

8

Effets sur différents organes

Outre ses effets néfastes sur le système nerveux, le plomb exerce son activité toxique sur d'autres organes comme les systèmes hématopoïétique, rénal et cardio-vasculaire, ainsi que sur la thyroïde.

Système hématopoïétique

La toxicité hématologique n'apparaît que pour des expositions très élevées. L'intoxication par le plomb entraîne des perturbations hématologiques, portant préférentiellement sur la lignée érythrocytaire. Les classiques hématies à granulations basophiles ne se rencontrent que lors d'intoxications sévères. L'anémie, définie comme la baisse du taux d'hémoglobine, apparaît pour une valeur de la plombémie supérieure à 400 µg/l. Au cours du saturnisme aigu, on observe une anémie hémolytique, alors que le saturnisme chronique entraîne une anémie microcytaire, avec un déficit en fer souvent associé. Deux mécanismes biochimiques permettent d'expliquer cette anémie microcytaire : l'inhibition de la synthèse d'hème, et donc de l'hémoglobine, et la durée de vie raccourcie des érythrocytes (Bottomley et Muller-Eberhard, 1988).

L'exposition au plomb diminue de manière significative la mobilité électrophorétique des érythrocytes, le contenu en acide sialique membranaire et la déformabilité des érythrocytes entraînant un raccourcissement de leur demi-vie mesurée au ^{51}Cr (Terayama, 1993).

L'hémolyse peut être expliquée par une peroxydation des lipides de la membrane (Monteiro et coll., 1991) et une inhibition de la Na^+/K^+ ATPase membranaire qui entraîne une accumulation de K^+ intracellulaire (Hasan et coll., 1976).

Système immunitaire

Un grand nombre d'études expérimentales, réalisées essentiellement chez la souris et le rat, ont montré une altération des fonctions du système immunitaire en cas d'intoxication aiguë ou chronique par le plomb.

Les trois composantes du système immunitaire, à savoir l'immunité humorale (cellules B), l'immunité à médiation cellulaire (cellules T, cellules NK) et les cellules phagocytaires du système réticulo-endothélial (neutrophiles, monocytes-macrophages) ont été étudiées.

Concernant l'immunité humorale, certains auteurs ont mis en évidence une diminution des taux d'immunoglobulines sériques IgG, IgA, IgM (Evers et coll., 1982 ; Wagnerova et coll., 1986 ; Coscia et coll., 1987 ; Undeger et coll., 1996) alors que d'autres auteurs n'ont trouvé aucune modification de ces paramètres (Queiroz et coll., 1994a). Le taux des lymphocytes B (CD19) n'est pas modifié (Undeger et coll., 1996 ; Sata et coll., 1997) ou est augmenté (Coscia et coll., 1987).

Concernant l'immunité à médiation cellulaire, une réduction dans le pourcentage et la valeur absolue des cellules T (CD3) et cellules T helper (CD4) a été retrouvée (Fischbein et coll., 1993 ; Undeger et coll., 1996). Certaines études n'ont pas pu détecter de changement dans la population des cellules NK (CD16⁺) ou dans leur activité cytolytique (Kimber et coll., 1986 ; Undeger et coll., 1996 ; Yucesoy et coll., 1997a et b). Une étude très récente a par contre trouvé une diminution significative ($p < 0,05$) de cette population avec une corrélation négative ($r = -0,39$) entre la plombémie et le nombre de cellules CD16.

Une réduction importante de l'adhérence et de l'activité chimiotactique des macrophages mise en évidence chez la souris intoxiquée (Villanueva et coll., 1997a et b), ainsi que l'inhibition de la synthèse de NO (Kanematsu et coll., 1996), pourraient rendre compte de la diminution des défenses de l'hôte contre les agents bactériens, viraux et les tumeurs.

Les sujets exposés au plomb ont, enfin, une réduction de la fonction des neutrophiles mise en évidence par le test chimiotactique et la réduction du NTB (*Nitroblue tetrazolium*) (Queiroz et coll., 1993), ainsi que par leur incapacité à lyser *Candida albicans*. Cette altération pourrait traduire une déficience de l'activité de la myéloperoxydase (Queiroz et coll., 1994b).

En conclusion, on peut admettre que les effets du plomb sur le système immunitaire sont discrets et n'ont pas d'expression clinique notamment infectieuse.

Système rénal

En cas d'intoxication aiguë par le plomb, on observe des lésions tubulaires proximales caractérisées par une aminoacidurie, une hypophosphatémie avec hyperphosphaturie relative et glucosurie (syndrome de Fanconi).

Une exposition chronique intense au plomb est associée à des altérations de néphrosclérose et à une atrophie corticale. La question d'un impact possible

du plomb à des niveaux d'exposition plus faibles reste beaucoup plus controversée. La difficulté de formuler un jugement précis quant au risque aux faibles doses résulte probablement en partie de l'inhomogénéité des marqueurs utilisés jusqu'ici, tant pour apprécier l'intensité de l'exposition au plomb (plombémie, protoporphyrine-zinc ou PPZ, plomb osseux...) que pour mesurer l'effet rénal (créatininémie, urée sanguine, N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) ou prostaglandines urinaires...). En outre, la signification pathologique de plusieurs marqueurs d'effets utilisés (NAG, prostaglandines, fibronectine...) est encore très incomplètement précisée (Lin et coll., 1993 ; Chia et coll., 1994a et b, 1995a et b ; Pergande et coll., 1994).

Etudes animales

La toxicité rénale du plomb chez l'animal survient en cas d'administration aiguë ou chronique de plomb (Khalil-Manesh et coll., 1992a et b, 1993a et b, 1994 ; Vyskosyl et coll., 1995). La toxicité aiguë est caractérisée par une réduction de la capacité de résorption des composés de faible poids moléculaire, tels que les acides aminés, le glucose et le phosphate. La toxicité chronique est quant à elle caractérisée chez le rat par :

- l'accumulation, au sein des cellules rénales, de structures microscopiques particulières (*inclusion bodies*) qui contiennent, dans une matrice protéique, la majeure partie du plomb rénal ;
- des altérations des mitochondries (Fowler, 1993).

Progressivement, la néphropathie provoquée par le plomb évolue vers une néphrite chronique interstitielle et une réduction de la filtration glomérulaire. Ces altérations apparaissent similaires à celles observées chez l'homme intoxiqué par le plomb. Chez le rat, le seuil d'apparition des manifestations de néphrotoxicité se situerait à un niveau de plombémie de 600 $\mu\text{g/l}$ (Goyer, 1979).

Etudes cliniques

Durant les années 60, plusieurs cas de lésions rénales consécutives à la consommation chronique d'alcool contaminé par le plomb (« *moonshine whisky* ») ont été rapportés dans le sud des Etats-Unis (Morgan et coll., 1966).

Wedeen et coll. (1979) ont mis en évidence une néphropathie caractérisée par une réduction de la filtration glomérulaire, chez 15 travailleurs exposés au plomb. Les biopsies pratiquées chez 6 de ces sujets montraient des signes de néphrite interstitielle focale combinés à des altérations aspécifiques des tubules proximaux. Au moment de l'examen, les valeurs de la plombémie de 11 des 15 travailleurs étaient comprises entre 400 et 800 $\mu\text{g/l}$. Il est cependant probable que ces valeurs sous-estiment l'intensité de l'exposition subie antérieurement.

Baker et coll. (1979) ont rapporté parmi un groupe de 160 travailleurs exposés professionnellement au plomb (plombémie 160-3 200 µg/l), une élévation de l'urémie et une réduction de la clairance de la créatinine chez 28 d'entre eux ayant été exposés de façon relativement prolongée.

Une étude de 60 travailleurs italiens décrits comme intoxiqués au plomb (plombémie : 719 ±166 µg/l), n'a pas mis en évidence de relation entre plombémie ou plomburie, après chélation, et l'urée, la créatinine ou l'acide urique sanguin (Maranelli et Apostoli, 1987).

Études épidémiologiques

Des travaux ont été effectués à la fois en milieu professionnel (tableau 8.I) et en population générale (tableau 8.II).

Tableau 8.I : Néphrotoxicité chez les travailleurs exposés au plomb.

Référence	Population	Plombémie (µg/l) ZPP (µg/g Hb) (durée d'exposition)	Marqueurs de néphrotoxicité Interprétation
Buchet et coll., 1980	25 Travailleurs	PbS 300-600 (13 ans)	CI créat, créat-S, β2M-S, prot-U, AA-U, Alb-U, β2M-U
	88 Contrôles	PbS 50-350	Pas de différence
McMichael et Johnson, 1982	Travailleurs fonderie 1928-59		Mortalité 1930-1977 Excès de décès par affection rénale
Meyer et coll., 1984	29 Travailleurs	?	↗ NAG, non corrélée à PbS ↘ NAG si PbS > 700
Ong et coll., 1987	209 travailleurs 30 Contrôles	PbS 30-800 (10,8 ans) (n = 5 > 600)	↗ Urée-S et Créat-S avec ↗ PbS ↘ CI créat avec ↗ PbS ↗ NAG avec ↗ PbU Perturbations rénales si PbS < 600
Verschoor et coll., 1987	155 Travailleurs 126 Contrôles	PbS 80-1000, ↗ZPP PbS 30-190	Pas de différence sauf ↗ NAG avec ↗ PbS Perturbations rénales si PbS < 600
Gennart et coll., 1992	98 Travailleurs 85 Contrôles	PbS 510, ZPP 10,2 PbS 209, ZPP 2,8	NAG, β2M, Alb, Créat Pas de corrélation avec PbS Pas de différence avec contrôles
Cardenas et coll., 1993	50 Travailleurs 50 Contrôles	PbS 480 (14 ans) PbS 167	27 paramètres rénaux ↗ NAG, ac sial-U, TBX-U, ↘ Pg-U Modification vasculaire plutôt que rénale
Roels et coll., 1994	76 Travailleurs	PbS 430 Pb tibia 66 µg/g	Pas d'effet sur différents marqueurs sauf ↗ filtration glomérulaire
	68 Contrôles	PbS 140 Pb tibia 21 µg/g	
Fels et coll., 1994	81 Travailleurs 45 Contrôles	PbS 400 PbS 70	↗ Pg-U, ↘ Fibro-U Interprétation ?

ZPP : zinc-protoporphyrine ; -S : sanguin ; -U : urinaire ; NAG : N-acétyl-β-D-glucosaminidase ; Créat : créatinine ; CI Créat : clairance de la créatinine ; Prot : protéines ; β2M : β2 microglobuline ; AA : acides aminés ; Alb : albumine ; Ac sial : acide sialique ; Pg : 6-céto-prostaglandine ; TBX : thromboxane X2 ; Fibro : fibronectine

Tableau 8.II : Néphrotoxicité en population générale.

Référence	Population Etude	Plombémie (µg/l)	Marqueurs de néphrotoxicité Interprétation
Croll, 1929 Henderson, 1958	Queensland, Australie Mortalité et suivi saturnisme infantile		↗ Mortalité par néphrite Néphrite chronique avec ↗ PbS ?
Tepper, 1963 Moel et coll., 1985	USA Mortalité		Pas de relation avec Pb
Campbell et coll., 1977	283 écossais	Pb eau > 100 µg/l PbS > 410	↗ Urée-S avec ↗ PbS Altération fonction rénale
Popock et coll., 1984	7 364 britanniques (H)	PbS > 370 (n = 74)	Créat-S, urée, acide urique Pas de relation avec PbS
Staessen et coll., 1992	965 hommes 1 016 femmes	PbS 114 PbS 75	↘ Cl créat avec ↗ PbS et ZPP
Factor-Litvak et coll., 1993	1 502 femmes enceintes (Kosovo)		↗ protéinurie si PbS > 640 ↘ érythropoïétine rénale si 230 < PbS < 360
Bernard et coll., 1995	195 enfants (12-15 ans)	PbS 30-350	↗ RBP, β2M, CC16 avec ↗ PbS et ZPP - Interprétation ?
Kim et coll., 1996 Normative Aging Study	459 (NAS)	PbS 100-550	↗ Créat-S avec ↗ PbS (NSS) Créat-S ↗ 0,8 mg/l si PbS x 10
Verberk et coll., 1996	151 enfants (3-6 ans) Roumanie	PbS 340	↗ 14 % NAG quand PbS ↗ de 100 µg/l - Interprétation ?

-U: urinaire ; -S: sanguin ; NAS : *Normative aging study* ; NSS : non statistiquement significatif ; RBP : protéine de liaison à la vitamine A urinaire

Cohortes professionnelles

Une étude de mortalité réalisée parmi une cohorte de 241 travailleurs d'une fonderie de plomb, diagnostiqués comme étant intoxiqués par le plomb entre 1928 et 1959, a montré un excès de mortalité par affection rénale et hémorragie cérébrale entre 1930 et 1977 (McMichael et Johnson, 1982).

Plusieurs études transversales récentes, parmi des groupes de travailleurs exposés au plomb, fournissent des informations sur les relations dose-effet. Si dans ces études, l'accent a été mis sur l'exposition au plomb, il n'est cependant pas exclu que d'autres expositions professionnelles aient pu contribuer aux effets étudiés.

Dans une étude comprenant 29 travailleurs exposés au plomb, Meyer et coll., 1984 ont trouvé des taux élevés de NAG sans corrélation avec la plombémie. Cependant, chez les 5 sujets présentant une plombémie supérieure à 700 µg/l, la NAG urinaire était normale, suggérant, d'après les auteurs, qu'une exposition intense puisse appauvrir le rein en NAG. Des études ultérieures ont

montré que divers autres marqueurs de toxicité tubulaire (NAG B, UBB-50...) pouvaient être perturbés en cas d'exposition chronique au plomb (Fels et coll., 1994).

Ong et coll. (1987) ont examiné 158 travailleurs mâles et 51 femmes employés à la fabrication de batteries ou dans une fonderie, ainsi que 30 sujets contrôles. Les travailleurs étaient exposés au plomb depuis 1 à 36 ans (moyenne 10,8 ans) et les plombémies variaient entre 30 et 800 µg/l. Cinq de ces travailleurs seulement présentaient une plombémie supérieure à 600 µg/l. Une association positive, faible mais significative, entre la plombémie et l'urée sanguine et la créatininémie, a été mise en évidence. La clairance de la créatinine était inversement corrélée avec la plombémie. Les taux de NAG urinaire chez les sujets exposés étaient significativement plus élevés que chez les contrôles et positivement corrélés à la teneur urinaire en plomb, après ajustement pour l'âge. Ces auteurs ont conclu que des perturbations rénales pouvaient survenir pour des plombémies inférieures à 600 µg/l. Verschoor et coll. (1987) ont étudié 155 travailleurs mâles exposés au plomb et 126 sujets contrôles appariés pour l'âge, le tabagisme, les facteurs socio-économiques et la durée d'emploi. La plombémie des travailleurs exposés se situait entre 80 et 1 000 µg/l et entre 30 et 190 µg/l chez les sujets contrôles. Les travailleurs exposés présentaient également des taux de protoporphyrine-zinc élevés attestant de la chronicité de leur exposition. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les divers paramètres rénaux qui se situaient tous dans une gamme de valeurs normales. Il n'existait pas de différence dans le profil d'excrétion urinaire des protéines, ni de signe d'insuffisance rénale. Les auteurs ont, cependant, remarqué des valeurs élevées de NAG dans le groupe exposé, ainsi qu'une corrélation positive de ce paramètre avec la plombémie. La conclusion de ce travail indiquait que des expositions s'accompagnant de plombémies inférieures à 600 µg/l pouvaient affecter la fonction tubulaire rénale, dans la mesure où celle-ci est appréciée par l'excrétion urinaire de NAG. Une étude transversale chez 22 mécaniciens automobile (plombémies 243-624 µg/l) et 27 sujets contrôles (plombémies 194-306 µg/l) a montré une augmentation significative de l'activité de la NAG et des niveaux de β-2-microglobuline urinaires. Une corrélation significative était observée entre niveau de plombémie et activité de la NAG urinaire (Kumar et Krishnaswamy, 1995).

D'autres investigateurs n'ont pas trouvé d'association positive entre plombémie et NAG. Buchet et coll. (1980) ont examiné 25 travailleurs mâles (plombémie 300-600 µg/l pour une durée moyenne d'exposition de 13,2 années) et 88 sujets contrôles (plombémie 50-350 µg/l). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en ce qui concerne les paramètres de fonction rénale et les signes cliniques d'insuffisance rénale. Ces auteurs ont conclu qu'une plombémie inférieure à 600 µg/l n'était pas associée à des signes de toxicité rénale. Gennart et coll. (1992) ont comparé 98 travailleurs d'une usine de batterie (plombémie moyenne : 510 µg/l ; PPZ moyen 10,2 µg/g Hb) avec 85 sujets contrôles (plombémie moyenne : 209 µg/l ; PPZ moyen

2,8 µg/g Hb). Aucun des indicateurs de toxicité rénale (protéine de liaison à la vitamine A, β2-microglobuline, albumine ou NAG urinaire, créatinine et β2-microglobuline sériques) n'était corrélé à la plombémie, à la durée d'exposition ou aux PPZ. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre contrôles et exposés.

Cardenas et coll. (1993) ont examiné 27 indices de toxicité rénale chez 50 travailleurs exposés au plomb (plombémie moyenne : 480 µg/l) et 50 sujets contrôles (plombémie moyenne 167 µg/l). Une augmentation significative de l'excrétion urinaire de NAG et de l'acide sialique a été mise en évidence chez les travailleurs exposés. Ces modifications indiqueraient des perturbations cellulaires mineures plutôt que des lésions significatives ou irréversibles du rein. Une réduction significative des taux urinaires de 6-céto-prostaglandine F-1α et une augmentation significative de thromboxane X2 représentaient probablement plus des modifications au niveau du système vasculaire qu'un effet rénal de l'exposition.

Une étude transversale a comparé 76 travailleurs mâles exposés au plomb et 68 sujets contrôles parfaitement appariés (Roels et coll., 1994). Outre la plombémie (respectivement 430 et 140 µg/l en moyenne), l'imprégnation par le plomb était appréciée par la concentration de l'élément dans le tibia : en moyenne 66 µg Pb/g d'os minéral chez les exposés et 21 µg Pb/g chez les contrôles. Aucune relation entre l'exposition au plomb et les différents paramètres rénaux examinés n'a été mise en évidence, à l'exception d'une augmentation de la filtration glomérulaire pour certaines valeurs de la plombémie. La signification de cet effet est cependant obscure.

Une étude transversale, chez 81 travailleurs exposés au plomb (plombémie médiane 400 µg/l) et 45 sujets contrôles appariés (plombémie médiane 70 µg/l), a mis en évidence, contrairement aux travaux de Cardenas et coll. (1993) une augmentation de l'excrétion urinaire moyenne de certains marqueurs candidats de toxicité rénale, tels la 6-céto-prostaglandine F1-α, ainsi qu'une réduction de la fibronectine urinaire, parmi les exposés (Fels et coll., 1994). La signification biologique de ces modifications biochimique n'est cependant pas démontrée.

Une étude, réalisée en Chine sur un petit nombre de travailleurs exposés au plomb (plombémie 420 µg/l en moyenne), n'a pas mis en évidence d'impact de l'exposition sur l'intégrité rénale, à l'exception d'une augmentation de l'excrétion urinaire de la β2-microglobuline (Huang et coll., 1988). La valeur de cette étude est cependant limitée par l'absence de groupe contrôle, le faible effectif et l'absence de prise en considération des facteurs de confusion éventuels.

En conclusion, les altérations de la fonction glomérulaire du rein mesurées par l'urée sanguine ou la créatininémie ne semblent pas associées à des niveaux de plombémie inférieurs à 600-700 µg/l. En revanche, il est possible que des effets tubulaires puissent être mis en évidence à des niveaux d'exposition inférieurs

(excrétion urinaire de NAG). La signification pathologique de ces dernières modifications reste, cependant, largement incertaine. Il n'existe pas actuellement de données permettant de juger de la réversibilité potentielle des altérations rénales dues au plomb.

Population générale

L'observation épidémiologique la plus frappante indiquant une relation possible entre l'exposition et/ou l'intoxication au plomb et une altération de la fonction rénale a été réalisée, dans les années 1920, par des médecins australiens. Une comparaison détaillée des taux de mortalité dans le Queensland, comparativement aux autres régions australiennes, avait révélé un excès de décès par néphrite chronique entre 1917 et 1926, chez des personnes de moins de 40 ans (Croll, 1929). Une relation fut évoquée entre cette prévalence inhabituelle d'affections rénales et le nombre élevé de cas de saturnisme enregistrés, parmi les enfants de cette région, dans les années précédentes. Une prévalence accrue de néphrite chronique fut confirmée, dans les années 1950, dans une étude de suivi des cas de saturnisme infantile (Henderson, 1958). Curieusement, deux études plus récentes, effectuées aux Etats-Unis, n'ont pas pu confirmer ces observations (Tepper, 1963 ; Moel et coll., 1985).

L'examen de la créatinine sérique, de l'urée et de l'acide urique chez 7 364 sujets britanniques masculins, dont 74 avaient une plombémie supérieure à 370 µg/l, n'a pas montré de relation entre les paramètres rénaux et l'exposition au plomb (Pocock et coll., 1984).

L'étude de 283 sujets écossais, dont l'eau de consommation contenait plus de 100 µg Pb/l, a montré une corrélation étroite entre la concentration en plomb de l'eau, la plombémie et l'urée sanguine (Campbell et coll., 1977). La fréquence d'anomalies de la fonction rénale était significativement plus élevée parmi les individus dont la plombémie était supérieure à 410 µg/l, comparativement à des contrôles appariés pour l'âge et le sexe.

Dans une étude transversale destinée à évaluer l'impact de la pollution environnementale par le cadmium en Belgique (Cadmibel), les auteurs ont examiné 965 hommes (plombémie moyenne : 114 µg/l) et 1 016 femmes (plombémie moyenne : 75 µg/l) (Staessen et coll., 1992). Une relation inverse entre la clairance de la créatinine (moyennes respectives de 99 et 80 ml/minute) et la plombémie et les PPZ a été mise en évidence après ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle (BMI) et la prise de diurétiques. La réduction de la fonction rénale ne pouvait pas être expliquée, ni par une exposition concomitante au cadmium, ni par une hypertension artérielle. Les auteurs concluaient que l'exposition au plomb dans la population générale pouvait avoir un impact sur la fonction rénale.

Une étude longitudinale effectuée entre 1979 et 1994 (Kim et coll., 1996), comprenant 459 participants à la *Normative Aging Study*, a examiné l'évolution de la créatininémie et de la plombémie (100 – 550 µg/l au début de

l'étude). Cette étude a montré une association positive, mais non statistiquement significative entre les variations de plombémie et celles de la créatinine sérique. Cette association était également retrouvée parmi les sujets dont la plombémie n'avait jamais été supérieure à 100 µg/l. La détérioration progressive de la fonction rénale en fonction de l'âge paraissait plus rapide parmi les sujets présentant des valeurs élevées de plombémie (maximum 550 µg/l). Sur la base de ces observations, une augmentation de 10 fois de la plombémie (ce qui est considérable et dépasse la gamme de plombémies examinée dans cette étude) serait associée à une augmentation de la créatinine sérique de 0,8 mg/l, ce qui correspond approximativement à la détérioration moyenne de la fonction rénale enregistrée sur un vieillissement de 20 ans. Outre le fait que ces calculs reposent sur une corrélation non-statistiquement significative, cette étude ne permet pas, comme les précédentes, de démontrer formellement la direction de la relation causale, si elle existe. Il est en effet possible que les relations mises en évidence illustrent le fait que le plomb est moins rapidement éliminé de l'organisme à mesure que la capacité de filtration glomérulaire décroît.

Une étude longitudinale effectuée entre 1988 et 1991 (Payton et coll., 1994), comprenant 744 participant à la *Normative Aging Study* (plombémie, moyenne 81 µg/l ; taux de clairance de la créatinine, moyenne 88,2 ml/min) a montré une association négative entre plombémie et taux de clairance de la créatinine, après ajustement pour l'âge, le BMI, et la prise de diurétiques et d'analgésiques. Une augmentation de la plombémie de 100 µg/l était associée à une diminution de 10,4 ml/min de la clairance de la créatinine.

Une étude transversale portant sur 195 enfants (12-15 ans) a montré des altérations de différents marqueurs de toxicité rénale au niveau des tubules (protéine de liaison à la vitamine A urinaire (RBP), β2-microglobuline) parmi le sous-groupe d'enfants vivant à proximité d'une fonderie de plomb (plombémies : 300-3 500 µg/l) (Bernard et coll., 1995). L'augmentation de l'excrétion urinaire de RBP était significativement associée à la plombémie après prise en compte de l'âge, du sexe, du cadmium sanguin et de la PPZ. Les niveaux de plombémie étudiés dans ce travail sont proches de ceux incriminés dans les effets neurotoxiques du plomb chez l'enfant. Une observation similaire a été réalisée dans un groupe de 151 enfants roumains (3-6 ans) vivant à proximité d'une fonderie de plomb (Verberk et coll., 1996). Ces auteurs ont montré une association entre la plombémie (moyenne 340 µg/l) et l'excrétion urinaire de NAG (+ 14 % de NAG par 100 µg Pb/l). La signification pathologique des marqueurs utilisés dans ces deux études n'est cependant pas complètement établie. Une étude transversale récente montre que des modifications des fonctions rénales interviennent pour des plombémies plus basses chez l'enfant que chez l'adulte. Pour les auteurs, le seuil de toxicité de 100 µg/l est ainsi également valable du point de vue des paramètres néphrologiques (Fels et coll., 1998).

Une étude réalisée parmi 1 502 femmes enceintes résidant dans deux villes du Kosovo (ex-Yougoslavie) a relevé un taux élevé de protéinurie (mesurée par tigelette) associée à une élévation du plomb sanguin ($> 640 \mu\text{g/l}$) (Factor-Litvak et coll., 1993). Dans un sous-groupe de cette même population, il a été mis en évidence que le taux d'érythropoïétine sérique à mi-gestation et à terme était généralement plus bas chez les femmes présentant une plombémie élevée ($230\text{-}360 \mu\text{g/l}$) que chez celles dont la plombémie était basse ($30\text{-}44 \mu\text{g/l}$). Cette observation suggère un effet d'une exposition environnementale au plomb sur la production rénale d'érythropoïétine (Graziano et coll., 1991).

Le rôle du plomb dans le développement de la goutte n'est pas complètement élucidé, mais certaines études cinétiques ont suggéré une réduction de l'excrétion urinaire de l'acide urique qui serait dépendante d'une activation de l'axe rénine-angiotensine qui est incriminée pour expliquer la relation plomb-hypertension artérielle (Perazella, 1996).

Une étude menée sur 40 sujets présentant différents degrés d'insuffisance rénale n'a cependant pas retrouvé d'influence de la fonction rénale, ni sur la capacité de clairance urinaire du plomb, ni sur la plombémie (Campbell et coll., 1981). En revanche, une étude espagnole indique qu'un pourcentage élevé (entre 15 et 55 %) de patients atteints de goutte, d'hypertension et d'insuffisance rénale chronique, présentent une charge corporelle excessive en plomb (test de chélation à l'EDTA) en l'absence de tout antécédent évident d'exposition à ce métal (Sanchez-Fructuoso et coll., 1996).

En conclusion, certaines des études environnementales suggèrent que le plomb, même à des niveaux faibles (plombémie $< 100 \mu\text{g/l}$), pourrait exercer un effet négatif sur la fonction rénale. Il n'existe pas d'indication permettant de juger de la réversibilité éventuelle de ces effets et aucune étude n'a apparemment examiné la susceptibilité particulière de certains groupes de la population (enfants, pathologies pré-existantes telles que diabète...).

Système cardio-vasculaire et hypertension

Dans le cadre des intoxications aiguës par le plomb, on a décrit des épisodes d'hypertension paroxystique, souvent associés aux coliques saturnines. Une hypertension permanente pouvait survenir chez des travailleurs exposés pendant de longues années à des niveaux élevés de plomb et après plusieurs épisodes d'intoxication franche.

Etudes animales

Une abondante littérature expérimentale rapporte une action hypertensive du plomb dans plusieurs espèces animales, mais pas dans d'autres (Staessen et coll., 1994).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques possibles ont été évoqués pour rendre compte d'un effet du plomb sur le système vasculaire (Hajem et coll., 1990 ; Hannaert et coll., 1988 ; Moreau et coll., 1988) :

- interférence avec le transport transmembranaire d'ions (par exemple Na-K) ;
- interactions avec l'homéostasie calcique et/ou certains processus contrôlés par le calcium ;
- action vasomotrice directe ;
- potentialisation des stimulations orthosympathiques.

Le rôle éventuel d'une interférence du plomb avec les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et kallikréine-kinine reste controversé (Staessen et coll., 1995 pour revue).

Etudes épidémiologiques

En considérant les faibles niveaux d'exposition actuellement rencontrés en milieu industriel et dans l'environnement général, l'implication possible du plomb dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle représente un sujet très controversé dont les conséquences, en termes de santé publique, sont potentiellement importantes.

Une estimation américaine avançait qu'une réduction de moitié de la plombémie, dans la population des Etats-Unis, conduirait à réduire le nombre de cas annuels d'infarctus du myocarde de 24 000 et les maladies cardiovasculaires de 100 000 (Schwartz, 1991).

Une méta-analyse, effectuée en 1993 sur la base de 15 études, ne considérant que les hommes, et publiée en 1995 (Schwartz, 1995) concluait qu'une réduction de la plombémie de 100 à 50 µg/l serait associée à une diminution de la pression artérielle systolique de 1,25 mm Hg (0,87-1,63 mm Hg). L'auteur défendait l'idée d'une association causale. Bien que l'amplitude de l'effet sur la pression artérielle soit faible, l'auteur estimait que l'impact d'une réduction de la plombémie de 100 à 50 µg/l en termes de mortalité cardiovasculaire serait du même ordre de grandeur que celui attendu par l'élimination du radon aux Etats-Unis.

Une revue plus récente des différentes études ayant examiné la relation entre l'exposition à de faibles doses de plomb et l'hypertension artérielle a été publiée par Staessen et coll. (1995). Dans une méta-analyse portant sur 23 études (33 141 sujets, 10 cohortes professionnelles et 13 études environnementales, 320 références), les auteurs ont retrouvé dans les deux sexes une association entre la plombémie et la pression artérielle. Ils ont ainsi pu calculer qu'un doublement de la plombémie était associé à une élévation de 1 mm Hg (0,4-1,6 mm Hg, $p = 0,002$) de la pression systolique et de 0,6 mm Hg (0,2-1,0 mm Hg, $p = 0,02$) de la pression diastolique. Ces auteurs ont conclu qu'il existe une faible association positive entre la pression artérielle et l'exposition au plomb. Toutefois, ils se sont interrogés sur la nature causale de

cette relation, qui était jugée comme à peine détectable par les techniques épidémiologiques et, probablement, de peu d'importance en termes de santé publique.

Des auteurs allemands ayant examiné la relation entre la plombémie et la tension artérielle dans un groupe de plus de 3 000 personnes (MONICA Augsburg, incluse dans la méta-analyse réalisée par Staessen) arrivent essentiellement à la même conclusion, et insistent sur le rôle important de facteurs de confusion tels que l'hématocrite et la consommation d'alcool qui, lorsqu'ils sont incorporés dans l'analyse, réduisent considérablement l'intensité de l'association plomb-tension artérielle (Hense et coll., 1993).

Une étude italienne, publiée avant la méta-analyse de Staessen (Micciolo et coll., 1994), a examiné la même relation dans un groupe de 630 adultes (26-69 ans, Pb-S 43-470 µg/l). Une faible association statistique entre la plombémie et la tension artérielle a été mise en évidence, mais la relation ne résistait pas à un ajustement pour l'âge et l'index de masse corporelle (BMI).

Une étude plus récente, effectuée sur la cohorte américaine *Normative Aging Study*, a confirmé que l'exposition chronique au plomb, appréciée par la plombémie (Proctor et coll., 1996) ou par le niveau du métal dans l'os cortical (Hu et coll., 1996), était un facteur de risque indépendant pour le développement d'une hypertension chez l'homme. Cheng et coll. (1998) ont étudié la conduction cardiaque parmi 775 hommes participant à la *Normative Aging Study*. Les résultats suggèrent que l'exposition cumulée au plomb, mesurée par fluorescence X au niveau des os, peut provoquer, même à faibles doses, une diminution de la conduction cardiaque.

Dans une étude prospective publiée récemment (728 sujets hommes et femmes, 20-85 ans examinés à 5 ans d'intervalle, étude PHEECAD), Staessen et coll. (1996) n'ont pas trouvé d'association significative entre la pression sanguine ou le risque de développer une hypertension artérielle et le niveau d'exposition au plomb (plombémie moyenne 87 µg/l et PPZ 1,0 µg/g Hb).

De la même manière, une étude effectuée à Taiwan sur un groupe de plus de 200 travailleurs des deux sexes professionnellement exposés au plomb (plombémie 569 ± 255 µg/l), n'a pas trouvé de relation entre l'exposition récente au métal et la tension artérielle (Wu et coll., 1996).

Une étude effectuée à Taiwan sur un groupe de 26 travailleurs exposés au plomb depuis 6 ans (plombémies 303-824 µg/l) a rapporté une élévation significative de la pression artérielle systolique et de la norépinéphrine plasmatique, ainsi qu'une diminution de 86 % de la densité des récepteurs α -adrénergiques lymphocytaires. Les niveaux de norépinéphrine plasmatique et la densité des récepteurs α -adrénergiques sont significativement corrélés avec la pression artérielle systolique et les niveaux de plombémie chez les travailleurs exposés (Chang et coll., 1996).

Dans une étude portant sur 282 enfants du Kosovo (5,5 ans) résidant dans un milieu contaminé par le plomb (plombémie moyenne 373 µg/l) et dans un

milieu non-contaminé (plombémie moyenne 87 µg/l), une faible association entre la plombémie et la pression artérielle a également été retrouvée. Après ajustement, une élévation de la plombémie de 100 µg/l était associée à une augmentation de 0,5 mm Hg (-0,2 à 1,3) de la pression systolique et de 0,4 mm Hg (-0,1 à 0,9) de la diastolique (Factor-Litvak et coll., 1996). Il ne semble donc pas que, en ce qui concerne la pression artérielle, les enfants constituent un groupe plus susceptible aux effets du plomb.

En conclusion, l'ensemble des études n'indique pas de façon formelle un effet du plomb à faible dose sur la tension artérielle. Si l'association existe, elle est certainement très faible et il n'est pas possible de définir un seuil ou un groupe particulièrement susceptible. Il est probable que plusieurs facteurs de confusion, comme la consommation d'alcool, par exemple, obscurcissent considérablement l'examen de cette relation. Sur la base des données enregistrées chez l'homme et l'animal d'expérience, il est plausible que le plomb à fortes doses puisse interférer avec la pression sanguine. Dès lors, il n'est pas exclu que les associations mises en évidence aux faibles doses soient causales. Toutefois, comme pour d'autres manifestations pathologiques associées au plomb, il est très difficile d'identifier clairement l'effet d'un environnement socio-économique défavorable qu'on sait être associé à des niveaux de plombémie élevés.

Thyroïde

L'effet inhibiteur du plomb sur la captation de l'iode par la glande thyroïde avait déjà été rapporté par Sandstead chez l'animal d'expérience et à l'occasion d'intoxications sévères chez l'homme (Sandstead et coll., 1969 ; Sandstead, 1967).

Robins et coll. (1983) ont détecté, parmi 47 travailleurs d'une fonderie de plomb, 12 sujets présentant des taux bas de thyroxine totale et de la fraction estimée de thyroxine libre. Ces deux paramètres étaient négativement corrélés à la plombémie. Le fait que chez tous les sujets la TSH et la T3 étaient normales a fait suggérer aux auteurs que l'action hypothyroïdante du plomb pourrait s'exercer par une dépression de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette étude ne permettait toutefois pas de définir le niveau de plombémie auquel ces effets se manifestaient.

Tuppurainen et coll. (1988) ont examiné les paramètres thyroïdiens de 200 travailleurs kényans exposés en moyenne depuis 7,6 ans au plomb (plombémie 210-1 350 µg/l, moyenne 570 µg/l). Une corrélation négative a été mise en évidence entre la durée d'exposition au plomb et les taux de thyroxine totale et libre, la corrélation la plus forte étant retrouvée chez les travailleurs ayant été les plus exposés au plomb dans le passé. Si la plombémie était considérée comme indice du niveau d'exposition actuel, la corrélation avec les paramètres thyroïdiens n'était pas retrouvée. Les auteurs concluaient

qu'une exposition d'intensité et de durée élevée pouvait être associée à une dépression de l'activité de la glande thyroïde.

Gennart et coll. (1992) ont comparé un groupe de 98 travailleurs exposés au plomb et 85 sujets contrôles. Les paramètres thyroïdiens mesurés dans les deux groupes se situaient dans la gamme des valeurs cliniquement normales et aucune différence ne fut mise en évidence entre les deux groupes (tableau 8.III).

Tableau 8.III : Paramètres thyroïdiens chez des travailleurs exposés ou non au plomb (d'après Gennart et coll., 1992).

	Contrôles	Exposés
N	85	98
Age (ans)	38,8	37,7
Exposition (années)	—	10,6
PbS moyenne (dispersion)	209 (44-390)	510 (400-750)
T3 (ng/dl)	125,5	125,6
T4 (µg/dl)	7,32	7,40
Index de T4 libre (µg/dl)	2,86	2,86
TSH (mU/l)	4,97	4,15

PbS : plombémie ; T3 : tri-iodothyronine ; T4 : thyroxine ; TSH : hormone thyroïdienne stimulante

Une étude, réalisée parmi un groupe de 68 enfants américains issu d'un milieu défavorisé (11 mois à 7 ans, moyenne : 25 mois), n'a pas retrouvé de relation entre la plombémie (comprise entre 20 et 770 µg/l ; moyenne : 25 µg/l) et les taux de thyroxine totale et/ou libre (Siegel et coll., 1989).

On peut donc conclure que le plomb n'exerce un effet dépressif sur la glande thyroïde que pour des niveaux d'exposition élevés (plombémie > 600-700 µg/l) et que les enfants n'apparaissent pas plus susceptibles que les sujets adultes à cet effet.

En conclusion, le système hématopoïétique et le rein constituent des organes cibles du plomb en cas d'expositions à de fortes doses. La signification sanitaire des perturbations rénales observées à faibles doses reste incertaine. L'effet de faibles doses de plomb sur la pression artérielle, s'il existe, est de faible amplitude.

BIBLIOGRAPHIE

- BAKER EL, LANDRIGAN PJ, BARBOUR AG, COX DH, FOLLAND DS et coll. Occupational lead poisoning in the United States : clinical and biochemical findings related to blood lead levels. *Br J Ind Med* 1979, **36** : 314-322

BERNARD AM, VYSKOCIL A, ROELS H, KRIZ J, KODL M, LAUWERYS R. Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter. *Environ Res* 1995, **68** : 91-95

BOTTOMLEY SS, MULLER-EBERHARD U. Pathophysiology of heme synthesis. *Semin Hematol* 1988, **25** : 282-302

BUCHET JP, ROELS H, BERNARD A, LAUWERYS R. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, calcium or mercury vapor. *J Occup Med* 1980, **22** : 741-750

CAMPBELL BC, BEATTIE AD, MOORE MR, GOLDBERG A, REID AG. Renal insufficiency associated with excessive lead exposure. *Br Med J* 1977, **1** : 482-485

CAMPBELL BC, ELLIOTT HL, MEREDITH PA. Lead exposure and renal failure : does renal insufficiency influence lead kinetics ? *Toxicol Lett* 1981, **9** : 121-124

CARDENAS A, ROELS H, BERNARD AM, BARBON R, BUCHET JP et coll. Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. II. Application to workers exposed to lead. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 28-36

CARSIA RV, FORMAN F, HOCK CE, NAGELE RG, MCILROY PJ. Lead alters growth and reduces angiotensin II receptor density of rat aortic smooth muscle cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995, **210** : 180-190

CHANG HR, CHEN SS, CHEN TJ, HO CK, CHIANG HC, YU HS. Lymphocytes β 2-adrenergic receptors and plasma catecholamine levels in lead-exposed workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, **139** : 1-5

CHENG Y, SCHWARTZ J, VOKONAS PS, WEISS ST, ARO A, HU H. Electrocardiographic conduction disturbances in association with low-level lead exposure (the Normative Age Study). *Am J Cardiol* 1998, **82** : 594-599

CHIA KS, MUTTI A, TAN C, ONG HY, JEYARATNAM J et coll. Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase activity in workers exposed to inorganic lead. *Occup Environ Med* 1994a, **51** : 125-129

CHIA KS, MUTTI A, ALINOVI R, JEYARATNAM J, TAN C et coll. Urinary excretion of tubular brush-border antigens among lead exposed workers. *Ann Acad Med Singapore* 1994b, **23** : 655-659

CHIA KS, JEYARATNAM J, TAN C, ONG HY, ONG CN, LEE E. Glomerular function of lead-exposed workers. *Toxicol Lett* 1995a, **77** : 319-328

CHIA KS, JEYARATNAM J, LEE J, TAN C, ONG HY et coll. Lead-induced nephropathy : relation between various biological exposure indices and early markers of nephrotoxicity. *Am J Ind Med* 1995b, **27** : 883-895

COSCIA GC, DISCALZI G, PONETTI C. Immunological aspects of occupational lead exposure. *Med Lab* 1987, **78** : 360

CROLL DG. The incidence of chronic nephritis amongst young people in Queensland. *Med J Aust* 1929, **2** : 144-145

EVERS U, STILLER-WINKLER R, IDED H. Serum immunoglobulin, complement C3, and salivary IgA levels in lead workers. *Environ Res* 1982, **29** : 351

FACTOR-LITVAK P, STEIN Z, GRAZIANO J. Increased risk of proteinuria among a cohort of lead-exposed pregnant women. *Environ Health Perspect* 1993, **101** : 418-421

- FACTOR-LITVAK P, KLINE JK, POPOVAK D, HADZIALJEVIC S, LEKIC V et coll. Blood lead and blood pressure in young children. *Epidemiology* 1996, **7** : 633-637
- FELS LM, HERBORT C, PERGANDE M, JUNG K, HOTTER G et coll. Nephron target sites in chronic exposure to lead. *Nephrol Dial Transplant* 1994, **9** : 1740-1746
- FELS LM, WUNSCH M, BARANOWSKI J, NORSA-BOROWKA I, PRICE RG et coll. Adverse effects of chronic low level lead exposure on kidney function - a risk group study in children. *Nephrol Dial Transplant* 1998, **13** : 2248-2256
- FISCHBEIN A, TSANG P, LUO JC BEKESI JG. The immune system as target for subclinical lead related toxicity. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 185-186
- FOWLER BA. Mechanisms of kidney cell injury from metals. *Environ Health Perspect* 1993, **100** : 57-63
- GENNART JP, BERNARD A, LAUWERYS R. Assessment of thyroid, testes, kidney and autonomic nervous system function in lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992, **64** : 49-57
- GOODFRIEND TL, BALL DL, ELLIOT ME, SHACKLETON C. Lead increases aldosterone production by rat adrenal cells. *Hypertension* 1995, **25** : 785-789
- GOYER RA. Effect of toxic, chemical, and environmental factors on the kidney. *Monogr Pathol* 1979, **20** : 202-217
- GRAZIANO J, SLAVKOVICH V, FACTOR-LITVAK P, POPOVAC D, AHMEDI G, MEHMETI A. Depressed serum erythropoietin in pregnant women with elevated blood lead. *Arch Environ Health* 1991, **46** : 347-350
- HAJEM S, MOREAU T, HANNAERT P, LELLOUCH J, HUEL G et coll. Influence of environmental lead on membrane ion transport in a French urban male population. *Environ Res* 1990, **53** : 105-118
- HANNAERT PA, MOREAU T, HUEL G, ORSSAUD G, LELLOUCH J et coll. Blood pressure and erythrocyte Na + transport systems in a French urban male population. *J Hypertens* 1988, **6** : 905-911
- HASAN J, VINKO V, HENBERG S. Deficient red cell membrane Na + /K + ATPase in lead poisoning. *Arch Environ Health* 1976, **14** : 313-324
- HENDERSON DA. The aetiology of chronic nephritis in Queensland. *Med J Aust* 1958, **1** : 377-386
- HENSE HW, FILIPIAK B, KEIL U. The association of blood lead and blood pressure in population surveys. *Epidemiology* 1993, **4** : 173-179
- HERTZ-PICCIOTO I, CROFT J. Review of the relation between blood lead and blood pressure. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 352-373
- HU H, ARO A, PAYTON M, KORRICK S, SPARROW D, WEISS ST, ROTNITZKY A. The relationship of bone and blood lead to hypertension. *JAMA* 1996, **275** : 1171-1176
- HUANG J, HE F, YIGUN W, ZHANG S. Observations on renal function in workers exposed to lead. *Sci Total Environ* 1988, **71** : 535-537
- KANEMATSU M, TAKAGI K, MASUDA N, SUKETA Y. Lead inhibits nitric oxide production transiently by mRNA level in murine macrophage cell lines. *Biol Pharm Bull* 1996, **19** : 949-951

KHALIL-MANESH F, GONICK HC, COHEN AH, ALINOVI R, BERGAMASCHI E et coll. Experimental model of lead nephropathy. I. Continuous high-dose lead administration. *Kidney Int* 1992a, **41** : 1192-1203

KHALIL-MANESH F, GONICK HC, COHEN AH, BERGAMASCHI E, MUTTI A. Experimental model of lead nephropathy. II. Effect of removal from lead exposure and chelation treatment with dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Environ Res* 1992b, **58** : 35-54

KHALIL-MANESH F, COHEN AH. Experimental model of lead nephropathy. III. Continuous low-level lead administration. *Arch Environ Health* 1993a, **48** : 271-278

KHALIL-MANESH F, GONICK HC, WEILER EW, PRINS B, WEBER MA, PURDY RE. Lead-induced hypertension : possible role of endothelial factors. *Am J Hypert* 1993b, **6** : 723-729

KHALIL-MANESH F, TARTAGLIA-ERLER J, GONICK HC. Experimental model of lead nephropathy. IV. Correlation between renal function changes and hematological indices of lead toxicity. *J Trace Elem Electr Health Dis* 1994, **8** : 13-19

KIM R, ROTNITSKY A, SPARROW D, WEISS S, WAGER C, HU H. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. *JAMA* 1996, **275** : 1177-1181

KIMBER I, JACKSON JA, STONARD MD. Failure of inorganic lead exposure to impair natural killer (NK) cell and T lymphocyte function in rats. *Toxicol Lett* 1986, **31** : 211-218

KUMAR BD, KRISHNASWAMY K. Detection of occupational lead nephropathy using early renal markers. *Clin Toxicol* 1995, **33** : 331-315

LIN JH, YEH KH, TSENG HC, CHEN WY, LAI HH, LIN YC. Urinary N-acetylglucosaminidase excretion and environmental exposure. *Am J Nephrol* 1993, **13** : 442-447

MARANELLI G, APOSTOLI P. Assessment of renal function in lead poisoned workers. In : Occupational and environmental chemical hazards : Cellular and biochemical indices for monitoring toxicity, Chichester : Ellis Horwood Ltd, 1987 : 344-348

MCMICHAEL AJ, JOHNSON HM. Long-term mortality profile of heavily-exposed lead smelter workers. *J Occup Med* 1982, **24** : 375-378

MEYER BR, FISCHBEIN A, ROSENMAN K, LERMAN Y, DRAYER DE, REIDENBERG MM. Increased urinary enzyme excretion in workers exposed to nephrotoxic chemicals. *Am J Med* 1984, **76** : 989-998

MICCIOLO R, CANAL L, MARANELLI G, APOSTOLI P. Non-occupational lead exposure and hypertension in Northern Italy. *Int J Epidemiol* 1994, **23** : 312-320

MOEL DI, SACHS HK. Renal function 17 to 23 years after chelation therapy for childhood plumbism. *Kidney Int* 1992, **42** : 1226-1231

MOEL DI, SACHS HK, COHN RA, DRAYTON MA. Renal function 9 to 17 years after childhood lead poisoning. *J Pediatr* 1985, **106** : 729-733

MONTEIRO HP, BECHARA EJH, ABDALLA DSP. Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning. *Mol Cell Biochem* 1991, **103** : 73-83

MOREAU T, HANNAERT P, ORSSAUD G, HUEL G, GARAY RP et coll. Influence of membrane sodium transport upon the relation between blood lead and blood pressure in a general male population. *Environ Health Perspect* 1988, **78** : 47-51

MORGAN JM, HARTLEY MW, MILLER RE. Nephropathy in chronic lead poisoning. *Arch Intern Med* 1966, **118** : 17-29

ONG CN, ENDO G, CHIA KS. Evaluation of renal function in workers with low blood levels. In : Occupational and environmental chemical hazards : Cellular and biochemical indices for monitoring toxicity, Chichester : Ellis Horwood Ltd, 1987 : 327-333

OSTERODE W. Hemorheology in occupational lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 1996, **22** : 369-373

PAYTON M, HU H, SPARROW D, WEISS ST. Low-level lead exposure and renal function in the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 821-829

PERAZELLA MA. Lead and the kidney : nephropathy, hypertension, and gout. *Conn Med* 1996, **60** : 521-526

PERGANDE M, JUNG K, PRECHT S, FELS LM, HERBORT C, STOLTE H. Changed excretion of urinary proteins and enzymes by chronic exposure to lead. *Nephrol Dial Transplant* 1994, **9** : 613-618

POCOCK SJ, SHAPER AG, ASHBY D, DELVES T, WHITEHEAD TP. Blood lead concentration, blood pressure, and renal function. *Br Med J Clin Res Ed* 1984, **289** : 872-874

PROCTOR SP, ROTNITSKY A, SPARROW D, WEISS S, HU H. The relationship of blood lead and dietary calcium to blood pressure in the normative aging study. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 528-536

QUEIROZ ML, ALMEIDA M, GALLAO MI, HOEHR NF. Defective neutrophil function in workers occupationally exposed to lead. *Pharmacol Toxicol* 1993, **72** : 73-77

QUEIROZ ML, PERLINGEIRO RC, BINCOLETTO C, ALMEIDA M, CARDOSO MP, DANTAS DC. Immunoglobulin levels and cellular immune function in lead exposed workers. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1994a, **16** : 115-128

QUEIROZ ML, COSTA FF, BINCOLETTO C, PERLINGEIRO RC, DANTAS DC et coll. Engulfment and killing capabilities of neutrophils and phagocytic splenic function in persons occupationally exposed to lead. *Int J Immunopharmacol* 1994b, **16** : 239-244

ROBINS JM, CULLEN MR, CONNORS BB, KAYNE RD. Depressed thyroid indexes associated with occupational exposure to inorganic lead. *Arch Intern Med* 1983, **143** : 220-224

ROELS H, LAUWERYS R, KONINGS J, BUCHET JP, BERNARD A et coll. Renal function and hyperfiltration capacity in lead smelter workers with high bone lead. *Occup Environ Med* 1994, **51** : 505-512

SANCHEZ-FRUCTUOSO AI, TORRALBO A, ARROYO M, LUQUE M, RUILOPE LM et coll. Occult lead intoxication as a cause of hypertension and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996, **11** : 1775-1780

SANDSTEAD HH. Effect of chronic lead intoxication on in vivo I-131 uptake by the rat thyroid. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967, **124** : 18-20

SANDSTEAD HH, STANT EG, BRILL AB, ARIAS LI, TERRY RT. Lead intoxication and the thyroid. *Arch Intern Med* 1969, **123** : 632-635

- SATA F, ARAKI S, TANIGAWA T, MORITA Y, SAKURAI S, KATSUNO N. Changes in natural killer cell subpopulations in lead workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, **69** : 306-310
- SCHWARTZ J. Lead, blood pressure, and cardiovascular disease in men and women. *Environ Health Perspect* 1991, **91** : 71-75
- SCHWARTZ J. Lead, blood pressure and cardiovascular disease in men. *Arch Environ Health* 1995, **50** : 31-37
- SELBST SM, SOKAS RK, HENRETING FM, WELLER SC, TERSHAKOVEC AM. The effect of blood lead on blood pressure in children. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1993, **12** : 213-218
- SIEGEL M, FORSYTH B, SIEGEL L, CULLEN MR. The effect of lead on thyroid function in children. *Environ Res* 1989, **49** : 190-196
- STAESSEN JA, LAUWERYS RR, BUCHET JP, BULPITT CJ, RONDIA D et coll. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The Cadmibel Study Group. *N Engl J Med* 1992, **327** : 151-156
- STAESSEN JA, LAUWERYS RR, BULPITT W, FAGARD R, LIJNEN P et coll. Is a positive association between lead exposure and blood pressure supported by animal experiments ? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994, **3** : 257-263
- STAESSEN JA, ROELS H, LAUWERYS RR, AMERY A. Low-level lead exposure and blood pressure. *J Hum Hypertens* 1995, **9** : 303-328
- STAESSEN JA, ROELS H, FAGARD R. Lead exposure and conventional and ambulatory blood pressure. A prospective population study. *JAMA* 1996, **275** : 1563-1570
- STERN AH. Derivation of a target concentration of Pb in soil based on elevation of adult blood pressure. *Risk Analysis* 1996, **16** : 201-210
- TEPPER LB. Renal function subsequent to childhood plumbism. *J Hum Hypertens* 1963, **9** : 303-328
- TERAYAMA K. Effects of lead on electrophoretic mobility, membrane sialic acid, deformability and survival of rat erythrocytes. *Ind Health* 1993, **31** : 113-126
- TUPPURAINEN M, WAGAR G, KURPPA K, SAKARI W, WAMBUGU A et coll. Thyroid function as assessed by routine laboratory tests of workers with long-term lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 1988, **14** : 175-180
- UNDEGER U, BASARAN N, CANPINAR H, KANSU E. Immune alterations in lead-exposed workers. *Toxicology* 1996, **109** : 167-172
- VERBERK MM, WILLEMS TE, VERPLANKE AJ, DE WOLFF FA. Environmental lead and renal effects in children. *Arch Environ Health* 1996, **51** : 83-87
- VERSCHOOR M, WIBOWO A, HERBER R, VAN HEMMEN J, ZIELHUIS R. Influence of occupational low-level lead exposure on renal parameters. *Am J Ind Med* 1987, **12** : 341-351
- VILLANUEVA R, ALBALADEJO R, ORTEGA P, ASTASIO P, GIL A et coll. Chemotaxis of mouse peritoneal macrophages following exposure to lead. *Bull Environ Contam Toxicol* 1997a, **59** : 159-163

VILLANUEVA R, ALBALADEJO R, ORTEGA P, ASTASIO P, CALLE ME et coll. Adherence of mouse peritoneal macrophages following exposure to lead. *Ind Health* 1997b, **35** : 291-293

VYSKOCIL A, SEMECKY V, FIALA Z, CIZKOVA M, VIAU C. Renal alterations in female rats following subchronic lead exposure. *J Appl Toxicol* 1995, **15** : 257-262

WAGNEROVA M, WAGNER V, MADLO Z, ZAVAZAL V, WOKUNOVA D et coll. Seasonal variations in the level of immunoglobulins and serum proteins of children differing by exposure to air-borne lead. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1986, **30** : 127

WEDEEN RP, MALIK DK, BATUMAN V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. *Arch Intern Med* 1979, **139** : 53-57

WU TN, SHEN CY, KO KN, GUU CF, GAU HJ et coll. Occupational lead exposure and blood pressure. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 791-796

YUCESOY B, TURHAN A, MIRSHAHIDI S, URE M, IMIR T, KARAKAYA A. Effects of high-level exposure to lead on NK cell activity and T-lymphocyte functions in workers. *Human Exp Toxicol* 1997a, **16** : 311-314

YUCESOY B, TURHAN A, URE M, IMIR T, KARAKAYA A. Simultaneous effects of lead and cadmium on NK cell activity and some phenotypic parameters. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997b, **19** : 339-348