



# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

*Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris*

*Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877*

## **Recommandations relatives aux seuils d'intervention sanitaire dans les risques de saturnisme chez l'enfant et l'adulte**

*Propositions adoptées par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie le 11 mai 2011*

Considérant les nouvelles données scientifiques sur les relations entre l'imprégnation au plomb et ses effets néfastes sur la santé des enfants et des adultes en dessous de 100 µg Pb/l de sang.

Considérant les risques que font courir les imprégnations des femmes en âge de procréer pour leurs futurs enfants à ces faibles concentrations, et du fait de la longue demi-vie du plomb en, particulier dans les os, à l'origine du transfert placentaire de ce plomb au fœtus au cours de la grossesse,

Considérant l'arrêté du 5 février 2004 qui définit le cas de saturnisme de l'enfant mineur,

Considérant le décret n° 2003-1254 du 23 décembre 2003, article R.231-58-6 sur la surveillance biologique du saturnisme en milieu professionnel,

Considérant que les méthodes d'analyse usuelles du plomb sanguin ont une limite de détection, une précision et une justesse permettant d'évaluer raisonnablement la valeur limite proposée (50µg/l),

L'Académie nationale de Pharmacie recommande :

- ✓ d'abaisser le niveau d'intervention sanitaire de 100 à 50 µg Pb par litre de sang chez l'enfant de la naissance à l'âge de 6 ans,
- ✓ d'étendre ce niveau d'intervention de 50 µg Pb par litre de sang aux femmes en âge de procréer, en cas d'exposition avérée au plomb d'origine domestique, environnementale ou professionnelle,
- ✓ de réaliser les enquêtes environnementales et comportementales en cas de dépassement de cette valeur pour réduire les risques à la source,
- ✓ de modifier la réglementation relative aux expositions professionnelles aux dérivés du plomb, en particulier la valeur limite biologique à ne pas dépasser qui devrait être de 100 µg Pb/l pour les hommes et de 50 µg/l pour les femmes,
- ✓ de mettre en œuvre des actions d'éducation et de promotion de la santé auprès des publics concernés.

# Rapport scientifique et bibliographie à l'appui de la recommandation de l'Académie nationale de Pharmacie

L'intoxication par les dérivés du plomb est connue depuis de nombreux siècles essentiellement dans ses effets aigus, mais c'est seulement depuis les années 1970 que les effets chroniques, notamment sur le développement neuro- comportemental des jeunes enfants, ont été évalués. Les enfants ont alors été considérés comme plus sensibles aux effets du plomb que les adultes. En raison des progrès dans la connaissance des relations doses – effets, le Centers of Diseases Control aux Etats-Unis a proposé en 1991 comme seuil d'intervention la limite de 100 µg de plomb par litre de sang pour les enfants, à une période où la moyenne des plombémies dans ce pays était de 135 µg/l environ. La France a également suivi ces recommandations, la valeur limite d'intervention sanitaire pour les enfants de moins de 6 ans ayant été fixée à 100 µg/l. Depuis quelques dizaines d'années, la prévention des expositions par l'interdiction d'ajout de plomb dans l'essence, le remplacement des canalisations d'eau en plomb ou l'éradication des peintures au plomb dans les logements a fait chuté de façon drastique les valeurs moyennes des plombémies aux USA comme en Europe. Il devenait ainsi plus facile d'étudier les effets du plomb à des doses plus faibles.

Les études récentes ont ainsi démontré que *certaines effets du plomb étaient sans seuil* ou que de nombreux effets pouvaient survenir pour des plombémies inférieures à 100 µg/l.

Les principales relations à ces faibles doses sont les suivantes

- ✓ augmentations des protoporphyrines zinc chez l'adulte et l'enfant (Wang et al. 2010),
- ✓ augmentation de la pression sanguine systolique et diastolique chez l'adulte entre 50 et 100 µg/l (Scinicariello et al. 2010) et des troubles cardio – vasculaires (Navas-Acien et al. 2007),
- ✓ baisse du quotient intellectuel (QI), du niveau de lecture, de calcul, problèmes de comportement à des taux inférieurs à 100 µg/l chez les enfants (Canfield et al. 2003, Bernard 2003, Bellinger 2003, Bellinger 2004, Chiodo et al. 2004, Chiodo et al. 2007, Miranda et al. 2007, Chandramouli et al. 2008, Nigg et al. 2010, Kim et al. 2010, Laidlaw et Taylor 2011). Les effets du plomb se sont révélés d'autant plus intenses sur le QI que les plombémies étaient plus basses : perte de 7,4 points entre 10 et 100 µg/l alors que la perte est de 3 à 4 points pour chaque incrément de 100 µg/l au-delà du seuil de 100 µg/l (Canfield et al. 2003, Lanphear et al. 2005 dans une méta-analyse, Schnaas et al. 2006, Surkan et al. 2007, Jusko et al. 2008, Ha et al. 2009, Tellez-Rojo et al. 2011). D'autres études ont aussi montré que les retards de développement sont d'autant plus significatifs que les expositions ont été plus précoces et surtout au cours du premier semestre de la grossesse (Hu et al 2006),
- ✓ association entre le volume de matière grise chez l'adulte et l'âge précoce (5-6 ans) d'exposition au plomb (Brubaker et al. 2010),
- ✓ augmentation des délais d'apparition de la puberté chez les filles, même en dessous de 50 µg/l (Naicker et al. 2010), ce qui confirme les données de Selevan et al. (2003), Wu et al. (2003), Wang et al. (2005) et de Kaji et Nishi (2006). Ces effets se produisent dès 30 µg/l, même après ajustement sur les facteurs confondants. Les données expérimentales d'altérations hormonales (↓ IGF1, LH, estradiol) de Dearth (2002) confortent la relation,
- ✓ augmentation des plombémies chez des jeunes femmes de 13-21 ans sous l'influence de la contraception par injection, sans doute par déminéralisation osseuse (Iglesias et al. 2008),
- ✓ augmentation du délai d'apparition de la puberté chez le garçon en dessous de 100 µg/l (Williams et al. 2010),
- ✓ augmentation du risque d'infertilité chez les femmes multiplié par 3 quand on compare les plombémies > 25 µg/l à celles < 25 µg/l dans l'étude de Chang et al. (2006),
- ✓ augmentation du risque de ruptures prématurées de membranes chez les femmes enceintes en dessous de 50 µg/l (Vigeh et al. 2010),
- ✓ augmentation du risque de sensibilisation aux aérocontaminants à l'âge de 5 ans en cas d'exposition intra-utérine au plomb de 5 à 25 µg/l (Jadrychowski et al. 2011),
- ✓ association de plombémies < 100 µg/l avec l'apparition de caries dentaires (Moss et al. 1999),
- ✓ association de plombémies < 100 µg/l avec des lésions rénales (De Burbure et al. 2006, Fadrowski et al. 2010),

- ✓ association d'épisodes dépressifs majeurs, de troubles paniques et anxieux chez de jeunes adultes avec des plombémies en moyenne de 12,4 µg/l (Bouchard et al. 2009),
- ✓ augmentation de la mortalité toutes causes, par infarctus et par accidents vasculaires cérébraux dès 20 µg/l (dans l'enquête prospective de Menke et al.2006).

Ainsi la santé des enfants mais aussi des adultes peut être altérée par des imprégnations relativement faibles au plomb conduisant à des plombémies inférieures à 100 et même à 50 µg/l. La plupart des auteurs cités recommande de baisser la valeur d'intervention en dessous des 100 µg/l actuellement pratiqués. En particulier, Wilhelm et al. (2006) ont demandé de baisser la valeur d'intervention à 50 µg/l, mais en 2010, ces mêmes auteurs, suite à la réévaluation des effets critiques du plomb par la commission de biosurveillance humaine allemande, préconisent même de suspendre cette valeur seuil car son choix devient arbitraire par rapport à des effets sans seuil (Wilhelm et al. 2010), ce qui, notons le, pose problème pour la gestion du risque. Gilbert et Weiss (2006) proposent une limite d'action à 20 µg/l mais cette valeur paraît trop basse pour des raisons de précision analytique. Ces modifications doivent en effet tenir compte des possibilités analytiques et en particulier des limites de détection de la plombémie qui, dans pratiquement toutes les études, est de 10 µg/l.

L'OMS reconnaît les effets aux doses < 100µg/l (WHO 2010) mais ne fait pas de recommandation en matière de plombémie. Par contre, le Comité joint OMS-FAO raisonne en apport quotidien: il estime que l'apport journalier concernant les enfants varie en moyenne de 0,03 à 9,0µg/kg/jour et évalue qu' une absorption de 0,03 µg Pb/kg/jour chez des enfants de 1-4 ans aurait des effets négligeables, alors que 0,3 µg ferait baisser le QI de 0,5 point et 9,0 µg le ferait baisser de 3,0 points (JECFA 2010).

En conclusion, l'évolution des connaissances sur les risques aux faibles doses de plomb et l'ensemble des données scientifiques actuelles disponibles démontrent que les réglementations pour la surveillance du saturnisme doivent être révisées.

C'est pourquoi l'Académie nationale de Pharmacie a souhaité présenter des recommandations sur ce sujet.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Bellinger DC et Needleman HL, 2003, Intellectual impairment and blood lead levels, *New Engl J Med*, 349, 5, 500-501

Bellinger DC, 2004, Lead, *Pediatrics*, 113, 1016-1022

Bernard SM, 2003, Should the Centers of Disease Control and prevention's chidhood lead poisoning intervention level be lower ?, *Am J Public Health*, 93, 1253-1260

Bouchard MF, Bellinger DC, Weuve J, Matthews-Bellinger J, Gilman SE, Wright RO et al, 2009, Blood lead levels and major depressive disorder, panic disorder, and generalized anxiety disorder in US young adults, *Arch Gen Psychiatry*, 66,1313-1319

Brubaker CJ, Dietrich KN, Lanphear BP, Cecil KM, 2010, The influence of age of lead exposure on adult gray matter volume, *Neurotoxicology*, 2010, 31, 259-266

Canfield RL, Henderson CR, Cory-Schlecta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP, 2003, Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter, *New Engl J Med*, 348, 1517-1526

Centers for Disease Control and Prevention, 1991, Preventing lead poisoning in young children, US Department of Health and Human Services, October

Chandramouli K, Steer CD, Ellis M, Emond AM, 2008, Effects of early chidhood lead exposure on academic performance and behavior of school age children, *Arch Dis Chidhood*, 94, 844-848

- Chang SH, Cheng BH, Lee SL, Chuang HY, Yang CY, Sung FC, Wu TN, 2006, Low blood lead concentration in association with infertility in women, *Environ Res*, 101, 380-386
- Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL, 2004, Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels, *Neurotoxicol Teratol*, 26, 359-371
- Chiodo LM, Covington C, Sokol RJ, Hannigan JH, Jannise J, Ager J, Greenwald M, Delaney-Black V, 2007, Blood lead levels and specific attention effects in young children, *Neurotoxicol Teratol*, 29, 538-546
- Dearth RK, Hiney JK, Srivastava V, Burdick SB, Bratton GR, Lee DW, 2002, Effects of lead exposure during gestation and lactation on female pubertal development in rats, 2002, 16, 343-352
- De Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A, Smerhovsky Z, Cikrt M, Trzcinka-Ochocka M, Razniewska, Jakuboski M, Bernard A, 2006, Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels, *Environ Health Perspect*, 114, 584-590
- Fadowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, Furth SL, 2010, Blood lead level and kidney function in US adolescents: the third national health and nutrition examination survey , *Arch Int Med*, 170, 75-82
- Gilbert et Weiss, 2006, A rationale for lowering the blood lead action level from 10 to 2 µg/dl, *Neurotoxicology*, 27, 693-701
- Ha M, Kwon HJ, Lim MH, Jee YK, Hong YC, Leem JH, Sakong J, Bae JM, Hong SJ, Roh YM, Jo SJ, 2009, Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER), *Neurotoxicology*, 30, 31-36
- Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, Smith D, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Schwartz J, Schnaas L, Mercado-Garcia A, Hernandez-Avila M, 2006, Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development, *Environ Health Perspect*, 114, 1730-1735
- Iglesias EA, Coupey SM, Markowitz ME, 2008, Hormonal contraception and blood lead levels in inner-city adolescent girls, *Pediatr Adolesc Gynecol*, 21, 269-273
- Jadrychowski W, Perera F, Maugeri U, Miller RL, Rembiaz M, Flak E, Mroz E, Majewska R, Zembala M, 2011, Intrauterine exposure to lead may enhance sensitization to common inhalant allergens in early childhood: a prospective prebirth cohort study, *Environ Res*, 111, 119-124
- JECFA, 2010, Joint FAO/WHO expert committee on food additives. Seventy-third meeting, Genova, 8-17 June 2010
- Jusko TA, Henderson CR, Lanphear BP, Cory-Slechta DA, Parsons PJ, Canfield RL, 2008, Blood lead concentrations < 10µg /dl and child intelligence at 6 years of age, *Environ Health Perspect*, 116, 243-248
- Kaji M et Nishi Y, 2006, Lead and growth, *Clin Pediatr Endocrinol*, 15, 123-128
- Kim Y, Cho SC, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, Bhang SY, 2010, Association between blood lead levels (<5 µg/dl) and inattention-hyperactivity and neurocognitive profiles in school-aged Korean children, *Sci Total Environ*, 408, 5737-5743
- Laidlaw MAS et Taylor MP, 2011, Potential for childhood lead poisoning in the inner cities of Australia due to exposure to lead in soil dust, *Environ Pollut*, 159, 1-9

- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J et al, 2005, Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis, *Environ Health Perspect*, 113, 894-899
- Menke A, Muntner P, Batuman, Silbergeld EK, Guallar E, 2006, Blood lead level below 10 µg/dL and mortality among US adults, *Circulation*, 114, 1388-1394
- Miranda ML, Kim D, Galeano MA, Pau CJ, Hull AP, Morgan SP, 2007, The relationship between early childhood blood lead levels and performance on end-of-grade tests, *Environ Health Perspect*, 115, 1242-1247
- Moss ME, Lanphear BP, Auinger P, 1999, Association of dental caries and blood lead levels, *JAMA*, 281, 2294-2298
- Naicker N, Norris SA, Mathee A, Becker P, Richter L, 2010, Lead exposure is associated with a delay in the onset of puberty in South African adolescent females: findings from the birth to twenty cohort, *Sci Total Environ*, 408, 4949-4954
- Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ, 2007, Lead exposure and cardiovascular disease – A systematic review, *Environ Health Perspect*, 115, 472-482
- Nigg JT, Nikolas M, Knottnerus G, Cavanagh K, Friderici K, 2010, Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population – typical exposure levels, *J Child Psychol Psychiatry*, 51, 58-65
- Schnaas L, Rothenberg J, Flores MF, Martinez S, Hernandez C, Osorio E, Velasco SR, Perroni E, 2006, Reduced intellectual development in children with prenatal exposure, *Environ Health Perspect*, 114, 791-797
- Scinicariello F, Abadin H, Murray HE, 2010, Association of blood lead and blood pressure in the NHANES 1999-2006, *Toxicol Lett*, 196, S102, 006
- Selevan SG, Rice DC, Hogan KA, Euling SY, Pfahles-Hutchens A, Bethel J, 2003, Blood lead concentration and delayed puberty in girls, *New Engl J Med*, 348, 1527-1536
- Surkan PJ, Zhang A, Trachtenberg F, Daniel DB, Mc Kinley S, Bellinger DC, 2007, Neuropsychological function in children with blood lead levels <10 µg/dL, *Neurotoxicology*, 28, 1170-1177
- Tellez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quinoz C, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-Garcia A, Schnaas-Arieta L, Wright RO, Hernandez-Avila M, Hu H, 2011, Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 µg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City, *Pediatrics*, 201, 118, 323-330
- Vigeh M, Yokoyama K, Shinohara A, Afshinrokh M, Yunesian M, 2010, Early pregnancy blood levels and the risk of premature rupture of the membranes, *Reproductive Toxicol*, 30, 477-480
- Wang RY, Needham LL, Barr DB, 2005, Effects of environmental agents on the attainment of puberty: considerations when assessing exposure to environmental chemicals in the National Children Study, *Environ Health Perspect*, 113, 1100-1107
- Wang QI, Zhao H, Chen JW, Hao QL, Gu KD, Zhu YX, Zhou YK, Ye LX, 2010, Delta-aminolevulinic acid dehydratase activity, urinary delta-aminolevulinic acid concentration and zinc protoporphyrin level among people with low level of lead exposure, *Int J Hyg Environ Health*, 213, 52-58
- WHO, 2010, Childhood lead poisoning, Genève
- Wilhelm M, Schulz C, Schwenk M, 2006, Revised and new reference values for arsenic, cadmium, lead and mercury in blood or urine of children. Basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine, *Int J Hyg Environ Health*, 209, 301-305

Wilhelm M, Heinzow B, Angerer J, Schulz C, 2010, Reassessment of critical lead effects by the german human monitoring commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM1 and HBM2) for lead in blood of children and adults, Int J Hyg Environ Health, 213, 265-269

Williams PL, Sergeyev O, Lee MM, Korrick SA, Burns JS, Humblet O, DelPrato J, Revich B, Hauser R, 2010, Blood lead levels and delayed onset of puberty In a longitudinal study of russian boys, Pediatrics, 125, 1088-1096

Wu T, Buck GM, Mendola P, 2003, Blood lead levels and sexual maturation in US Girls: the third national health and nutrition survey, 1988-1994, Environ Health Perspect, 111, 737-741