombémies inférieures à 100 µg/L constituent-elles une base scientifique suffisamment robuste pour justifier l'engagement d'actions spécifiques de gestion ?

2-Ces questions ont-elles été soulevées dans les autres pays de l'Union Européenne? Quelles mesures et actions techniques ont le cas échéant été engagées pour abaisser le niveau des plombémies inférieures à 100 µg/L ?

3-Une ou des doses critiques peuvent-elles être définies pour asseoir la gestion des plombémies *modérées* et ce, pour quelle population et quel effet ? La population des travailleurs exposés au plomb ne sera pas étudiée.

⁴ Dose associée à la diminution de 1 point de quotient intellectuel, obtenue par modélisation de la relation dose-réponse à partir de données expérimentales ou épidémiologiques ; il s'agit de la borne inférieure de l'intervalle de confiance (à 95 %) de cette dose estimée.

2.2 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

La saisine « 2011-SA-0219 - Demande d'avis relatif aux expositions au plomb » a été confiée au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances chimiques ». Ce dernier a mandaté le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence I » (VTRI) pour la réalisation des travaux d'expertise. Un premier rapport d'expertise collective relatif à la première phase de la saisine (questions 1 et 2) a été adopté par le CES en date du 19 janvier 2012.

Le groupe de travail VTR a été renouvelé et le nouveau groupe (VTR 2) a été formé le 25 octobre 2011. Le groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence II » a été ensuite mandaté pour répondre à la troisième question, à savoir si une ou des doses critiques peuvent-elles être définies pour asseoir la gestion des plombémies modérées et ce, pour quelle population et quel effet ?

Mrs Frédéric Dor (membre du groupe de travail VTR I), Alain-Claude Roudot (membre du groupe de travail VTR I et II), ainsi que les experts du CES chimie Mrs Michel Guerbet, Henri Schroeder et Mme Anne Chevalier avaient été nommés rapporteurs sur ce dossier.

Les travaux d'expertise du groupe de travail « Valeurs toxicologiques de référence » ont été soumis régulièrement au CES. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Ce rapport complète et remplace le rapport intermédiaire sur les effets sanitaires associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » avec pour objectif de respecter les points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Le groupe de travail a examiné la plausibilité d'effets du plomb à des doses *modérées* (conventionnellement considérées dans ce rapport comme des concentrations sanguines en plomb inférieures au seuil réglementaire de 100 µg/L) prenant en compte notamment les effets sur le système nerveux central, les reins, le système cardiovasculaire, la fonction de reproduction ainsi que sur le système immunitaire. Pour ce faire, il s'est appuyé essentiellement sur le rapport « Lead in food » de l'EFSA, sur le rapport sur l'état des connaissances scientifiques concernant les

effets du plomb sur la santé humaine de Santé Canada, ainsi que sur le rapport du National Toxicology Program (NTP).

La complexité de l'analyse des données épidémiologiques associées aux effets du plomb aux faibles doses et le nombre important de publications sur ce sujet ont conduit l'Anses à confier cette analyse à un prestataire extérieur, dans le cadre d'un contrat passé avec la société EPITRAV. Neuf études dont deux méta-analyses et une analyse de données poolées ont ainsi été analysées. Les grilles d'analyse sont jointes en annexe à ce rapport.

De nombreuses études montrant une relation entre faible plombémie et une diminution de QI, le groupe de travail a auditionné deux experts psychologues sur le thème des tests de QI :

-Thierry Boy, Conseiller d'orientation-psychologue, chargé de formation et de recherche, INETOP, Paris.

-Catherine Weismann-Arcache, Maître de conférences en psychologie clinique, Université de Rouen.

Cette audition a eu lieu lors de la réunion du GT VTR du 1 juillet 2011. Le compte-rendu d'audition est joint en annexe à ce rapport.

3 Informations générales

3.1 Identification de la substance

Le plomb existe sous forme métallique, inorganique et organique. Il prend une forme inorganique lorsqu'il est associé à certains composés pour former des sels de plomb (chlorure, nitrate, oxyde, phosphate et sulfate). Le plomb organique se présente sous forme de plomb tétraméthyle et tétraéthyle; ces deux composés étaient utilisés pour augmenter l'indice d'octane dans l'essence en Europe.

Tableau 1 : Formes principales de plomb retrouvées dans l'environnement

Nom	Masse molaire (g/mol)	Solubilité dans l'eau	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Tension de vapeur	Aspect
Pb, plomb métallique	207,2	insoluble	327,4	1740	0,133 kPa à 973°C	Solide gris
PbO ₂ , dioxyde de plomb	239,2	insoluble	290	-	-	Poudre cristalline
PbO, oxyde de plomb	223,21	Peu soluble	888 à 897	1472	-	Cristaux jaunes

3.2 Sources d'exposition au plomb

3.2.1 Données du plomb dans l'alimentation

D'après le rapport « Etude de l'Alimentation Totale française 2 » (EAT 2) (ANSES 2011), les contributeurs à l'exposition au plomb chez les adultes sont nombreux et variés, parmi lesquels les boissons alcoolisées, les pains et produits de panification ainsi que l'eau. Chez les enfants, le lait apparaît être le contributeur majoritaire avec l'eau et les boissons sans alcool. Les plus fortes teneurs sont retrouvées dans les crustacés et mollusques (en moyenne 0,113 mg/kg poids frais), dans le chocolat (en moyenne 0,023 mg/kg); d'autres groupes d'aliments présentent des concentrations inférieures ou égales à 0,02 mg/kg poids frais. L'exposition moyenne de la population française au plomb par l'alimentation est estimée à 0,20 µg/kg pc/jour chez les adultes (0,17-0,29) et 0,27 µg/kg pc/jour chez les enfants (0,21-0,43). Au 95^e percentile, l'exposition est estimée à 0,35 µg/kg pc/jour chez les adultes et à 0,57 µg/kg pc/jour chez les enfants. Ces expositions sont plus faibles de 35 % que celles indiquées dans la précédente étude EAT 1 publiée en mai 2004. Cette diminution peut s'expliquer par l'interdiction de l'utilisation du plomb

comme additif, depuis la fin des années 1990, dans l'essence automobile, et par la suppression des canalisations en plomb (ANSES, 2004, 2011).

3.2.2 Autres sources d'exposition au plomb

Une enquête environnementale (projet Plomb-Habitat) a été réalisée auprès d'un échantillon de 484 enfants issus de l'enquête d'imprégnation de la population française (INVS, 2010 ; Etchevers A, 2010) (cf. chapitre suivant). Elle comportait des observations sur le logement et son occupation, ainsi que des prélèvements d'eau du robinet, de poussières domestiques, de sols extérieurs, de peinture et éventuellement d'autres sources connues de plomb (cosmétiques, plats) pour analyse (EHESP, 2010). Les sources majeures d'exposition (en dehors de l'exposition alimentaire) des enfants sont : la peinture au plomb, la poussière et la contamination du sol (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Concentrations moyennes de plomb (acido-soluble) dans différents types de sources d'exposition environnementale (EHESP, 2010).

	Unité	Moyenne arithmétique	Intervalle de confiance à 95%	Moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 95%
Eaux (robinet)	µg/L	6,4	2,1-10,8	1,8	1,3-2,4
Poussières pièces du logement	µg/m ²	30,2	16,9-43,5	17,1	16,8-17,5
Poussières parties communes	µg/m ²	206,1	58,7-353,4	72,6	71,6-73,6
Sols ⁵	mg/kg	112,3	72,3-152,4	62,6	62,3-63
Sols lingettes ⁶	µg/m ²	965,7	0-2188,7	517,3	546,3-518,3
Peintures au plomb	mg/g	21,1	7,63-34,6	7,6	6,2-9

3.2.3 Données d'imprégnation au plomb

D'après l'étude nationale nutrition santé (Fréry *et al.* 2010), pour la France métropolitaine, la plombémie moyenne mesurée à l'âge adulte est de 30,0 µg/L (IC 95 % de la moyenne [28,7-31,3]) chez les hommes et de 22,1 µg/L (IC 95 % de la moyenne [21,2-23,0]) chez les femmes. La distribution des plombémies (µg/L) dans la population adulte française est présentée dans le tableau 3.

⁵ Les sols dans ce tableau incluent les sols meubles et durs.

⁶ Prélèvement par lingette exprimé en µg par m² de sol.

Dans une étude réalisée entre 2008-2009 regroupant 3 255 enfants issus de 143 hôpitaux (France métropolitaine), la plombémie moyenne était de 15,1 µg/L (IC 95% [14,7-15,5]) chez les enfants de 1 à 6 ans (Etchevers A, 2010).

Tableau 3 : Distribution des plombémies (µg/L) dans la population adulte française (18-74 ans) d'après Fréry *et al.* 2010.

	n	MG	IC95% MG	Percentiles						
				10	25	50	75	90	95	IC95% P95
Genre										
Femmes	1245	22,1	[21,2 ; 23,0]	10	15	23	33	48	58	[54 ; 60]
Hommes	704	30,0	[28,7 ; 31,3]	12	19	29	48	66	85	[75 ; 95]
Age (ans)										
18 à 39	579	18,7	[17,8 ; 19,6]	10	12	19	26	38	48	[46 ; 62]
40 à 59	947	29,3	[28,2 ; 30,5]	15	19	29	44	58	73	[69 ; 85]
60 à 74	423	39,3	[37,7 ; 41,1]	21	27	39	56	77	102	[81 ; 113]
Statut tabagique										
Non fumeurs	907	23,7	[22,7 ; 24,7]	10	15	25	37	50	62	[59 ; 68]
Ex-fumeurs	545	29,4	[27,8 ; 31,0]	15	19	29	46	63	81	[73 ; 93]
Fumeurs	497	25,5	[23,9 ; 27,1]	12	17	25	39	60	75	[68 ; 88]
Eau de boisson										
Principalement eau embouteillée	688	24,1	[22,9 ; 25,4]	10	15	23	37	54	75	[62 ; 82]
Les deux (eau robinet et embouteillée)	668	25,5	[24,5 ; 26,5]	12	17	25	39	55	64	[61 ; 68]
Principalement eau du robinet	593	27,8	[26,1 ; 29,6]	12	17	27	46	62	81	[73 ; 93]

n, nombre de sujets ; MG, moyenne géométrique, IC, intervalle de confiance. Les limites de détection (2 µg/L) et de quantification (10 µg/L).

Tableau 3: Distribution des plombémies ($\mu\text{g/L}$) dans la population adulte française (18-74 ans) d'après Fréry *et al.* 2010 (suite).

	n	MG	IC95% MG	Percentiles						
				10	15	23	37	52	60	
Activités de loisir liées au plomb (Bricolage)										
Pas d'activité de loisir	1249	23,6	[22,7 ; 24,5]	10	15	23	37	52	60	[58 ; 65]
Activité de loisir (sans rénovation)	253	28,1	[25,3 ; 31,1]	12	17	28	44	73	83	[75 ; 123]
Rénovation d'un habitat ancien (seulement)	125	30,2	[26,8 ; 33,9]	14	21	29	44	65	73	[66 ; 141]
Rénovation d'un habitat ancien et autre activité de loisir	322	30,7	[28,5 ; 33,1]	12	20	29	48	62	84	[75 ; 111]
Ancienneté du logement										
Construit après 1948	1347	25,1	[24,3 ; 25,9]	12	17	25	39	54	70	[66 ; 75]
Construit avant 1948	490	30,5	[28,6 ; 32,4]	12	19	30	50	62	91	[81 ; 107]
Ne sait pas	112	18,5	[17,2 ; 19,8]	10	12	19	23	35	46	[39 ; 62]
Consommation de coquillages et crustacés										
une fois par mois ou moins	512	22,5	[21,3 ; 23,7]	10	15	21	33	52	62	[56 ; 86]
une fois par semaine à plus d'une fois par mois	1204	26,7	[25,7 ; 27,7]	12	17	27	41	60	73	[68 ; 81]
deux fois par semaine ou plus	233	28,9	[26,5 ; 31,4]	12	21	29	46	56	72	[62 ; 85]

n, nombre de sujets; MG, moyenne géométrique; IC, intervalle de confiance.

4 Méthodes analytiques, limites de quantification

Selon le Comité Français d'Accréditation (COFRAC), la plombémie évaluée sur sang total est considérée comme le meilleur indicateur biologique de l'exposition au plomb. Elle atteint un état d'équilibre 3 mois après le début de l'exposition et diminue après l'arrêt de l'exposition avec une demi-vie de l'ordre d'un mois. Quelle que soit la méthode analytique utilisée, le COFRAC rappelle que plusieurs critères de performances doivent être respectés (en terme d'exigences techniques et organisationnelles à satisfaire par les laboratoires réalisant des déterminations de concentration du plomb dans le sang total (plombémies), dans le cadre de leur accréditation (COFRAC 2010):

1-) la limite de quantification doit être inférieure ou égale à 20 µg/L, avec un coefficient de variation (CV) de reproductibilité intralaboratoire de 20 %.

2-) le CV de reproductibilité intra-laboratoire (fidélité intermédiaire) est inférieur à 20 %, et ce sur une gamme de mesure allant jusqu'à 50 µg/L,

3-) le CV de reproductibilité intra-laboratoire est inférieur à 15 %, sur une gamme de mesure allant de 50 à 200 µg/L,

4-) Le CV de reproductibilité intra-laboratoire est inférieur à 10 %, à partir de 200 µg/L.

Les méthodes analytiques les plus fréquemment utilisées de nos jours pour mesurer la concentration de plomb dans le sang sont la spectrophotométrie d'absorption atomique électrothermique (SAAE) et la torche à plasma couplée à la spectrométrie de masse (ICP-MS). Les limites de quantification pour la SAAE et l'ICP-MS, sont respectivement de 15 µg/L, et de 5 µg/L. (Labat L. *et al.* 2006 ; Olichon D *et al.* 2007).

Labat *et al.* (2006) ont montré que pour 4 niveaux de concentrations contrôles de plomb (30,3, 47,5, 82,8 et 129,4 µg/L) testées par les deux méthodes, les coefficients de variations (CV) interlaboratoires étaient de 14,8%, 12,1%, 9,1% et 7,5%. Les moyennes des CV intra laboratoires (n=12) pour les quatre niveaux étaient respectivement de 7,6%, 6,5%, 5,2% et 4,9%.

A l'époque à laquelle les études associant plombémie et perte de point de QI (Cf. chapitre suivant) ont été réalisées la performance analytique (limite de quantification) de la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique dans la mesure des plombémies inférieures à 100 µg/L mesurées aux USA était de l'ordre de 20 µg/L (Binns *et al* 2007).

5 Recueil de données toxicologiques

5.1 Toxicocinétique ⁷

5.1.1 Absorption

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

5.1.2 Distribution

Le plomb absorbé par voie digestive passe dans la circulation sanguine. (ATSDR 2007). Dans le sang, 98 % du plomb se retrouve dans le compartiment intra-érythrocytaire, le reste du plomb est lié à l'albumine. Le plomb sanguin est ensuite distribué dans le tissu osseux et les tissus mous tels que le cerveau, les reins et le foie. On le retrouve aussi dans l'appareil reproducteur mâle (épididyme, vésicules séminales, testicules et prostate) ainsi que dans le liquide séminal. Le plomb passe également dans le lait maternel. Les concentrations retrouvées dans le lait maternel sont proportionnelles aux concentrations sanguines maternelles (le ratio entre lait maternel et sang se situe entre 0,01 et 0,48). Le plomb passe également la barrière placentaire (Santé Canada, 2001).

Chez un adulte, la demi-vie du plomb dans le sang et les tissus mous varie entre 28 et 36 jours (ATSDR 2007) alors que dans le tissu osseux la demi-vie est comprise entre 10 et 30 ans. Environ 94 % de la charge corporelle en plomb chez un adulte se situe dans les os; chez un enfant cette fraction correspond à 73 %. Le tissu osseux constitue un réservoir endogène d'exposition au plomb, même lorsque cesse l'exposition. Une portion du plomb osseux est ainsi mobilisable vers le plasma dans certaines conditions physiopathologiques. Au cours de stress physiologiques comme la grossesse, lors d'une maladie ou au fur et à mesure de la réduction de la masse osseuse

⁷ Ce chapitre concerne la toxicocinétique du plomb inorganique. Les composés organiques du plomb (par exemple le plomb tétraéthyle) sont lipophiles et, donc peuvent être absorbés par voies respiratoire, percutanée et orale. Le métabolisme de ces composés organiques conduit à du plomb inorganique.

associée au vieillissement, et dans les cas d'ostéoporose, le plomb stocké dans les os est remis en circulation dans le sang. Le plomb accumulé peut donc être libéré dans le sang pendant toute la vie d'une personne (Inserm 2009).

Les études réalisées à partir de sang de cordon ombilical des mères ont montré que le rapport des concentrations de plomb dans le sang fœtus/mère est de l'ordre de 0,9 (ATSDR 2007).

Chez l'enfant et le fœtus, la demi-vie du plomb serait plus courte en raison d'une activité métabolique plus élevée et d'un taux élevé de renouvellement du tissu osseux. Cependant, comme le squelette des enfants est plus petit en proportion et qu'il stocke moins de plomb, une plus grande quantité est stockée dans les tissus mous (ATSDR 2007).

5.1.3 Elimination

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

5.2 Toxicité générale

La toxicité du plomb a été évaluée ou réévaluée récemment par différents organismes :

- le SCHER (comité scientifique chargé des risques sanitaires et environnementaux) en 2009,
- le Comité mixte FAO/OMS (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, ou JECFA) en 2010,
- l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) en 2010,
- le National Toxicology Program (NTP) en 2011,⁸
- Santé Canada en 2011,
- le Comité scientifique belge de l'agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire en 2011,
- l'Académie de pharmacie en 2011,
- le CDC (Center for Disease Control and prevention ou Centres pour le contrôle et la prévention des maladies) en 2012.

Dans ces réévaluations, la question d'effets sanitaires pouvant être observés en deçà d'une plombémie de 100 µg/L est largement discutée.

Il en ressort que des effets cardiovasculaires, rénaux, cérébraux, immunologiques et sur la reproduction ont été rapportés en deçà d'une plombémie de 100 µg/L. Les effets observés aux plus forte dose ne sont pas détaillés dans ce rapport.

5.2.1 Exposition au plomb et effets cardiovasculaires

5.2.1.1 Principales études

L'exposition au plomb, évaluée par des mesures de la plombémie et des concentrations en plomb dans les os longs (essentiellement constitués d'os cortical ; tibia généralement), a été associée à certains effets cardiovasculaires. Les augmentations de la pression artérielle, ou le risque d'hypertension artérielle, sont les paramètres qui ont été les plus étudiés et pour lesquels une association significative avec des plombémies inférieures à 100 µg/L a été trouvée. Le plomb osseux a été associé plus souvent à l'augmentation de la pression artérielle ou au risque d'hypertension artérielle chez les personnes âgées.

L'EFSA a identifié cinq études chez l'Homme (Cheng *et al.* (2001), Glenn *et al.* (2003), Vupputuri *et al.* (2003), Nash *et al.* (2003), et Glenn *et al.* (2006)) permettant de quantifier la relation dose-réponse car comprenant des données relatives aux niveaux de pression artérielle systolique chez les adultes, des plombémies et des concentrations en plomb dans l'os pour dériver une dose critique (cf. tableau 4).

⁸ Il est à souligner que ni le NTP, l'EFSA ou encore Santé Canada ne fournissent les critères pour l'évaluation des études épidémiologiques pour les effets différents effets décrits dans leurs rapports respectifs.

Tableau 4 : Principales études clés identifiées par l'EFSA (2010) sur la relation entre une exposition au plomb et l'impact sur la pression artérielle.

Description de l'étude	Population	Age moyen	Plombémie moyenne (µg/L)	Effets observés	Tests statistiques utilisés
Etude prospective Cheng <i>et al.</i> (2001),	519 hommes	66,5	-	association positive significative avec l'élévation de 0,1 mm Hg de la pression artérielle systolique par µg Pb/g d'os tibial (95%IC: 0,0015-0,20 mmHg)	Régression multiple ajustée sur l'âge, l'indice de masse corporelle, consommation d'alcool, absorption de calcium, et antécédent familiale à l'hypertension artérielle
Cohorte Glenn <i>et al.</i> (2003),	496 Hommes	55,8	46±26 µg/L	Augmentation de la pression artérielle systolique de : -0,025 mm Hg par µg/L (plombémie) (IC95% : 0,0054-0,044) -0,078 mm Hg par µg de plomb/g (tibia) (IC95% : 0,024-0,13)	Generalized estimating equation (GEE), ajustée sur l'âge, l'indice de masse corporelle, consommation de tabac, traitement antihypertenseur, éducation
Etude transversale Vupputuri <i>et al.</i> (2003)	14 952 adultes (NHANES III)		-54±10 µg/L pour les hommes afro-américains -34±10 µg/L les femmes afro-américaines	association significative entre le plomb sanguin et pression artérielle systolique chez des Afro-Américains: -0,82 mm Hg par µg/L (plombémie) (IC95% : 0,19-1,44) (hommes) 1,55 mm Hg par µg/L (plombémie) (IC95% : 0,47-2,64) (femmes) Il n'y pas d'effet significatif chez les caucasiens	régression linéaire et logistique, ajustée sur l'âge, l'indice de masse corporelle, consommation d'alcool, activité physique, absorption de calcium et de sodium, ration calorique totale, éducation

Tableau 4: Principales études clés identifiées par l'EFSA (2010) sur la relation entre une exposition au plomb et l'impact sur la pression artérielle (suite).

Description de l'étude	Population	Age moyen	Plombémie moyenne (µg/L)	Effets observés	Tests statistiques utilisés
Etude transversale Nash <i>et al.</i> (2003)	2165 femmes	48,2	29 µg/L (5,0-311 µg/L)	hypertension artérielle 0,032 mm Hg par µg/L (plombémie) (IC95% : 0,0001-0,0634) association plus forte chez les femmes ménopausées (0,042 mm Hg par µg/L (plombémie)	Modèles multiples de régression linéaire et logistique, ajustés sur l'âge, l'indice de masse corporelle, l'origine ethnique, la consommation d'alcool et de tabac, activité physique, la créatinine plasmatique
Cohorte Glenn <i>et al.</i> (2006)	575 (dont 140 femmes)	41 ans	314±142 µg/L	Augmentation significative de la pression artérielle systolique: 0,009 mm Hg par µg/L (plombémie) (IC95% : 0,001-0,016)	Generalized estimating equation (GEE), ajustée sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, consommation d'alcool

Des BMD_{1,2} et BMD_{1,2L_{95%}}⁹ ont été calculées par l'EFSA à partir de la relation entre la pression sanguine systolique et la concentration sanguine de plomb, ou les concentrations mesurées dans ces études au niveau du tibia. L'EFSA a déterminé 5 valeurs BMD_{1,2L_{95%}} pour la pression artérielle systolique allant de 15 à 71 µg/L, avec une BMDL moyenne de 36 µg/L.

Les cinq études identifiées et analysées par l'EFSA (cf. tableau 4) ont montré une augmentation de la pression artérielle systolique associée à une augmentation de la plombémie chez l'homme adulte. Cependant, la forme de cette relation dose-réponse n'est pas bien caractérisée,

⁹ Benchmark Dose ainsi que sa limite inférieure à 95% associée à une augmentation de la pression sanguine de 1,2 mm Hg

particulièrement pour des faibles niveaux d'exposition au plomb. Le niveau le plus bas de l'exposition au plomb pouvant induire un effet sur la pression artérielle est inconnu et les études disponibles fournissent peu d'éléments en faveur d'un seuil (EFSA, 2010).

Le NTP (2011) a analysé l'ensemble des études humaines relatives à l'association entre l'augmentation de la pression artérielle et la plombémie chez l'adulte. Sur les 46 études transversales analysées par le NTP, vingt-neuf ont montré une association entre l'augmentation de la pression artérielle systolique ou diastolique et des plombémies inférieures à 150 µg/L. L'étude la plus récente (Scinicariello et al. 2011) portant sur 16222 sujets de la cohorte NHANES 1999-2006, a montré une association significative entre l'augmentation de la pression artérielle (systolique et diastolique) et des plombémies inférieures à 100 µg/L.

Le NTP (2011) a également analysé l'ensemble des études épidémiologiques relatives à l'association entre l'augmentation de l'hypertension artérielle et plombémie chez l'adulte. Sur onze études transversales, dix ont montré une augmentation de la prévalence de l'hypertension artérielle associée à la plombémie. Selon Scinicariello *et al.* (2011), seuls les Afro-Américains (n=1767) présentent un risque d'hypertension artérielle avec un odds ratio de 2,69 (IC95% : 1,08-6,72) pour une plombémie supérieure à 35 µg/L.

Le NTP (2011) a conclu que les niveaux de preuves étaient suffisants quant à l'association entre l'augmentation de la pression artérielle, le risque d'hypertension, et les plombémies inférieures à 100 µg/L chez l'adulte.

Chez la femme enceinte, parmi les sept études analysées par le NTP qui ont montré une association entre la plombémie et l'augmentation de la pression artérielle et/ou l'hypertension artérielle, cinq études comprenaient des plombémies inférieures à 100 µg/L, et deux rapportaient des plombémies inférieures à 20 µg/L (NTP 2011).

Concernant les enfants, le NTP a jugé que les études disponibles ne permettaient pas de conclure à une association entre plombémie et l'augmentation de la pression artérielle.

Dans son rapport, Santé Canada (2011) cite plusieurs études (dont la plupart ont été analysées par l'EFSA et le NTP) dans lesquelles des plombémies comprises entre 30 et 50 µg/L étaient associées à une augmentation de la pression artérielle et un risque d'hypertension. Santé Canada conclut à une association relativement faible, mais statistiquement significative, entre une plombémie inférieure à 100 µg/L et une augmentation de la pression artérielle chez l'adulte.

5.2.1.2 Possibles mécanismes d'action

Plusieurs mécanismes, eux mêmes probablement combinés, pourraient expliquer l'apparition d'une hypertension artérielle (HTA) due au plomb (ATSDR, 2007):

- Le plomb provoquerait des lésions des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, entraînant une modification de l'élasticité artérielle et une sclérose des vaisseaux rénaux.
- L'apparition d'hypertension artérielle pourrait aussi s'expliquer par une action vasomotrice directe du plomb ainsi que par sa capacité à augmenter la synthèse et la libération de rénine¹⁰ après une exposition courte ou modérée, et à diminuer la libération de rénine en cas d'exposition prolongée.
- L'HTA due au plomb s'expliquerait par une inhibition de la Na/K- ATPase conduisant à une augmentation du sodium et du calcium intracellulaires (INSERM, 2008, ATSDR, 2007).

5.2.1.3 Conclusion

Plusieurs organismes (NTP, Santé Canada, EFSA) ont conclu que les niveaux de preuves étaient suffisants quant à la relation significative entre une plombémie inférieure à 100 µg/L et une augmentation de la pression artérielle chez l'adulte.

¹⁰ La rénine active le système rénine-angiotensine responsable de la régulation de la pression artérielle

5.2.2 Exposition au plomb et toxicité rénale

5.2.2.1 Principales études

L'EFSA, en utilisant des données de l'étude NHANES III établissant un lien entre la maladie chronique rénale et la plombémie (Navas-Aciens, 2009), a montré que des plombémies inférieures à 100 µg/L peuvent être associées à des déficiences rénales fonctionnelles : modifications de la protéinurie, de la filtration glomérulaire ou de l'excrétion de la créatinine (taux de créatinine urinaire et valeurs de clairance)

Cette étude nord-américaine qui a été réalisée sur 14778 participants (NHANES III 1999-2006) adultes apporte des arguments pour corréliser les effets d'une exposition environnementale à de faibles concentrations sanguines de plomb et de cadmium (Cd = 4,1 µg/L et Pb =15,8 µg/L), à une augmentation de l'albuminurie (OR=2,34 IC95% :1,72 - 3,18), accompagnée d'une diminution du débit de filtration glomérulaire¹¹ (OR = 1,98 IC95% : 1,27 - 3,10). Les concentrations sanguines de plomb et de cadmium étaient faiblement corrélées (coefficient de corrélation de Spearman de 0,34). Après ajustement sur les covariables, dont les concentrations sanguines en cadmium, l'OR associé à la plombémie pour la diminution du débit de filtration glomérulaire demeurait significatif [OR : 1,56 - IC95% :1,17-2,08] mais pas l'augmentation de l'albuminurie [OR : 1,19 IC95% :0,96-1,47] et de (Cf. tableau 8).

Cette étude montre de plus qu'une exposition conjointe au plomb et au cadmium accentue et potentialise les effets délétères de ces deux composés sur le rein. La BMR sélectionnée était une modification de 10% dans la prévalence de la maladie rénale chronique définie comme un taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/1,73 m² de surface corporelle/min¹² observé pendant plus de trois mois. Pour la caractérisation de la toxicité rénale, l'EFSA a calculé une valeur BMD_{10%}L_{95%}, soit une plombémie critique de 15 µg/L, associée à une augmentation de la prévalence de la maladie chronique rénale (EFSA, 2010).

¹¹ Le calcul du débit de filtration glomérulaire est basé sur l'équation de la Modification of Diet in Renal Disease.

¹² Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Nephrol Ther* 2009 ; 5 :302-305.

D'autres études épidémiologiques basées sur NHANES (Muntner *et al.* (2003, 2005), Vupputuri *et al.* (2003), Fadrowski *et al.*, ¹³(2010)), montrent une relation linéaire entre la plombémie et la réduction de la filtration glomérulaire, en particulier dans la gamme des plombémies inférieures à 100 µg/L.

A partir des études sur des cohortes environnementales (cf. tableau 5), Santé Canada a montré une association entre des valeurs de plombémies et le taux de filtration glomérulaire, après ajustement des données pour éliminer les facteurs de confusion. Le tableau 5 résume les principales études montrant cette association entre de faibles plombémies et les effets rénaux.

¹³ Cette étude a été réalisée sur 769 adolescents issus de la cohorte NHANES dont 99% avaient une plombémie ≤ 100 µg/L. La filtration glomérulaire est calculée à partir de cystatine C sanguine.

Tableau 5 : Principales études clés identifiées par Santé Canada (2011) concernant l'exposition au plomb et les effets rénaux parmi les adultes.

Description de l'étude	Population	Age moyen	Plombémie moyenne (µg/L)	Effet observé	Tests statistiques utilisés
Etude transversale Akesson et al., 2005	816 femmes	58	22 (plombémie médiane)	Diminution du taux de filtration glomérulaire (-0,2 mL/mn, IC95% : -0,32- -0,09) et de la clairance de la créatinine (-0,18 mL/mn, IC95% : -0,30 - -0,06)	Régression multiple ajustée sur l'âge, l'indice de masse corporelle, le diabète, consommation d'alcool, les concentrations urinaires et sanguines de cadmium
Etude transversale Muntner et al. 2003	15211	>20	33,0±1 chez les sujets sans hypertension 42,1±1,4 chez les sujets hypertendus	Risque de créatinine sérique élevée et de néphropathie chronique chez des hypertendus, NHANES III	Régression logistique multiple ajustée sur l'âge, l'indice de masse corporelle, le diabète, consommation d'alcool et de tabac, le niveau de revenus, des antécédents de maladie cardiovasculaire, le niveau de pression artérielle systolique, l'origine ethnique, les concentrations urinaires et sanguines de cadmium
Etude transversale Staessen et al., 1992 étude Cadmibel	1981		114 chez les hommes 75 chez les femmes	Diminution de la clairance de la créatinine	Analyse de variance, Régressions logistique et linéaire, multiples ajustées sur l'âge, le diabète, les médicaments antidiurétiques

Tableau 5: Principales études clés identifiées par Santé Canada (2011) concernant l'exposition au plomb et les effets rénaux parmi les adultes (suite).

Description de l'étude	Population	Age moyen	Plombémie moyenne ($\mu\text{g/L}$)	Effet observé	Tests statistiques utilisés
Etude transversale Payton et al. 1994	744	64 \pm 7,4	81 \pm 39	Diminution de la clairance de la créatinine	Régression linéaire multiple ajustée sur l'âge, indice de masse corporelle, la consommation d'alcool et de tabac, le niveau de pression artérielle systolique et diastolique, la prise de médicaments analgésiques et antidiurétiques
Etude rétrospective avec des données transversales Kim et al., 1996	459	59,6 \pm 8,3	99 \pm 61	Élévation de la créatinine sérique,	Modèle à effet aléatoire, avec les covariables suivantes : âge, l'indice de masse corporelle, consommation d'alcool et de tabac, pression artérielle

Le NTP (2011) a également réévalué les risques de néphrotoxicité liée au plomb. Sur les 23 études épidémiologiques analysées par le NTP, quinze montrent des associations positives entre des plombémies inférieures à 100 $\mu\text{g/L}$ et une augmentation de risque de maladie rénale chronique ainsi que des diminutions de la filtration glomérulaire ou/et et de la clairance de la créatinine (quatre n'ont pas mis en évidence de relation et quatre sont équivoques). Le NTP a conclu que les niveaux de preuves étaient suffisants pour permettre d'associer une réduction de la filtration glomérulaire et des plombémies inférieures à 100 $\mu\text{g/L}$.

Le NTP a également réalisé une analyse critique de sept études épidémiologiques chez des enfants âgés de 12 ans et plus; il conclut que le niveau de preuve n'est pas suffisant quant à la relation entre une plombémie inférieure à 50 $\mu\text{g/L}$ et la toxicité rénale.

5.2.2.2 Mécanismes d'action

Plusieurs études animales ont montré que l'administration chronique par voie orale de composés du plomb induisait une néphropathie tubulaire interstitielle chronique. A l'examen histologique on observe notamment lors de toxicité par le plomb l'apparition d'inclusions intranucléaires au niveau des cellules de l'épithélium tubulaire proximal liées à la présence d'amas de protéines fixant le plomb avec une forte affinité (INSERM, 2008, ATSDR, 2007).

L'un des mécanismes proposé pour expliquer l'apparition d'une hypertension artérielle (HTA) due au plomb, est également avancé pour expliquer la toxicité rénale : le plomb provoquerait des lésions des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, entraînant une modification de l'élasticité artérielle et une sclérose des vaisseaux rénaux. Le mécanisme conduisant à la diminution de la filtration glomérulaire semble être mal connu.

5.2.2.3 Conclusion

Plusieurs études épidémiologiques ont montré une relation entre une plombémie inférieure à 100 µg/L et une toxicité rénale caractérisée notamment par une diminution de la filtration glomérulaire chez l'adulte âgé de plus de 20 ans. Cette association a été réexaminée par l'EFSA, le NTP et Santé Canada qui l'ont jugée significative.

5.2.3 Exposition au plomb et neurotoxicité

5.2.3.1 Principales études

Plusieurs études ont démontré l'existence d'effet neurotoxique en lien avec les concentrations sanguines de plomb chez les enfants et les adultes.

Le tableau 6 regroupe les principaux paramètres étudiés dans les études qui évaluent l'impact de la neurotoxicité du plomb chez les enfants et les adultes.

Tableau 6 : Principaux paramètres étudiés dans l'évaluation de la neurotoxicité du plomb chez les enfants comme chez les adultes (d'après NTP 2011).

Fonction ou capacités fonctionnelles		Tests utilisés
Altérations de la fonction cognitive	Quotient intellectuel (QI)	Mesure du QI total, verbal ou de performance. Echelle d'intelligence de Stanford Binet, échelle de Wechsler chez les enfants
	Performances académiques	Mesurées par le BTQ (<i>Boston Teachers questionnaire</i>), le WRAT-R (<i>Wide Range Achievement Test-Revised</i>) et par le SATs (<i>standard Assessment tests</i>)
	Capacité cognitive spécifique et générale	Mesurés par le MDI (Bayley mental development Index), le GCI (general cognitive Index)
Altérations comportementales et psychiatriques	Comportement	Mesurées par le BASC (behavioral Assessment System for children), le DSM ¹⁴ (Diagnostic and statistical Manual of mental disorders.), le SRDB (self reported delinquent Disorders)
	Psychiatrie	Mesurées par le CBC (<i>Child behavior checklist</i>), le BSI (Brief Symptom inventory)
Dégénérescence neuronale	Pathologies diverses	Sclérose latérale amyotrophique, maladie d'Alzheimer, de Parkinson
Altérations des fonctions sensorielles	Fonction auditive	Mesurées par le BAEP (Brainstem Auditory evoked potentials)
	Fonction visuelle	Mesurées par le VEP (altered Visual evoked potentials)

Le NTP (2011) estime que pour des plombémies inférieures à 100 µg/L, les effets chez l'enfant peuvent se manifester par une baisse des performances scolaires, une diminution du quotient intellectuel, des troubles comportementaux ainsi que par une altération de la fonction auditive. A l'âge adulte, les effets de l'exposition associée à des plombémies inférieures à 100 µg/L, se caractérisent par des changements de personnalité, des tremblements, des troubles visuels, une atteinte de la coordination motrice, des troubles sensoriels, et des déficiences intellectuelles.

¹⁴ Ce test permet de mesurer le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THDA).

Chez les enfants entre 4 et 13 ans, le paramètre de neurotoxicité pour le développement le plus étudié dans ces études reposait sur les tests psychométriques de l'intelligence c'est-à-dire des tests qui évaluent les fonctions cognitives de l'enfant à travers la mesure du quotient intellectuel, (QI). Parmi ces tests, les échelles de Wechsler permettent une comparaison inter-études grâce à une mesure normalisée de l'intelligence de l'enfant (Cf. chapitre suivant)

L'EFSA retient que la manifestation la plus précoce d'une exposition au plomb chez les enfants semble être la neurotoxicité et plus particulièrement ses conséquences sur les scores de QI. L'EFSA a analysé plusieurs études portant sur la relation entre les valeurs de QI et des valeurs modérées de plombémie ($\leq 100 \mu\text{g/L}$) et a finalement sélectionné l'étude de Lanphear (2005) comme étude clé pour établir la plombémie critique.

Lanphear *et al.* ont effectué une analyse des données poolées de sept études prospectives longitudinales entreprises avant 1995, portant sur le suivi des sujets depuis la naissance ou la petite enfance jusqu'à l'âge de 5 à 10 ans. Les données avaient été recueillies à Boston (Massachusetts) (Bellinger *et al.* 1992), à Cincinnati (Ohio) (Dietrich *et al.*, 1993), à Cleveland (Ohio) (Ernhart *et al.*, 1989), à Rochester (New York) (Canfield *et al.*, 2003a), à Mexico (Mexique) (Schnaas *et al.*, 2000), à Port Pirie (Australie) (Baghurst *et al.*, 1992) et au Kosovo (Yougoslavie) (Wasserman *et al.*, 1997). Le QI de chaque sujet en âge de scolarité primaire a été évalué (âge moyen lors de l'évaluation : 6,9 ans ; avec une plage d'âge allant de 4,8 à 10 ans) Les évaluations du QI ont été effectuées au moyen d'une version adaptée à l'âge et au langage des échelles d'intelligence de Wechsler pour enfants (WISC-R, WISC-III, WPPSI ou WISC-Espagnol). Les covariables incluses dans l'analyse sont : (i) pour la mère, le QI, l'âge au moment de l'accouchement, la scolarité et le statut matrimonial, la consommation d'alcool et/ou de tabac pendant la grossesse, les résultats de l'entrevue HOME (Home Observation and Measurement of the Environment) ; (ii) pour l'enfant, le sexe, le rang dans la fratrie et le poids à la naissance. L'influence de l'ethnicité a été évaluée dans le cas du sous-échantillon de données recueillies aux États-Unis. L'analyse portait sur 1333 enfants et concernait quatre mesures de la plombémie (plombémie mesurée pendant la petite enfance, moyenne, maximale et contemporaine, c'est-à-dire la plus récente par rapport au moment du passage du test de QI).

Lanphear *et al.* (2005) concluent à une association significative entre la survenue de diminution de points de QI chez l'enfant et des plombémies inférieures à $100 \mu\text{g/L}$. Les auteurs ont ainsi montré que des baisses de 3,9 ; 1,9 et 1,1 points de la valeur de QI peuvent être associées à des concentrations sanguines de plomb comprises respectivement, dans les intervalles 24 à $100 \mu\text{g/L}$, 100 à $200 \mu\text{g/L}$ et 200 à $300 \mu\text{g/L}$ (Cf. annexe 1).

Pour Santé Canada, les tests psychométriques d'intelligence des enfants constituent le paramètre de neurotoxicité (pour le développement neurocérébral) le plus étudié et qui fournit les résultats les plus solides en faveur d'une relation causale entre plombémie et neurotoxicité. La plupart des études montre une association entre une exposition infantile chronique au plomb, mesurée au moyen de divers biomarqueurs, et une baisse du QI chez les enfants d'âge scolaire (Cf. tableau en annexe 2). Santé Canada et l'EFSA considèrent que l'analyse des données poolées effectuée par Lanphear *et al.* (2005) constituait l'étude pivot de la caractérisation du risque des effets du plomb sur le développement intellectuel de l'enfant mesuré au moyen de tests de QI.

5.2.3.2 Possible mécanisme d'action

L'affinité du plomb pour le système nerveux central est reconnue. Les régions du cerveau les plus sensibles aux effets du plomb sont l'hippocampe, le système limbique, le cortex préfrontal et le cervelet. Un des mécanismes d'action proposés pour expliquer la neurotoxicité du plomb serait son action inhibitrice sur la neurotransmission glutamatergique, plus particulièrement au niveau des récepteurs NDMA, qui est le principal système de neurotransmission excitateur du système nerveux central et un acteur majeur de la plasticité synaptique, phénomène caractéristique du développement cérébral, de l'apprentissage et de la mémoire (Toscano *et al.* 2007).

5.2.3.3 Pertinence du QI en tant qu'indicateur du développement intellectuel de l'enfant

Le groupe de travail a auditionné deux experts psychologues (Cf. extrait du compte rendu du GT VTR I du 1 juillet 2011 en annexe 3) sur la pertinence de l'utilisation des tests de QI chez des enfants dans le cadre de cette évaluation du risque neurotoxique du plomb. Suite à cette audition, plusieurs éléments sont à souligner :

- Le test de QI mesure la capacité d'un individu à s'adapter dans son environnement, dans son pays. Il est possible de comparer les populations entre elles (différent pays, et à des périodes différentes), sous réserve d'un étalonnage sur la population du pays où est réalisée l'étude.
- Il existe de nombreux facteurs qui peuvent faire varier le score de QI (degré de fatigue, de concentration, et d'anxiété de l'enfant, qualité de la relation avec le psychologue).
- Un étalonnage doit être réalisé sur l'âge, la catégorie socioprofessionnelle des parents, le taux d'urbanisation de la ville d'où provient l'enfant.

- Les différents tests de QI (WISC-R, WISC-S, WISC III et WIPPSI) ont des contenus et des épreuves différents mais sont comparables entre eux statistiquement.

- Etant donné la variabilité associée à la mesure du QI chez un individu, la diminution d'un point de QI au niveau d'une population peut avoir une signification statistique mais n'a aucune valeur scientifique au niveau individuel (par exemple, l'intervalle de confiance à 95% autour d'une valeur de QI total de 99 est compris entre 92 et 106).

Il apparaît que le test de QI soit un outil suffisamment pertinent pour évaluer l'impact neurotoxique du plomb. Bien que différents tests de QI soient utilisés en fonction de la tranche d'âge et de la culture du pays de l'enfant, ceux-ci sont néanmoins comparables grâce à la standardisation et un étalonnage sur la population du pays où a été réalisée l'étude.

5.2.3.4 Discussion sur les limites de l'interprétation de l'étude clé retenue par l'EFSA.

5.2.3.4.1 Critique de l'étude

L'étude de Lanphear *et al* (2005) ainsi que les études sélectionnées pour l'analyse poolée ont été analysées par le groupe de travail VTR de l'Anses afin d'estimer les limites de ces études. Les études sont présentées en annexe 1.

L'analyse de Lanphear *et al*. prend en compte les données de sept études différentes basées sur quatre méthodes d'évaluation du QI. Il s'agit de versions différentes de la même méthode (échelle de Wechsler) avec des réétalonnages au cours du temps qui peuvent être comparés. Cependant, les facteurs socioéconomiques, qui peuvent influencer sur les résultats au test de QI, ne sont pas toujours pris en compte (profession du père...).

Les effets des co expositions ne sont pas connus, de même que l'effet de divers facteurs d'ordre nutritionnel et alimentaire comme l'apport de fer et de calcium.

Cette analyse de données poolées de Lanphear *et al* (2005) présente également des limites analytiques. D'une part, il n'existait pas, au moment de la réalisation de ces études, de méthode normalisée pour la mesure des plombémies inférieures 100 µg/L. : six de ces études ont utilisé la spectrophotométrie d'absorption atomique électrothermique pour la mesure des plombémies, et une étude (Wasserman *et al* 1997) a utilisé la méthode de voltampérométrie inverse avec redissolution anodique.

D'autre part, la variabilité analytique dans la mesure des plombémies est de l'ordre de +/- 20 µg/L (Binns *et al*. 2007), ce qui rend difficile l'interprétation et l'exploitation de plombémies critiques (BMD_{1L95%}) aussi basses que de 12 µg/L.

Le groupe de travail VTR de l'Anses a évalué les limites de ces études. L'analyse de données poolées, réalisée par Lanphear *et al.*; (2005) ne présente pas d'erreurs méthodologiques majeures. Cependant, cette analyse n'a pas été faite qu'avec des travaux sur les effets de très faibles plombémies. En effet, seules deux des 7 études retenues par Lanphear *et al.* (Bellinger *et al.*, 1992, ; Canfield *et al.*, 2003) présentaient des résultats en lien avec des plombémies < 100 µg/L. Il faut noter toutefois que le modèle de régression retenu par les auteurs est robuste quand chacune des sept cohortes est successivement retirée de l'analyse.

Malgré ces limitations, l'analyse de données poolées de Lanphear *et al.* (2005) met en évidence une relation significative entre la diminution du QI et une exposition modérée au plomb, et ceci pour des méthodes de mesures du QI variables d'une étude à l'autre.

Le rapport de l'EFSA signale qu'une baisse de 1 point de QI est liée à un risque d'échec scolaire augmenté de 4,5%, posant ainsi la question des conséquences d'une exposition au plomb même à des valeurs modérées sur le devenir intellectuel et social de l'enfant. Le groupe de travail VTR considère que la diminution d'un point de QI qui est le résultat d'une analyse mathématique de l'ensemble des données d'une population peut avoir une signification statistique au niveau de la population concernée. Cependant, ce résultat ne pouvant pas être extrapolé au niveau individuel du fait de la variabilité associée à la mesure du QI, elle n'a pas d'implication concrète pour chaque personne.

5.2.3.4.2 Critique de la BMD

A partir de l'analyse de la relation dose-réponse obtenue des données individuelles provenant de l'étude de Lanphear *et al.*, (2005), l'EFSA a déterminé une valeur critique de plombémie soit une BMD_{1L95%} de 12 µg/L pour la caractérisation du risque d'une exposition à ce métal sur le développement intellectuel de l'enfant. Cette BMD_{1L95%}, correspond à une diminution du QI de un point.

Or, comme précisé précédemment, du fait la variabilité dans la mesure des plombémies à ces niveaux de concentrations qui est de l'ordre de +/- 20 µg/L, et du faible nombre de données expérimentales relevées dans cette gamme de mesure, l'interprétation et l'exploitation de doses critiques (BMD_{1L95%}) aussi basses que de 12 µg/L devient difficile.

Il est à noter que l'EFSA a choisi la plombémie contemporaine (c'est-à-dire la mesure de plombémie qui est la plus proche de la date d'évaluation du QI.) plutôt que les trois autres plombémies (maximum connue, moyenne totale des plombémies, moyenne précoce des plombémies entre 6 et 24 mois).

5.2.3.5 Conclusion

L'analyse de données poolées publiée par Lanphear *et al.* (2005) est basée sur les données de sept études dont 4 ont été réalisées aux États-Unis (Boston en 1992, Cincinnati en 1993, Cleveland en 1989 et Rochester en 2003), une en Australie (Port Pirie en 1992), une au Mexique (Mexico en 2000) et une en Yougoslavie en 1997. Cette étude montre l'existence chez l'enfant d'une relation entre une valeur de plombémie modérée et des effets sur le QI. Malgré les limites de cette étude présentées et discutées ci-avant, le groupe de travail considère que cette relation est significative. En outre, le groupe de travail a considéré comme pertinent l'utilisation des tests de QI pour mesurer la neurotoxicité du plomb au niveau d'une population, même si différentes méthodes d'évaluation du QI ont été utilisées dans l'analyse. L'étalonnage de ces méthodes en fonction de l'âge et de la population a permis de pouvoir les comparer.

En conclusion, les résultats de plusieurs études épidémiologiques, incluant des analyses de données poolées, ont montré que des plombémies inférieures à 100 µg/L chez l'enfant sont associées à une baisse du quotient intellectuel (QI).

5.2.4 Exposition au plomb et effet sur la reproduction et le développement

Chez la femme enceinte, des plombémies inférieures à 100 µg/L, ont été associées à une diminution de la croissance fœtale et un petit poids du nouveau-né à la naissance (NTP 2011).

Pour Santé Canada, les principaux effets sur la reproduction observés chez des femmes exposées à de faibles concentrations de plomb incluent des retards de la maturation sexuelle, un risque plus élevé de fausses couches, un taux plus élevé de naissance prématurée et un poids plus faible des nouveau-nés à la naissance. Des preuves épidémiologiques établies à partir d'une analyse des données de l'étude NHANES III montrent que, chez des filles afro-américaines et mexicano-américaines, un retard de la puberté (retard dans le développement mammaire et l'apparition de la pilosité pubienne) peut être associé à des plombémies aussi basses que 30 µg/L. Dans cette étude, les auteurs ont pris comme témoins de comparaison les filles ayant une plombémie de 10 µg/L (Selevan *et al* 2003,, NTP 2011) (Cf. tableau en annexe 4).

Chez les garçons (489 âgés entre 8 et 9 ans) Hauser *et al.* (2008) ont montré que des retards significatifs de puberté (mesurés par le volume testiculaire) apparaissaient à partir de plombémies égales à 50 µg/L (dans cette étude la plombémie médiane était de 30 µg/L).

5.2.4.1 Conclusion

Sur la base de plusieurs études épidémiologiques, le NTP (2011) a estimé qu'à des niveaux de plombémies inférieures à 100 µg/L, les effets chez l'enfant peuvent se manifester par un retard de puberté (retard dans le développement de la pilosité pubienne), ainsi qu'une croissance ralentie ¹⁵(mesurée par la taille, la circonférence de la tête en fonction de l'âge). Le NTP considère qu'en dessous de 50 µg/L le niveau de preuve de l'existence d'un effet est limité.

5.2.5 Exposition au plomb et effets immunologiques

Le NTP a conclu que les niveaux de preuves étaient limités quant à l'association d'effets immunologiques néfastes et des plombémies modérés chez l'enfant.

L'effet significatif observé était une augmentation d'IgE chez les enfants associée à des plombémies inférieures à 100 µg/L. Cependant, les études concluant que ces plombémies modérées pouvaient être associées à une hypersensibilité, des allergies, de l'eczéma ou de l'asthme étaient limitées voire inadéquates (NTP 2011).

¹⁵ Cet effet n'a pas été présenté dans ce rapport, mais est détaillé dans le rapport du NTP (NTP 2011).

6 Conclusion sur les effets sanitaires

Chez l'adulte, les effets du plomb sur la santé ont été évalués et les effets sur les fonctions cardiovasculaire et rénale sont généralement considérés comme les plus sensibles. Chez l'enfant, les effets du plomb sur le développement neurologique ont fait l'objet de nouvelles analyses qui conduisent à considérer ces effets comme étant les plus sensibles et pouvant apparaître pour des plombémies inférieures à celles considérées jusque là comme modérées (< 100 µg/L).

Une analyse des données épidémiologiques décrivant des associations entre plombémies et divers effets sur la santé (cardiovasculaires, rénaux ...) a été conduite, sur la base des études sources, des méta-analyses, des analyses de données poolées publiées et des rapports d'expertise récents d'organismes internationaux ou nationaux reconnus.

Le collectif d'experts du groupe de travail VTR conclut que les études montrant des effets du plomb sur la pression artérielle, sur la fonction rénale chez l'adulte ainsi que sur la reproduction et le développement de l'enfant, et sur le système nerveux central (objectivés par une diminution du QI) chez l'enfant, constituent une base scientifique suffisamment robuste pour conclure aux effets du plomb pour des plombémies inférieures à 100 µg/L. Ces conclusions sont en accord avec celles exprimées par les autres organismes ayant récemment évalué les effets du plomb.

7 Positions européennes et internationales

Aux Etats-unis, l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) en Californie a établi en 2007 une valeur de plombémie cible de 10 µg/L, spécifique aux enfants (HGV, health guidance value). En se basant sur l'étude de Lanphear *et al.* 2005, d'après l'équation log linéaire, l'OEHHA a calculé pour une augmentation de plombémie de 10 µg/L une baisse d'environ un point au test de QI.

En 2012, le CDC (Center for Disease Control and prevention) a redéfini le seuil d'intervention en cas d'imprégnation saturnine chez les enfants. Le groupe de travail de cet organisme (*Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention, ACCLPP*) a estimé que les études longitudinales et transversales mettant en évidence des niveaux de plombémie inférieurs à 100 µg/l chez les enfants associés à une réduction des scores de développement intellectuel et psychique (exprimés notamment par le QI), étaient suffisamment robustes pour abaisser ce seuil à 50 µg/L (divisé par 2 par rapport à leur précédente évaluation).

Cette valeur de référence est basée sur le 97,5 percentile¹⁶ de la distribution des plombémies chez les enfants âgés de 1 à 5 ans issus de la cohorte NHANES.

Ce seuil sera réévalué tous les 4 ans en fonction des nouvelles données pour l'abaisser à chaque fois, en ayant 2,5 % des enfants à prendre en charge pour le saturnisme infantile.

Le CDC (2012) a établi des nouvelles recommandations pour le dépistage des plombémies chez les jeunes enfants : la prévention primaire, qui consiste en la diminution du plomb dans l'environnement, est l'intervention de base pour diminuer l'exposition au plomb chez l'enfant.

Le comité scientifique chargé des risques sanitaires et environnementaux (SCHER) (2009) de la Commission Européenne a évalué l'exposition au plomb *via* la consommation d'eau potable contaminée par le plomb (10, 15 et 20 µg pb/L d'eau potable) et a conclu qu'une exposition *via* l'eau potable à une concentration en plomb de plus de 10 µg/L est un élément de risque additionnel pour la santé, en particulier pour le développement psychologique des enfants âgés de 0 à 14 ans. Il recommande de réduire les expositions au plomb par ingestion.

¹⁶ La distribution des plombémies dans la tranche d'âge 1-5 ans dans cette étude montre que 97,5 % des valeurs se situent en dessous de 50 µg/l.

L'EFSA (2010) et le JECFA (2010) ont conclu que la PTWI (*provisional tolerable weekly intake* ou Dose hebdomadaire tolérable provisoire) actuelle de 25 µg/kg poids corporel n'était plus appropriée pour garantir la protection de la santé. L'EFSA a dérivé plusieurs BMDLs (Benchmark Dose Lower Confidence Limits) à partir des concentrations en plomb dans le sang et a déterminé plusieurs valeurs de MOE (marge d'exposition) sur la base de ces BMDLs et de l'exposition alimentaire. Chez les adultes, les enfants et les bébés, les MOEs calculées ont montré que la possibilité d'un effet neurotoxique du plomb chez certains consommateurs, particulièrement les enfants de 1 à 7 ans, ne peut pas être exclue.

Le Comité scientifique belge de l'agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire a réévalué les risques liés à l'exposition de la population belge au plomb en 2011. Différentes voies d'exposition ont été considérées pour calculer l'exposition totale au plomb des adultes et des enfants. Des marges de sécurité inférieures à 1 ont été estimées pour l'exposition totale au plomb des enfants en utilisant les valeurs BMDLs proposées par l'EFSA, ce qui indique que des effets nuisibles sur le développement neurologique ne seraient pas à exclure. Le Comité scientifique a fait un certain nombre de recommandations (Cf. tableau 7), parmi lesquelles un maintien des concentrations en plomb dans l'eau de distribution aussi basses que possible, des campagnes d'information afin de sensibiliser la population aux sources d'exposition non alimentaire (poussières, particules de sols, peintures anciennes, ...).

En Allemagne, des mesures de plombémies établies par la commission allemande de biosurveillance ont montré des plombémies de l'ordre de 35 µg/L chez les enfants et 70 µg/L chez les femmes en âge de procréer (18-45 ans) (Wilhelm *et al* 2010). Ces valeurs sont basées sur le niveau d'imprégnation des enfants, défini par l'étude de Schulz *et al.* (2009). Le fait qu'une exposition au plomb puisse influencer le développement psychomoteur pour des valeurs de plombémie en deçà de 100 µg/L suggère que ce seuil de 100 µg/L est encore trop élevé et doit être abaissé.

Une consultation a été lancée par l'ANSES en janvier 2012 auprès des Etats membres de l'Union européenne (UE), des pays candidats à l'accession à l'UE ainsi que des pays membres de l'Association européenne de libre-échange (AELE) sur les mesures et actions techniques qui ont été engagées pour permettre d'abaisser encore le niveau des plombémies à des valeurs inférieures à 100 µg/L. Le tableau 7 résume les réponses des pays membres ayant répondu.

Tableau 7 : Résultats de la consultation auprès des pays européens sur les mesures et actions techniques qui ont été engagées pour abaisser le niveau des plombémies à des valeurs inférieures à 100 µg/L.

Pays	Organismes	Mesures prises
Allemagne (février 2012)	Federal Institute for Risk assessment	Pas de mesures spécifiques à l'heure actuelle
Autriche (Janvier 2012)	Austrian Agency for Health and Food Safety	Pas de mesures spécifiques à l'heure actuelle
Belgique (Janvier 2012)	Food chain safety and Environment	<p>Pas de mesures spécifiques à l'heure actuelle mais des recommandations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - contrôler le plomb dans les préparations pour nourrissons. - augmenter la sensibilité des analyses pour certaines matrices comme les aliments pour nourrissons, les boissons (jus), etc. -conduire des campagnes d'information pour sensibiliser la population aux sources d'exposition non alimentaire (poussières, particules de sols, peintures anciennes, ...) - contrôler la migration du plomb dans les ustensiles de cuisine artisanaux, - mettre en œuvre des études de biomonitoring ciblées sur les groupes à risques (ex. nourrissons, enfants, groupes ethniques), couplées à des enquêtes sur les sources d'exposition afin de déterminer leur part respective à l'exposition totale au plomb
Espagne (février 2012)	Spanish Agency for Food Safety & Nutrition	Pas de mesures spécifiques à l'heure actuelle

Tableau 7 : Résultats de la consultation auprès des pays européens sur les mesures et actions techniques qui ont été engagées pour abaisser le niveau des plombémies à des valeurs inférieures à 100 µg/L (suite).

Pays	Organismes	Mesures prises
Finlande (Janvier 2012)	Finnish Food Safety Authority Evira	Pas de mesures spécifiques à l'heure actuelle Lancement d'une évaluation de risque relative à l'exposition cumulée au plomb, arsenic et mercure et au cadmium dans l'alimentation chez les enfants (1 à 6 ans) prévue pour juin 2014.
Islande (Janvier 2012)	Icelandic Food And Veterinary Authority	Pas de mesures spécifiques à l'heure actuelle
Lettonie (Janvier 2012)	Food and Veterinary office of Latvia	Pas de mesures spécifiques à l'heure actuelle Campagne de mesures dans l'alimentation
Luxembourg (Janvier 2012)	Organisme pour la sécurité et la qualité de la chaîne alimentaire	Pas de mesures spécifiques à l'heure actuelle
République tchèque (Janvier 2012)	Ministry of Agriculture of the Czech Republic Food Authority	Pas de mesures spécifiques à l'heure actuelle
Royaume Uni (Janvier 2012)	Food Standards Agency,	Pas de mesures spécifiques à l'heure actuelle Campagne de mesures dans l'alimentation

8 Construction de VTR

8.1 Choix de l'effet critique

Considérant l'ensemble des éléments à leur disposition et des informations issues des auditions complémentaires, les experts de l'Anses du groupe VTR ont conclu que :

1/ Pour les adultes :

Les effets néfastes du plomb sur la santé qui ont été observés pour les plus bas niveaux de plombémies sont les effets rénaux (plombémie de 15 µg/L) suivis par les effets cardiovasculaires (plombémie de 36 µg/L) (les effets sur la reproduction apparaissent pour des plombémies supérieures à 50 µg/L, NTP, 2011). La toxicité rénale liée à l'exposition au plomb se caractérise par une atteinte progressive de la fonction rénale (protéinurie, diminution du taux de filtration glomérulaire et de la clairance de la créatinine), et elle est souvent accompagnée d'une augmentation de la pression artérielle (Ekong *et al.*, 2006).

D'après le NTP (NTP, 2011), il existe, à des niveaux de plombémie inférieurs à 50 µg/L, une association inverse entre le niveau d'exposition des populations au plomb et le taux de filtration glomérulaire chez les adultes. Cette association est majorée chez les personnes diabétiques et hypertendues.

A partir des données de l'enquête NHANES III, il a été également montré chez les adolescents, (769 sujets âgés de 12 à 20 ans) une association entre plombémie inférieure à 50 µg/L et toxicité rénale avec la survenue précoce d'une réduction du débit de filtration glomérulaire estimée à partir du dosage de cystatine C sanguine (Fadrowsky *et al.*, 2010).

2/ Pour les enfants :

Par rapport aux adultes, il est nécessaire chez les enfants (jusqu'à l'âge de 7 ans) de considérer la toxicité sur le système nerveux central, mesurée par la baisse des résultats au test de QI.

Des éléments disponibles à ce jour, le groupe de travail retient que :

- les études épidémiologiques (transversales et longitudinales) ont mis en évidence des associations entre l'exposition au plomb et des troubles du développement intellectuel jusqu'à l'âge de la scolarisation chez l'enfant. Ces associations ont été montrées pour des plombémies inférieures à 100 µg/L et dans différents pays (NTP, 2011).

- chez l'animal, des études comportementales montrent que des expositions modérées au plomb sont responsables de troubles de l'apprentissage (test du labyrinthe aquatique de Morris), de la mémoire spatiale et non spatiale ainsi que de défauts d'attention (Inserm, 2008).

- des études mécanistiques ont montré que le plomb affectait la transmission glutamatergique impliquée dans la mémorisation et l'apprentissage (Wang *et al.*, 2012). Le plomb inhiberait la transmission glutamatergique, plus particulièrement au niveau des récepteurs NMDA. Ces récepteurs sont impliqués au cours du développement et participent aux mécanismes élémentaires de mémorisation et d'apprentissage tels que la potentialisation à long terme (Wang *et al.*, 2012 ; Toscano *et al.*, 2007). Dans une revue récente (Hsiang *et al.*, 2011), les auteurs suggèrent qu'une exposition précoce au plomb pourrait perturber le fonctionnement neuronal modifiant la morphologie et les systèmes de communications cellulaires, ce qui conduirait à des altérations des capacités intellectuelles.

- récemment les experts de l'EFSA ont travaillé sur la relation de la baisse de points de QI à partir de différentes cohortes d'enfant en mettant en évidence une diminution de points QI plus importante pour des plombémies inférieures à 100µg/L que pour des plombémies supérieures à 100 µg/L.

Parmi les études montrant une altération du quotient intellectuel (QI) chez les enfants en lien avec des plombémies inférieures à 100 µg/l, l'étude de Lanphear *et al.* (2005) pour la caractérisation du risque. L'EFSA (EFSA 2010) a proposé une plombémie de référence de 12 µg/L en réalisant une modélisation « benchmark dose » ou BMD à partir des données individuelles provenant des sept études utilisées par Lanphear *et al.* (2005). Dans le cas présent, la BMD se définit comme la plombémie qui est associée à un effet prédéfini, à savoir à la perte de point de QI. Le calcul de la BMD est basé sur des modèles standards de régression multiple, similaire à ceux utilisées par Lanphear *et al.* en prenant comme variable dépendante, le QI total, et en tenant compte des covariables de la publication originale (poids à la naissance, barème de HOME, éducation maternelle, et QI de la mère), l'EFSA a déterminé une BMD₁ de 18 µg/L et ainsi que la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95%, **soit la BMD₁L_{95%} égale à 12 µg/L.**

Sur la base des éléments disponibles et des auditions complémentaires réalisées par le groupe de travail sur la signification de la diminution d'un point de QI, les experts ont considéré que:

- les tests de QI n'ont pas été développés pour évaluer la neurotoxicité des substances chimiques,
- la détermination du QI est soumise à de grandes variations liées notamment à l'individu et aux conditions de l'examen,

- la diminution d'un point de QI à l'échelle d'un individu n'a pas de signification,
- la diminution d'un point de QI à l'échelle d'une population peut avoir une signification statistique par le déplacement de la distribution des QI vers des valeurs plus faibles,
- du fait du manque de données et des limites analytiques, il est difficile de corrélérer le QI à des plombémies inférieures à 10 µg/L.

Les experts du groupe VTR n'ont pas retenu la valeur établie par l'EFSA comme une plombémie critique. En effet, les experts ont estimé que la diminution du point de QI n'est pas utilisable en évaluation quantitative du risque sanitaire. Même si aucun effet rénal n'a été observé chez l'enfant pour des plombémies inférieures à 50 µg/L (NTP, 2011), les effets observés chez l'adulte peuvent être consécutifs à une exposition vie entière (depuis l'enfance). Par conséquent, **la néphrotoxicité est retenue comme effet critique pour l'ensemble de la population.**

8.2 Choix des études clés

Pour les adultes et la néphrotoxicité :

L'EFSA (EFSA, 2010) a choisi comme étude clé pour définir la toxicité rénale du plomb et établir des doses critiques (BMD et BMDL) l'étude de Navas-Acien *et al.* (2009). Il s'agit de l'étude la plus récente portant sur la cohorte NHANES 1999–2006. Cette étude a été évaluée par le NTP (2012), au même titre que les autres études épidémiologiques basées sur la cohorte NHANES (Muntner *et al.*, 2003, 2005 ; Fadrowski *et al.*, 2010¹⁷ ; Vupputuri *et al.*, 2003), et a conclu que les niveaux de preuves étaient suffisants pour permettre d'associer une réduction de la filtration glomérulaire à des plombémies inférieures à 100 µg/L.

Cette étude qui comprend 14778 sujets âgés de plus de 20 ans, a montré des associations entre les concentrations sanguines de cadmium et de plomb et une diminution du taux de filtration glomérulaire, et avec une augmentation de la maladie rénale chronique.

Les auteurs ont montré que le cadmium et le plomb étaient des facteurs de risque de la maladie rénale chronique. Celle-ci est définie comme par la persistance pendant plus de trois mois d'un

¹⁷ Cette étude a été réalisée sur 769 adolescents issus de la cohorte NHANES dont 99% avaient une plombémie ≤ 100 µg/L.

taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m² de surface corporelle¹⁸, cette définition est commune à celle de l'Agence Nationale d'Evaluation en Santé (ANAES) en France, et à la National Kidney Foundation aux Etats-Unis (ANAES, 2002 ; National Kidney Foundation, 2002). Chez le jeune adulte, le niveau normal du débit de filtration glomérulaire est d'environ 120 mL/min/1,73 m². Les valeurs inférieures à 60 ml/min/1,73 m² sont considérées comme pathologiques. En France, la maladie rénale chronique est classée en 4 stades de sévérité qui sont la maladie rénale chronique (stade 1), l'insuffisance rénale modérée (stade 2), l'insuffisance rénale sévère (stade 3) et enfin l'insuffisance rénale terminale (stade 4). A titre d'information, la maladie rénale chronique est environ 100 fois plus fréquente que l'insuffisance rénale terminale (Stengel *et al.*, 2007).

Le tableau 8 résume les résultats de cette étude. Les plombémies ont été divisées en 4 catégories (quartiles): inférieure à 11 µg/L avec une médiane située à 8 µg/L, comprises entre 11 et 16 µg/L (médiane à 13 µg/L), comprises entre 16 et 24 µg/L (médiane à 19 µg/L) et supérieures à 24 µg/L (médiane à 32 µg/L). En fonction de ces 4 catégories de plombémie, les incidences de la maladie chronique du rein étaient respectivement de 147 sur 3242 sujets (4,5%), 274 sur 3167 (8,7%), 468 sur 3734 (12,5%) et de 779 sur 4635 sujets (16,8%). La plombémie et la cadmiémie ont été mesurées par SAAE puis plus récemment par ICP-MS. Dans cette étude, la limite de détection de la plombémie était de 2,5 µg/L, et 0,2% des sujets de cette cohorte avaient une plombémie inférieure à cette limite.

Tableau 8 : Relation entre plombémie et maladie chronique du rein (taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m² de surface corporelle) (Navas-Acien *et al.*, 2009).

Plombémie (médiane en µg/L)	Nombre de sujets atteints par la maladie chronique rénale	Nombre de sujets observés	Odds ratio ajusté (IC 95%)
8	147	3242	1 (référence)
13	274	3167	1,1 (0,8-1,51)
19	468	3734	1,36 (0,99-1,85)
32	779	4635	1,56 (1,17-2,08)

Les odds ratio ont été ajustés sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle, l'éducation, la consommation de tabac et d'alcool, l'hypertension, le diabète la ménopause et la concentration sanguine en cadmium.

¹⁸ Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Nephrol Ther* 2009 ; 5 :302-305.

En conclusion, les experts du groupe de travail ont choisi l'étude de Navas-Acien *et al.* (2009) comme étude clé pour l'effet sur la toxicité rénale. Il s'agit de l'étude la plus récente portant sur la cohorte NHANES 1999–2006. En comparaison avec les autres études portant sur cette même cohorte, l'étude de Navas-Acien *et al.* (2009) a l'avantage de fournir les plombémies médianes associées au nombre de sujets atteints de la maladie chronique rénale, ce qui permet de modéliser la relation dose-réponse. (Navas-Acien *et al.*, 2009),

En conclusion, les experts du groupe de travail ont choisi comme étude-clé, l'étude de **Navas-Acien *et al.* (2009)** portant sur l'effet rénal. Il s'agit de l'étude épidémiologique la plus récente portant sur la cohorte NHANES 1999–2006, l'effet rénal retenu pour l'adulte étant à considérer pour l'ensemble de la population.

8.3 Choix de la relation dose réponse et de la plombémie critique

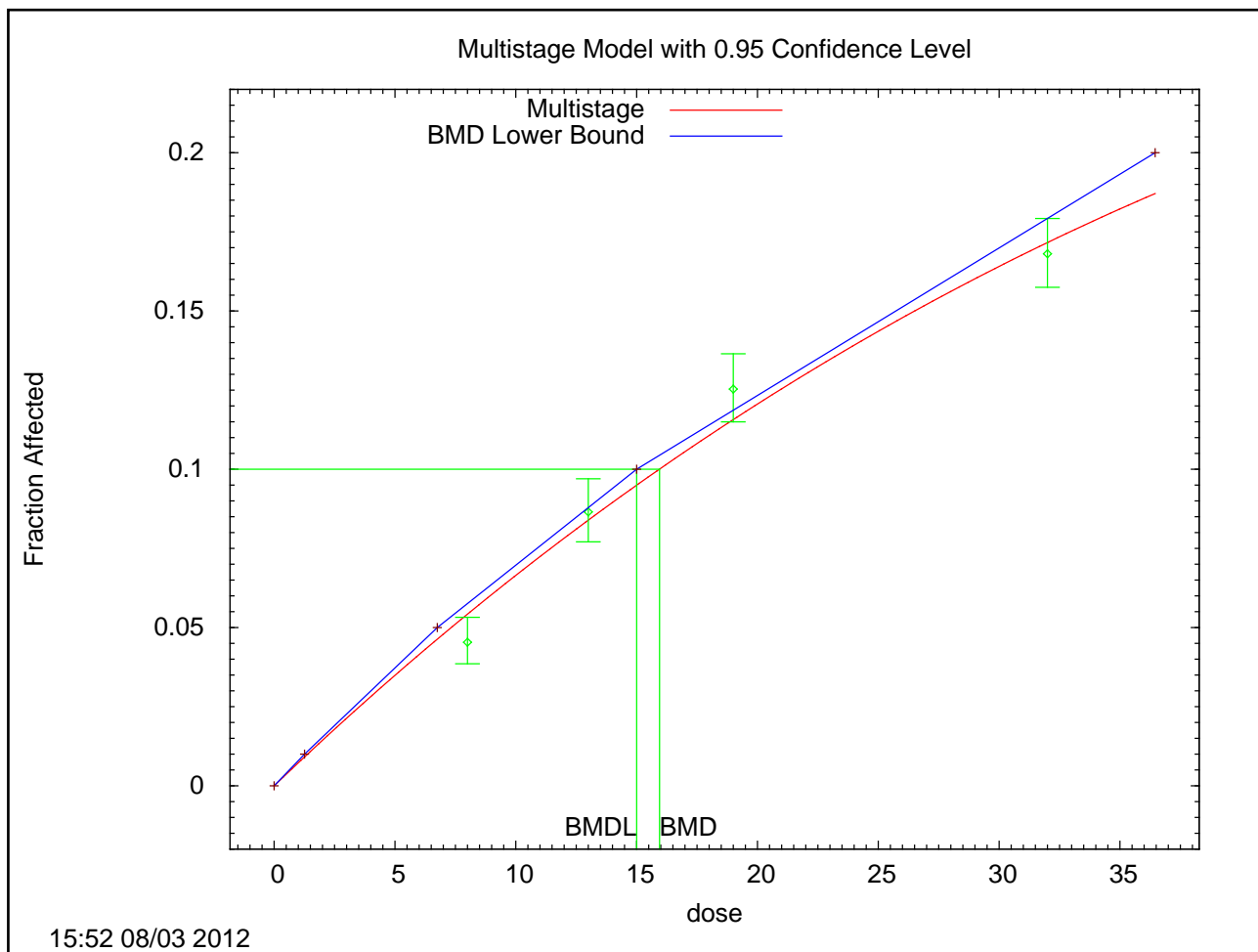
A partir des données de l'étude de Navas-Acien *et al.* (2009), l'EFSA a modélisé la relation entre plombémie et la prévalence de la maladie chronique du rein (définie comme un taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m² de surface corporelle), au moyen du logiciel BMDS2.1.1 de l'US EPA (Figure 1).

L'objectif de la démarche est d'estimer la dose (*Benchmark Dose* ou BMD) correspondant à un niveau de réponse défini ou à un pourcentage défini de réponse supplémentaire par rapport au groupe témoin (*Benchmark Response level* ou BMR). Classiquement, la BMDL, autrement dit la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la BMD, est retenue comme dose critique.

La BMR retenue par l'EFSA était une augmentation de 10 % de la prévalence de la maladie chronique rénale par rapport au groupe témoin. L'EFSA a choisi 10 % comme valeur par défaut¹⁹, et justifie également qu'une BMR inférieure à 10 % aurait conduit à des valeurs de BMD inférieure aux plombémies rapportées dans l'étude, ce qui est contraire aux recommandations dans l'élaboration des BMD.

¹⁹ L'EFSA recommande pour des données discontinues un BMR de 10% qui se définit comme une augmentation de 10% de l'incidence de l'effet/réponses comparée à la réponse témoin (EFSA, 2009)

Figure 1 : relation entre plombémie et prévalence de la maladie rénale chronique



Utilisant une BMR de 10 % et un critère d'acceptabilité $p \geq 0,01$, l'EFSA et les experts du groupe de travail VTR ont obtenu une valeur de $BMD_{10\%}$ de 16 µg/L et une $BMD_{10\%L_{95\%}}$ de 15 µg/L (EFSA, 2010).

Selon les résultats de l'étude (cf. tableau 8), la relation entre la plombémie et la maladie rénale chronique devient statistiquement significative à partir d'une plombémie de 32 µg/L (OR=1,56 (1,17-2,08)). La plombémie critique de 15 µg/L calculée par modélisation est du même ordre de

grandeur que celle de 19 µg/L, soit la plombémie juste inférieure décrite dans l'étude mais qui est à la limite de la significativité (OR= 1,36 (0,99-1,85)).

En conclusion, le groupe de travail a donc choisi la même plombémie critique pour les enfants comme pour les adultes, à savoir la valeur de 15 µg/L, associée chez l'adulte à une augmentation de la prévalence de la maladie rénale chronique définie comme par la persistance pendant plus de trois mois d'un taux de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m² de surface corporelle. Cette valeur correspond par ailleurs à la valeur critique impliquée dans les perturbations neuropsychiques de l'enfant.

8.4 Détermination de la dose externe ou d'exposition

Il existe de nombreux modèles pour décrire la cinétique du plomb chez l'Homme. L'US EPA a fait une étude comparative de 6 de ces modèles par rapport au modèle EPA (ALM, adulte lead methodology) (US EPA, 2001) et a recommandé, dans le cadre d'une évaluation de risque liée à la présence de plomb dans le sol et pour une population adulte, l'utilisation du modèle ALM. Ce modèle ne permet cependant pas d'estimer la plombémie à partir d'une exposition atmosphérique (contrairement aux modèles de Carlisle *et al.* (1992) et de O' Flaherty, 1998).

Pour l'EFSA (EFSA, 2010), trois principaux modèles toxicocinétiques peuvent être utilisés pour l'évaluation du risque pour le plomb lié à l'apport alimentaire :

- le modèle PBPK élaboré par O' Flaherty (utilisable chez les enfants et les adultes) (O' Flaherty, 1998),
- le modèle de Carlisle et Wade (Carlisle *et al.*, 1992). Ce modèle empirique permet de prendre en compte l'apport alimentaire (nourriture et boisson), le contact avec le sol et l'ingestion de poussières.
- le modèle « integrated Exposure Uptake biokinetic (IEUBK) ²⁰» développé par l'US EPA pour les enfants (US EPA, 1994).

²⁰ <http://www.epa.gov/superfund/lead/products.htm#ieubk>. Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children, Windows[®] version (IEUBKwin v1.1 build 11) (February, 2010) 32-bit version

8.4.1.1 Détermination de la dose externe ou d'exposition pour les adultes

L'EFSA (EFSA 2010) a calculé la concentration en plomb dans le sang d'un adulte en appliquant l'équation de Carlisle *et al.* (1992) selon la formule empirique suivante:

Plombémie ($\mu\text{g/L}$) = [exposition via la nourriture ($\mu\text{g/kg /jour}$) x poids x 0,4] + [concentration dans le sol et les poussières (mg/kg) x 0,025 x 0,18] + [concentration atmosphérique ($\mu\text{g/m}^3$) x 16,4].

Ces coefficients ont été déterminés empiriquement et correspondent aux ratios entre les niveaux d'exposition (alimentaire, cutanée, inhalée) et les concentrations sanguines en plomb. Par exemple, le coefficient pour la voie respiratoire de 16,4 est basé sur des études expérimentales et épidémiologiques dans lesquelles les ratios entre plombémies et concentrations atmosphériques de plomb étaient comprises entre 12,5 et 21,4.

L'équation se réduit à :

1- pour le calcul de l'exposition atmosphérique uniquement :

$$\text{Plombémie } (\mu\text{g/L}) = [\text{concentration atmosphérique } (\mu\text{g/m}^3) \times 16,4],$$

2- pour le calcul de l'exposition via la voie alimentaire :

$$\text{Plombémie } (\mu\text{g/L}) = [\text{exposition via la nourriture } (\mu\text{g/kg /jour}) \times \text{poids} \times 0,4]$$

A partir de la plombémie critique calculée précédemment, les concentrations atmosphériques (voie respiratoire) et des doses journalières d'expositions (voie orale) peuvent être estimées, au moyen du modèle de Carlisle *et al.* (1992) :

- une exposition journalière à une concentration de plomb pour la voie orale (en supposant que l'exposition par contact avec le sol est négligeable) de 0,63 $\mu\text{g/kg}$ de poids corporel par jour) entraînerait une plombémie de 15 $\mu\text{g/L}$.

- une exposition journalière à une concentration de plomb atmosphérique (en supposant que l'exposition par contact avec le sol et via la nourriture est négligeable) de 0,9 $\mu\text{g/m}^3$ entraînerait une plombémie de 15 $\mu\text{g/L}$.

8.4.1.2 Détermination de la dose externe ou d'exposition pour les enfants

A partir de la plombémie critique calculée précédemment, les concentrations atmosphériques (voie respiratoire) et des doses journalières d'expositions (voie orale) en plomb peuvent être estimées, au moyen du modèle « integrated Exposure Uptake biokinetic (IEUBK) » développé par l'US EPA (US EPA 1994).

Ce modèle (IEUBK) permet d'estimer à partir d'une série d'équations, la concentration de plomb sanguin pour une population d'enfants de 0 à 7 ans, en fonction de l'exposition au plomb par l'air, les aliments, l'eau ou les poussières (US EPA 1994).

Ainsi, une exposition journalière à une concentration de plomb pour la voie orale (en supposant que l'exposition par contact avec le sol est négligeable) de 0,63 µg/kg de poids corporel par jour²¹) entraînerait une plombémie de 15 µg/L.

²¹ Selon l'Efsa (2012), les poids par défaut chez l'enfant en fonction de l'âge sont de 5 kg (naissance à 1 an), 12 kg (de 1 à 3 ans) et 20 kg (de 3 à 7 ans).

9 Conclusions

Les réponses aux questions aux questions de la Direction Générale de la Santé et de la Direction générale de la prévention des risques sur lesquelles portait la demande d'expertise sont présentées ci-dessous :

1-Les études suggérant des effets néfastes pour des plombémies inférieures à 100 µg/L constituent-elles une base scientifique suffisamment robuste pour justifier l'engagement d'actions spécifiques de gestion ?

Une analyse des données épidémiologiques décrivant des associations entre plombémies et divers effets sur la santé a été conduite, sur la base des études sources, des méta-analyses, des analyses de données poolées publiées et des rapports d'expertise récents d'organismes internationaux ou nationaux reconnus. Le collectif d'experts conclut que les études montrant les effets du plomb sur la pression artérielle et sur la fonction rénale chez l'adulte et celles montrant des déficits au niveau du système nerveux central (objectivés par une diminution du QI) chez l'enfant, constituent une base scientifique suffisamment robuste pour conclure à des effets néfastes du plomb à des plombémies inférieures à 100 µg/L. Ces conclusions sont en accord avec celles exprimées par les autres organismes ayant récemment évalué les effets du plomb.

2-Ces questions ont-elles été soulevées dans les autres pays de l'Union Européenne? Quelles mesures et actions techniques ont le cas échéant été engagées pour abaisser le niveau des plombémies inférieures à 100 µg/L ?

Une consultation a été lancée par l'ANSES en janvier 2012 auprès des Etats membres de l'Union européenne (UE), des pays candidats à l'accession à l'UE ainsi que des pays membres de l'Association européenne de libre-échange (AELE) sur les mesures et actions techniques qui ont été engagées pour permettre d'abaisser encore le niveau des plombémies à des valeurs inférieures à 100 µg/L. Ces questions ont retenu l'attention de plusieurs pays, cependant à notre connaissance, aucun pays n'a pris des mesures spécifiques.

3-Une ou des doses critiques peuvent-elles être définies pour asseoir la gestion des plombémies modérées et ce, pour quelle population et quel effet ? La population des travailleurs exposés au plomb ne sera pas étudiée.

Le groupe de travail considère que les effets les plus sensibles liés à une exposition chronique au plomb sont la toxicité rénale chez les adultes, et la neurotoxicité chez les jeunes enfants.

Le groupe de travail a estimé qu'une VTR établie avec comme effet critique les effets rénaux chez l'adulte protégerait la population entière, y compris les enfants, contre l'ensemble des effets néfastes du plomb identifiés à ce jour.

A partir de l'étude de Navas-Acien *et al.* (2009), une **plombémie critique de 15 µg/L** a été déterminée qui protège l'ensemble de la population de la toxicité rénale induite par le plomb.

Les concentrations d'expositions atmosphériques et orales en plomb peuvent être estimées chez l'enfant jusqu'à l'âge de 7 ans, au moyen du modèle « Integrated Exposure Uptake Biokinetic 22(IEUBK) » développé par l'US EPA (US EPA 1994), et chez l'adulte au moyen de l'équation de Carlisle et Wade²³.

Ainsi, par exemple, chez l'enfant une exposition journalière à une concentration de plomb pour la voie orale (en supposant que l'exposition par contact avec le sol est négligeable) de 0,63 µg/kg de poids corporel par jour²⁴) entraînerait une plombémie de 15 µg/L.

Il est à noter que deux experts du groupe de travail VTR II ont exprimé des avis divergents sur ce rapport. L'expert 1 est en désaccord avec la non retenue de la VTR de l'EFSA basée sur l'effet critique d'une perte d'un point de QI populationnel. Il ne valide pas pour sa part les conclusions concernant la non retenue de la perte d'un point de QI populationnel comme effet toxique critique chez les enfants. L'expert 2 est en désaccord avec les conclusions de l'ensemble du rapport.

Leurs positions sont détaillées dans la partie « Positions divergentes » de ce rapport (expert 1 et expert 2).

²² <http://www.epa.gov/superfund/lead/products.htm#ieubk>. Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children, Windows® version (IEUBKwin v1.1 build 11) (February, 2010) 32-bit version

²³ Plombémie (µg/L) = [exposition via la nourriture (µg/kg /jour) x poids x 0,4] + [concentration dans le sol et les poussières (mg/kg) x 0,025 x 0,18] + [concentration atmosphérique (µg/m³) x 16,4].

²⁴ Selon l'Efsa (2012), les poids par défaut chez l'enfant en fonction de l'âge sont de 5 kg (naissance à 1 an), 12 kg (de 1 à 3 ans) et 20 kg (de 3 à 7 ans).

10 Bibliographie

Fin de la bibliographie : juin 2012.

Académie Nationale de Pharmacie. Recommandations relatives au seuil d'intervention sanitaire dans les risques de saturnisme chez l'enfant, 2011.

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Septembre 2002, 124 pp

ANSES-Etude de l'alimentation totale française 1 (EAT 1) Edition scientifique, Mai 2004.

ANSES-Etude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Edition scientifique, Juin 2011, Tome 1 p.41.

ATSDR-Toxicological profile for lead. U.S. Department of health and human services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2007.

Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR, Vimpani GV, Robertson EF, Roberts RJ, Tong SL. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med*. 1992 Oct 29;327(18):1279-84.

Binns HJ, Campbell C, Brown MJ; Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Interpreting and managing blood lead levels of less than 10 microg/dL in children and reducing childhood exposure to lead: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. *Pediatrics*. 2007 Nov;120(5)

Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17; 348(16):1517-26.

Carlisle JC, Wade MJ. Predicting blood lead concentrations from environmental concentrations. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1992 Dec;16(3):280-9.

Carlisle, J.C., Dowling, K.C., Siegel, D.M., Alexeeff, G.V. A blood lead benchmark for assessing risks from childhood lead exposure *Journal of Environmental Science and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering* 2009; 44 (12), pp. 1200-1208.

CDC. Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. Atlanta, GA:Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention, U.S. Centers for Disease Control and Prevention (4 Jan 2012).

Chang HR, Chen SS, Tsao DA, Cheng JT, Ho CK, Yu HS. Change of cardiac β -adrenoreceptors in lead-exposed rats *Toxicology*. 1997; 123 (1-2), pp. 27-32.

Cheng Y, Schwartz J, Sparrow D, Aro A, Weiss ST, Hu H. Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension: the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jan 15;153(2):164-71.

Cofrac SH REF 20, " Exigences spécifiques et recommandations d'accréditation en plombémie médicale". juin 2010

Comité scientifique de l'agence fédérale pour la sécurité de la chaîne alimentaire. Réévaluation des risques liés à l'exposition de la population belge au plomb, 2011.

EHESP (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique)- Centre Scientifique et Technique du Bâtiment - Institut de Veille Sanitaire - Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Laboratoire de toxicologie de l'hôpital Lariboisière. Volet analyses isotopiques du projet « Plomb Habitat » - déterminants des plombémies liés à l'habitat : rapport final à l'Anses, agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Rennes, octobre 2010.

Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int.* 2006 Dec;70(12):2074-84. Epub 2006 Oct 25. Review.

Ernhart CB, Morrow-Tlucak M, Wolf AW. Low level lead exposure and intelligence in the preschool years. *Sci Total Environ.* 1988 Jun 1;71(3):453-9.

Etchevers A, Lecoffre C, Le Tertre A, Le Strat Y, Groupe Investigateurs Saturn-Inf, De Launay C, *et al.* Imprégnation des enfants par le plomb en France en 2008-2009. *BEH* 2010

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment 2009.

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy Scientific Opinion on Lead in Food, EFSA panel on contaminants in the Food Chain (CONTAM) *EFSA Journal* 2010; 8(4):1570.

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy EFSA Scientific Committee; Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal* 2012;10(3):2579.

Fadowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, Furth SL. Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2010 Jan 11;170(1):75-82.

Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 151 p.

Ghorbel F, Boujelbene M, Makni-Ayadi F, Guermazi F, Kammoun A, Croute F, Soleilhavoup JP and El Feki A. Effect of Chronic Lead Exposure on Kidney Function in Male and Female Rats: Determination of a Lead Exposure Biomarker. *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2001, Vol. 109, No.5, pp 457-463.

Glenn BS, Stewart WF, Links JM, Todd AC, Schwartz BS. The longitudinal association of lead with blood pressure *Epidemiology.* 2003 Jan;14(1):30-6.

Glenn BS, Bandeen-Roche K, Lee BK, Weaver VM, Todd AC, Schwartz BS. Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiology.* 2006 Sep;17(5):538-44.

Grégoire Jacques 2009 « L'examen clinique de l'intelligence de l'enfant », seconde édition, édition Mardaga. 318 pages.

Grosse SD, Matte TD, Schwartz J, Jackson RJ. Economic gains resulting from the reduction in children's exposure to lead in the United States. *Environ Health Perspect.* 2002 Jun;110(6):563-9.

Hauser R, Sergeev O, Korrick S, Lee MM, Revich B, Gitin E, Burns JS, Williams PL. Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys. *Environ Health Perspect.* 2008 Jul;116(7):976-80.

Hsiang J, Díaz E. Lead and developmental neurotoxicity of the central nervous system. *Current Neurobiology* 2011; 2 (1): 35-42

INSERM- Saturnisme: Quelles stratégies de dépistage chez l'enfant ? Edition 2008.

INRS. Fiche Toxicologique – Plomb et composés minéraux Edition 2006.

InVS. Enquête Saturn-Inf 2008-2009 Enquête nationale de prévalence du saturnisme et de séroprévalence des maladies infectieuses chez les enfants de 6 mois à 6 ans, 2010.

Joint FAO/WHO expert committee on food additives. Seventy-third meeting Geneva, 8–17 June 2010.

Labat L, Olichon D, Poupon J, Bost M, Haufroid V. Etude multicentrique de la variabilite de la mesure de la plombemie pour de faibles concentrations proches du seuil de 100 µg/l. *Annales de Toxicologie Analytique* 2005, 17 : 157

Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, Canfield RL, Dietrich KN, Bornschein R, Greene T, Rothenberg SJ, Needleman HL, Schnaas L, Wasserman G, Graziano J, Roberts R. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect.* 2005 Jul; 113(7):894-9.

Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, Batuman V Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. *Kidney Int.* 2003 Mar;63(3):1044-50.

Muntner P, Menke A, DeSalvo KB, Rabito FA, Batuman V. Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med.* 2005 Oct 10;165(18):2155-61.

National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ;39 (2 Suppl) :S1-S266

Nash D, Magder L, Lustberg M, Sherwin RW, Rubin RJ, Kaufmann RB, Silbergeld EK. Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA.* 2003 Mar 26;289(12):1523-32.

Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, Weaver V. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol.* 2009 Nov 1;170(9):1156-64.

Needleman HL, Gatsonis CA. Low-level lead exposure and the IQ of children. A meta-analysis of modern studies. *JAMA.* 1990 Feb 2;263(5):673-8.

National Toxicology Program; NTP Monograph on Health Effects of Low-Level Lead - October 14, 2011.

Olichon D., Labat L., Poupon J., Bost M., Haufroid V., Moesch C., Nicolas A., Furet Y., Goullé J.P.Guillard O., Le Bouil A., Pineau A. (2007). Approche analytique de la limite de quantification pour le dosage de plomb sanguin : étude multicentrique. *Ann. Toxicolo. Ana.* ; XIX (1) : 31-36

OEHHA (2007). Development of health criteria for school site risk assessment pursuant to health and safety code section 901(g): child-specific benchmark change in blood lead concentration for school site risk assessment. Final Report. California Office of Environmental Health Hazard Assessment. Sacramento (Calif.), 107 p.

O'Flaherty EJ. A physiologically based kinetic model for lead in children and adults. *Environ Health Perspect.* 1998 Dec;106 Suppl 6:1495-503. Review

Santé Canada. Rapport provisoire sur l'état des connaissances scientifiques concernant les effets du plomb sur la santé humaine, 2011.

SCHER, scientific opinion on the voluntary risk assessment report on lead and lead compounds, human health part, CAS 7439-92-1, 1317-36-8, 1314-41-6, 69011-06-9, 12036-76-9, 12202-17-4, 12065-90-6, 1072-35-1, 12578-12-0, 12141-20-7, 90268-59-0, 1319-46-6, 62229-08-7, 12 February 2009.

Schnaas L, Rothenberg SJ, Perroni E, Martinez S, Hernandez C, Hernandez RM Temporal pattern in the effect of postnatal blood lead level on intellectual development of young children *Neurotoxicology and Teratology* 22 (2000) 805- 810.

Schwartz J. Low-level lead exposure and children's IQ: a meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res.* 1994 Apr;65(1):42-55.

Schulz, C., Angerer, J., Ewers, U., Heudorf, U., Wilhelm, M., on behalf of the Commission on Human Biomonitoring of the German Federal Environment Agency, 2009. Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German Environmental Survey on Children 2003–2006 (GerES IV). *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212, 637–647.

Scinicariello F, Abadin HG, Murray HE. Association of low-level blood lead and blood pressure in NHANES 1999-2006. *Environ Res.* 2011 Nov;111(8):1249-57.

Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J. Blood lead concentration and delayed puberty in girls. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1527-36

Sharma M, Maheshwari M, Morisawa S. Dietary and inhalation intake of lead and estimation of blood lead levels in adults and children in Kanpur, India. *Risk Anal.* 2005 Dec;25(6):1573-88

Stengel B, Couchoud C, Helmer C, Loos-Ayav C, Kessler M. Epidemiology of chronic kidney disease in France. *Presse Med.* 2007 Dec;36(12 Pt 2):1811-21.

Surkan PJ, Zhang A, Trachtenberg F, Daniel DB, McKinlay S, Bellinger DC. Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology.* 2007 Nov;28(6):1170-7. 2007 Jul 25.

Toscano CD, Guilarte TR. Lead neurotoxicity: From exposure to molecular effects *Brain Research Review.* 2005; 49 (3), pp. 529-554.

US EPA 2001. Review of adult lead models evaluation of models for assessing human health risks associated with lead exposures at non-residential areas of superfund and other hazardous waste sites.

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency), 2009. Guidance Manual for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Children. Publication Number 9285.7-215-1, EPA 540-R-93-081, PB93-963510. February 1994. Version 1.1.

Vupputuri S, He J, Muntner P, Bazzano LA, Whelton PK, Batuman V Blood lead level is associated with elevated blood pressure in blacks. *Hypertension.* 2003 Mar;41(3):463-8.

Wang XM, Liu WJ, Zhang R, Zhou YK. Effects of exposure to low-level lead on spatial learning and memory and the expression of mGluR1, NMDA receptor in different developmental stages of rats. *Toxicol Ind Health.* 2012 Feb 23.

Wasserman GA, Liu X, Lolocono NJ, Factor-Litvak P, Kline JK, Popovac D, Morina N, Musabegovic A, Vrenezi N, Capuni-Paracka S, Lekic V, Preteni-Redjepi E, Hadzialjevic S, Slavkovich V, Graziano JH. Lead exposure and intelligence in 7-year-old children: the Yugoslavia Prospective Study. *Environ Health Perspect.* 1997 Sep;105(9):956-62.

Wilhelm M, Heinzow B, Angerer J, Schulz C. Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for lead in blood of children and adults. *Int J Hyg Environ Health*. 2010 Jul;213(4):265-9.

11 Lettre de saisine



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI
ET DE LA SANTÉ

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE, DU DÉVELOPPEMENT
DURABLE, DES TRANSPORTS ET DU LOGEMENT

Direction générale de la santé

Direction générale
de la prévention des risques

Paris le 26 Juillet 2011

Le Directeur général de la santé

Le Directeur général de la prévention des risques

à

**Monsieur le Directeur général
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de
l'alimentation, de l'environnement et du travail**

27-31 avenue du Général Leclerc

94701 Maisons-Alfort cedex

Affaire suivie par :

Clotilde Almeras (DGS) - Tél. : 01 40 56 46 52 - clotilde.almeras@sante.gouv.fr

Aurélie Vieillefosse (DGPR) - Tél. : 01 40 81 86 68 - aurelie.vieillefosse@developpement-durable.gouv.fr

Objet : Expositions au plomb – effets en dessous de 100 µg/L.

La politique de lutte contre les imprégnations saturnines comprend aujourd'hui deux grands volets :

- un dispositif de lutte contre le saturnisme infantile (plombémies $\geq 100\mu\text{g/L}$), fondé sur la déclaration obligatoire de cette pathologie, et sur le déclenchement de procédures réglementaires d'urgence lorsqu'un cas de saturnisme infantile est signalé ou avéré ;
- des mesures visant la population générale, notamment l'abaissement progressif de la concentration limite en plomb dans l'eau du robinet, et la mise en place du Constat des Risques d'Exposition au Plomb (CREP) destiné à informer les futurs locataires et les futurs propriétaires de la présence de plomb dans le logement qu'ils s'appêtent à louer ou acquérir.

L'évolution de la prévalence du saturnisme infantile et la mise à disposition de nouvelles données scientifiques récentes suggérant un effet du plomb en dessous d'une plombémie de $100\mu\text{g/L}$, conduisent les Ministères en charge de la santé et de l'écologie à s'interroger sur les objectifs et l'organisation du dispositif de lutte contre les imprégnations saturnines.

Plusieurs études ont en effet évoqué des relations inverses entre la plombémie et le quotient intellectuel (QI), notamment pour des concentrations sanguines en plomb inférieures au seuil réglementaire de $100\mu\text{g/L}$ (plombémies modérées).

Par ailleurs, le rapport d'évaluation sur le plomb publié en avril 2010 « Lead in Food » par l'EFSA recommande une dose critique de type « Benchmark Dose 1% ²⁵ » à $12\mu\text{g/L}$ pour les effets neurotoxiques chez les jeunes enfants, correspondant à la perte d'un point de QI.

Ces données interrogent la pertinence d'une action du gouvernement visant à réduire les plombémies en dessous du seuil actuel de plombémies de $100\mu\text{g/L}$ dans la population générale, à l'exclusion du milieu de travail.

Au vu de ce contexte, vous voudrez bien émettre un avis sur les questions suivantes :

- Les études suggérant des effets néfastes pour des plombémies inférieures à $100\mu\text{g/L}$ constituent-elles une base scientifique suffisamment robuste pour justifier l'engagement d'actions spécifiques de gestion ?
- Ces questions ont-elles été soulevées dans les autres pays de l'Union Européenne? Quelles mesures et actions techniques ont le cas échéant été engagées pour abaisser le niveau des plombémies inférieures à $100\mu\text{g/L}$?

²⁵ Dose qui provoque une augmentation de 1 % de l'incidence de l'effet considéré, obtenue par modélisation statistique de la relation dose-réponse à partir de données expérimentales ou épidémiologiques ; il s'agit généralement de la borne inférieure de l'intervalle de confiance (à 95 %) de cette dose estimée.

- Une ou des doses critiques peuvent-elles être définies pour asseoir la gestion des plombémies modérées et ce, pour quelle population et quel effet ? La population des travailleurs exposés au plomb ne sera pas étudiée.

Nous vous remercions de répondre à ces questions en deux temps. Dans un premier temps, la première et la deuxième question pourront être traitées en 2011, puis la dernière question pourra être étudiée au cours du premier semestre 2012.

Le Directeur général de la santé

Le Directeur général de la prévention des
risques

Jean-Yves GRALL

Laurent MICHEL

Copie : Direction générale du travail (DGT), Direction générale de l'alimentation (DGAL), Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF).

Annexe 1 : Contexte réglementaire et scientifique

L'intoxication par le plomb est redevenue d'une grande actualité au milieu des années 1980 avec la découverte en région parisienne de nombreux cas de saturnisme infantile dus aux peintures anciennes dégradées des habitations. À la suite de ces constats, un dispositif législatif et réglementaire a été mis en place pour encadrer une action vigoureuse et multipartenariale contre le saturnisme. Les lois du 29 juillet 1998 et du 13 décembre 2000 ont mis l'accent sur les actions de maîtrise des risques environnementaux, en particulier dans l'habitat ancien, et ont finalement abaissé le seuil de déclaration obligatoire d'un cas de saturnisme à 100 µg/L. Ce dispositif permet aux représentants de l'Etat dans le département d'imposer aux propriétaires de logements des travaux palliatifs à la suite du repérage d'un cas de saturnisme chez un enfant mineur ou en cas de signalement d'accessibilité au plomb. Ces mesures ont permis d'obtenir des résultats en matière de réduction du saturnisme, en particulier des cas les plus graves.

En 1996, la première enquête de prévalence du saturnisme infantile en France, confiée à l'INSERM, révélait un nombre de 84 000 enfants de 1 à 6 ans concernés, soit une prévalence de 2,1%. Sur la base de ce chiffre, la loi de Santé de Publique de 2004 a fixé un objectif de réduction de 50% de cette prévalence. La nouvelle enquête de l'InVS destinée à mettre à jour cette estimation indique une prévalence en 2008 située nettement en-deçà de cet objectif : le nombre d'enfants de 1 à 6 ans ayant un taux de plomb dans le sang supérieur à 100µg/L a été divisé par 20 depuis 1995-1996. La prévalence du saturnisme infantile qui était estimée à 2,1% (IC95% [1,6 ; 2,6]) est maintenant estimée à 0,1% (IC95% [0,02 ; 0,21]). Pour la France métropolitaine, le nombre d'enfants de 1 à 6 ans potentiellement concernés est ainsi passé de 84 000 à 4 400 (le nombre de cas de saturnisme est estimé à 5 333 enfants en comprenant les départements d'outre-mer). La moyenne géométrique des plombémies infantiles est aujourd'hui de 15,1 µg/L (IC95% [14,7-15,5]).

Le premier chapitre de l'expertise collective menée par l'InVS et l'INSERM « Le saturnisme, quelles stratégies de dépistage chez l'enfant ? » indique que « *les études actuelles tendent à conclure qu'il n'y a pas d'effet seuil net, et que des effets néfastes sont possibles pour des plombémies inférieures à 100 µg/L notamment sur le développement cognitif et psychomoteur du jeune enfant.* ».

Au vu de ces nouvelles études, les institutions sanitaires internationales s'interrogent aujourd'hui sur l'abaissement du seuil d'intervention fixé à 100 µg/L.

En Allemagne, la « *German Human Biomonitoring Commission* »²⁶ propose pour la prévention, une nouvelle valeur de référence de 35 µg/L pour les enfants. Pour les adultes une valeur cible de 90 µg/L est indiquée pour les hommes et 70 µg/L pour les femmes.

Aux Etats-Unis, le « *Center for Disease Control* »²⁷ (CDC) ne remet pas en cause le seuil de 100 µg/L.

En avril 2010, l'EFSA a publié un rapport d'évaluation sur le plomb « *Lead in Food* ». Ce document rapporte une dose critique de type « *Benchmark Dose 1%* » à 12 µg/L correspondant à, la perte d'un point de QI, pour les effets neurotoxiques chez les jeunes enfants.

²⁶ Wilhelm A., Heinzow B., Angerer J., Schulz C. Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for lead in blood of children and adults. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2010, 213 : 265–269.

²⁷ <http://www.cdc.gov/nceh/lead/policy/changeBLL.htm>

12 Présentation des positions divergentes

Expert 1

Un expert est en désaccord avec la non retenue chapitre 7.1 de la VTR de l'EFSA basée sur l'effet critique d'une perte d'un point de QI populationnel.

Il ne valide pas pour sa part les conclusions concernant la non retenue de la perte d'un point de QI populationnel comme effet toxique critique chez les enfants.

En effet pour lui :

1/la diminution d'un point de QI à l'échelle d'une population a une signification par le déplacement de la distribution des QI vers des valeurs plus faibles et donc des conséquences sur le devenir intellectuel et social d'enfants (augmentation de risque d'échec scolaire d'une population entre autres).

2/l'utilisation d'une VTR basée sur un effet critique populationnel n'est pas en désaccord avec son utilisation par la suite dans la méthode d'évaluation quantitative des risques sanitaires qui vise à définir un risque pour une population (et non un individu).

3/ Les travaux d'autres comités (JECFA, EFSA) depuis 2010 ont indiqué que la perte de 3 points de QI (à l'échelle individuel) était délétère en termes d'effets sanitaires, laissant sous-entendre que pour garantir une absence d'effets sanitaires, il faudrait considérer une perte inférieure à 3 points de QI.

D'autres études s'interrogent sur l'effet sans seuil du plomb

Dans cette situation d'incertitude, la conduite du principe de précaution aurait pu prendre tout son sens en retenant la perte d'1 point de QI populationnel comme effet critique

4/ les autres arguments proposées au chapitre 7.1 ne lui semblent pas suffisants pour rejeter pleinement la VTR de l'EFSA. »

Expert 2

Son opinion divergente sur ce rapport est basée pour l'essentiel sur les raisons suivantes :

L'effet du plomb sur la santé est un sujet important qui aurait mérité plus de temps de discussion.

Le rapport, qui reflète le travail effectué, est déséquilibré en ce sens qu'il comporte une analyse critique détaillée de l'effet sur le QI (aussi bien dans le corps du texte que dans les annexes avec des fiches de lecture critique des articles sur le sujet, avec un appel à des experts dans le domaine), alors que l'effet rénal, et plus encore les autres effets, est analysé plus succinctement.

Alors que le rapport présente des arguments pour ne pas retenir la valeur de 12µg/L chez l'enfant sur la base d'une diminution d'un point de QI dans une population (définie par l'EFSA), il n'y a pas ou peu de discussion en symétrie de la qualité/robustesse/fiabilité de la valeur de 15µg/l chez l'adulte sur la base de l'effet rénal (définie également par l'EFSA).

De ce fait il n'est pas clair en quoi la valeur de 12 µg/L basée sur l'effet sur le QI est jugée de suffisamment moins bonne qualité que la valeur de 15 µg/L basée sur l'effet rénal pour qu'elle seule soit rejetée.

Les arguments avancés pour rejeter une plombémie critique basée sur un point de QI dans une population sont les suivants :

- Les tests de QI n'ont pas été développés pour évaluer la neurotoxicité des substances chimiques,
- la diminution d'un point de QI à l'échelle d'un individu n'a pas de signification,
- la diminution d'un point de QI à l'échelle d'une population peut avoir une signification par le déplacement de la distribution des QI vers des valeurs plus faibles,
- du fait du manque de données et des limites analytiques, il est difficile de corrélérer le QI à des plombémies inférieures à 10 µg/L.

Les experts n'ont pas retenu la valeur établie par l'EFSA comme une plombémie critique. En effet, les experts ont estimé que la diminution du point de QI n'est pas utilisable en évaluation quantitative du risque sanitaire.

Concernant la plombémie critique liée à un effet rénal, il apparaît que :

- les tests de filtration glomérulaire n'ont pas été développés pour évaluer la toxicité rénale des substances chimiques,
- « La BMR retenue par l'EFSA était une augmentation de 10 % de la prévalence de la maladie chronique rénale par rapport au groupe témoin. L'EFSA a choisi 10 % comme valeur par défaut,..... »
- La plombémie retenue semble être la plombémie contemporaine («La plombémie et la cadmiémie ont été mesurées par SAAE puis par ICP-MS plus récemment. Dans cette étude, la limite de détection de la plombémie était de 2,5 µg/L »). Cela semble être une limitation pour la modélisation, s'agissant d'une condition d'évolution chronique liée à une substance éliminée majoritairement par voie urinaire (« Le plomb est éliminé dans les fèces (25%) et l'urine (75%). L'excrétion urinaire se produit par filtration glomérulaire avec une faible réabsorption tubulaire. »)

L'argument selon lequel les effets sur le rein sont plus habituels que les effets sur le QI ne permet pas de s'exonérer d'une analyse critique.

L'argument suggéré selon lequel en pratique il n'y a pas de différence entre les deux valeurs, outre le fait qu'il pourrait être retourné pour justifier le maintien de la plombémie critique chez l'enfant, n'est pas recevable dans le cadre d'une démarche scientifique.

Enfin, il n'est pas clair pourquoi les conclusions quand à l'effet critique chez l'adulte sont différentes de celles du JECFA : « For adults, the adverse effect associated with lowest blood lead concentrations for which the weight of evidence is greatest and most consistent is a lead-associated increase in systolic blood pressure. »

Au total, on aboutit à une situation plutôt confuse dans laquelle trois organismes travaillant sur les mêmes données arrivent à des conclusions différentes quand aux effets critiques.

13 Synthèse des déclarations publiques d'intérêts des experts par rapport au champ de la saisine

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

▪ ANCIEN FORMAT DE DPI

IF	Intérêts financiers dans le capital d'une entreprise
IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération (relatifs à un parent)
SR-A	Autres liens sans rémunération)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

▪ NOUVEAU FORMAT DE DPI

- 1.1. Activité principale exercée actuellement
- 1.2. Activités exercées à titre principal au cours des 5 dernières années
- 2.1. Activités exercées à titre secondaires : participation à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou produits entrent dans le champ de compétences, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.2. Activités exercées à titre secondaires : activité de consultant, de conseil ou d'expertise auprès d'un organisme entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.3. Activités exercées à titre secondaires : participation à des travaux scientifiques pour des organismes publics et/ou privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.4. Activités exercées à titre secondaires : rédaction d'articles, interventions dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
- 2.5. Activités exercées à titre secondaires : inventeur et/ou détenteur d'un brevet ou d'un

produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

3. Activités dirigées par l'expert et qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
4. Participations financières de l'expert dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
5. Proches parents de l'expert salariés et/ou possédant des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence, en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, de l'instance collégiale au sein de laquelle l'expert intervient (actuellement et au cours des 5 années précédentes).
6. Autres liens d'intérêts (actuellement et au cours des 5 années précédentes).

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU GT VTR 1 PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

NOM	PRENOM	DATE DE DECLARATION DES INTERETS
<p><i>RUBRIQUE DE LA DPI</i></p> <p>DESCRIPTION DE L'INTERET</p> <p>ANALYSE AFSSET :</p>		
BOIZE	MAGALI	<p>17 AVRIL 2008</p> <p>17 JUILLET 2008</p> <p>25 NOVEMBRE 2008</p> <p>26 FEVRIER 2009</p>
<p><i>LD</i></p> <p>PHARMACIEN EVALUATEUR DE RISQUES SANITAIRES AU SEIN D'EDF-SEM (SERVICE DES ETUDES MEDICALES)</p> <p>ANALYSE AFSSET : PAS DE RISQUE DE CONFLIT D'INTERET PAR RAPPORT A LA THEMATIQUE DE LA SAISINE</p>		
CHAKROUN	RADHOUANE	28 MAI 2008
<p>AUCUN LIEN DECLARE</p> <p>ANALYSE AFSSET : /</p>		
CHEVALIER	DANY	<p>11 AVRIL 2008</p> <p>05 NOVEMBRE 2008</p> <p>21 NOVEMBRE 2008</p> <p>29 JANVIER 2009</p>
<p>AUCUN LIEN DECLARE</p> <p>ANALYSE AFSSET : /</p>		
DOR	FREDERIC	29 MAI 2008
<p><i>IP-AC</i></p> <p>MEMBRE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE D'ADP (AEROPORTS DE PARIS) DEPUIS 2006</p> <p>PAS DE RISQUE DE CONFLIT D'INTERET PAR</p>		

ANALYSE AFSSET : RAPPORT A LA THEMATIQUE DE LA SAISINE		
EL GHISSASSI	FATIHA	18 AVRIL 2008
AUCUN LIEN DECLARE		
ANALYSE AFSSET : /		
FALCY	MICHEL (MEMBRE DU CES « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITEES D'EXPOSITION A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL »)	15 AVRIL 2008
AUCUN LIEN DECLARE		
ANALYSE AFSSET : /		
GIRAULT	SEBASTIEN	05 MAI 2008
<i>LD</i>		
CHEF DU SERVICE DE TOXICOLOGIE DE CEPHALON FRANCE		
ANALYSE AFSSET :	PAS DE RISQUE DE CONFLIT D'INTERET PAR RAPPORT A LA THEMATIQUE DE LA SAISINE	
KAIRO	CECILE	03 MAI 2008
<i>LD</i>		
ÉVALUATEUR DE RISQUES SANITAIRES AU SEIN D'ICF ENVIRONNEMENT JUSQU'EN 2004		
ANALYSE AFSSET :	PAS DE RISQUE DE CONFLIT D'INTERET PAR RAPPORT A LA THEMATIQUE DE LA SAISINE	
LA ROCCA	BENEDICTE	14 AVRIL 2008
<i>LD</i>		
INGENIEUR TOXICOLOGUE A L'INERIS		
ANALYSE AFSSET :	PAS DE RISQUE DE CONFLIT D'INTERET PAR RAPPORT A LA THEMATIQUE DE LA SAISINE	
LAFON	DOMINIQUE (MEMBRE DU CES « ÉVALUATION DES RISQUES LIES AUX SUBSTANCES CHIMIQUES »)	14 AVRIL 2008
<i>LD</i>		
MEDECIN DU TRAVAIL POUR DASSAULT FALCON SERVICE		
ANALYSE AFSSET :	PAS DE RISQUE DE CONFLIT D'INTERET PAR RAPPORT A LA THEMATIQUE DE LA SAISINE	
MAXIMILIEN	REMI	14 AVRIL 2008
22 SEPTEMBRE		

		2008
AUCUN LIEN DECLARE		
ANALYSE AFSSET : /		
MEEK	BETTE	14 MAI 2008
AUCUN LIEN DECLARE		
ANALYSE AFSSET : /		
MULLOT	JEAN-ULRICH	05 AVRIL 2008 07 JANVIER 2009
AUCUN LIEN DECLARE		
ANALYSE AFSSET : /		
OULD-ELHKIM	MOSTAFA	26 MAI 2008 26 SEPTEMBRE 2008
AUCUN LIEN DECLARE		
ANALYSE AFSSET : /		
ROUDOT	ALAIN-CLAUDE (MEMBRE DU CES « ÉVALUATION DES RISQUES LIES AUX SUBSTANCES CHIMIQUES »)	26 MARS 2008
AUCUN LIEN DECLARE		
ANALYSE AFSSET : /		
TISSOT	SYLVIE	05 MAI 2008
<i>LD</i>		
RESPONSABLE DE L'UNITE EXPERTISE COLLECTIVE DES SUBSTANCES CHIMIQUES A L'INERIS		
ANALYSE AFSSET : /		
PAS DE RISQUE DE CONFLIT D'INTERET PAR RAPPORT A LA THEMATIQUE DE LA SAISINE		
VIAN	LAURENCE	14 AVRIL 2008
AUCUN LIEN DECLARE		
ANALYSE AFSSET : /		

SYNTHESE DES DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU GT VTR 2 PAR RAPPORT AU CHAMP DE LA SAISINE

EL GHISSASSI	Fatiha 1.1 CIRC : professionnelle scientifique (depuis 2002) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	21 novembre 2012
Analyse Anses :		
FALCY	Michel 1.1 INRS : Adjoint au chef de département Etude et assistance médicale (depuis 1980) AMET : Médecin du travail (depuis 1992) 2.2 Ministère de l'environnement : représentant de l'INRS à la Commission des produits chimiques et biocides (rémunération versée à l'INRS) (en cours) Ministère de la Défense : représentant de l'INRS à l'Observatoire de la santé des vétérans (rémunération versée à l'INRS) (en cours) ANSM : expert au groupe de travail Ingrédients cosmétiques (rémunération versée à l'INRS) (depuis 2011) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	6 novembre 2012
Analyse Anses :		
KAIRO	Cécile 1.1 InVS : chargée de projets scientifiques (depuis 2004) 2.2 Anses : GT VTR 1 (rémunération versé au déclarant) (2008-2011) 6 Membre de la SFSE (depuis 2011) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	30 novembre 2012
Analyse Anses :		
LAFON	Dominique 1.1 INRS : chargé de mission (depuis 2000)	22 octobre 2012

<p>Analyse Anses :</p>	<p>Dassault Falcon service : Médecin du travail (depuis 1995)</p> <p>Archives des maladies professionnelles et de l'environnement (revue) : responsable de rubrique (depuis 1992)</p> <p>2.2</p> <p>AFSSAPS : expert à la Commission cosmétologie (2010 à 2012) (aucune rémunération)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>LE HEGARAT</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Ludovic</p> <p>1.1</p> <p>ANSES : Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants au laboratoire de Fougères (depuis 2008)</p> <p>2.2</p> <p>AFSSAPS : Expert Toxicologue au GT substances (rémunération versée au déclarant) (depuis 2010)</p> <p>AFSSAPS : experts Toxicologue au CES Produits de tatouage (aucune rémunération) (depuis 2010)</p> <p>2.4</p> <p>EEMS : IWGT Workshop sur les tests de génotoxicité : Place des cellules HepaRG en toxicologie génétique (aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) (août 2009)</p> <p>SFTG : forum annuel : Place des cellules HepaRG en toxicologie génétique (prise en charge des frais de transport) (juin 2009)</p> <p>Workshop HepaRG : Etude de la sensibilité et la spécificité des cellules HepaRG (aucune rémunération, pas de prise en charge des frais de transport)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>20 décembre 2012</p>
<p>LEBLANC</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Bernard</p> <p>1.1</p> <p>Novosafe : gérant (depuis 2009)</p> <p>1.2</p> <p>Pfizer PGRD : Head, Development and Regulatory Strategy Europe, Drug Safety (1984-2009)</p> <p>4</p> <p>Novosafe : 60% du capital</p> <p>Pfizer : actions</p> <p>5</p> <p>Novosafe</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la</p>	<p>6 décembre 2012</p>

thématique de la saisine		
Analyse Anses :		
MEEK	<p>Bette</p> <p>1.1</p> <p>Centre McLaughlin, Université d'Ottawa : Directrice Adjoint Evaluation de risques des produits chimiques (depuis 2010)</p> <p>1.2</p> <p>Santé Canada (2007 à 2010) : échange avec l'Université d'Ottawa</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	31 décembre 2012
Analyse Anses :		
MULLOT	<p>Jean-Ulrich</p> <p>1.1</p> <p>Service de Santé des Armées : pharmacien militaire (depuis 1992)</p> <p>2.2</p> <p>Analyse Anses : InVS : membre du conseil scientifique de l'étude « Biosurveillance » (aucune rémunération) (depuis 2011)</p> <p>Contrat de baie « Rade de Toulon » : membre du conseil scientifique (aucune rémunération) (depuis 2011)</p> <p>CSTB : membre du conseil scientifique pour l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (aucune rémunération) (depuis 2011)</p> <p>Primequal/Predit : membre du conseil scientifique (aucune rémunération) (depuis 2009)</p> <p>6</p> <p>Représentant français dans un groupe de travail OTAN en rapport avec les risques NRBC - Activité en relation avec mon activité principale (aucune rémunération ou indemnités, défraiement transport/logement uniquement) (depuis 2011)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	23 novembre 2012
OULD-ELKHIM	<p>Mostafa</p> <p>LD</p> <p>Université de Créteil : Intervention en cours depuis 2002</p> <p>IP</p> <p>GT VTR Anses : Expert (2009 à 2011)</p> <p>SR</p> <p>Sanofi-Aventis : Épouse travaillant chez cette firme depuis 1989</p>	30 juillet 2011

Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine		
ROUDOT	Alain-Claude 1.1 Université de Bretagne occidentale : enseignant chercheur, directeur de laboratoire (depuis 1993) 2.2 Afsset, Afssa, Afssaps, ANSES : expert (rémunération versée au déclarant) (depuis 2007) 2.3 Tetrahedron : évaluation de l'exposition (ergothionéine) (rémunération versée au laboratoire universitaire) (2012) 2.4 Société Française de Toxicologie : la benchmark dose (aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) (11/2010) Eurotox : organisateur symposium (aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) (08/2011) 6 Programme de recherche européen 7 ^e PCRD : échantillonnage en sécurité alimentaire (08/2009-07/2013) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	04 décembre 2012
Analyse Anses :		
SERET	Caroline Aucun lien déclaré	11 juillet 2011 Démission le 18 décembre 2012
Analyse Anses : /		
TOSSA	Mohamed Paul 1.1 EDF SA : médecin toxicologue – évaluateur de risques sanitaires (depuis 2012) 1.2 CHU de Nancy : médecin toxicologue (2005 à 2012) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	21 décembre 2012
Analyse Anses :		
VINARDELL	Maria Pilar 1.1 Université de Barcelone : professeur, directeur du département de physiologie (depuis 1998)	20 décembre 2012

2.2

Commission Européenne DG Sanco : expert au Scientific Committee on Consumer Safety (avril 2009 à février 2013)

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

Analyse Anses :

Pour le comité d'expert spécialisé

NOM	Prénom	Date de déclaration des intérêts
Analyse Anses :	Rubrique de la DPI Description de l'intérêt <i>en cas de lien déclaré</i>	

BELZUNCES	Luc 1.1 INRA : directeur de recherche, Laboratoire de Toxicologie (depuis 1985) 1.2 Université d'Avignon : Enseignant vacataire (depuis 1998) Université d'Angers : Enseignant vacataire (depuis 2004) Université Aix-Marseille : Enseignant vacataire (depuis 2000) Centre Agronomique de Chania, Crête : Enseignant vacataire (2005 à 2011) 2.1 AFSSAPS : expert au sein du groupe de travail Biocides (2009 à 2011) puis président (2011 à 2012) (rémunération personnelle) CRITT PACA : Référent Pesticides de la commission Sécurité Alimentaire (2009 à 2012) (aucune rémunération) 2.2 Union nationale de l'apiculture française : consultant ponctuel (2011) (rémunération personnelle) Agoodforgood : Consultance (08-09/09/2011) (rémunération personnelle) 2.4 Diverses associations apicoles, agricoles et environnementales (Permanent) (rémunération personnelle) 6 Association Terre d'Abeilles : Bourse de thèse (Sujet de la thèse : Amélioration des procédures d'évaluation du risque pesticides pour les abeilles) (10/2011 à 10/2014) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	24 octobre 2012
------------------	---	-----------------

Analyse Anses :		
BOURGEOIS	Damien 1 CNRS : chercheur (depuis 2006) 5 Expansia PCAS Maintenance Service Environnement	10 octobre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
CASSIER-CHAUVAT	Corinne 1 CNRS : Directeur de recherche (depuis 1983) 2.3 C Nano IDF : Etude sur les effets des nanoparticules d'oxyde de métaux sur des bactéries de l'environnement (TIO2, CeO4) (2009 à 2012) (aucune rémunération) CEA : effets des nanoparticules sur des bactéries de l'environnement (TIO2, CeO4) (2012 à 2014) (aucune rémunération) 2.4 Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération) Vivagora - Paris : produits solaire et nanotitane (2012) (aucune rémunération) Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	23 octobre 2012
Analyse Anses :		
CHEVALIER	Anne 1.1 InVS : épidémiologiste (2005 à 2011) 2.3 InVS : investigateur coordonnateur (formaldéhyde, amiante, maladies professionnelles) (aucune rémunération) EDF-GDF : investigateur principal (santé mentales des salariés de l'accueil clientèle) (aucune rémunération)	23 octobre 2012
Analyse Anses :	Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine	
EMPEREUR-BISSONNET	Pascal 1.1 InVS : responsable d'unité (depuis 2003) 2.1 Société française de santé environnement : administrateur (de 2009 à 2011) (aucune rémunération)	12 octobre 2012

<p style="text-align: center;">5</p> <p>Laboratoire Servier</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p> <p>Analyse Anses :</p>	
<p>ENRIQUEZ</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p style="text-align: right;">26 octobre 2012</p> <p>Brigitte</p> <p>1.1 et 1.2</p> <p>Ministère de l'Agriculture : professeur pharmacie-toxicologie (depuis 1979)</p> <p>Gérant société EURL (depuis 2011)</p> <p>2.1</p> <p>Examen professionnel d'ingénieur de recherche hors classe : membre extérieur de jury (2011) (rémunération personnelle)</p> <p>Commission scientifique spécialisée ANSES-Instance d'évaluation des chercheurs : avis sur l'avancement au grade de recherche de 1^{ère} classe au titre de l'année 2010 et avis sur le détachement d'un ingénieur de recherche hors classe dans le corps des directeurs de recherche : membre extérieur du jury (2011) (rémunération personnelle)</p> <p>Concours de directeur de recherche de 2^{ème} classe : membre extérieur du jury (2011) (aucune rémunération)</p> <p>évaluation de l'activité 2009-2010 des charges de recherche de 1^{ère} classe : membre extérieur du jury (2012) (rémunération personnelle)</p> <p>Membre élu de la Commission de Pharmacovigilance vétérinaire (deux nominations) (2002 à 2009) (aucune rémunération)</p> <p>2.2</p> <p>Tribunal de Grande instance de Mendes : Expertise "résidus" de médicaments vétérinaires dans les poissons dans le cadre d'un jugement d'une société d'aquaculture (2012) (rémunération personnelle)</p> <p>Laboratoire Pfizer : Conférences sur l'Antibiothérapie raisonnée (rémunération personnelle) (2010)</p> <p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p> <p>Analyse Anses :</p>
<p>GUENOT</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p style="text-align: right;">23 octobre 2012</p> <p>Dominique</p> <p>1.1</p> <p>CNRS : chargée de recherche (depuis 1986)</p> <p>2.3</p> <p>CHU de Strasbourg : essai clinique de phase I (RAPIRI) – étude multicentrique (aucune rémunération) (2010 à 2012)</p> <p>2.4</p> <p>Annual meeting of the European Cancer center</p>

(EuCC) : congrès à Strasbourg (2007) et congrès à Bâle, Suisse (2008) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

American association of cancer research (AACR) : congrès à Boston, USA (2007), congrès à Cambridge, USA (2007) et congrès à Denver, USA (2009) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

Club des cellules digestives : congrès (2007, 2008, 2010) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

EACR : congrès à Lyon (2008), Oslo, Suède (2010) et à Stockholm, Suède (2011) (prise en charge des frais de déplacement, aucune rémunération)

EORTC-AACR-NCI : congrès à Genève, suisse (2008)

3

Merck Serono : équipe de recherche (2012)

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

Analyse Anses :

GUERBET Michel

22 octobre 2012

1.1

Université de Rouen : professeur (depuis 1988)

2.2

ANSM : expert au sein du groupe préclinique et au sein de la commission d'AMM des médicaments (depuis 2006) (Aucune rémunération)

INERIS : expert au sein du groupe de travail Normes Qualité environnementale (depuis 2009) (Aucune rémunération)

HCSP : expert au sein du groupe de travail Thanatopraxie (Aucune rémunération)

2.4

ARC pharma : évaluation du risque environnemental des médicaments (2009) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)

Rencontres de pharmacologie clinique : impact des médicaments sur l'environnement (2010) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)

ARET : toxicité du plomb et conséquences en évaluation et gestion des risques (2012) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

Analyse Anses :

<p>HUYNH Cong Khanh</p> <p>1.1 et 1.2</p> <p>Institut universitaire Romand de Santé au travail (IST) : chimiste (depuis 1978)</p> <p>2.2</p> <p>ERTEC (filiale suisse de Colas) : formation pour les analyses des HAP dans le bitume par GC-MS donnant lieu au versement à l'IRST (2012)</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>22 octobre 2012</p>
<p>KRISHNAN Kannan</p> <p>IP</p> <p>Regulatory checkbook : Invited speaker and panelist, Naphthalene: State of the Science Symposium and Workshop (3 jours en 2006) (Vacation, frais de déplacement)</p> <p>VB</p> <p>ExxonMobil conjointement avec le conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada : Subvention de recherche pour « An integrated fugacity-pharmacokinetic model » donnant lieu à versement à l'Université de Montréal, Trent University et Université du Québec à Montréal (< 10 % du budget) (2007-2010)</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>02 mars 2011</p> <p>Démission en décembre 2012</p>
<p>LAFON Dominique</p> <p>1.1</p> <p>INRS : chargé de mission (depuis 2000)</p> <p>Dassault Falcon service : Médecin du travail (depuis 1995)</p> <p>Archives des maladies professionnelles et de l'environnement (revue) : responsable de rubrique (depuis 1992)</p> <p>2.2</p> <p>AFSSAPS : expert à la Commission cosmétologie (2010 à 2012) (aucune rémunération)</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>22 octobre 2012</p>
<p>LAGADIC-GOSSMANN Dominique</p> <p>1.1</p> <p>CNRS : directrice de recherche 2^{ème} classe (depuis 1992)</p> <p>Analyse Anses :</p>	<p>Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>23 octobre 2012</p>

thématique de la saisine		
LAUBY-SECRETAN	<p>Béatrice</p> <p>1.1 IARC-OMS : Salariée (depuis 2002)</p> <p>2.4 Université de Grenoble : Journée FMC Quoi de neuf en Cancérologie (2008) (Aucune rémunération, prise en charge des frais de transport) Université Claude Bernard Lyon 1er : Journée de formation de la Société de SMST Lyon: Les cancers professionnels (2010) (Aucune rémunération, non prise en charge des frais de transport)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	22 octobre 2012
LAUDET	<p>Annie</p> <p>Aucun lien déclaré</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	07 novembre 2012
MÉNÉTRIER	<p>Florence</p> <p>1.1 et 1.2 Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives : Chef de projet dans l'Unité d'expertise en toxicologie à la Direction des Sciences du Vivant (2002 – 2007) et responsable de l'Unité d'expertise en toxicologie à la Direction des Sciences du Vivant (2008 - 2016)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	22 octobre 2012
MICHIELS	<p>Fabrice</p> <p>1.1 Ministère de la défense : médecin de prévention (depuis 1987)</p> <p>2.3 ASSTV 86 - étude monocentrique : investigateur coordonnateur (2011 à 2012) (Rémunération personnelle)</p> <p>2.4 Société d'hygiène et de médecine du travail dans les armées et industries d'armement (SHMTAIA) : médecin et ergonome : action pluridisciplinaire, exemple de la prévention des RPS à Toulouse (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement) Société française de médecine du travail : apport de la biométrie à l'évaluation des effets néphrotoxiques chez des salariés exposés au cadmium (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement) INRS : international symposium about mixed exposure</p>	22 octobre 2012

	<p>à Nancy (2012) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>SHMTAIA : environnement physique et chimique au travail à Paris (2011) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>Société française de médecine du travail : congrès national de médecine et santé au travail à Toulouse (2010) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>SHMTAIA : Age, travail, handicap à Metz (2009) (aucune rémunération)</p> <p>APMT-BTP : journées nationales de santé au travail du BTP à Blois (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement) (2009)</p> <p>SHMTAIA : appareil cardio-respiratoire et travail à Lille (2008) (aucune rémunération, non prise en charge des frais de déplacement)</p> <p>6</p> <p>Université de Bretagne occidentale : enseignement sur les risques liés au soudage (2010-2011)</p> <p>Université à l'Université de Rennes : enseignements sur les risques liés au soudage (2012)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	
<p>PRAT</p>	<p>Odette</p> <p>1.1</p> <p>CEA /DSV : chercheur (depuis 2000)</p> <p>Analyse Anses : Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine</p>	<p>18 octobre 2012</p>
<p>SCHROEDER</p>	<p>Henri</p> <p>1.1</p> <p>Université de Lorraine : enseignant chercheur (depuis 1999)</p> <p>2.1</p> <p>Société française de toxicologie : membre (depuis 10/2009) (aucune rémunération)</p> <p>Association pour la recherche en toxicologie : membre (depuis 2012) (aucune rémunération)</p> <p>Club de neurologie de l'environnement : membre du bureau (depuis 2009) (aucune rémunération)</p> <p>Société des neurosciences : membre (depuis 1992) (aucune rémunération)</p> <p>Société cerveau et maladies cérébro-vasculaires : membre (depuis 2007) et président (depuis 2012) (aucune rémunération)</p> <p>2.3</p> <p>Galactis Pharma - étude monocentrique sur les effets comportementaux de l'administration aigue de</p>	<p>06 décembre 2012</p>

peptides d'origine alimentaire : investigateur principal (2011 à 2012) (rémunération au laboratoire de recherche)

2.4

Eurotox : congrès à Rhodes (2008) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

HENVI : International Workshop - Frontiers in environmental health : (2008 et 2009) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Réunion du Club de Neurologie de l'Environnement à Sarreguemines (2009) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

Société Française de Toxicologie : Congrès annuel à Nancy (2009 et 2010) (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement)

IUTOX : congrès à Barcelone (2010) (aucune rémunération, (aucune rémunération, prise en charge des frais de déplacement))

Journées du réseau Français de Métabolomique et Fluxomique à Paris (2011) (aucune rémunération)

Colloque de l'ARET (2011 et 2012) (aucune rémunération)

Pas de risque de conflit d'intérêt par rapport à la thématique de la saisine

Analyse Anses :

14 ANNEXES

Annexe 1

Lanphear BP *et al.* Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis. *Environ Health Perspect.* 2005;113(7): 894–899.

Commentaires JB Henrotin 26/03/2011

Les auteurs de l'étude rapportent qu'il y a des preuves émergentes (Lanphear BP 2005) associant la survenue de déficits intellectuels chez l'enfant et des bas niveaux sanguins de plomb (< 10 µg/dL). Afin d'explorer cette piste de connaissance encore incertaine, les auteurs ont souhaité « poolé » des données individuelles d'études prospectives sur des très jeunes enfants effectué dans différents région du monde, afin d'estimer une relation quantitative entre les performances chez des enfants de tests au QI et des mesures de concentration sanguine de plomb.

▾ **Méthodologie : Sélection des études**

Les auteurs présentent 8 études de cohortes observationnelles initiées avant 1995 traitant du sujet. 7 investigateurs contactés sur 8 ont accepté de fournir les jeux de données de leur étude soit : Boston (USA) ; Cleveland (USA) ; Mexico (Mexique) ; Port Pirie (Australie) ; New-York (USA) ; Yougoslavie ; Cincinatti (USA). On n'a pas d'informations précises sur la comparabilité des populations en termes sociodémographiques (milieu social, métier, modalité de recrutement...).

Commentaires :

On notera que les auteurs ne donnent pas d'information sur la méthode utilisée pour sélectionner les études (exhaustivité ?). On ne sait pas s'il peut exister d'autres études et éventuellement pourquoi elles n'ont pas été sélectionnée. Il n'est pas donné de critères précis justifiant la sélection des études (biais de sélection ?). Celles-ci ne sont pas par ailleurs décrites dans leur design et leur déroulement (taux de participation ; perdu de vue (qualité des études ?). On notera qu'il n'y a pas de description sociodémographique des populations d'étude (CSP, métiers...) et leur modalité de recrutement. Sont-elles comparables : recrutement hospitalier, en population générale ou auprès d'une population plus spécifiquement défavorisée ? Quid de la représentativité des populations ?

Ces points sont importants car l'objectif du travail est de « pooler » des données d'étude « a posteriori » sans qu'il ait eu au moment des études un protocole commun de réalisation à la fois dans le recueil des données de santé (test de QI) et les données d'exposition (plombémie). Par

ailleurs, à la différence de principe de méta-analyse, on ne « pooler » pas des mesures d'effets issues de la comparaison de populations exposé/non exposé (nous ne sommes pas dans du relatif mais dans l'utilisation de données brutes).

Ainsi sur ces remarques, le fait de « pooler » à posteriori des données de QI issues de différentes régions du monde au niveau socio-culturel contrasté pose question ?

Variable sanitaire étudiée : mesure du QI par questionnaire standardisé

La mesure du QI à partir d'une échelle standardisée de mesure globale du QI (Wechsler Intelligence Scales for Children) est la variable d'intérêt de cette étude. Des versions différentes ont été utilisées selon les sites (WISC-R de 1974; WISC-S de 1981 ; WISC-III de 1991). deux études ont utilisé une autre référence le WPPSI de 1967 (questionnaire plus adapté à des enfants plus jeunes de 2 à 7 ans). Les auteurs précisent que le passage des questionnaires a été identique à l'intérieur de chaque étude et a été effectué une fois aux âges situés entre 4 et 10 mois et 7 ans, sauf une étude à 10 ans d'âge.

Commentaires :

On notera que le passage du questionnaire n'est probablement pas organisé de manière identique d'un site à l'autre (pas d'information en tout cas). On n'a pas les mêmes questionnaires d'une étude à l'autre. Peut-on comparer des enfants en termes de QI sur ce type de questionnaire d'un pays à l'autre ? Au-delà du niveau social de la famille de l'enfant, le niveau de cotation ne peut-il pas être influencé par le contenu de la **Culture** du pays de l'enfant (éducation, stimulation, habits) et donc différents d'un pays à l'autre. **Ce qui peut poser un problème méthodologique pour pooler les données.** D'autant plus, que rien n'exclue une sensibilité différente à l'exposition au plomb selon le type de population (population défavorisée moins sensible ? population favorisée plus sensible ?). **Par ailleurs, si les différents tests de QI** intègrent dans l'expression des résultats une position relative d'un enfant par rapport à sa classe d'âge, on remarque qu'ils ne sont pas passés à des âges identiques : on a une fourchette très large de 4,8 à 10 ans). Ce qui fait qu'au moment où on mesure le QI, le niveau d'exposition au plomb peut avoir été très différent entre les populations d'enfants que cela soit dans les doses cumulées, dans les moyennes d'exposition ou dans les délais entre fin d'exposition et mesure de QI...).

Facteurs confondants pris en compte:

Pour les facteurs confondants, les auteurs ont retenu :

- sexe de l'enfant
- ordre de naissance
- poids de naissance
- éducation maternelle
- âge maternel
- status marital
- exposition prénatal à l'alcool
- exposition prénatal au tabac

-score de stimulation émotionnelle et cognitive

Rq : le mode de calcul du QI donne des résultats standardisés sur l'âge

Commentaires :

On notera qu'il n'y a pas d'information sur le niveau socio-démographique des familles des enfants et notamment des informations sur les professions des parents. Population ouvrière ? population d'employés ? co-exposition ? l'exposition au plomb peut-être associé à des conditions de vie personnelle particulière (isolement social, précarité, insalubrité...) et professionnelles spécifiques (co-exposition) qui peuvent avoir un impact propre sur le développement psychomoteur d'un enfant. On pourrait imaginer que plus l'exposition au plomb est importante, plus la situation sociale de la famille est dégradée et plus le risque de problèmes de développement psychomoteur de l'enfant est important indépendamment de l'exposition au plomb. L'exposition au plomb ne pourrait être qu'un marqueur de dégradation socio-culturelle. Il peut être fait aussi l'hypothèse qu'il peut être plus difficile de mettre l'effet à une exposition au plomb (basse dose) dans une population où il existe un bruit de fond important de facteurs potentiellement impliqués dans la survenue de problèmes de développement psychomoteur. A partir de là, une connaissance socio-démographique des populations étudiées est donc importante.

↘ **Mesure des expositions au plomb:**

4 indicateurs d'exposition utilisés (hautement corrélés, $r=0.74-0.96$):

- plombémie la proche du test de QI : PL-p
- plombémie maximum connue : PL-max
- moyenne totale des plombémies : PL-moy-t
- moyenne précoce des plombémies (6-24 mois) : PL-moy-p.

On dispose de mesures répétées pour les enfants avec comme choix des intervalles de mesures : 6, 12 (ou 15) ; 36 ; 48 ; ou 60 mois. Utilisation de la concentration moyenne de sang.

Commentaires :

Il existe des mesures répétées de plombémie pour chaque individu (au moins 5). La plombémie est peut-être un bon indicateur si l'exposition est stable (variation intra-individuelle faible). On n'a pas d'information dans ce sens.

↘ **Analyse statistique :**

Les auteurs ont pratiqué une régression linéaire multiple sur des données individuelles des 7 cohortes. Certaines précautions ont été prises pour mener cette régression :

- Prise en compte de facteurs de confusion potentiels : 10 covariables testées
- Construction du modèle en plusieurs étapes :
 - marche ascendante en partant du modèle le plus simple : plombémie + variable site ;

- examen de la forme fonctionnelle (tester la linéarité) de la relation entre plombémie et QI :
 - linéaire ; terme quadratique et cubique ;
 - utilisation d'une fonction de lissage (« restricted cubic spline ») ;
 - transformation log de la variable d'exposition ;
- examen des facteurs de confusion potentiels et de leur impact sur le coefficient de régression ;
- un ensemble de contrôle dans la construction du modèle a été réalisé (diagnostic de régression) : colinéarité ; outlier ; R^2 ; stabilité ; interaction ;

Commentaires :

Sur le plan purement technique et par rapport au choix de départ, l'utilisation d'une régression linéaire multiple pour traiter les données apparaît appropriée. Les auteurs ont construit leur modèle avec beaucoup de précautions. Il manque peut-être un diagramme des résidus pour s'assurer que les conditions primaires à la validité du modèle sont respectées (normalité des résidus ; variance constante ; indépendance des résidus). L'indépendance des mesures poolées serait à vérifier sur ce diagramme.

On remarquera cependant que les auteurs n'ont pas indiqué avec quel logiciel, il avait analysé leurs données. Ils ont utilisé certains concepts sans renvoyer à une référence bibliographique permettant d'apprécier leur validité dans le contexte d'utilisation (Exemple : spline).

Si sur le plan technique, le déroulement de l'analyse statistique effectuée n'est pas foncièrement à remettre en cause, par contre la pertinence de pooler des données brutes venant de sites différentes, sans homogénéisation de protocole, et refaire des analyses à postero est critiquable ? La figure 2 semble bien poser le problème. On relève que les niveaux de QI de base semble différent d'un site à l'autre avec plus de 30 points de différence entre le site le plus haut et le plus bas.

▼ Principaux résultats :

- 1333 sujets examinés.
- La moyenne de concentration était de 12,4 µg/L. Du test au QI 93.
- le QI était significativement relié au site, au PL-p, à la mère (QI, âge, statuts marital, éducation, stimulation), poids de naissance, ordre de naissance, race, tabac.
- ↓ 6.9 IQ entre 2.4-30 µg/dL
- Indique que le déclin les plus raides dans le quotient intellectuel était au < 10 µ G/dL
- avec ↓ 3.9 QI entre 2.4-10 µg/dL, ↓ 1.9 QI entre 10-20 µg/dL, ↓ 1.1 QI entre 20-30 µg/dL,
- en prenant comme cut-off, le PI-max à 7.5 µg/dL => qq < à 7.5, pour n=103 coefficient significativement plus grand que > 7.5 (n=1250). Les auteurs prennent ce résultat pour une preuve ;
- pour un cut-off à 10 µg/dL => RAS

-pas de preuve de seuil

Conclusion :

Cette étude rapporte des résultats qui argumentent l'hypothèse d'un lien inverse entre des niveaux faible de plombémie et le niveau de QI d'enfants. Cette relation serait log linéaire sans effet seuil repérable à partir des résultats de la modélisation utilisée. Toutefois, si ces résultats doivent être regardés avec attention, il apparait que le déroulement de l'étude ne permet pas d'assurer que les études sélectionnées soient représentatives de l'ensemble des études sur le sujet. Il ne s'agit pas strictement d'une méta-analyse basée sur des préoccupations méthodologiques rigoureuses permettant le « pooling » à posteriori des mesures d'effet. Par ailleurs, les populations d'étude n'ont pas été suffisamment caractérisées pour s'assurer que ces résultats ne sont pas le reflet avant tout d'effet socio-culturel. La robustesse des résultats n'ont pas été assuré par des analyses de sensibilité étudiant notamment ce point important. En l'état, il semble difficile de retenir ces résultats comme acquis.

FICHE ANALYSE CRITIQUE LITTÉRATURE:

Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years

Auteur : Baghurst PA

Année : 1992

Journal : NEJM

Design : Expérimental X Observat

Suivi longitudinal

Exposition : Plombémie

Outcome : QI

Objectif de l'étude : Descriptif Etiologique Evaluatif

Examiner le niveau d'intelligence à l'âge de 7 ans en relation avec une exposition au plomb vie entière

Indicateur d'effet :

Coefficient de régression

Cohorte de naissance de Port Pirie (Australie), issue d'une **communauté de Fonderie de plomb** (n=723), entre 1982-79 => 90% des naissances de la communauté dans la période de recueil.

Description de la population/groupe (*exposé, non exposé, en fonction des niveaux d'exposition, témoins/ cas*)

Au total n=494 enfants, de 7-8 ans

-40% de perte de vue n=207 => statut socio-économique plus bas ; mère plus fumeuse et moins d'allaitement maternel

Rq : A noter pas de description de la population d'étude.

Paramètres de santé étudiés ou pathologie(s) étudiée(s)

-**QI mesuré par WISC-R** => QI-verbal ; QI-performance ; QI-échelle entière

=> sous condition identique ; même psychologue ; en aveugle de l'exposition

Evaluation des expositions :

-**Plombémie (capillaire)**: - 3 échantillons chez mère pdt grossesse

- 1 échantillon cordon ombilical

- à 6 mois ; à 15 mois ; à 2 ans ; tous les ans

Rq : . *corrélation plombémie capillaire-veineux = r=0.97*

. *mesure => technique définie ; contrôle qualité interne-externe ; standardisée pour hématoците*

. *mesures répétées dans un suivi longitudinal +++*

Séquence dans le temps : l'exposition précède-t-elle la maladie ?

Non. Pas d'information au début de la période de suivi sur le niveau de QI. +++

Facteurs de confusion : (prise en compte d'interaction)

-Sexe

-Statut socio-économique (échelle de prestige professionnel Australienne) ;

-Echelle HOME (environnement affectif)

-QI maternelle / Age maternelle à la naissance

-Tabac parents ;

-Education parents (année d'étude)

-Type de cellule familiale : parent vivant en couple ; séparé

-Poids de naissance ; ordre de naissance

-Allaitement maternelle (durée)

Méthodes d'analyse statistique :

-Transformation log des valeurs d'exposition (variable continue) / moyenne géométrique /

-Régression linéaire multiple (prise en compte des facteurs de confusion)

Rq : pas d'information sur la construction du modèle (validité ; colinéarité ; étude des résidus...)

Pas de prise en compte de tests multiples

Pas d'information sur les interactions potentielles

Principaux résultats/force de l'association observée

-**Exposition-descriptif** : les moyennes de plombémies données pour différentes tranches d'âge sont :

. il n'y a pas de moyenne générale donnée mais les différentes moyennes sont le plus svt > à 10 µg/dL

. corrélées au taux de départ (anténatal et sang de cordon)

. corrélées aux variables statut socio-culturel- économiques (HOME, QI mère+++ etc ...)

-**Outcome** :

. moyenne QI total=104.7 ; QI verbal=103.1 ; QI performance=105.9

-**Relation Pb-QI** :

. **En univarié**, relation inverse entre Pb^{mie} post-natal et QI à 7 ans (variation diffère entre 2.7 à 12% entre le plus haut

et le plus bas quartile de plombémie) ;

. idem pour plomb anténatal et plomb dans cordon ;

. **En multivarié (avec ajustement)** : le niveau de relation a été atténué* après prise en compte des facteurs de

confusion potentiels (reg linéaire) pour devenir :

- . non significatif pour Pb^{mie} anténal et Pb^{mie} cordon ;
- . reste faiblement significatif (p entre 0.01 et 0.03) pour les autres étendues d'exposition de 0 jusqu'à 4 ans mais pas de 0 à 7 ans ;
- . une ↑ de Pb^{mie} moyenne de 10 à 30 µg/dL est associé avec un déficit de 4.4 à 5.3 points de QI total
- . les filles pourraient être plus sensibles que les garçons (↑Pb^{mie} moyenne de 10 à 30 µg/dL => ↓ 7.8 pts QI chez ♀ vs ↓ 2.6 pts QI chez ♂ ;

Rq : *les covariables contribuant le plus à l'atténuation sont : statut socio-économique ; HOME score ; QI maternel.

Relation dose-réponse

Oui.

Discussion Biais : (b. de sélection / b. de mesure) :

-il y a beaucoup de perdues de vue (40%) qui peut exposer à un biais de sélection de la cohorte ;

Qualité de l'étude Points forts

- Suivi longitudinal basé sur plusieurs mesures de plombémie étalée sur plusieurs années (+++)
- Mesure de l'outcome en aveugle de l'exposition dans une procédure standardisée
- Ajustement sur des facteurs de confusion potentiels importants +++

Points faibles

- l'argument de temporalité n'est pas vérifié (pas de QI au début du suivi) ;
- perdus de vue (40%, sensiblement différent des participants) peuvent sous-estimer les associations ;
- pas d'information sur des co-expositions éventuelles à d'autres métaux lourds du fait du contexte (fonderie) ou alcool;
- l'analyse ne prend pas en compte le niveau d'exposition au départ telles que les plombémies anténatales et de sang de cordon (par exemple dans des analyses stratifiées) ;
- tests statistiques multiples non pris en compte ; le modèle statistique n'a pas fait l'objet d'une validité.

Puissance de l'étude a posteriori

Faible

Conclusions/ Commentaires

L'étude argumente dans le sens d'un lien entre l'exposition à des bas niveaux de plomb (plombémie entre 10 et 30 µg/dL) et un infléchissement du développement neuropsychologique à travers les sept premières années de vie. Cette étude se présente comme bien construite (suivi longitudinal, prise en compte des facteurs de confusion essentiels, recueil étagé de plombémie, des références de plombémie anténatale et dans le sang de cordon). Cependant, l'argument de temporalité n'est pas vérifié dans cette étude puisque l'« outcome » n'a pas été mesuré au début de la période de surveillance et que les niveaux de plombémie anténatale et de cordon n'ont pas été utilisés pour examiner leur impact sur la relation mise en évidence (pas d'analyses stratifiées ; pas intégrés dans la modélisation, interaction...).

Rien ne dit que les résultats observés peuvent être expliqués au moins partiellement par des expositions anténatales et non post-natales. Les relations retrouvées sont par ailleurs marginalement significatives ($p=0.01$ à 0.04). **Enfin, cette étude ne pourra pas être retenue comme étude-candidate pour fixer une VLE dans le registre d'exposition < à $10 \mu\text{g/dL}$, du fait qu'elle explore une gamme de plombémie plutôt > $10 \mu\text{g/dL}$.**

FICHE ANALYSE CRITIQUE LITTÉRATURE:**Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study.****Auteur : Bellinger DC****Année : 2011****Journal : Pediatrics****Objectif de l'étude** : Descriptif Etiologique Evaluatif**Rapporter l'examen de l'association exposition au plomb précoce et fonctions intellectuelles et performance scolaire chez l'enfant.****Design** : Expérimental Observat**Suivi longitudinal****Indicateur d'effet :****Coefficient de régression linéaire****Exposition : Plombémie****Outcome : QI enfant****Population** (professionnelle ; générale ; hospitalière...) :

-Population générale : cohorte initiale d'enfants nés dans région de Boston (USA).

Description de la population/groupe (*exposé, non exposé, en fonction des niveaux d'exposition, témoins/ cas*)

-n=249 initialement, enfants enrôlés, nés à dans la région de Boston, USA, entre 1979 et 1981, avec des mesures de plombémie régulière jusqu'à 57 mois :

-critère d'inclusion : -absence de problèmes médicaux associés à développement de handicap

-langue maternelle : anglais

-résidés à région de Boston

-cohorte secondaire => suivi à partir du 57 mois (données complètes) jusqu'à 10 ans

=> avec n=169/249 enfants avec données complètes à 57 mois ;

=> et n=21/169 (12.4%) de non-participation, de 57 mois à 10 ans

=> **soit taux de participation global de 59.4% (148/249) ;**

-Description : plutôt blanc (94.6%) ; garçon (50.7%) ; non défavorisé : éducation collège (66.2%) ; QI maternel (125)

-Comparaison participant-non participant : les participants sont relativement de plus « haut niveau socio-économiquement » et présentent un environnement favorable au développement pour l'enfant.

Paramètres de santé étudiés ou pathologie(s) étudiée(s)

-Outcomes primaires : .QI : avec échelle de WISC-R (score global)

.Score au Test de Kaufman of educational achievement-brief form (K-TEA)

-à âge moyen : 9 ans 9 mois

-Par une psychologue, en une session (98.6%) , en aveugle des données d'exposition et de santé, en milieu hospitalier (94%)

Evaluation des expositions :

- Plombémie** : -sang de cordon : 3 niveaux => bas < 3 µg/dL ; médium 6.5 µg/dL ; haut : > 10 µg/dL
 - post-natal (veineuse) : . à 6, 12, 18, 24, 57 mois
- technique d'analyse décrite / contrôle qualité

Séquence dans le temps : l'exposition a-t-elle précédé la maladie ?

- Non. Il n'y a pas de possibilité de mesurer les outcomes au départ du suivi longitudinal.

Facteurs de confusion : (*prise en compte d'interaction*)

- Enfant** : **sexe** ; ordre de naissance ;
- Mère**: **QI maternel** / **age maternel** /
- Familiale** : - **statut socio-économique** ;
 - **HOME score** (mesure de l'environnement affectif-émotionnel familiale)
 - **statut marital** (marié)
- Echelle de Stress** : **.parental** => Parenting Stress Index
.enfant => Children's Life Events Inventory-revised
- Race** (blanc/non blanc)
- Nombre de changement de résidence

Méthodes d'analyse statistique :

- régression multiple avec ajustement sur facteurs de confusion potentiels
- utilisation de stratégie de sélection des variables retenues dans la modélisation :
 - . f.de confusion potentiel si $p < 0.25$ en univarié / si produit changement de plus de 10% dans coef de régression
 - . variables forcées « QI maternel », « birth order », « sexe »
 - . construit pour chaque tranche d'âge : 8 à 13 variables introduites
- Etude de la validité du modèle : robustesse ; diagnostic de régression (outlier)
- Recherche d'interaction

Rq : la question de la multicollinéarité ne semble pas avoir été abordée ; modalité de traitement des données manquantes.

Principaux résultats/force de l'association observée

- Exposition** : moyenne d'exposition aux différents âges, entre 6.3 à 7.8 µg/dL et 6.5 µg/dL à 24 mois
 - Dont dans le sang de cordon ≥ 10 µg/dL 28.6% de mesure
 - .à 24 mois 90% des valeurs < 13 µg/dL
- QI** (échelle pleine): 119.1 ; SD=14.8 ; (étendue 71 à 147) au-dessus de la moyenne attendu à cet âge.
- Relation plombémie-test K-TEAI** :

.en rég linéaire avec ajustement : significatif à 24 mois => pour une augmentation de 10 µg/dL déclin de 8.9 points au Battery Composite Score (IC95% :4.2-13.6)

-Relation plombémie-QI :

.en rég linéaire avec ajustement : significatif à 24 mois => pour une augmentation de 10 µg/dL déclin de 5.8 points de QI (IC95% :1.7-9.9)

. présence d'une association à 10 ans , notée aussi à 5 ans mais moins forte pour des plombémies à 24 mois

.pas de liaison significative aux autres âges

Relation dose-réponse

-Pour la relation plombémie à 24 mois QI => constat d'une relation linéaire

Discussion Biais : (*b. de sélection / b. de mesure*) :

-L'exigence de sélectionner les enfants ayant des données complètes d'exposition, peut amener à avoir un biais de sélection d'enfants de familles particulières (taux de participation de 59.4%). Ce qui peut poser le problème de la représentativité des résultats. Ici, on trouve de manière non attendue par rapport aux autres études des enfants de couleurs blanches dans une proportion de 94.6%.

-Biais de mesure : l'outcome sanitaire a été mesuré à 5 ans mais aussi à 10 ans. Pour cette dernière entre 57 mois et 10 ans, il n'est pas donné d'information sur les niveaux d'exposition. Le constat réalisé à 10 ans est-il le reflet des expositions avant 57 mois où à des événements d'exposition après 57 mois non repérés ?

Qualité de l'étude Points forts

- Suivi longitudinal sur 10 ans +++
- Multiples mesures de plombémie entre 6 mois et 57 mois ;
- Relation dose-réponse +++ ;
- la construction du modèle multivarié sur les éléments donnés semble adéquate ;
- information sur le niveau socio-économique de la population
- information sur niveau de plombémie prénatale

Points faibles

- Assez faible effectif , n=148 => solidité des résultats ?
- Taux de participation faible (59.4%) et pas d'analyse des non participants ;
- quid des expositions entre 57 et 120 mois => biais de mesure ?
- population sélectionnée (94.6% enfants blancs) => généralisation des résultats ?
- pas d'informations sur des co-expositions éventuelles (métiers des parents ? environnement industriel ?).
- l'argument de temporalité en termes de causalité n'est pas assuré ?

Puissance de l'étude *a posteriori*

Faible. Effectif n=148.

Conclusions/ Commentaires

Les résultats de cette étude arguent pour un lien entre faibles niveaux de plombémie à 24 mois (moyenne entre 6.3 et 7.8 µg/dL) et baisse des fonctions cognitives à 10 ans (QI, performance scolaire au test K-TEAI), ceci dans une relation dose-réponse. Ils sont issus d'une étude intéressante car construite sur un schéma longitudinal, un ensemble de mesures multiples et périodique de plombémie, dans une population au niveau socio-économique plutôt favorable et avec prise en compte dans l'analyse multivariée de facteurs de confusion importants (QI maternel, âge maternel, statut socio-économique, HOME score). Toutefois, le niveau de preuve est atténué sur le constat de résultat obtenu sur un faible effectif (n=148), d'un taux de participation bas (59.4%) et de données d'exposition n'ont connu au-delà de 57 mois. Il sera précisé également que le critère de temporalité en termes de causalité n'est pas validité. Il est possible en effet que ce soit la faiblesse du QI des enfants qui soit à la cause d'exposition plus forte au plomb et donc de plombémie plus élevée. Dans cette étude cet argument est sans doute moins évident à porter du fait que la population d'enfants semble de niveaux socio-économiques plus élevés que dans d'autres études, et donc, être située dans un environnement familiale moins favorable à des expositions environnementales non maîtrisés pour l'enfant. Après confrontation aux données globales sur le lien entre troubles cognitifs et plombémie chez l'enfant, cette étude peut se présenter comme une étude de qualité suffisante pour être utilisée à la fixation d'une VLEP.

FICHE ANALYSE CRITIQUE LITTÉRATURE :

Intellectual impairment in Children with blood lead concentrations below 10 µg/dL

Auteur : Canfield RL

Année : 2003

Journal : NEJM

Design : Expérimental X Observat

Suivi longitudinal

Exposition : Plombémie

Outcome : QI

Objectif de l'étude : Descriptif X Etiologique Evaluatif

Examiner association plombémie et QI à 3 et 5 ans, pour des niveaux de plomb sanguin < à 10 µg/dl.

Indicateur d'effet :

Coefficient de régression

Enfants issus d'une étude de cohorte sur l'efficacité de contrôles de poussières.

Description de la population/groupe (*exposé, non exposé, en fonction des niveaux d'exposition, témoins/ cas*)

-Au départ n=276, enfants nés entre juillet 1994 et janvier 95 ; enrôlés à 24-30 mois d'âge.

-exclus : n=36 sur : prématurité (<à 37 SA) ; petit-poids de naissance (< 2500 g) ; Sd de Down ; anomalie de langage et d'audition ; décédé ; sans parents ; ne parlant pas anglais.

-Données manquantes: n=154 enfants avec données complètes (55,8%) ;
dont n=65 non participants

Rq : peu d'information sur le recrutement de la population.

Paramètres de santé étudiés ou pathologie(s) étudiée(s)

-**QI sur échelle de Stanford-binet** (4ed) à partir du score composite (variable dépendante) avec version abrégée adaptée à chaque âge ;

-**Mesures répétées** : passé à 3 et 5 ans d'âge ;

-à l'aveugle des données d'exposition pour l'examineur ;

-à chaque âge ; un examinateur différent.

Evaluation des expositions :

-**Plombémie** : . à 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60 mois

. 4 indicateurs :

1- moyenne à 3 ans et à 5 ans => **Pb-m3 ou Pb-m5** (considérer comme le meilleur indicateur d'expo chronique)

2- pic => **Pb-p**

3-contemporaine du test de QI => **Pb-c**

4- moyenne dans l'enfance entre 6 et 24 mois => **Pb-e**

. échantillon veineux

. pour chaque temps de mesure => moyenne de 6 analyses ; valeur limite de détection : 1 µg/dL (forfaitairement qd < à LD valeur de 1 µg/dL était appliquée) ; technique de mesure décrite ;

Séquence dans le temps : l'exposition précède-t-elle la maladie ?

Non. Pas d'information au début de la période de suivi sur le niveau de QI. +++

Facteurs de confusion : (prise en compte d'interaction)

- Sexe
- Niveau de Revenus familiale
- Echelle HOME (environnement affectif)
- mère : QI maternelle ; ethnique ; Tabac pendant la grossesse
- Education parents (années d'étude)
- Poids de naissance ;
- Saturation de la transferrine (Fer) à 3 ans et 5 ans ;

Méthodes d'analyse statistique :

-Modélisation : .Analyse en régression multiple à partir de modèles mixtes;

.approche linéaire, semi-paramétrique ; non paramétrique (spline) , polynomial (quadratique, cubique, ...).

-Diagnostic de régression réalisé

-Traitement des données manquantes de Plomb (6.2% :72/1168) par technique d'imputation

-Comparaison des enfants avec et sans données manquantes : pas de différences observées

Rq : modélisation a priori adéquate prenant en compte des données longitudinales d'outcome répétées

Principaux résultats/force de l'association observée

-Données d'exposition : .Pb-m3=7.7 µg/dL dont 57% des enfants avec un pic > à 10 µg/dL

. Pb-m5=7.4 µg/dL dont 55.8% des enfants avec un pic > à 10 µg/dL

-Outcome : moyenne QI=90 à 3 et à 5 ans.

-Pb-QI : **-En Pb-moyenne globale, une ↑ 1 µg/dL associée à baisse de -0.46 QI (IC95% :-0.76 ;-0.15)**

-même résultat mais un peu moins fort pour les autres indicateurs d'expo

-dans sous-groupe sans pic de Pb > à 10 µg/dL

En Pb-moyenne globale, une ↑ 1 µg/dL associée à baisse de -1.37 QI (IC95% :-2.56 ;-0.17) => baisse de QI plus forte

-sur différente modélisation non linéaire de la relation Pb-QI (spline, polynomial), **il est mis en évidence une**

relation non linéaire significative, et ce quel que soit l'indicateur d'exposition (Pb-p ; Pb-c)

Relation dose-réponse

Oui.

Discussion Biais : (b. de sélection / b. de mesure) :

-Biais de sélection possible du fait d'un important taux de non participant (46%) ; population a priori sélectionnée car peu d'enfant de peau blanche (27% !) expression d'un polymorphisme génétique pouvant expliquer les résultats ?

-Des erreurs de mesures tant sur les expositions (plombémie) que sur la mesure du QI sont possibles qui peuvent faire sous-estimer les résultats

Qualité de l'étude Points forts

-Suivi longitudinal de l'outcome principal et des données de mesures d'exposition répétées sur plusieurs années +++

-Prise en compte de plusieurs facteurs de confusion important (QI maternelle, Home, Education, Revenus...)

-Mise en évidence d'une relation dose réponse

Points faibles

-Faible participation (50%) +++

-Population a priori sélectionnée (peu de blanc 26%) : expression d'un polymorphisme génétique spécifique au sujet noir pour expliquer les résultats ?

-Pas d'information sur les niveaux de plomb prénataux et dans le cordon ;

-Il n'y a un manque d'information en termes socio-démographiques de la population (profession ? Type de population ? métier des parents ?) ;

-aucune information sur des co-expositions éventuelles (métiers de parents ; autres métaux lourds ? alcool ?)

Puissance de l'étude a posteriori

Effectif faible. Résultats marginaux.

Conclusions/ Commentaires

Cette étude rapportent que des concentrations de plomb sanguin < à 10 µg/dL sont inversement associées à des score de QI à 3 et 5 ans. Il est suggéré que cette relation se présente comme non linéaire avec un déclin plus fort pour la gamme de concentrations inférieures à 10 µg/dL que celle au-dessus.

C'est une étude de bonne qualité reposant sur un suivi longitudinal dès l'âge de 6 mois des données d'exposition et de la variable sanitaire et, de la prise en compte de facteurs de confusion importants (QI maternelle, HOME, revenus, éducation). Seul elle ne permet pas de retenir l'association comme causale du fait de son design seulement longitudinal (l'exposition précède-t-elle la maladie ?, pas d'information sur les expositions prénatales au plomb), l'expression de résultats dans une population sélectionnée et son faible effectif. Il n'y a pas non plus d'information sur des co-expositions (autres métaux lourds, consommation d'alcool maternelle...) qui pourraient être des facteurs de confusion non pris en compte dans cette étude observationnelle. Il faut que ces résultats soient répliqués dans un autre contexte pour être retenu comme définitif.

En conclusion, compte tenu de la gamme de concentration de plomb sanguin inférieure à 10 µg/dL examinée et de la qualité de l'étude, cette étude se présente comme une étude candidate à retenir pour

fixer une VLE.

FICHE ANALYSE CRITIQUE LITTÉRATURE :

Low-level lead exposure and the IQ of Children. A meta-analysis of modern studies. L et al. JAMA 1990;263:673-678

Auteur : Needleman HL

Année : 1990

Pays : USA

Objectif de l'étude : Descriptif Etiologique Évaluatif

Évaluer l'association entre niveaux de plomb < à 10 µg/dL et un large spectre de compétences neurocognitives chez l'enfant

Journal : JAMA

Design : Expérimental Observational
Transversal

Exposition : Plombémie

Indicateur d'effet : coefficient de corrélation partielle

Outcome : QI

Needleman HL *et al*, 1990 présentent les résultats d'une méta-analyse sur la question des effets du plomb à basse dose sur le développement cognitif de l'enfant. Ce lien reste très discuté du fait de problèmes méthodologiques soulevés dans la conduite des études dans ce domaine. S'il existe des revues sur le sujet, elles souffrent, selon les auteurs, d'un manque de méthode pour effectuer une synthèse quantitative valide. Ils se proposent de réaliser une méta-analyse structurée des études employant une analyse en régression multiple dans laquelle la variable dépendante (QI) était traitée comme une variable continue et examiner selon deux catégories de variables explicatives : niveau de plomb dans le sang et dans les cheveux.

Selon les précisions de l'auteur les auteurs (comme plus bas ?), toutes les études sur le sujet publiées depuis 1972-90 étaient examinées. Les sources de recherche utilisées : Pubmed ; programmes de colloque ; résumé. Il était défini des critères d'exclusion : insuffisance de contrôle par un niveau socio-économique et familiale ; sur-contrôle par trop de variables explicatives dans un modèle statistique ; signes cliniques d'intoxication au plomb (plombémie > 3.9 µmol/L) ; données d'exposition non quantitatives ou sans coefficient issu d'une modèle de régression multiple.

Sur le plan statistique, les auteurs ont décrit les méthodes utilisées : Rosenthal (homogénéité) ; de Fisher et de « Mosteller et Bush » (p-value poolées) ; coefficients de corrélation partielle (CCP) comme indicateur d'effet ; CCP traité comme une estimation indépendante ; puissance des études ; analyses de sensibilité. Les auteurs précisent qu'aucune étude n'a réalisé d'analyse des résidus, de contrôle des modèles, ou de détection des valeurs aberrantes.

Les auteurs ont présenté 12 études (schéma transversal) sélectionnées parmi 24, selon deux groupes : 7 concernant le plomb sanguin et 5 concernant le plomb dans les cheveux. L'étendue des effectifs dans chaque étude étaient de 75 à 724. Dans le groupe « plomb sanguin », la moyenne était la plus faible à 0.62 µmol/L et la plus haute à 1.46 µmol/L. Il est précisé que le QI était mesuré à partir du WISC-R pour 8 études, du « Stanford Binet IQ scale » (2 études), du « British Ability Scale » (1 étude) et du « McCarthy Scale » (1 étude). Les jeux de covariables potentiellement confondantes, différentes d'une étude à l'autre et inclus dans les modèles étaient examinés.

Pour 11 études, les CCP étaient négatifs avec des $r = -0.27$ à 0.05 pour le plomb sanguin et de $r = -0.2$ à -0.003 pour le plomb dans les cheveux. Le CCP était $p < 0.05$ (test unilatéral) pour le plomb sanguin pour 5/7 études et pour le plomb dans les cheveux pour 2/5 études (pas de rejet de l'homogénéité). Pour les p-values poolées, il était mis en évidence pour le plomb sanguin un $p < 0.001$ et pour le plomb dans les cheveux un $p < 0.04$, selon les deux méthodes utilisées. Les analyses de sensibilité effectuées n'apportaient aucune modification. Aucune étude n'était responsable de la significativité des résultats. Concernant l'indicateur d'effet poolé (CCP), il était présenté à : $r = 0.15 \pm 0.05$ pour le plomb sanguin et $r = 0.08 \pm 0.05$ pour le plomb dans les cheveux. La question des biais de sélection et de publication a été examinée par les auteurs. Ils les considéraient comme peu probables. Il était précisé qu'aucune de ces approches fournissaient une estimation globale de l'ampleur de l'effet brut (variation moyenne des unités de QI par unité de variation d'exposition au plomb).

Conclusions et commentaires :

Les auteurs ont examiné la relation exposition au plomb dans le sang et les cheveux et QI chez l'enfant en réalisant une méta-analyse structurée. Celle-ci met en évidence une relation nette entre exposition à des basses doses de plomb et déficit de l'intelligence chez l'enfant.

Si l'approche proposée par les auteurs se présentent comme intéressante pour améliorer le niveau de preuve de cette question, elle n'y répond pas complètement sur les éléments suivants. Concernant la méthode, il existe un manque d'informations précises sur le déroulement de la sélection des articles (bases consultées (littérature grise ?), période, critères, ordinogramme...) ne permettant pas de reproduire la démarche de recherche et le processus de sélection des articles. Les préoccupations essentielles de la démarche de méta-analyse qui sont de s'assurer d'une recherche exhaustive des études et d'un processus non arbitraire de leur sélection n'étaient pas exposé clairement par les auteurs. Concernant le contenu des études sélectionnées, il n'y a pas de description des populations d'études (milieu défavorisé ? population générale ? nationalité ? ethnies ?). L'imbrication des facteurs socio-économiques, familiaux, environnementaux et biologiques dans le niveau d'exposition au plomb demande de disposer de ce type d'information pour discuter adéquatement les résultats. Les auteurs mélangent dans leur méta-analyse des résultats issus de variables mesurées différemment (4 échelles de QI différentes, méthode de mesures des plombémies différentes) qui questionne la validité de cette méta-analyse. Par ailleurs le schéma transversal ne peut exclure que le déficit de QI chez les enfants explique une exposition plus forte au plomb (argument de temporalité non valide).

Au total, cette méta-analyse par la présence de faiblesses d'organisation et la nature des études sélectionnées n'améliore pas le niveau de preuve (qui reste faible dans cette étude) du lien entre QI chez l'enfant et exposition. Enfin, les auteurs n'expriment pas leurs résultats dans une présentation dose-réponse (variation moyenne des unités de QI par unité de variation d'exposition au plomb), ce qui ne permet pas leur utilisation pour fixer une valeur limite d'exposition.

FICHE ANALYSE CRITIQUE LITTÉRATURE :

Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: intelligence prior to school entry

Auteur : Ernhart CB

Année : 1989

Journal : Neurotoxicology and teratology

Design : Expérimental X Observat
Suivi longitudinal

Exposition : Plombémie

Outcome : QI (WPPSI)

Objectif de l'étude : Descriptif X Etiologique Évaluatif

Évaluer les effets prénataux et pré-scolaires d'une exposition au plomb

Indicateur d'effet :

Coefficient de corrélation

Recrutement de femmes enceintes lors de la 1^{ère} visite prénatale en clinique (Cleveland, USA) qui suit des sujets en situation de précarité.

Description de la population/groupe (exposé, non exposé, en fonction des niveaux d'exposition, témoins/ cas) -n=242, 35% de sujets noirs ; 49% masculins (population en situation de précarité)

-Exclusion : prématurée < 37 semaines ; soins intensifs ; refus parental ; usage de narcotique par la mère ; parlant pas anglais ; déménagement attendu ; placement pour adoption ; schizophrénie maternelle.

-Taux de suivi n=242/359 (67%)

Rq : les auteurs ne signalaient pas de différence entre groupe participant et non participant.

Paramètres de santé étudiés ou pathologie(s) étudiée(s)

-QI : questionnaire individuel (WPPSI, échelle globale), standardisé, à en moyenne l'âge de 58.3 mois

. examinateur entraîné ; en aveugle des données d'exposition ;

Rq : 2 enfants (retard mental) évalué par questionnaire de Stanford-Binet

Evaluation des expositions :

Plombémie (veineuse):

. technique décrite ; démarche qualité ; précaution de prélèvement

. prénatale : chez la mère (**antéPbM**) et dans le sang de cordon (**antéPbC**)

. pré-scolaire : moyenne de 3 mesures à 6 mois (**postPb**) ; 2 ans ; 3 ans avec taux de participation respectif de 49, 65, 64%

Rq : dans la comparaison groupe enfants avec plombémie et sans, il est mis en évidence que le groupe avec plombémie concernaient les familles les plus défavorisés (noirs, mère consommant + d'alcool, mère moins autoritaire et test vocabulaire plus faible...) : biais de sélection en faveur d'une plus forte exposition et d'un plus déficit développemental.

Séquence dans le temps : l'exposition précède-t-elle la survenue de la maladie

Non. Le design de l'étude ne l'assure pas.

Facteurs de confusion : (prise en compte d'interaction)

- enfant : sexe ; race, ordre de naissance, poids de naissance,
- chez la mère : . consommation d'alcool (MAST-score), tabac (deux variables) , autres drogues (marijuana, autres drogues)
- . test de vocabulaire : test PPVT-R
- . quantifier l'autorité maternelle : test AFI
- . HOME inventory score (environnement affectif) sur 4 mesures
- niveau d'éducation des parents,
- Echelle d'évènement médicale (4 niveaux)
- Echelle de stress psychosocial (4 niveaux)

Méthodes d'analyse statistique :

- Régression linéaire multiple
- exploration interaction race-plomb ; sexe-plomb : pas d'interaction signalée
- log transformation pour les variables de distribution non normale
- diagnostic de régression effectué : outlier ; étude de résidu

Rq : le problème de multicollinéarité n'a pas été exploré +++. Les auteurs ont retenu tous les variables dans la modélisation sans précaution de recherche de corrélation entre elles et sans présentation d'analyses de robustesse.

Principaux résultats/force de l'association observée

Exposition : . postPb à 6 mois : 9.99 µg/dL (étendue : 5 à 24)

à 2 ans : 16.7 µg/dL (étendue : 5.4 à 41.8)

à 3 ans : 16.7 µg/dL (étendue : 6.4 à 41.6)

QI : moyenne 87.5 (étendue de 25 à 135)

Relation QI-Pb :

-en analyse multivariée avec introduction des facteurs de confusion, les auteurs signalent que la liaison n'est pas significative quelques soient les indicateurs d'exposition utilisés.

Relation dose-réponse

-non

Discussion Biais : (b. de sélection / b. de mesure) :

-**Biais de sélection** : il existe un biais de sélection, puisque le groupe d'enfant subissant des prélèvements par rapport à celui n'ayant pas réalisé, se présente sur différents paramètres être plus exposés au plomb et

ayant plus de déficit de QI ; on notera également un taux de participation relativement faible 67%.

-Mesure QI : Le QI chez des enfants d'âge en dessous de 3 ans se présenterait plus difficile à mesurer avec donc des erreurs de mesure pouvant altérer la possibilité de montrer une liaison entre une outcome et une variable d'exposition.

Qualité de l'étude Points forts

-suivi longitudinal sur 3 ans avec des mesures répétées de l'exposition

-données d'exposition au plomb prénatales (maternelle et sang de cordon)

Points faibles

-Taux de participation (67%) et possible biais de sélection

-pas de diagnostic de la multicollinéarité du modèle) +++

-la construction du modèle de régression reste mal précisée dans l'utilisation des variables de confusion

-les résultats du modèle multivarié avec les facteurs de confusion ne sont pas présentés alors que c'est le résultat attendu+++

-l'argument de temporalité en termes de causalité n'est pas assuré (n'est pas dans une relation inverse : parce que le QI est bas, l'enfant absorbe plus de plomb)

-un questionnement sur la validité de la mesure du QI à 3 ans (erreur de mesure possible)

Puissance de l'étude *a posteriori*

-vérifier *a posteriori* par les auteurs : considérée comme suffisante.

Conclusions/ Commentaires

Cette étude argumente que l'exposition à des bas niveaux de plomb prénataux et postnataux n'est pas statistiquement associée à un déficit QI chez des enfants de 3 ans. Ces résultats peuvent recevoir deux pistes d'explication. En premier, les effets du plomb n'auraient pas d'expression sur le QI pour des enfants de 3 ans et moins. En deuxième, soit le manque de relation observé est expliqué par un défaut de construction du modèle. Cette dernière piste est à évoquer sur plusieurs constats : le niveau d'exposition au plomb se présentent en moyenne > à 10 µg/dL ; la population est plutôt défavorisée ; les analyses en univariée rapportaient une association significative (non retrouvée lors des ajustements) ; l'absence d'analyse de la multicollinéarité. Pour ce dernier point, les auteurs semblent avoir introduit toutes les variables dans le modèle sans avoir étudié le risque de multicollinéarité et sans avoir réalisé des analyses de robustesse de leur modèle. Par ailleurs, il ne présente pas les résultats de leur modélisation avec ajustement. Au total, cette étude présente des faiblesses dans l'analyse statistique qui pourraient en partie expliquer les résultats. Egalement, cette étude ne peut pas être retenue car la gamme des niveaux d'exposition sont > à 10 µg/dL.

FICHE ANALYSE CRITIQUE LITTÉRATURE :**Temporal pattern in the effect of postnatal blood lead level on intellectual development of young children****Auteur : Schnaas L****Année : 2000****Journal : Neurotoxicology and teratology****Design :** Expérimental Observat
Suivi longitudinal**Exposition : Plombémie****Outcome :** Fonctions
coanitives : Echelle**Objectif de l'étude :** Descriptif Etiologique Evaluatif**Examiner l'amplitude des effets des niveaux de plombémie post-nataux et les fonctions cognitives et leur variabilité au cours du temps.****Indicateur d'effet :****Coefficient de régression**

Recrutement de 502 femmes enceintes lors des visites prénatales à 12 semaines dans un institut de périnatalogie à Mexico.

-critères inclusion et exclusion => n=436 femmes , sans complications, sans problèmes de santé, ainsi que l'enfant (pas de détail dans cette article, renvoie sur une autre référence) .

Description de la population/groupe (*exposé, non exposé, en fonction des niveaux d'exposition, témoins/ cas*)

Au final, 112 enfants (47.3% masculin) ont complété l'ensemble des questionnaires sur la période.

Rq : pas de description détaillée de la population d'étude (origine socio-économique...) ; pas d'information sur le taux de participation global.

Paramètres de santé étudiés ou pathologie(s) étudiée(s)

- **General Cognitive Index (GCI) du McCarthy Scales of Children's Abilities** : mesures des fonctions cognitives à travers un questionnaire standardisé : 5 remplissages en tout durant la période, tous les 6 mois de 36 à 60 mois.

-normes américaines/ en version espagnole validée/ par 4 psychologues entraînés/ fiabilité inter-examineur

Contrôlée ;

-en aveugle des données d'exposition

Evaluation des expositions :

-**Plombémie** (veineuse): technique décrite ; contrôle qualité ; même laboratoire (centre de référence pour le plomb);

. post natales : tous les 6 mois chez l'enfant, avec moyenne sur plusieurs tranches d'âge (6-18 mois ; 24-36 mois ; 42-54 mois)

. prénatales : -mère, chaque 8 semaines, de semaine 12 à semaine 36 de grossesse, 3 indicateurs :

-1 : moyenne plombémie de 12 à 20 semaines

-2 : moyenne plombémie de 28 à 36 semaines

-3 : moyenne plombémie de 12 à 36 semaines

-A l'accouchement chez la mère et dans le sang de cordon, 3 indicateurs :

-1 : plombémie au moment de l'accouchement chez la mère

-2 : plombémie au moment de l'accouchement dans sang de cordon

-3 : moyenne des deux plombémies (délivrance + sang de cordon)

Séquence dans le temps : l'exposition précède la maladie.

Non. Il n'y a pas d'information sur le niveau de l'outcome avant exposition. L'argument de temporalité en termes de causalité ne peut-être assuré.

Facteurs de confusion : (*prise en compte d'interaction*)

-**Sexe**, score d'**Apgar** à 5 min, **poids de l'enfant**, **ordre de naissance**,

-**HOME score** (non pris en compte finalement -> colinéarité avec QI maternelle)

-**QI maternel**

-niveau d'**éducation** de la mère

-**statut socio-économique**

Méthodes d'analyse statistique :

-Modèle linéaire général pour mesures répétées ;

-Transformation log de la variable plombémie ;

-Analyse de la colinéarité (entre HOME score et QI maternelle => seul QI maternelle gardée en modélisation) ;

-Contrôle d'interaction sexe-plomb => interaction observée entre plomb et âge pour CGI à 6-18 mois ET 24-36 mois ;

-Analyse à partir des différentes formes de la variable plombémie : linéaire ; quadratique ; cubique ; et d'ordre 4 (utilisation des contrastes polynomiales) ;

-Prise en compte des comparaisons multiples -> correction de Bonferroni ;

-Comparaison entre groupes données complètes et groupes avec données incomplètes sur l'échelle de McCarthy :

. Pas de différences sur les différentes co-variables d'ajustement ;

. Différences sur certaines moyennes de CGI (plus basse pour le groupe « données incomplètes »

.Plombémie significativement plus haute pour le groupe « données incomplètes »

Rq : pas traitement des données manquantes ;

Principaux résultats/force de l'association observée

- **Exposition** (*moyenne géométrique plombémie, n=112*) :

- 6-18 mois : 10.1 µg /DI (étendue : 3.5-37)

- 24-36 mois : 9.7 µg /DI (étendue : 3 -42.7)
- 42-54 mois : 8.4 µg /DI (étendue : 2.5-44.8)

-Outcome (moyenne CGI pour n=112) :

- à 36 mois : 101.3
- à 42 mois : 106.2
- à 48 mois : 104.6
- à 54 mois : 105
- à 60 mois : 105.8

-Relation CGI-plombémie :

- avec plombémie prénatale, aucun effet significatif mis en évidence sur CGI : soit en comparaison intra-sujet (changement des effets du plomb sur CGI en fonction âge) ; soit en comparaison inter-sujet (effet du plomb sur CGI) ;

- avec plombémie post-natale effet sur CGI suivant :

. Coef de régression de plombémie à 6-18 m est devenue plus négative avec l'âge jusqu'à 48 m (p = 0,047) puis

remonte , sans pour autant d'effet significatif entre-sujet à 6-18 mois et après;

. Coef de régression de plombémie à 24-36 m est devenue plus négative avec l'âge jusqu'à 48 mois, (p = 0,019) avec effet entre-sujet à 24-36 mois (p=0.088) mais significatif à 48 m (p< 0.05) mais pas après ;

. Pour plombémie à 42-54 m (seulement 2 âges testés), associée à une décroissance de CGI significative à 54

mois (p=0.04) et à 60 mois (p=0.06)

Ces résultats supportent l'idée que les plombémies post-natales, au niveau mesuré dans cette étude, est mieux reliée à déficit intellectuel mesuré mois ou années plus tard (effet maximum entre 1 et 3 ans) avec ensuite des effets moins évident. Le plus grand effet est repéré à 48 mois avec une décroissance de – 5.8 points de CGI pour chaque unité log de plombémie.

Concernant l'amélioration secondaire (qui interpelle), il n'est pas possible de trancher entre l'hypothèse que cette amélioration est liée à de meilleures capacités dues à l'âge de répondre au test de McCarthy, à des stimulations spécifiques plus importantes à cet âge (entrer à l'école maternelle à 48 mois par exemple) qui pourraient améliorer les performances cognitives à un moment donné ou à un effet temporaire des effets du plomb.

Relation dose-réponse

Oui.

Discussion Biais : (b. de sélection / b. de mesure) :

-un biais peut-être introduit dans les résultats du fait de groupe non répondant différent. Toutefois, les résultats observés sont plutôt sous-estimés car le groupe présente des niveaux plus forts de plomb et plus bas de QI.

-biais de mesure lié à des mesures longitudinales (à différents âges) de l'échelle McCarthy :

.L'échelle évolue avec l'âge. Ainsi une partie des différences reliées à l'âge à des niveaux de plombémie données, pourraient être expliquée par le changement de la nature de l'échelle de mesure elle-même en fonction de l'âge => problème de stabilité de mesure sur le temps ?

.effet apprentissage au test :

Qualité de l'étude Points forts

- Suivi longitudinal à la fois des plombémies et de l'outcome de 6 mois à 5 ans ;
- Des facteurs de confusion essentiels sont pris en compte (HOME score, éducation, socio-économique ...);
- Relation dose réponse +++
- Analyse statistique semble adéquate (modélisation de données répétées);

Points faibles

- le suivi longitudinal par le même test de mesure chez des enfants de 6 à 60 mois expose à des difficultés spécifiques de mesures (effet apprentissage, effet âge, stabilité de la mesure, comparabilité interpériode selon âge...)
- pas de description de la population d'étude : défavorisée ? métier ? co-exposition (milieu industriel ?)
- l'argument de temporalité en termes de causalité n'est pas assuré : un QI faible n'explique-t-il pas de plus fortes plombémies ?
- effectif faible, n=112.
- taux de participation faible.

Puissance de l'étude *a posteriori*

Attendue faible (n=112).

Conclusions/ Commentaires

Cette étude longitudinale argumente positivement sur un lien entre niveau de plombémie dans l'enfance (6-60 mois) et déficit cognitif mais avec effet décalé. Le plus grand effet est repéré à 48 mois avec une décroissance de - 5.8 points de CGI pour chaque unité log de plombémie. Le recueil de co-variables confondantes potentiellement importantes, la mise en évidence d'une relation dose-réponse, de plombémies tous les 6 mois et des mesures régulières des fonctions cognitives font la force de cette étude et impose de regarder avec intérêt les résultats. Il reste que l'interprétation longitudinale de la variation des mesures des fonctions cognitives est plus délicate à considérer, d'autant plus que l'effectif global de l'étude est faible (n=112). Peut-on réellement imputer aux seuls effets du plomb, les variations observées aux différents âges ? Par ailleurs, les niveaux de plombémie (moyenne géométrique) sont autour de 10 µg/dL. Ces valeurs ne permettent pas de retenir cette étude pour fixer une valeur limite < à 10 µg/dL.

FICHE ANALYSE CRITIQUE LITTÉRATURE :

Lead exposure and intelligence in 7-years-old children: the Yugoslavia prospective study.

Auteur : Wasserman GA

Année : 1997

Journal : EHP

Design : Expérimental X Observat

Suivi longitudinal

Exposition : Plombémie

Outcome : QI WISC-III

Objectif de l'étude : Descriptif X Etiologique Evaluatif

Examiner la relation plombémie et QI

Indicateur d'effet :

Coefficient de régression linéaire

Cohorte d'enfants de femmes enceintes, entre 1984-85, vivant dans deux villes:

- 1- Mitrovica -> site de fonderie de plomb, raffinerie, entreprise de batterie
- 2- Pristina -> non exposé

Description de la population/groupe (*exposé, non exposé, en fonction des niveaux d'exposition, témoins/ cas*)

-n=706 enfants invités à participer ; n=577 enfants avec consentement ;

-Au final n=309 enfants vu à 7 ans avec 261 enfants avec données complètes (soit taux de 37% de participation, 261/706)

- Description à 7 ans: .61% d'albanais ; 29.4% serbes ; 6.5% autres

.50% Mitrovica et 50% Pristina

.50% masculin

Paramètres de santé étudiés ou pathologie(s) étudiée(s)

-**Intelligence- QI** : mesure par questionnaires standardisés, en 2 langues : albanais et serbo-croate, à 5 et 7 ans.

- WISC-III : . pour > 6 ans, avec 3 sous-échelles classiques (Echelle pleine, verbale, performance)

. 3 sous-échelles complémentaires : organisation perceptuelle ; compréhension verbale ; absence de distraction

- WPPSI-R : pour entre 3 et 7 ans, avec 3 sous-échelles classiques (Echelle pleine, verbale, performance)

-**Autres** : -protoporphyrine érythrocytaire

-ferritine (sérum)

-hémoglobine

Evaluation des expositions :

-**Plombémie** (veineux) :

- . Tous les 6 mois ;
- . Contrôle qualité (coefficient intraclass= 0.998) / précaution de stockage / même laboratoire
- . Plusieurs indicateurs :
 - moyenne de 0-2 ans, 2-4 ans, 4-7 ans ; 0-5 ans ; 0-7 ans (sera retenu par les auteurs dans la modélisation finale).
 - Moyenne de l'exposition cumulative de plombémie jusqu'à 7 ans (aire sous la courbe : moyenneAUC7)
 - Plomb dans le sang de cordon ;
 - Plombémie maternelle.

Séquence dans le temps :

Non. On ne sait pas si l'exposition précède la maladie car pas de mesure de l'outcome de santé au départ du suivi longitudinal.

Facteurs de confusion : (*prise en compte d'interaction*)

- Sexe ;
- Poids de naissance ;
- Taille de la Patrie ;
- Home score : évalue la qualité de l'éducation de l'enfant, à 3 ans ;
- QI maternelle : par « Raven standard progressive matrice (libre de l'influence culturelle) ;
- Langue comme marqueur de l'ethnie (serbe, albanais, autre) ;
- Education maternelle : nombre d'année d'école ;
- Age maternel.
- Taux d'hémoglobine à 7 ans

Méthodes d'analyse statistique :

-Régression linéaire multiple (méthode des moindres carrés) ; avec et sans ajustement (voir variable d'ajustement au-dessus)

-Plombémie est log-transformée (distribution non normale)

-Exclusion des enfants avec données manquantes : pour QI (: n=6 à 7 ans ; n=3 à 5 ans ; pour co-variables (n=16 à 7 ans) ; pour plombémie (n=32 à 7 ans) => environ 18%

Rq : pas d'information sur la validité du modèle (analyse de résidu, colinéarité, outliers ...) ; pas d'étude d'interaction ; Pas d'étude des formes fonctionnelles des variables d'exposition (relation non linéaire). ; pas de prise en compte des comparaisons multiples

Principaux résultats/force de l'association observée

-Exposition :

Plombémies	post-natales	pré-natales	Pré-natales
	moyenne 0-7 ans	sang cordon	maternelles

Pristina + Mitrovica	21.2 µg/dL	14.5 µg/dL	13.3 µg/dL
Pristina	8 µg/dL	5.7 µg/dL	5.6 µg/dL
Mitrovica,	34 µg/ dL	23.2 µg/dL	20.8 µg/dL

-QI (échelle globale) : Albanais: 72.52 Serbe: 82.96 Autres: 71.19

-Relation Plomb-QI:

- . Après ajustement, AUC7 est significativement et négativement associé avec échelle pleine WSCI-III ;
 ⇒ Un changement de PI de 10 à 30 µg/dL était associé à une décroissance estimée de 4.3 (IC95% : 3.4-5.1)
- . Association négative et significative avec sous-échelle Verbal , Performance du WSCI-III ; avec QI à 5 ans ;
- . Les fonctions cognitives en lien avec les comportements moteurs perceptuels seraient plus négativement affectées que les fonctions du langage de l'intelligence.

Rq : les jeux des covariables socio-économiques expliquent environ de 41 à 47% de la variance dans les différents modèles vs de 2.8 à 4.2% pour la variable plomb.

Relation dose-réponse

-Oui, dose-réponse linéaire.

Discussion Biais : (b. de sélection / b. de mesure) :

-On notera un taux de participation très faible qui expose à des biais de sélection ;

Qualité de l'étude Points forts

- suivi longitudinal de la femme enceinte à l'enfant de 7 ans ;
- de nombreuses mesures de plombémie sur plusieurs années (prénatal, postnatale) ; exposition vie entière utilisée ;
- les facteurs de confusion importants ont été pris en compte (QI maternelle, Home score, éducation ...)
- relation dose-réponse

Points faibles

- pas d'information sur des co-expositions éventuelles (autres métaux lourds, autres sources de pollution ...)
- taux de participation globale très faible 37% => expose à un biais de sélection
- l'argument de temporalité en termes de causalité n'est pas assuré : un QI faible n'explique-t-il pas de plus fortes plombémies ?
- pas d'information sur la validité du modèle de régression linéaire et d'interaction ; est-il justifié de regrouper les deux populations (voir figure des résidus) ?

Puissance de l'étude a posteriori

RAS.

Conclusions/ Commentaires

Cette étude apporte des arguments en faveur d'un lien entre une augmentation des niveaux de plombémie vie entière et régression de QI. De manière intéressante les auteurs précisent que les

diverses variables socio-économiques expliquent 41-47% de la variance des modèles de régression versus 2.8-4.8% pour la variable plombémie. C'est donc une petite relation qui pourrait être établie entre exposition au plomb et QI : un changement de plombémie de 10 à 30 $\mu\text{g/dL}$ est ici associé à une décroissance de 4.3 point de QI (IC95% : 3.4-5.1). L'étude présente des points forts manifestent au regard des données de suivi longitudinal, de l'existence de nombreuses mesures de plombémie, la mise en évidence d'une relation dose-réponse et de la prise en compte des principaux facteurs de confusion (QI maternelle, Home score, éducation, ethnie...). Quelques interrogations sur la validité des modèles, l'absence de l'argument de temporalité et le risque de biais de sélection lié au taux de participation relativement faible (37%) viennent altérer le niveau de preuve de cette étude. Compte tenu de la cohérence des résultats celle-ci mériterait d'être retenue pour fixer une valeur limite. Mais, l'existence de niveaux moyens de plombémie plutôt $>$ à 10 $\mu\text{g/dL}$ ne permettent pas de retenir cette étude pour fixer une valeur limite $<$ à 10 $\mu\text{g/dL}$.

FICHE ANALYSE CRITIQUE LITTÉRATURE:

Low-level lead exposure and children's IQ: a meta-analysis and search for a threshold.

Auteur : Schwartz J

Année : 1994

Pays : USA

Journal : Environmental

Design : Expérimental Observat
Méta-analyse

Exposition : Plombémie

Outcome : QI

Objectif de l'étude : Descriptif Etiologique Évaluatif

Evaluer la force d'association entre plombémie et QI de l'enfant.

Indicateur d'effet :

Coefficient De régression

Pour examiner la relation bas niveau de plombémie et QI du jeune enfant, Schwartz *et al*, 1994 propose de réaliser une méta-analyse et de rechercher un effet seuil.

La plombémie était choisie comme mesure d'exposition car pour les auteurs c'est une mesure communément disponible et largement utilisée dans les politiques de santé publique. Les auteurs argumentent sur l'intérêt de disposer d'au moins une plombémie durant les 3 premières années de vie. Dans cette période, le réseau neuronal serait particulièrement sensible au plomb et c'est dans cette période que se construirait la capacité cognitive de base. Dans les schémas transversaux, les plombémies étaient mesurées une seule fois.

Pour la variable de santé, l'utilisation du QI global chez l'enfant, a été choisi pour les auteurs sur les raisons suivantes. Il est largement utilisé dans les politiques de santé publique. L'échelle globale est retenue car elle est toujours rapportée dans les études et évite les discussions sur laquelle des sous-échelles est la plus pertinente. L'emploi d'une échelle de QI à l'âge scolaire chez l'enfant plutôt que d'autres mesures plus précoces, car elle est beaucoup plus stable et plus prédictive que d'autres variables de santé.

L'approche utilisée dans cette méta-analyse est de pooler les coefficients de régression en pondérant par l'inverse des variances. Parce que la vraie pente peut varier entre les populations, il a été utilisé un modèle à effets aléatoires (DerDimonion and Lair, 1986). Les études longitudinales et transversales relayant QI et plombémie ont été examinées. Les critères majeures de sélection des études sont de deux ordres : échelle de QI globale passée chez des enfants d'âge scolaire ; production de plombémie.

Les auteurs présentent les études selon l'ajustement ou non sur des facteurs de confusion potentiels (QI parents et Home score). Il y a des informations sur le type de population étudiée : désavantagé, classe moyenne, avantagé.

Le résultat de la recherche inclus 5 études transversales et 3 études longitudinales (à noter une étude non utilisable). Les auteurs rapportent que la perte de QI (calcul à partir du « pooling » des 7 coefficients de régression), pour une augmentation de plombémie de 10 à 20 µg/dL, était de 2.57 +/-0.41 (SD). Les résultats étaient robustes. En effet, des analyses de sensibilité ne montrent pas de modification des résultats : sur le design ; une étude particulière (le plus large effet taille ; la plus significative; une 8^{ème} étude fictive sans effet); type de population ; deux autres études qui ne rencontraient pas les critères. Parmi des informations complémentaires intéressantes pour les auteurs, ceux-ci rapportent des pentes plus importantes de décroissance du QI pour des plombémies les plus basses. La forme de la relation examinée plus spécifiquement sur une étude, montrait une décroissance continue sans seuil.

Commentaires :

Les auteurs proposent dans ce travail de mener une méta-analyse. Ils argumentent sur un lien entre plombémies basses doses et perte de QI chez les enfants scolarisés. Résultats qu'ils présentent comme robustes, sans effet seuil, et plus particulièrement pour les petites doses.

Si l'approche d'une méta-analyse et d'analyses de sensibilité se présentent pertinentes pour examiner la relation Plombémie-QI chez l'enfant, les modalités de sa construction et de présentation appellent les commentaires suivants.

Il y a très peu d'information sur la méthode utilisée : pas de renseignement sur les sources d'information utilisées (base de données, organismes consultés ...); les critères utilisés (années, mots-clefs, validité des études, qualité des études...). La méthode telle que présentée apparaît plutôt brièvement décrite et ne peut pas être reproduite. Au final, est-on exhaustif ? Les informations sur la mesure des variables d'intérêt (exposition, QI) sont succinctes. Ce constat limite la portée des résultats. Le niveau de preuve se présente donc comme faible.

Les moyennes des niveaux de plombémie s'étendent de 6.5 à 23 $\mu\text{g/dL}$ avec seulement une moyenne < à 10 $\mu\text{g/dL}$. Donc, cette méta-analyse ne vient pas vraiment examiner la question du lien QI-plombémie chez l'enfant pour des basses doses < à 10 $\mu\text{g/dL}$.

Les auteurs attirent l'attention sur des pentes de décroissantes plus fortes pour de faibles expositions que pour de plus fortes expositions. L'examen attentif de ces données dans la figure ci-dessous montre qu'il faut être plus prudent dans les conclusions.

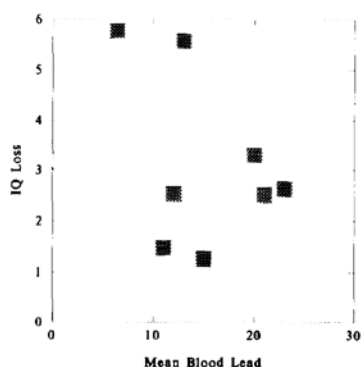


FIG. 3. The estimated impact on IQ of a 10 $\mu\text{g/dL}$ increase in blood lead plotted versus the mean blood lead level in each study. A trend toward higher slopes at lower mean blood lead levels is evident.

Si effectivement, deux coefficients apparaissent se détacher autour d'un coefficient de -6 pour des moyennes autour de 10 $\mu\text{g/dL}$ de plombémie, ceux-ci encadrent deux autres mesures plus basses situées dans le même registre de moyenne.

Globalement, le nombre d'études se présente faible et les conclusions des analyses en sous-groupes doivent être reçues avec prudence. Par exemple, l'examen de la variable semi-quantitative statut socio-économique sur 3 niveaux pour au total 8 études ne permet pas de tenir des conclusions robustes.

Au total, cette méta-analyse présente un niveau de preuve faible et les conclusions avancées par les auteurs pertinentes doivent être reçues comme des hypothèses à confirmer.

Annexe 2 : principales études identifiées par Santé Canada sur l'exposition au plomb et les effets neurodéveloppementaux.

Description de l'étude	Effet observé	Plombémie moyenne en µg/L associée à l'effet selon les auteurs
Emory <i>et al.</i> , 2003	Score plus faible au test de Fagan (mesure de l'intelligence des bébés), bébés âgés de 7 mois	118 (sang maternel)
Ha <i>et al.</i> , 2009	Symptômes d'hyperactivité avec déficit de l'attention s'intensifiant avec l'augmentation des plombémies, enfants âgés de 6 à 17 ans	< 150
Jedrychowski <i>et al.</i> , 2009	Léger retard sur le plan de la performance (échelles de Bayley sur le développement des bébés, BSID-II), bébés âgés de 12 mois	16 (sang ombilical)
Miranda <i>et al.</i> , 2007	Performance réduite à des tests normalisés de lecture en mathématiques, 4 ^e année d'école	20
Jusko <i>et al.</i> , 2008	Association inverse entre la plombémie de pointe et le QI global d'après une modélisation non linéaire, enfants âgés de 6 ans	21
Nigg <i>et al.</i> , 2010	Association avec le THDA, à la fois comme diagnostic et comme symptôme	<22
Schnaas <i>et al.</i> , 2006	Baisses de QI, enfants âgés de 10 ans	25
Bouchard <i>et al.</i> , 2009	Trouble dépressif majeur, trouble panique et trouble anxieux généralisé, jeunes adultes âgés de 20 à 39 ans	30
Nigg <i>et al.</i> , 2008	Association avec le THDA et l'hyperactivité	34,7
Kim <i>et al.</i> , 2010	Baisses de QI et hyperactivité, enfants âgés de 8 à 11 ans	37,4
Surkan <i>et al.</i> , 2007	Aucune baisse de QI, enfants âgés de 6 à 10 ans	40
Chandramouli <i>et al.</i> , 2009	Aucun effet sur les résultats à des tests normalisés de connaissances, enfants âgés de 7 et 8 ans	50
Lanphear <i>et al.</i> , 2000	Diminution des aptitudes en mathématiques et en lecture, enfants âgés de 6 à 16 ans (NHANES III)	<50
Min <i>et al.</i> , 2009	Baisses de QI et du rendement scolaire (verbal et non verbal), enfants âgés de 4 à 11 ans	50
Chiodo <i>et al.</i> , 2004	Baisses de QI et autres déficiences neurologiques, enfants âgés de 7 à 9 ans	54
Bellinger <i>et al.</i> , 1992	Baisses de QI, enfants âgés de 10 ans	70
Canfield <i>et al.</i> , 2003a	Baisses de QI, enfants âgés de 3 à 5 ans Aucun seuil quant aux effets	74-77 34-97
Lanphear <i>et al.</i> , 2005	Baisses de QI, enfants âgés de 5 à 10 ans	<75 (maximale) 24-100 (concomitante)

	Analyse groupée (sept études)	
Tong <i>et al.</i> , 1996	Baisses de QI, enfants âgés de 11 à 13 ans	79
Surkan <i>et al.</i> , 2007	Baisses de QI, enfants âgés de 6 à 10 ans	50-100
Tellez-Rojo <i>et al.</i> , 2006	Baisses de l'indice de développement mental de Bayley, enfants âgés de 2 ans	50-100
Chandramouli <i>et al.</i> , 2009	Baisse des résultats à des tests normalisés de connaissances, enfants âgés de 7 et 8 ans	50-100

Annexe 3 : extrait du Compte rendu de la réunion du GT « Valeurs toxicologiques de référence » de l'Anses du 1^{er} juillet 2011**Membres du GT présents :**

<i>Mesdames,</i>	<i>Messieurs,</i>
KAIRO Cécile	CHEVALIER Dany
	FALCY Michel (après-midi)
	LAFON Dominique
	MULLOT Jean Ulrich
	ROUDOT Alain-Claude

Membres du GT excusés :

<i>Mesdames,</i>	<i>Messieurs,</i>
EL GHISSASSI Fatiha	CHAKROUN Radhouane
MEEK Bette	FALCY Michel (matin)
	DOR Frédéric
	GIRAULT Sébastien
	MAXIMILIEN Rémy
	OULD-ELHKIM Mostafa

Membres du CES « Evaluation des risques liés aux substances chimiques » présents :

<i>Mesdames,</i>	<i>Messieurs,</i>
LAUBY-SECRETAN Béatrice (après-midi)	K Krishnan (matin)
	M Guerbet (après-midi)

Personnes extérieures à l'ANSES présentes :

<i>Mesdames,</i>	<i>Messieurs,</i>
WEISMANN-ARCACHE Catherine (après-midi)	GARNIER Robert (après-midi)
	BOY Thierry (après-midi)

Personnel ANSES présent :

<i>Mesdames,</i>	<i>Messieurs,</i>
MATHIEU-HUART Aurélie	BODIN Laurent
SISSOKO Fatoumata (matin)	ROUSSELLE Christophe

KEIRSBULCK Marion (matin)	FAYE Xavier (après-midi)
LE GUERN Sandrine (matin)	
BEAUSOLEIL Claire (matin)	
SOLAL Cécilia (après-midi)	
ARNICH Nathalie (après-midi)	

XX

Plomb et QI (L Bodin, X Faye et C Solal) (13h15-14h30)

Auditions : C Weismann-Arcache et T Boy

M Guerbet, président du CES « Évaluation des risques liés aux substances chimiques », Mme Lauby-Secretan, vice-présidente de ce CES et M Garnier, expert au CES « Reach », se joignent aux experts du GT VTR pour ce sujet.

Un tour de table est réalisé.

C Weismann-Arcache est maître de conférences à l'université de Rouen, psychologue clinicienne et psychanalyste pour enfants, adolescents, et adultes et poursuit ses travaux sur la pensée, la créativité, et le traumatisme. Elle a participé à la conférence de consensus (2010) sur l'examen psychologique et les mesures en psychologie de l'enfant.

T Boy est psychologue et chargé de formation et de recherche à l'INETOP (Institut national d'étude du travail et d'orientation professionnelle).

X Faye qui réalise un stage sur l'établissement de VTR pour le plomb jusqu'à fin septembre 2011 dans le cadre d'un master 2 de Lille, présente la synthèse des effets sanitaires du plomb aux faibles doses.

La présentation est mise à disposition des experts sur l'extranet.

Discussions

⇒ X Faye présente les différentes critiques de l'étude de Lanphear (2005) :

Différents tests de QI utilisés (protocoles différents)

Comparabilité des différentes populations critiquable

Choix de la plombémie contemporaine ?

Critères de sélection des études ?

Pas d'information sur la catégorie socio-professionnelle des parents

R Garnier indique que la plombémie contemporaine est le moins mauvais indicateur de la dose interne de plomb. Elle reflète la plombémie ancienne. La plombémie médiane dans la population française est de 18 µg/L.

X Faye répond que 4 types de plombémies ont été mesurés : moyenne, précoce, contemporaine et pic de plombémie.

L Bodin indique qu'il est mis en évidence une corrélation entre la plombémie contemporaine et le QI. Il indique que le temps de demi-vie est de 15 à 20 ans.

C Rousselle se demande si l'effet est observé sur le point de QI lié au plomb ou est lié à un défaut de l'étude.

R Garnier indique que l'étude de Lanphear est une référence généralement admise et reconnue. Pour la rejeter, il faut des arguments solides. Il ajoute que l'étude de Lanphear a été publiée dans une revue internationale à comité de relecture. Il est critiqué l'hétérogénéité de la population mais l'intérêt d'une méta-analyse est d'obtenir un échantillon plus grand.

⇒ C Rousselle rappelle que l'objectif de la réunion est de savoir si la baisse d'un point de QI peut être retenue comme effet critique pour élaborer une VTR. Ce paramètre est-il assez robuste et fiable ?

R Garnier précise que ce qui a été fait n'est pas classique. Il a été mesuré le QI et la plombémie des enfants et une corrélation a été mise en évidence entre les 2. Un QI normal est égal à 100. Il a été regardé ce qui fait perdre un point de QI. Il ajoute qu'il existe des études montrant des baisses de QI avec des pertes de 1 à 5 points de QI entre 0 et 100 µg/L. La question est plus sur l'interprétation de ce paramètre au niveau individuel d'une part et populationnel d'autre part.

C Weismann-Arcache indique que la baisse d'un seul point de QI chez un enfant ne montre pas grand-chose. Le résultat d'un test de QI varie selon différents facteurs.

T Boy approuve et ajoute que les tests de QI réalisés chez des enfants de différents arrondissements de Paris sont différents. Il existe beaucoup d'autres facteurs pouvant influencer sur le test de QI.

R Garnier approuve et cite certains facteurs qui peuvent influencer tels que le niveau d'études des parents, leur catégorie socioprofessionnelle ou leurs niveaux de salaire, etc. Il indique qu'il a été réalisé des ajustements sur un certain nombre de facteurs dans les études utilisées.

X Faye précise que la catégorie socioprofessionnelle des parents n'a pas été prise en compte dans l'étude de Lanphear.

⇒ T Boy indique qu'aujourd'hui, aucun instrument ne mesure le QI comme il a été établi par Binet (psychologue, physiologiste et pédagogue français). Le QI était le ratio de l'âge mental sur l'âge réel de l'enfant (1925). Cela ne se fait plus de cette façon. En effet, à partir des années 40, le test a évolué et il a été mesuré le rang d'un sujet faisant le test de QI par rapport aux sujets de même âge. Pour ce faire, il est utilisé des épreuves de raisonnement (connaissances et choses abstraites). La moyenne obtenue est égale à 100. Si le sujet passant le test de QI arrive 50^{ème} sur 100, alors son QI sera de 100. Si le QI est compris entre 85- 115 (écart type de 15), on considère que le sujet a une intelligence normale, *i.e.* comme 70% de la population. Ainsi, quand on parle de QI, on ne sait pas l'outil utilisé et le contenu des épreuves. En effet, il indique qu'il existe plusieurs types de test de QI (WISC, etc.) avec plusieurs versions du test par tranche d'âge. De plus, les versions évoluent avec le temps (ainsi si on voit un « R » après le nom d'un test, il s'agit d'un test rénové).

C Weismann-Arcache ajoute qu'il est important de connaître le test utilisé et la version. Elle ajoute qu'il existe un effet dit « Flynn », c.à.d. que le QI a tendance à augmenter de génération en génération. Ceci est un facteur à prendre en compte.

AC Roudot demande si tous les tests de QI sont comparables.

C Weismann-Arcache répond que selon les tests, les épreuves sont différentes. Elle ajoute que les tests sont comparables d'un point de vue statistique.

T Boy ajoute que d'autres facteurs peuvent jouer sur les résultats de test de QI tels que des facteurs non intellectifs (feeling avec personne faisant passer le test, pourquoi on fait le test, etc.).

C Weismann-Arcache explique que le QI se décline en 4 indices (compréhension verbale, mémoire du travail, raisonnement perceptif, vitesse de traitement). Pour chaque indice, il est calculé un sous-QI. Pour chaque indice, on fixe une note entre 1 et 19. Pour obtenir le QI global, on additionne les 4 « notes ». Si la différence est trop importante entre les indices, il n'est pas possible de calculer le QI.

AC Roudot demande si on peut utiliser le QI tel quel.

C Weismann-Arcache répond que suite à la conférence de consensus, il a été fixé des règles de bonne pratique. En effet, le QI est une donnée parmi d'autres.

R Garnier souligne la différence qu'il existe entre réaliser un test de QI chez un individu et au sein d'une population.

AC Roudot ajoute que la différence d'un point de QI est valable d'un point de vue statistique si la méthode de mesure est la même. Il ajoute qu'on ne connaît pas la variance de départ pour chaque sujet.

R Garnier indique que la précision de la mesure de plombémie est de +/- 20 µg/L. Il n'est donc pas possible d'interpréter une plombémie inférieure à 50 µg/L.

C Weismann-Arcache ajoute que le QI n'est pas stable avant 9 ans.

R Garnier indique que l'âge est pris en compte. Il indique qu'il va être difficile de ne pas retenir la corrélation entre QI et plombémie. Il ajoute qu'il existe de nouvelles données mettant en évidence d'autres effets du plomb.

JU Mulot répond qu'il est évident qu'il existe un lien entre plombémie et QI. Ceci n'est pas remis en cause. Le problème est de savoir si la baisse d'un point de QI peut être retenue comme effet critique pour construire la VTR.

C Weismann-Arcache indique qu'il est important de regarder comment ce point de QI a été perdu et au niveau de quel indice.

L Bodin indique que l'ensemble des études épidémiologiques sont en cours d'analyse par un épidémiologiste.

Les experts demandent s'il est possible de comparer différents tests. L'étude de Boston a utilisé le WISC-R, l'étude yougoslave le test WISC-III, etc.

C Weismann-Arcache répond que cela est possible car le test est étalonné sur la population au moment du test.

C Rousselle demande si on peut comparer des versions différentes d'un même test.

C Weismann-Arcache répond que cela est possible. Elle ajoute qu'il existe des versions différentes des tests selon les pays, qui sont donc étalonnés sur la population du pays.

AC Roudot se demande s'il existe une version yougoslave.

T Boy indique que dans certains pays, l'étalonnage n'est pas fait sur sa propre population. Ainsi, les tests belges et français ont été étalonnés ensemble.

R Garnier ajoute qu'on observe des effets dans toutes les études. Il se demande si cette différence entre les tests pose vraiment problème.

⇒ M Falcy revient sur la perte d'un point de QI chez un sujet par rapport à une population. Dans une population, on peut considérer que la variabilité du nombre de point de QI peut être plus importante pour certains sujets. Il existe peut être une population sensible.

R Garnier répond que cela est vrai pour n'importe quel type d'effet.

L Bodin rappelle la question de la DGS : identifier les effets aux faibles plombémies (<100 µg/L). La question est de savoir si la perte d'un point de QI est un effet sanitaire.

R Garnier indique qu'il y a une confusion sur l'interprétation au niveau individuel et l'utilisation sur une population.

⇒ R Garnier revient sur l'opinion de l'EFSA qui propose une utilisation non classique de BMD.

AC Roudot répond qu'il ne s'agit pas strictement d'une BMD.

⇒ AC Roudot précise que cette étude est une méta-analyse prenant en compte plusieurs études présentant un écart important au niveau des plombémies avec plusieurs études réalisées aux faibles doses et une seule étude aux fortes doses (étude yougoslave). Il considère qu'il y a une erreur méthodologique dans la construction de la courbe du QI en fonction de la plombémie. Avec une seule étude pour des fortes valeurs, la variance (pour ces valeurs) de la méta-analyse est la même que celle de l'analyse initiale (yougoslave), et la valeur moyenne (de la méta-analyse) pour les fortes doses est celle de l'étude yougoslave. A l'opposé, pour les valeurs assez faibles, il y a beaucoup d'analyses prises en compte avec des valeurs moyennes très différentes. Le risque est que la variance soit plus élevée dans la méta-analyse que dans les analyses initiales individuelles, pour ces doses là (mais il faudrait avoir toutes les données individuelles pour le vérifier). Enfin pour les très faibles doses (celles que l'on recherche), il y a très peu d'analyses retenues et 3 ou 4 valeurs maximum sur ces 2 analyses. Ce dernier point ne permet pas une précision correcte de l'évaluation du QI sur des très faibles doses (moyenne sur 3 à 4 points !). En conclusion, la méta-analyse présentée risque fort d'augmenter la variance des analyses individuelles pour deux raisons, ce qui est gênant dans la mesure où une méta-analyse a pour but de diminuer la variance par une augmentation du nombre d'individus: grande variabilité des moyennes aux doses moyennes et très faible nombre d'individus aux très faibles doses. De ce fait, la courbe modélisée sera peut être correcte (par rapport aux données) pour les fortes doses, mais comportera une très forte incertitude pour les faibles valeurs.

⇒ R Garnier demande pourquoi vouloir fixer une VTR par inhalation alors que la population générale n'est pas exposée par cette voie. Elle est exposée quasiment exclusivement par voie orale.

L Bodin répond qu'à l'origine, l'Anses a été saisie par l'INERIS pour évaluer leur VTR par inhalation pour le plomb. Cette VTR avait été construite suite à une demande de l'ANDRA. Récemment, la DGS a exprimé le souhait de saisir l'Anses sur la problématique du plomb suite à une exposition multivoies.

Pertinence du paramètre étudié (QI)

X Faye présente les réponses obtenues suite au questionnaire sur le QI.

Question 1 : Les différents tests de QI (WISC-R, WIPPSI, WISC-S et WISC III) sont-ils comparables ? Sont-ils adaptés en fonction de l'âge de l'enfant ?

Question 2 : Quelle est la marge d'erreur possible (écart type) en termes de point de QI quant aux résultats du test obtenu ?

Question 3 : Quels sont les facteurs attribuables au déroulement du test susceptibles de fausser ou de diminuer la précision du résultat obtenu ?

⇒ R Garnier indique qu'il faut ajouter des considérations sur les variations de la plombémie qui peuvent être importantes.

Question 4 : Quels paramètres environnementaux, sociaux et/ou familiaux peuvent influencer les scores de QI chez les enfants ?

⇒ C Weismann-Arcache ajoute que l'objectif du test de QI, ce qu'on va en faire et les conditions (une ou plusieurs séances) peuvent avoir une incidence sur les résultats.

Question 5 : Est-il pertinent d'utiliser les résultats de ces tests de QI pour comparer deux populations d'enfants d'âges et de pays différents ? La baisse d'1 point de QI à l'échelle d'une population vous paraît-elle suffisamment précise pour pouvoir être corrélée à l'impact sanitaire d'une substance comme le plomb ?

⇒ C Weismann-Arcache indique que le test de QI mesure la capacité d'un individu à s'adapter dans son environnement, dans son pays. Selon elle, il est possible de comparer les populations entre elles, sous réserve d'un étalonnage sur la population du pays où a été réalisée l'étude.

Question 6 : Y aurait-il d'autres types de tests psychologiques qui seraient, selon vous, plus appropriés pour l'évaluation d'un effet neurotoxique ?

⇒ T Boy indique que selon les indices, on peut pressentir quelle partie du cerveau peut être touchée.

R Garnier indique que le QI verbal est le plus stable.

Question 7 : D'une façon plus générale, dans quel but a été créé le test de QI ? Sert-il uniquement à mettre en évidence les enfants ayant besoin d'une éducation mieux adaptée ou permet-il également de mettre en évidence une différence d'intelligence entre des personnes dont le score est compris dans la moyenne nationale ?

Autres effets du plomb

X Faye présente les autres effets du plomb. :

Hypertension artérielle (chez l'animal : Nowack, 1993 ; Chang, 1997 ; Bagchi, 2005 ; chez l'Homme : Cheng Y, 2001 ; Vupputuri, 2003)

Altération de la fonction rénale (chez l'animal : Ghorbel, 2001 ; Vyskocil, 1995 ; Khalil-Manesh, 1994 ; chez l'Homme :

⇒ R Garnier indique qu'il existe beaucoup d'études sur plomb et hypertension. R Garnier se demande pourquoi avoir étudié les données animales alors qu'il existe beaucoup d'études épidémiologiques. Il ajoute qu'il existe une centaine d'études sur la toxicité rénale du plomb. Les dernières montreraient que les effets rénaux et sur l'hypertension sont des effets sans seuil.

Concernant l'altération de la fonction rénale, L Bodin répond que les études chez l'animal ont été également analysées car dans les études épidémiologiques, on observe souvent des co-expositions au cadmium, ce qui rend difficile leur utilisation pour dériver une VTR.

⇒ JU Mulot indique qu'il est difficile de conclure. Il faut se poser la question dans le sens inverse : Est-ce inacceptable de prendre une baisse d'un point de QI sachant qu'il existe de nombreuses études mettant en évidence une corrélation entre QI et plombémie ?

L Bodin indique que selon des considérations socio-économiques, la baisse d'un point de QI est rattachée à une diminution de salaire net, ce qui lui semble critiquable. Cette approche est fondée principalement sur une étude de Schwartz (1993).

JU Mulot demande s'il est possible d'avoir des données plus récentes.

L Bodin a interrogé K Fiore (Unité REACH de l'Anses) qui lui a indiqué que REACH se base toujours sur l'étude de Schwartz pour la conduite des aspects socio-économiques.

AC Roudot indique que ce n'est pas une étude sanitaire. Il ajoute que l'étude de Lanphear a été beaucoup critiquée et n'est pas adaptée à ce qu'a fait l'EFSA. Il considère qu'il est préférable de se baser sur une seule étude réalisée aux faibles plombémies. Il ajoute qu'il est possible de faire une BMD1% comme cela est fait habituellement pour les études épidémiologiques.

JU Mulot demande s'il est possible de faire une BMD à partir d'une méta-analyse.

AC Roudot répond que c'est rare.

L Bodin indique que l'idée est de faire un courrier à l'EFSA pour savoir comment ils sont arrivés à ce résultat.

⇒ N Arnich indique que le score de QI étant la somme de 4 indices, il serait intéressant de regarder au niveau de quel(s) indice(s) il y a une baisse. Ainsi, au lieu d'avoir une baisse d'un seul point de QI au niveau du score global, on pourrait peut-être observer une baisse de plusieurs points dans 1 de ces 4 indices. Il serait aussi possible d'obtenir des informations sur le mécanisme de toxicité du plomb (selon les paramètres testés par le ou les indices concernés).

⇒ D Lafon se demande si la saisine de la DGS doit être traitée par le GT VTR.

Ch Rousselle répond que la saisine sera d'abord présentée au CES chimie mais qu'elle ne demande pas formellement la construction de VTR.

Annexe 4

Les plombémies et les effets sur la reproduction (d'après Santé Canada, 2011)

Type d'étude	Effet	Plombémie lié à l'effet (µg/L)	Référence
Études épidémiologiques	Retard de puberté, filles	30	Selevan <i>et al.</i> , 2003
	Retard de puberté, filles	30	Wu <i>et al.</i> , 2003
	Puberté tardive, garçons	30	Hausser <i>et al.</i> , 2008
	Aucun risque accru de fausse couche	38	Vigeh <i>et al.</i> , 2010
	Risque accru de fausse couche	50	Borja-Aburto <i>et al.</i> , 1999
	Réduction de la durée de la gestation et risque accru de naissance prématurée	72	Cantonwine <i>et al.</i> , 2010
	Augmentation du délai de conception	100	Shiau <i>et al.</i> , 2004
	Risque relatif accru de stérilité	100-150	Sallmenn <i>et al.</i> , 2000
	Diminution de la concentration spermatique	150-240	Alexander <i>et al.</i> , 1996
Études animales	Puberté tardive, souris femelles	7	Lavicoli <i>et al.</i> , 2004
	Altération de la structure des cellules de Sertoli et des spermatozoïdes, rats mâles	70	Murthy <i>et al.</i> , 1995
	Réduction du nombre de spermatozoïdes, rats mâles	70	Barratt <i>et al.</i> , 1989
	Augmentation des malformations externes	100	Flora et Tandon, 1987
	Puberté tardive, souris femelles	80-130	Lavicoli <i>et al.</i> , 2006
	Puberté tardive et altération de l'axe de la gonadotrophine hypophysaire, rats femelles	140	Dearth <i>et al.</i> , 2002
	Domages structuraux aux tubules séminifères et diminution du nombre de pro-spermatogonies, rats mâles	140	Corpas <i>et al.</i> , 1995



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr