

METABOLISME DU PLOMB CHEZ LES ANIMAUX.

POSSIBILITES D'UTILISATION DES RESULTATS POUR L'HOMME.

P. BRUAUX (Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie - Bruxelles
Directeur Dr A. LAFONTAINE)

INTRODUCTION.

Le plomb est un des rares métaux dont on ne connaisse aucune utilité, en tant qu'oligo-élément, dans le métabolisme animal.

Il n'a pratiquement jamais été utilisé en thérapeutique, si ce n'est en usage externe (par exemple eau de Goulard).

Bien qu'il soit connu depuis la plus haute antiquité, le principal intérêt pour ce métal a toujours été centré sur ses propriétés toxiques, et très secondairement sur certaines actions topiques.

Au cours de ces dernières années, l'intérêt des toxicologues pour le plomb a été considérablement augmenté en raison des multiples pollutions dues aux conditions techniques de la vie moderne. En particulier, l'augmentation de la teneur en plomb de l'atmosphère, due aux gaz d'échappement des véhicules à moteurs, a fait craindre un retentissement sur la santé des individus. Ce problème a suscité de nombreuses controverses. (98 - 99 - 67 - 72 - 102 - 71).

L'objet du présent travail n'est certes pas de trancher dans ce domaine mais simplement de tenter de faire le point sur un aspect particulier des connaissances acquises, à savoir le métabolisme du plomb chez l'animal et les relations qu'on peut en tirer avec ce qui se passe chez l'homme.

Les points suivants seront successivement traités :

1. Absorption du plomb par voie digestive. Taux et facteurs influençant l'absorption intestinale. Mécanismes de cette absorption.
2. Absorption du plomb par voie respiratoire. Taux et Divers facteurs pouvant modifier la résorption respiratoire. Mécanismes de cette absorption.

- III
3. Absorption du plomb par voie cutanée.
 4. Distribution du plomb dans l'organisme animal. Excrétion.
 5. Conclusions. Possibilités d'extrapolation chez l'homme des résultats acquis par les expériences sur animaux.

I. ABSORPTION DU PLOMB PAR VOIE DIGESTIVE.

I. 1. Taux d'absorption intestinale.

L'absorption intestinale du plomb a été étudiée de façon très approfondie par KEHOE et ses collaborateurs (95 - 98 - 96 - 99 - 97 - 94 - 90 - 91 - 92 - 93).

Chez l'homme, l'absorption intestinale est très faible; elle n'excède pas 10 % de la quantité ingérée et une partie de la quantité absorbée est réexcrétée par le tractus gastro-intestinal et éliminée.

Chez l'animal, KEHOE (90) confirme ce taux d'absorption de l'ordre de 10 % de la quantité ingérée. Toutefois, l'expérimentation animale montre qu'il existe de grandes différences suivant les espèces et même suivant les différents individus d'une même espèce animale. Cette faible absorption intestinale est confirmée par BENNETH (6) qui expérimentant chez le mouton conclut que 98 à 99 % du plomb ingéré est excrété par les faeces (il peut cependant y avoir accumulation dans le foie).

Chez le rat, CASTELLINO (8) observe une absorption intestinale d'environ 18 % (acétate de plomb marqué au Pb210).

Par contre GAGE et LITCHFIELD (65), expérimentant chez le rat par ingestion de nitrate de plomb, n'observent qu'une absorption de l'ordre de 0,3 % et concluent que le rat absorbe beaucoup moins par voie gastro-intestinale que l'homme. Cette différence est peut être due à la forme chimique de plomb utilisée.

La différence d'absorption suivant les espèces animales et la nature chimique du plomb ingéré est encore montrée par les travaux de GOWGILL et coll. (77) qui observent chez le rat une absorption quasi nulle

d'alliages de plomb métallique (soudure commerciale) par rapport à l'acétate de plomb. Par contre ces mêmes auteurs observent une absorption modérée de l'alliage de plomb chez le chien.

Au sein d'une même espèce animale les différences d'absorption peuvent être également très sensibles : en utilisant du Pb^{212} HURSCH (87) observe chez 3 sujets humains des absorptions variant de 1,3, 8,1 et 16 % (la seule différence évidente entre les 3 sujets est l'âge : l'absorption est d'autant plus forte que le sujet est plus jeune). Des différences du même ordre sont observées par HARRISON (81).

IMAMURA (88) utilisant de l'acétate de plomb par ingestion chez l'homme a constaté des absorptions de l'ordre de 20 à 30 % de la quantité ingérée.

KOSTIAL (101) étudiant l'absorption intestinale du Pb^{203} chez le rat observe une absorption très élevée chez les rats nouveaux-nés (5 à 7 jours) ; la rétention est de l'ordre de 73 % alors que CARR et coll. (38) n'observent qu'une rétention de l'ordre de 4 % chez des rats de 7 à 8 semaines.

CLARKE (66) rapportant des expériences effectuées chez le mouton concluent à une très faible absorption dans cette espèce animale, de l'ordre de 1 à 2 %.

Par contre l'espèce bovine semble assez sensible à l'intoxication saturnine par ingestion ce qui semblerait indiquer un taux d'absorption assez élevé (HARBOURNE - 80) (LIEGEOIS - 106).

Dans une revue d'ensemble, l'éditorialiste du "Journal of the Air Pollution Control Association" estime qu'environ 8 % du plomb ingéré est retenu par l'organisme.

Les dérivés organiques du plomb traversent également la paroi intestinale : SCHEPERS et collaborateurs (128) ont montré que l'ingestion de plomb tétraéthyle et de plomb tétraméthyle pouvait provoquer des signes d'intoxication saturnine chez le rat.

Dans plusieurs travaux effectués chez le rat et la souris, SCHROEDER et collaborateurs (130 - 131 - 132 - 133 - 134) ont montré que l'administration orale de sels de plomb (à des concentrations similaires à celles rencontrées chez l'homme) a un effet toxique intrinsèque exprimé en termes de survivances chez l'animal d'expérience.

La stéarate de plomb est aussi absorbé par le tractus gastro-intestinal et provoque une intoxication saturnine chez la souris, le rat, le cobaye et le lapin. (129)

Enfin THOMPSON (156) dans une étude effectuée chez l'homme estime que la quasi totalité du plomb ingéré est éliminé par les faeces. Moins de 4 % du plomb ingéré est retenu dans l'organisme; ce qui correspond "grosso modo" à la charge corporelle normale en plomb.

En conclusion de cette revue de quelques travaux effectués sur l'absorption gastro-intestinale chez diverses espèces animales, on peut voir que les taux d'absorption sont très variables non seulement d'une espèce à l'autre mais également, au sein d'une même espèce animale, d'un individu à l'autre. Un point qui semble pouvoir être retenu, c'est l'influence de l'âge sur les taux d'absorption intestinale : les animaux très jeunes semblent bien absorber davantage de plomb que les animaux plus âgés. Toutefois, chez l'adulte, la quantité absorbée est généralement faible par rapport à la quantité ingérée. Nous verrons plus loin que d'autres facteurs peuvent également influencer les taux d'absorption.

I. 2. Facteurs diététiques influençant l'absorption intestinale.

Il est bien connu que le métabolisme du plomb est plus ou moins semblable à celui du calcium particulièrement en ce qui concerne sa déposition dans les os et sa mobilisation à partir du dépôt osseux. (31)

Plusieurs travaux ont été consacrés à l'étude de l'influence de la teneur du régime en calcium, phosphore et vitamine D, sur l'absorption intestinale du plomb.

SIX K. et GOYER R. (137) ont montré que l'influence du calcium était surtout importante : chez le rat une diète pauvre en calcium (5 fois moins que la teneur habituellement admise) augmente nettement la résorption du plomb. Dans ces conditions, l'élimination fécale diminue alors que la plombémie est augmentée (4 fois celle des témoins). La plomburie est également augmentée. De plus, dans ces conditions, la distribution du plomb dans l'organisme est différente : l'accumulation dans les tissus mous est augmentée alors que la déposition dans les os est diminuée. Par contre l'augmentation de la diète en calcium ne semble pas diminuer la résorption du plomb.

De leur côté LEDERER L.G. (105) et HERNBERG S. (84) estiment que l'addition de carbonate de calcium au régime alimentaire diminue l'absorption gastro-intestinale du plomb.

KOSTIAL (101) expérimentant sur des rats nouveaux-nés, arrivent à peu près aux mêmes conclusions que LEDERER.

Par rapport à un groupe témoin nourri au lait de vache, 2 groupes de rats, l'un nourri avec du lait enrichi en calcium et phosphore et l'autre avec du lait enrichi en calcium, phosphore et alginat de sodium, ont des taux d'absorption de plomb nettement abaissés : 73 % pour le groupe témoin, 54 et 23 % pour les deux autres groupes. Cette moindre absorption est confirmée par une moindre accumulation de plomb dans le foie et les reins.

En ce qui concerne l'influence de l'alginate sur l'absorption gastro-intestinale du plomb (l'alginate de sodium a été démontré comme étant un inhibiteur effectif de la résorption intestinale du strontium ce qui laissait espérer une action analogue sur la résorption du plomb), CARR T.E.F. (38) aboutit à des conclusions inverses de celles de KOSTIAL (Il importe de souligner cependant que KOSTIAL expérimentait sur des rats nouveaux-nés et CARR sur des rats de 7 à 8 semaines) : les rats soumis à une diète enrichie d'alginate de sodium ont une absorption intestinale de 9,1 % de la dose ingérée contre 3,7 pour le groupe témoin. Une hypothèse possible est que

la séquestration du calcium par l'alginate interviendrait pour favoriser le passage du plomb.

Chez l'homme HARRISON G.E. et collaborateurs (81) aboutissent à la conclusion que l'addition d'alginate de sodium au régime alimentaire ne modifie en rien l'absorption intestinale du plomb ingéré.

Etudiant le parallélisme entre le métabolisme du plomb et celui du calcium SOBEL A.E. (138) et collaborateurs aboutissent à la conclusion que la déposition du plomb dans les os est dirigée par un métabolisme propre, plus ou moins analogue à celui du calcium, mais n'agissant pas nécessairement dans la même direction. Dans ce métabolisme interviennent le calcium, le phosphore et la vitamine D. Toujours dans le même domaine des facteurs diététiques influençant la résorption intestinale du plomb, LIVSHITS (108) a montré, dans une étude effectuée chez le rat, que l'addition de pectine au régime alimentaire (sous forme de carottes crues) avait un effet protecteur contre l'intoxication saturnine surtout en favorisant l'excrétion urinaire du plomb.

En conclusion de cette revue de quelques travaux sur l'influence de certains facteurs diététiques sur la résorption gastro-intestinale du plomb, on peut déduire qu'il existe de grandes différences suivant les espèces animales.

Un point qui semble pouvoir cependant être retenu est qu'une diète pauvre en calcium augmente la résorption intestinale. Quant à la protection conférée par un régime riche en calcium, elle reste très controversée.

I. 3. Mécanismes de l'absorption gastro-intestinale.

Assez peu de travaux ont été consacrés aux mécanismes intimes de la traversée de la paroi digestive des diverses formes de plomb qui peuvent être ingérées.

D'un point de vue théorique général, quatre mécanismes principaux peuvent expliquer le passage à travers les membranes cellulaires

d'une substance qu'elle soit ou non sous forme d'électrolyte.
(GODFRAIND - DEBECKER - 69).

1. Filtration. Les membranes biologiques présentent des discontinuités appelées pores dont la dimension varie suivant le type de membranes : les électrolytes et les non électrolytes les traversent en fonction de leurs dimensions propres par rapport à celles des pores.
2. Diffusion. La vitesse de diffusion d'une substance à travers une membrane dépend principalement de facteurs physiques (gradient de concentration et coefficient de partage lipides-eau). Cette diffusion peut être libre ou assistée.
3. Transport actif. Ce transport actif se différencie de la diffusion assistée en ce qu'il exige un apport d'énergie.
4. Pinocytose. Ce mode de transport à travers les membranes cellulaires se fait par la formation d'invagination vacuolé dans les parois des cellules épithéliales des membranes cellulaires. L'importance de ces phénomènes de pinocytose est encore fort peu connue chez le mammifère.

En ce qui concerne le passage des différents composés de plomb à travers la paroi intestinale, les quelques travaux qui ont été consacrés à l'étude de ce mécanisme plaident en faveur de la simple diffusion à travers la paroi intestinale. LIEGEOIS et DERIVAUX (106) ainsi que DELWAIDE et HEUSGHEM (52) estiment qu'une partie du plomb ingéré est transformée par les sucs digestifs en chlorure de plomb et chololates de plomb qui sont assimilables et traversent l'épithélium digestif pour passer dans le sang où ils se fixent essentiellement sur les hématies sous forme de complexes protéiques. Une grande partie du plomb ingéré se transforme en sulfure de plomb insoluble qui est éliminé par les selles.

Les travaux de FAIRHALL L.T. (56 - 57) plaident également en faveur de la résorption par diffusion à travers la paroi intestinale. La solubilité des divers sels de plomb (carbonate, sulfate, chromate, oxyde, plomb métallique) est sensiblement la même dans le sérum

que dans l'eau sauf l'oxyde de plomb qui est cent fois plus soluble dans le sérum que dans l'eau par suite probablement de la formation rapide d'hydroxyde de plomb entrant facilement dans des complexes protéiques. Il est à noter que l'oxyde de plomb est le composé de plomb qui est le plus rapidement absorbé.

Toutefois, il faut noter que le travail de GAGE et LITCHFIELD (65) conclut que l'absorption de nitrate de plomb chez le rat n'est pas proportionnelle à la dose ingérée et que, par conséquent, l'absorption pourrait bien être due à un autre mécanisme que la simple diffusion passive.

En conclusion, dans l'état actuel des expérimentations, il semble bien que l'hypothèse la plus vraisemblable en ce qui concerne la pénétration digestive du plomb est la simple diffusion à travers l'épithélium.

Toutefois, en raison du petit nombre de travaux qui ont été consacrés à l'étude de ce problème, des recherches complémentaires restent certainement utiles pour expliquer les mécanismes de passage à travers la paroi intestinale.

II. ABSORPTION DU PLOMB PAR VOIE RESPIRATOIRE.

II. 1. Taux d'absorption par voie pulmonaire. Facteurs modifiant cette absorption.

Tout comme l'absorption intestinale, l'absorption pulmonaire du plomb inhalé a été étudié de façon très fouillée par KEHOE et ses collaborateurs. (95- 98 - 97 - 99 - 94 - 91)

Dans une série d'études effectuées chez des volontaires humains, inhalant des atmosphères chargées de particules de sesquioxyde de plomb de diamètres différents (0,05 μ à 1,2 μ) et de concentrations différentes (0,075 μg de plomb par m^3 à 0,15 μg de plomb par m^3) KEHOE aboutit aux conclusions suivantes exprimées en pourcentages de rétention globale dans l'arbre respiratoire.

- 35 %	de rétention pour les particules de diamètre moyen de 0,05 μ
- 54 %	" " " " 0,75 μ
- 43 à 53 %	" " " " 0,9 à 1.2 μ

KEHOE souligne qu'il existe de grandes variabilités individuelles dans les taux de rétention et que ces chiffres ne représentent par conséquent que des ordres de grandeur. Il en conclut que l'absorption par voie respiratoire est de l'ordre de grandeur de 50 % de la quantité totale inhalée.

De nombreux travaux expérimentaux ont été effectués sur l'absorption du plomb par voie pulmonaire en particulier par rapport à la dimension des particules inhalées, à la nature chimico-physique du plomb inhalé et aux conditions respiratoires de l'exposition (durée de l'exposition, rythme et profondeur de la respiration).

Le travail de TOMASHEVSKI et MITCHELL (158) est particulièrement fouillé à cet égard. Ces auteurs envisagent d'abord l'architecture et la physiologie de l'arbre respiratoire : la surface capillaire alvéolaire (de l'ordre de 40 à 80 m² chez l'homme) est telle que tout matériel soluble qui atteint les alvéoles pulmonaires est absorbé à peu près comme s'il s'agissait d'une injection intra-veineuse.

Le mécanisme de déposition et de rétention des particules inhalées est dépendant de 4 facteurs principaux :

- la dimension et la densité des particules
- la nature hygroscopique de ces particules
- le rythme et la profondeur de la respiration
- la durée de l'exposition

Les particules insolubles qui sont déposées le long de l'arbre trachéobronchique sont captées par l'épithélium cilié et conduites vers le pharynx d'où elles sont soit expectorées, soit avalées.

Les particules arrivant aux bronchioles terminales se déposent sur la paroi bronchiolaire, s'y dissolvent et sont soit absorbées soit englobées par les macrophages alvéolaires : de là, elles

peuvent soit entrer dans les espaces interstitiels puis dans les vaisseaux lymphatiques, soit suivre une voie ascendante jusqu'à l'épithélium cilié et arriver jusqu'au pharynx où elles seront à nouveau soit expectorées, soit avalées.

D'après des études expérimentales et théoriques la déposition des particules dans l'arbre respiratoire se fait suivant trois mécanismes :

- impaction par inertie dans le nasopharynx et le larynx : ce mécanisme est directement proportionnel à la densité des particules et au carré de leur diamètre. Les plus grosses particules seront donc déposées dans le naso-pharynx ou le larynx et de là soit expectorées, soit avalées.
- pour des particules de plus faible diamètre, la déposition se fait par sédimentation au plus loin dans l'arbre respiratoire : ce mécanisme est également proportionnel à la densité des particules et au carré de leur diamètre. Ces particules sont captées par l'épithélium cilié et conduite vers le pharynx d'où elles sont expectorées ou avalées.
- enfin pour les plus petites particules, c'est le mouvement brownien qui règle leur déposition au niveau alvéolaire ou la vitesse du courant aérien est très faible : une partie de ces particules se dépose et est absorbée, une partie peut être rejetée par l'expiration.

D'après les expériences de LANDAHL et ALTSHULER, cités par TOMASHEVSKI (158), la rétention globale est minimum pour les particules de $0,3 \mu$ de diamètre : elle augmente au-dessus et en-dessous de ce diamètre, ceci pour les particules de faible diamètre, en-dessous de 1μ .

- Les particules de plus de 50μ de diamètre ne dépassent pas les grosses bronches.
- Les particules de 5μ et en-dessous peuvent arriver aux bronchioles et aux canaux alvéolaires.
- Enfin, les particules de $0,6 \mu$ et moins atteignent les alvéoles.

En ce qui concerne le rythme respiratoire, plus lente est la respiration plus long est le temps de séjour dans l'arbre respiratoire et plus forte est la rétention.

Enfin TOMASHEVSKI et MITCHELL (158) envisagent les facteurs pouvant interférer avec les mécanismes de "clearance" de l'épithélium cilié ; la cigarette de même que la bronchite et l'emphysème paralysent l'activité de l'épithélium cilié et augmentent donc la déposition des particules. Les auteurs concluent que la majorité du plomb inhalé est éliminé de l'arbre respiratoire et avalé ou expectoré ; cependant les composés de plomb "soluble" tels que ceux sous forme de "fumées" ou "brouillards" peuvent être rapidement et quasi complètement absorbés.

LUTMER R.F. et collaborateurs (109) ont également effectué une étude particulièrement intéressante sur l'absorption respiratoire du plomb chez les souris. Ces auteurs ont soumis leurs animaux d'expérience à des gaz d'échappement de moteurs d'automobiles soit tels quels, soit soumis à une irradiation aux rayons U.V. produisant artificiellement le "smog" photochimique. L'exposition des animaux a duré 15 mois. Chez les souris soumises à l'exposition de gaz non irradiés les auteurs observent une augmentation significative de plomb osseux à partir de la plus faible concentration en plomb (2,6 μg par m^3). Chez les souris soumises à l'exposition au gaz irradié cette augmentation n'est significative qu'à la plus forte concentration (15,6 μg par m^3). D'après les auteurs, cette différence pourrait être due à 3 facteurs :

- soit à une différence de forme chimique du plomb dans le gaz d'échappement après irradiation;
- soit à un agglomérat de particules dans la chambre d'irradiation dû à la formation de particules ionisées provoquées par réactions photochimiques : il en résulterait des particules plus grandes qui sont moins bien absorbées.
- soit enfin au fait que les pics de concentration dureraient plus longtemps pour les gaz non irradiés.

Les auteurs concluent également que pour les plus faibles concentrations en plomb (2,6, 7,6 et 8,7 μg par m^3) il n'y a pas de corrélation dose-effet. Par contre à la concentration la plus élevée (15,6 μg par m^3) il y a une nette corrélation dose-effet : cela semblerait indiquer un effet "seuil" - LUTMER (109) conclut prudemment en disant que des expériences sur un plus grand nombre d'animaux seraient nécessaires pour confirmer ces résultats.

MUIR et DAVIES (115) expérimentant chez l'homme par inhalation d'aérosols de 0,5 μ de diamètre obtiennent des valeurs de rétention plus faibles que celles décrites précédemment : de 6 à 14 % de rétention suivant les conditions. Les principaux facteurs qui influencent cette rétention sont d'une part le volume respiratoire (l'augmentation de ce volume augmente faiblement la rétention) et surtout la fréquence respiratoire dont l'augmentation diminue la rétention.

HORIUCHI (86), par contre, expérimentant également chez l'homme par inhalation d'aérosols d'acétate de plomb (particules de diamètre inférieur à 5 μ) confirme "grosso modo" les taux de rétention observés par KERHOE : 40 à 50 % du plomb inhalé est excrété par les faeces et les urines.

STOLMAN A. (144) rapporte des expériences effectuées chez l'animal par inhalation de sesquioxyle de plomb : pour des particules de 0,01 à 0,05 μ de diamètre l'absorption est de l'ordre de 35 à 50 % tandis qu'elle atteint 50 à 60 % pour des particules de 0,75 μ de diamètre.

STOKINGER H. (143), au cours d'expériences faites chez la souris conclut qu'à peu près la totalité des particules de sesquioxyle de plomb de 0,04 μ de diamètre sont absorbées par inhalation chez la souris.

Expérimentant chez des chiens en leur faisant inhaler une atmosphère enrichie en Pb^{210} , STUART et collaborateurs observent des absorptions respiratoires variant de 58 à 76 %.

POTT (119) et collaborateurs administrent à des rats du bromure et de l'oxyde de plomb par voie intratrachéale et pour comparaison par voie intraveineuse : utilisant la teneur en plomb du fémur comme

mesure de l'absorption, ils observent la même teneur chez les rats traités par voie intratrachéale et intraveineuse. Les auteurs en concluent que la concentration de plomb dans l'air à beaucoup plus d'importance biologique que le plomb alimentaire.

BOOKER et collaborateurs (28) ont fait inhaler à 2 sujets humains un aérosol (particules de 0,05 à 0,5 μ de diamètre) marqué au Pb212 : les rétentions observées pour ces 2 sujets ont été de 60 et 34 % confirmant ainsi les grandes variations déjà notées par KEROE.

HOPKINS A. (85) a provoqué des intoxications saturnines chez des babouins par injections intratrachéales répétées d'une suspension de carbonate de plomb : il obtient de cette façon des plombémies atteignant jusqu'à 1000 μ g %.

L'auteur souligne les grandes différences observées d'une espèce animale à l'autre.

La "clearance" pulmonaire, c'est-à-dire l'élimination des particules inhalées par l'épithélium cilié des bronches et de la trachée, a fait l'objet de plusieurs travaux.

En ce qui concerne la "clearance" pulmonaire du plomb inhalé WATSON JA. et collaborateurs (164) ont fait inhaler ou injecter par voie intratrachéale un aérosol (diamètre moyen des particules 0,4 μ) de chromate de plomb marqué au Cr 51 : après 20 heures les auteurs ont observé une clearance pulmonaire de 39 % après inhalation et de 3 % seulement après injection intratrachéale. Cependant, les auteurs notent que, par compartiment de l'arbre respiratoire, la cinétique de la clearance n'est pas modifiée par le mode d'exposition.

Toujours concernant la "clearance" pulmonaire, notons les travaux de BINGHAM et collaborateurs (19-20) : ces auteurs ont fait inhaler par des rats une atmosphère contenant 10 et 150 μ g de sesquioxyde de plomb par m³ (diamètre moyen des particules 0,06 μ) pour des périodes variant de 3 à 12 mois. Ils observent une réduction significative du nombre de macrophages par gramme de poumons dans les 2 groupes d'exposition et cela aussi bien après 3 mois que 6 et 12

mois d'exposition : la réduction du nombre des macrophages est de l'ordre de 60 %.

Cette réduction semble spécifique du plomb car d'autres auteurs ont au contraire montré une augmentation du nombre de macrophages après inhalation de poussières. Dans des expériences ultérieures les mêmes auteurs ont montré que cette réduction du nombre des macrophages apparaissait déjà après des expositions de l'ordre de quelques jours. Cependant après la cessation de l'exposition au plomb le nombre de macrophages pulmonaires reprend très rapidement sa valeur initiale.

La possibilité de la diminution de capacité de "clearance" pulmonaire lors de l'exposition au plomb est évoquée. Une action toxique locale du plomb pourrait diminuer les possibilités de "clearance" et favoriser ainsi la résorption.

HERNBERG (84), dans une revue générale, signale que l'absorption pulmonaire dépend surtout de la taille des particules mais aussi du rythme respiratoire : un maximum de rétention (63 %) est observé pour des particules de 1μ à un rythme respiratoire de 10 par minute.

Pour des particules de 0.1μ de diamètre la résorption n'est que de 39 %. Par ailleurs, l'augmentation du rythme respiratoire diminue la rétention. Les plus grosses particules sont retenues par les parties supérieures du système respiratoire et avalées. Les plus petites atteignent les alvéoles pulmonaires. Grossièrement, on peut admettre que 30 % du plomb atteignant les poumons sont absorbés : le diamètre critique pour atteindre les alvéoles pulmonaires semble être au-dessous de 1μ .

Pour terminer signalons quelques travaux concernant l'inhalation de dérivés organiques du plomb.

DAVIS (50), étudiant la toxicité des dérivés alkylés du plomb, observe que le plomb tétraéthyle est plus toxique pour le rat que pour le chien alors que chez ce dernier, c'est le plomb tetraméthyle qui est le plus toxique.

Le chien est d'ailleurs plus sensible que le rat à l'action des deux dérivés alkylés : cette différence de susceptibilité est peut-être due à une différence dans la transformation des dérivés tétraalkylés en dérivés trialkylés.

STEVENS C.D. et collaborateurs (142), étudiant l'absorption par voie pulmonaire du plomb tétraéthyle chez le rat, retrouvent dans le foie des rats en expérience du plomb tétraéthyle non transformé.

Enfin, SCHMIDT et collaborateurs (129) ont montré que le stéarate de plomb est facilement absorbé par voie pulmonaire : après inhalation de stéarate de plomb les auteurs observent une intense réaction hépatique, se manifestant par une dégénérescence graisseuse et par des altérations morphologiques des hépatocytes (caryolyse, mitoses, cellules multinucléées).

En conclusion, on peut remarquer, comme o'était déjà le cas pour l'absorption gastro-intestinale, qu'il existe de grandes différences dans les taux d'absorption non seulement d'une espèce animale à l'autre mais également de grandes différences individuelles.

Un certain nombre de points semblent cependant pouvoir être retenus :

1. l'absorption par voie respiratoire est certainement plus élevée que par voie digestive.
2. le facteur le plus important qui conditionne l'absorption respiratoire est le diamètre des particules inhalées qui doivent atteindre la zone alvéolaire pour pouvoir être absorbées. Le diamètre critique semble bien être en dessous de 1μ .
3. la fréquence respiratoire semble bien également jouer un rôle important : l'augmentation de cette fréquence diminue l'absorption.
4. la forme chimique, et en particulier la solubilité, des particules de plomb inhalées, semble également jouer un rôle.

II. 2. Mécanismes d'absorption par voie pulmonaire.

Comme pour les mécanismes d'absorption gastro-intestinale, les travaux consacrés aux mécanismes intimes de la traversée de la paroi alvéolaire sont assez peu nombreux.

L'hypothèse la plus vraisemblable est la solubilisation des particules de plomb au niveau des parois alvéolaires humides et le passage par simple diffusion vers les capillaires sanguins alvéolaires.

Les travaux de TOMASHEVSKI (158) et ceux de FAIRHALL L.T. (56-57) plaident en faveur de cette résorption par diffusion à travers les parois alvéolaires.

Un des mécanismes d'absorption par voie pulmonaire se fait également par la voie des macrophages alvéolaires : les particules englobées par les macrophages peuvent entrer dans les espaces interstitiels et de là dans les vaisseaux lymphatiques puis dans la circulation générale.

En conclusion, il semble bien que dans l'état actuel des expérimentations, le mécanisme le plus important d'absorption du plomb par voie pulmonaire est la solubilisation au niveau des alvéoles et le passage par simple diffusion vers les capillaires sanguins.

III. ABSORPTION DU PLOMB PAR VOIE CUTANÉE.

Par rapport aux voies gastro-intestinales et respiratoires, l'absorption du plomb par voie cutanée peut être considérée comme exceptionnelle.

Ce n'est que dans des cas d'exposition professionnelle particulière que cette voie de pénétration peut acquérir une certaine importance.

Le plomb inorganique n'est pratiquement pas du tout absorbé par la peau intacte : ce n'est qu'en cas d'altérations de la peau qu'il peut y avoir une certaine absorption de plomb par cette voie (73). Par contre, les dérivés de plomb organique peuvent pénétrer de façon significative par la voie cutanée : c'est ainsi que le plomb tétraéthyle et le plomb tetraméthyle peuvent pénétrer et provoquer des intoxications par la voie cutanée. Ces dérivés organiques, étant liposolubles, se distribuent tout d'abord dans l'organisme comme des substances liposolubles mais sont ensuite très rapidement métabolisés par les divers tissus, y compris la peau, et se comportent dès lors comme le plomb inorganique (91 - 106 - 129 - 157 - 52 - 84 - 66 - 3*).

Chez l'animal comme chez l'homme, le plomb métallique introduit dans les tissus par des projectiles contenant ce métal est, en règle générale, très bien supporté.

Cependant dans certaines circonstances, par ailleurs encore très mal définies, il peut y avoir résorption de plomb - et signes de toxicité - à partir de ces projectiles inclus dans les tissus (106 - 157).

En tout état de cause, on peut admettre, dans l'état actuel des choses, que la pénétration cutanée du plomb est limitée presque exclusivement aux risques professionnels et ne représente pas un risque sérieux à considérer au point de vue de la population.

IV. DISTRIBUTION DU PLOMB DANS L'ORGANISME ANIMAL.

EFFETS METABOLIQUES. EXCRETION.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du métabolisme du plomb à l'intérieur des organismes animaux. Pour la plupart ces travaux ont été effectués en vue de tenter d'expliquer les mécanismes physiologiques et physiopathologiques de l'intoxication saturnine.

Bien que le sujet sorte un peu du cadre qui m'avait été fixé pour ce rapport introductif, il m'a paru cependant utile d'essayer de brosser, aussi succinctement que possible, un tableau de l'état d'avancement des connaissances dans ce domaine.

Une fois les barrières intestinales ou respiratoires traversées, le plomb absorbé pénètre dans le sang où plus de 90 % sont liés aux hématies. Le mécanisme de liaison aux globules rouges est encore assez mal connu de même que le mécanisme de transfert du plomb à partir du sang vers les divers tissus. Après cette absorption le plomb est distribué dans les tissus mous principalement dans le foie et les reins. Par la suite le plomb est redistribué dans l'organisme : il possède une affinité particulière pour le tissu osseux. Plus ou moins 90 % de la charge corporelle en plomb se trouve dans les os.

C'est à ce niveau que l'on observe le plus d'analogies entre le

métabolisme du plomb et celui du calcium : les conditions physiopathologiques favorisant l'ostéoporose (telles que infections, acidose ...) favorisent également la libération de plomb à partir du tissu osseux.

Il semble d'ailleurs exister deux formes de plomb lié aux os : une partie du plomb semble être liée très fermement au tissu osseux (plus particulièrement dans la diaphyse des os longs), une autre partie est moins fermement liée et est plus facilement échangée avec le plomb tissulaire, biologiquement actif. Cette partie de plomb moins fermement liée au tissu osseux se trouve surtout dans les os plats ou les épiphyses des os longs (84 - 73 - 106 - 31 - 66 - 52).

Parmi les multiples interférences physiopathologiques du plomb dans le métabolisme animal, une de celles qui ait été la plus étudiée expérimentalement est l'interférence dans la biosynthèse de l'hème (5 - 52 - 73 - 116 - 64, etc...). Sans entrer dans les détails, signalons que les principales interférences du plomb dans la synthèse de l'hème consistent en l'inhibition de l'ALA deshydratase, de l'uroporphyrinogène décarboxylase, de la coproporphyrinogène décarboxylase et de l'hème synthétase.

Par contre les enzymes ALA synthétase et porphobilinogène déaminase ne semblent guère inhibées par le plomb.

Il est possible que ces inhibitions enzymatiques soient dues à l'affinité du plomb pour les groupes sulfhydriles de ces enzymes. Ce n'est cependant pas la seule explication car d'autres métaux ayant une affinité au moins aussi grande pour les groupes sulfhydriles n'inhibent pas la biosynthèse de l'hème.

En ce qui concerne le mécanisme intime, intracellulaire, de ces inhibitions enzymatiques il semble bien que ce soit au niveau des mitochondries que se manifeste l'action du plomb.

De nombreux travaux ont en effet montré que le plomb se fixe de façon très solide aux mitochondries des cellules hépatiques et rénales (45 - 46 - 37 - 42 - 72 - 1 - 10). Or, il a été montré que c'est au niveau mitochondrial que se font les synthèses des porphyrines et de l'hème.

De nombreuses autres interférences enzymatiques du plomb ont également été étudiées : beaucoup d'entr'elles demandent des expérimentations complémentaires pour qu'elles puissent être correctement interprétées. L'étude approfondie de ces interférences enzymatiques sortirait certainement du cadre de ce rapport introductif et je me contenterai d'en citer quelques unes (51 - 114 - 49 - 125).

- augmentation des transaminase oxaloacétique et glutamopyruvique
- augmentation de l'activité de l'aldolase
- diminution de l'activité des phosphatases alcalines
- diminution de l'activité de la cholinestérase
- augmentation de l'activité de la catalase
- diminution de l'activité de l'anhydrase carbonique
- diminution de l'ALA déshydratase cérébrale
- inhibition de l'utilisation du glucose par le tissu cérébral
- diminution de l'activité thyroïdienne

Certains travaux tendent à montrer un effet cancérogène et tératogène du plomb (23 - 55 - 59).

Quant à l'excrétion du plomb, elle se fait principalement par les faeces : la plus grande partie du plomb fécal est représenté par le plomb non absorbé, transitant simplement par le tractus gastro-intestinal sous forme de sulfures insolubles. Une partie du plomb fécal est cependant du plomb excrété par voie biliaire.

L'excrétion urinaire est assez lente : elle se fait par filtration glomérulaire et par transport direct par les cellules tubulaires.

Le plomb peut également être éliminé par la transpiration, la salive et les phanères mais cette élimination est généralement considérée comme insignifiante (84 - 52 - 73 - 31 - 162).

V. CONCLUSIONS.

POSSIBILITE D'EXTRAPOLATION CHEZ L'HOMME DES RESULTATS ACQUIS PAR LES EXPERIENCES SUR ANIMAUX.

Dans un article récent (1972), BLOKKER (29) estime qu'en ce qui concerne les études effectuées chez l'animal, il est difficile de les transposer à l'homme.

Au cours de ce rapport introductif nous avons vu, en effet, que dans tous les domaines du métabolisme du plomb, il existe de grandes différences non seulement d'une espèce animale à l'autre mais également au sein d'une même espèce animale, d'un individu à l'autre.

De cette revue des travaux expérimentaux effectués chez l'animal, il semble cependant que l'on puisse retenir un certain nombre de points positifs :

1. Au point de vue de l'absorption gastro-intestinale, il semble que l'influence de l'âge sur cette absorption soit importante : les animaux très jeunes absorbent davantage de plomb que les animaux plus âgés. Cette conclusion paraît bien pouvoir être transposée aux jeunes enfants.
2. En ce qui concerne l'influence de certains facteurs diététiques sur l'absorption gastro-intestinale, on peut retenir qu'un régime carencé en calcium augmente la résorption intestinale. Cette conclusion semble également pouvoir être transposée à l'homme.
3. Quant à l'absorption par voie respiratoire, bien que les taux soient variables d'une espèce à l'autre et d'un individu à l'autre, il apparaît certain que la résorption respiratoire soit nettement plus élevée que par voie intestinale, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, du moins pour ce qui parvient jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

4. Enfin, toujours en ce qui concerne le taux d'absorption par voie respiratoire, il semble bien que le facteur le plus important conditionnant la résorption est le diamètre des particules inhalées.

Le diamètre critique de ces particules, qui pour être résorbées doivent atteindre la zone alvéolaire, se situe au-dessous de 1 μ .

Quant aux domaines dans lesquels des recherches devraient être entreprises, il semble qu'elles doivent surtout être orientées vers les facteurs qui conditionnent les grandes différences observées tant dans les absorptions gastro-intestinales que respiratoires entre les différentes espèces animales et entre les individus d'une même espèce. L'expérimentation chez l'animal et des enquêtes épidémiologiques dans différents types de populations humaines pourraient certainement contribuer à résoudre ces problèmes.

Pour illustrer ces grandes différences individuelles et entre espèces animales, les valeurs extrêmes relevées dans les taux d'absorption ont été les suivantes :

- absorption intestinale : 0,3 à 30 % (jusqu'à 73 % chez le rat nouveau-né)
- absorption respiratoire : 6 à 76 % suivant les conditions expérimentales.

REMERCIEMENTS.

Avant de terminer, je tiens à remercier tous ceux qui, à l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie, m'ont aidé dans la réalisation de ce travail. Tout particulièrement, je tiens à remercier Melle TONET N. qui s'est dévouée sans compter aux recherches bibliographiques indispensables à la rédaction de ce rapport. Il m'eut été impossible de le réaliser sans son aide précieuse.

BIBLIOGRAPHIE

=====

1. ALESSIO L. - Ricerche enzimologiche sul tessuto renale nella intossicazione saturnina sperimentale in fase acuta ed in fase di remissione.
La Medicina del Lavoro 61 - n° 1 - 1970 41-16.
2. ARMAND J. - Antidotes et intoxications aigües
1971 - MASSON et Cie éditeurs.
3. BAGLEY. - The occurrence of lead in tissues of wild birds.
Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology.
Vol. 2 n° 5 - 1967-297-305.
4. BAMEACH K. - The Plasma - cell partition of blood lead
J. Pharmacol 76 - 1942 - 326-337 (abstract).
5. BAUCHINGER M. - Chromosomenanalysen in zellkulturen des chinesischen hamsters nach applikation von bleiacetat.
Mutation Research 1972 14 - n°1 pp. 95-100.
6. BENNETT D.G. - Cumulative toxicity of lead arsenate in phenothiazine given to sheep.
Am. J. Vet Res 32 - 727 - 1971
Citè par BIBRA 1971 vol. 10 N° 10 p. 519.
7. BELLI. - Comportamento della temperature corporea in corso di intossicazione sperimentale con piombo tetraetile.
Folia medica XXXVIII n° 8 Agosto 1955 - 790-797.
8. BIBRA. - The plumbiferous universe.
1964 vol. 3 - n° 5 June pp. 251-255.
9. BIBRA. - The ubiquity of lead.
April 1966 vol. 5 n° 3 - 162.
10. BIBRA. - More leads on lead.
1966 Nov. vol. 5 n° 9 - 565-569.
11. BIBRA. - Interest on lead continues.
April 1967 vol. 6 - n° 3 - 119-121.
12. BIBRA. - Elements traced to the blood.
April 1969 vol. 8 - n° 3 - 119.
13. BIBRA. - The air we breathe.
Nov. 1969 vol. 8 - n° 9 - 462.
14. BARRY. - Lead concentrations in human tissues.
Brit. J. industr. Med. (1970 - 27 - 339-351)

15. BAZELL Robert J. - Lead poisoning : Combating the Threat from the air.
Science - 174 - nov. 1971 n° 4009 - 574-576.
16. BIBRA. - Mainly on alginate and lead.
March 1970 vol. 19 n° 2 - 85.
17. BIBRA. - Taking a knock at anti-knock.
oct. 1971 vol. 13 n° 8 - 378-382.
18. BIBRA. - Lead in Petrol.
1971 vol. 10 n° 10 p. 215.
19. BINGHAM E. - Alveolar macrophages; Reduced number in rats after
prolonged inhalation of lead sesquioxide.
Science 13 Dec. 1968 vol. 80 - 1297-1298.
20. BINGHAM E. - Trace amounts of lead in the lung. In trace substances in
Environmental Health III Proceeding of University of
Missouri.
June 24-26 - 1969 p. 83-90.
21. BOLANOWSKA W.- Dealkylation of tetraethyllead in the homogenates of
rat and rabbit tissues.
Biochem. Pharmac. 20 1971 - 2108.
22. BOLANOWSKA W.- Distribution and excretion of triethyllead in rats.
Brit. J. Indust. Med. 1968 25 - 203-208.
23. BOYLAND. - The induction of renal tumours by feeding lead acetate to
rats.
Brit. J. Canc. 14 - 283 - 1962.
Cité par BIBRA Nov. 1962 n° 9 47-48.
24. BOVAY. -Essais d'affouragement de vaches laitières avec du foin
souillé par des dépôts de plomb provenant des gaz
d'échappement des véhicules automobiles.
Recherche agronomique en Suisse vol. 9 fasc. 2 1970
159-168.
25. BOVAY. - Les dépôts de plomb sur la végétation le long des auto-
routes.
Essai d'affouragement de vaches laitières avec du foin
souillé par le plomb.
Travaux de Chimie alimentaire et d'Hygiène. 61 - 1970
fasc. 5-6 p. 303-321.
26. BOWERS G. - Atmosphèric lead pollution.
Cité par Environmental Health. Janv. 1971 vol 1 n° 1 p. 6.

28. BOOKER D.V.- Uptake of radioactive lead following inhalation and injection.
Brit. J. Radiol. 42 - 1969 - 457-466.
29. BLOKKER B.C.- Review Paper. A literature Survey on some health of lead emissions from gasoline engine.
Atmospheric Environment. 1972 vol. 6 1-18.
30. BECKMAN. - Drugs, their Nature, Action and Use. Ed. Saunders Cy 1958 p. 456-461.
31. BROWNING E.- Toxicity of Industrial Metals 2^d edition.
Ed. Butterworth and Cy - 1969 p. 172-187.
32. BRIEF. - Air lead concentrations from automotive engines.
Archives of Environmental Health 5 Déc. 1962 - 527-531.
33. BULLOCK J. - Effect of tetraethyllead on learning and memory in the rat.
Arch. Environ. Health 13, July 1966 21-22.
34. BRITISH MEDICAL JOURNAL. - Lead in Air.
Brit. Med. Journal 18 sept. 1971 p. 653-654 n° 5776.
35. CANNON. - Contamination of vegetation by tetraethyllead Science 137 - 765 - 1962.
Cit  par BIBRA Fev. 1963 vol. 2 n° 1 p. 62.
36. CARDANI A. - Profilassi del saturnismo mediante somministrazione di versene per vie intramuscolare.
La medicina del Lavoro - 61 n° 4 - 1970 220-226.
37. CARDONA E. - Mitochondrial oxidative phosphorylation : interaction of lead and inorganic phosphate.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 136 - n° 1 - 1971 - 300-304.
38. CARR T.E.F.- Effect of Alginate on absorption and excretion of ²⁰³Pb in Rats fed milk and normal diets.
Nature 224 - Dec. 13 1969 p. 1115.
39. CASTELLINO.- Low Toxity of tetramethyllead mixture.
Cit  par BIBRA 1963 vol. 2 - n° 3 - p. 182.
40. CASTELLINO N. - Ricerche sperimentali sulla toxicita di una miscela anti-detonante al piombo tetrametile.
Folia Medica (Nopoli) - 46 - 1963 715-733.
41. CASTELLINO - Distribuzione ed escrezione dell acetato di piombo (Pb ²¹⁰) nel ratto.
Folia Media (Napoli) XLVII n° 2 Fev. 1964 - 138-156.

42. CASTELLINO. - Determinazione delle costanti di allontanamento del Pb 210 dei differenti tessuti del ratto.
Folia Medica (Napoli) XLVII n° 3 - Mars 1964 - 238-248.
43. CASTELLINO. - Azione del Ca Na₂E.D.T.A. sulla cinetica delle disidratazione ed escrezione del acetato di piombo (Pb 210) nel ratto.
Folia Medica (Napoli) XLVII n° 4 - April 1964 - 381-403.
44. CASTELLINO N. - Toxicité d'un mélange antidétonant au plomb tetra-méthyle.
Arch. Des.Mal.Prof. de Méd. du Travail et de Sécurité sociale - 1964 - T 25 n° 4-5 - 203-218.
45. CASTELLINO N. - La distribuzione del Piombo (Pb 210) nelle frazioni subcellulari di fegato e di rene di ratto.
Folia Medica (Napoli) - 50 - 1967 - 209-228.
46. CASTELLINO N. - Intracellular distribution of lead in the liver and kidney of the rat.
Brit. J. Indust. Med. - 1969 - 26 - 139-143.
47. CHIESURA P. - Escrezione urinaria di catabolite del piombotetraetile nell uomo.
La Medicina del Lavoro - 61 - n° 8-9 - 1970 - 437-441.
48. COMMUNITY AIR QUALITY GUIDES - LEAD - American Industrial Hygiene Association Journal - 1969 - 30 - 95-97.
49. CREMER. - Toxicity of tetraethyllead in rats.
Nature 195 607. Cité par BIBRA 1963 vol. 2 n° 1 p.61.
50. DAVIS. - Inhalation of tetramethyllead and tetraethyllead : a comparison of the effects in rats and dogs.
Arch. Environmental Health 6 - 473 - 1963.
Cité par BIBRA 1963 vol. 2 n° 5 June P. 319.
Toxicity of alkyllead to rats and dogs.
51. de BRUIN A. - Certain Biological Effects of lead upon the animal organism.
Arch. Environ Health - 23 - 1971 - 249-264.
52. DELWAIDE, HEUSGHEM, NOIRFALISE. - Le Saturnisme : Lésions biochimiques et semeiologie biochimique.
Ann.Biol.Clin. 1968 - 26 - 7-9 - 987-1001.
53. de TREVILLE. - Occupational Exposure to organic lead compounds.
Archives of Environmental Health. vol. 5 Dec. 1962 - 532-536.

54. ENGEL R.E. - Environmental lead and Public Health.
Environmental Protection Agency. Air Pollution Office
March 1971.
55. EPSTEIN. - Carcinogenicity of tetraethyl lead - Experientia. 24
580. 1968.
56. FAIRHALL L.T. - Lead studies IX. The solubility of various lead
compounds in blood serum.
The Journal of Biological Chemistry - Vol. LX n° 3,
481-488-1924.
57. FAIRHALL L.T. - Relative toxicity of lead and some of its common
compounds (Abstract).
U.S. Public Health Bulletin n° 253 - 1940.
58. FAIRHALL L.T. - Industrial Toxicology - 2d. édition 1957 - pp. 68-71.
59. FERM V.H. - Developmental malformations resulting from the
administration of lead salts.
Experimental and molecular pathology. 7 208-213. 1967.
60. FLEISCH H. - The activating effect of lead on the precipitation
of calcium phosphate.
Proceedings of the Society for experimental biology
and Medicine 1965 118 882-884.
61. FOA V. - Valutazione della piomburia nella diagnosi di
intossicazione da piombo tetraetile.
La Medicina del Lavoro 61 n° 11 1970 491-501.
62. FORREST E. RIEHE. - Lead intoxication in shipbuilding and Shipscrapping
1941 to 1968.
Arch. Environ. Health 19 oct. 1969 521-539.
63. FRIED J. - Induced accumulation of citrate in therapy of experi-
mental lead poisoning.
Proceedings of the Society for experimental biology
and Medicine 1956 92 331-333.
64. GAJDOS. - Studio dell'azione del piombo sulla sintesi della
protoporfirina libera nei globuli rossi periferici
di coniglio.
Folia Medica XXXVIII n° 8 Agosto 1955 773-776.
65. GAGE and LITCHFIELD. - The migration of lead from polymers in the rat
gastro-intestinal tract.
Food Cosmet. Toxicol. - Vol. 6 1968 329-338.
66. GARNER'S VETERINARY TOXICOLOGY. - 3 rd Edition revised by E. Clarke
1965 pp. 91-99.
67. GILLETTE R. - Lead in the air. Industry weight on Academy Panel
Challenged.
Science vol. 174 - 19 Nov. 1971 800-802.

68. GIULIANI. - Reattivate termica in corso di intossicazione sperimentale con piombo tetraetile.
Folia Medica (Napoli) XXVIII n° 8 Agosto 1955
798-812.
69. GODFRAIND - DE BECKER. - Physiopathologie des intoxications.
Manuel de Toxicologie clinique et Médico-légale.
70. GOLDBLATT and GOLDBLATT. - Industrial carcinogenesis and toxicology.
Part II. Some aspects of Industrial Toxicology.
Industrial Medicine and Hygiene - edited by
MEREWETHER 1956.
71. GOLDSMITH J.R. - Respiratory exposure to lead : Epidemiological and
Experimental dose-response relationship.
Science 158 n° 3797 october 1967. 132-134.
72. GOLDSMITH J.R. - Epidemiological basis for possible air quality
criteria for lead.
Journal of the air pollution control Association
Sept 1969 19 n° 9 714-721.
73. GOODMAN L.S. and GILMAN A. - "The pharmacological basis of therapeu-
tics" 3d. edition - pp. 966-975.
74. GOYER and KRALL.- Ultrastructural transformation in mitochondria
isolated from kidneys of normal and lead intoxicated
rats.
The Journal of cell biology 1969 - Vol. 41 n° 2
393-400.
75. GOYER Robert A.- Lead dosage and the role of the intranuclear
inclusions body.
An Experimental study.
Archives Environmental Health - Vol. 20 - June 1970.
705-711.
76. GOYER RA. - Aminoaciduria in experimental lead poisoning.
Proceeding of the Society for Experimental Biology
and Medicine - 135 n° 3 Dec. 1970 767-771.
77. GOWGILL G.R. - The possible toxicity of lead alloys
I. Experiments on the rats with solder
II. Experiments on the dog with solder
The Journal of Ind. Hyg. and Tox 25 n° 3 81-97
(1943).
78. GRISLER Raoul. - Semimicrometodo e screening test per la determina-
zione dell'ALA nell'orina.
Medicina del Lavoro 61 n° 11 - 1970 - 563-568.
79. HAAS Th. - Die Usuelle Bleibelastung bei Neugeborenen und
ihren Müttern.
Zbl. Bakt Hyg. I Abt Orig. B 155 - 341-349 - 1972.

80. HARBOURNE. - An unusual outbreak of lead poisoning in calves.
Veterinary record - Vol. 83 n° 20 - 1968 - 515-517.
81. HARRISON G.E. - Effect on alginate on the absorption of lead in Man.
Nature - Vol. 224 Dec. 13 - 1969 - 1115.
82. HATCH. - Lead levels in tissues and stomach contents of
poisoned cattles.
A fifteen year survey,
The Canadian Veterinary Journal - Vol. 10 oct. 1969
258-262.
83. HEIMANN H. - Risk of Exposure and absorption of lead.
Symposium on Environmental Lead Contamination -
Sponsored by the Public Health Service Dec. 13-15 - 1965.
Public Health Service Publication n° 1440 March 1966 -
143-153.
84. HERNBERG Sven. - Study on the hazards to health of persistent
substances in water.
Draft Document on lead. EURO 3109.W
85. HOPKINS. - Experimental lead poisoning in the baboon.
Brit. J. Ind. Med. 1970 - Vol. 27 n° 2 - 130-140.
86. HORIUCHI K. - Studies on the industrial lead poisoning. An expe-
rimental study of lead intake in human being through
the Respiratory tract.
Osaka City Medical Journal 8 n° 2 - 1962 - 151 - 169.
87. HURSH J.B. - Absorption of 212 Pb. from the gastro intestinal tract
of man.
Acta radiologica 7 1968 - 108-120.
88. IMAMURA Y. - Studies on the Industrial lead poisoning. Absorption,
transportation, deposition and excretion of lead.
An experimental study of lead intake in human being
Osaka City Medical Journal - Vol. 3 n° 2 January 1957.
89. KANNER. - The functional State of the human adrenal cortex in
chronic lead and benzene intoxication.
Fedn.Proc.Fedn.Am.Socs.exp.Biol.Transl.Supp.
n° T 889-1964.
Cit  par BIBRA 1965 - Vol. 4 n° 5 June 280-281.
90. KEHOE RA. - The behavior of lead in the animal organism.
Am. Jour. of Public Health I 18 may 1928 - 555-514.
91. KEHOE RA. - The behavior of lead in the animal organism.
II. Tetraethyllead.
The Am. Journal of Hyg. - 1931 (13) pp. 478-498.

92. KEHOE RA. - Experimental studies on the ingestion of lead compounds.
The Jour. of Ind. Hyg. and Toxicology 1940 - 22 n° 9
381-400
93. KEHOE RA. - Experimental studies on lead absorption and excretion and their relation to the diagnosis and treatment of lead poisoning.
The Jour. of Ind. Hyg. and Toxicology 1943 25 -
71-79.
94. KEHOE RA. The Harben Lectures. 1960 The metabolism of lead in man in health and disease.
95. KEHOE RA. - Normal metabolism of lead. Metabolism of lead under abnormal condition.
Archives of Environmental Health - Vol. 8 - feb. 1964
232-243.
96. KEHOE RA. - Under what circumstances is ingestion of lead dangerous.
Symposium on Environmental Lead Contamination.
Sponsored by the Public Health Service Dec. 13-15.
1965.
Public Health Service Publication n° 1440 - March 1966
p. 51-58.
97. KEHOE RA. - Risk of Exposure and absorption of lead.
Symposium of Environmental Lead contamination.
Sponsored by the Public Health Service.
Public Health Service Publication n° 1440 - March 1966
154-157.
98. KEHOE RA. - Lead intake from food and from the Atmosphere.
Science 1968 - Vol. 159 n° 3818 - p. 100.
99. KEHOE RA. - Toxicological appraisal of lead in relation to the tolerable concentration in the ambient air.
Journal of the air Pollution Control Association -
Sept. 1969 - 19 n° 9 - 690-703.
100. KOPITO L. - Chronic plumbism in children : Diagnosis by hair analysis.
Jour. of the American Assoc. July 14 - 1969 209 -
243-248.
101. KOSTIAL. - Reduction of lead absorption from the intestine in newborn rats.
Environmental Research 4 360-363 - 1971.
102. LANDAU F. - Carbon monoxide and lead. An Environmental Appraisal.
Journal of the air pollution Association - Sept. 1969
19 n° 9 - 684-687.

103. LAUWERIJS R. - Le diagnostic biologique d'exposition excessive au plomb.
Louvain Médical 91 - 19-30 - 1972.
104. LEAD. - Journal of the air pollution control association -
Sept. 1969 19 n° 9 - 730-732.
105. LEDERER. - Effect of calcium and phosphorus on retention of
lead by growing organisms (Abstract).
JAMA 114 - 2457-2461 - 1940.
106. LIEGEOIS F. - L'intoxication saturnine chez les animaux.
Ann. de Med. Vétérinaire - Fasc. II - 1961 - pp. 57-81.
107. LILIS R. - Nephropathy in chronic lead poisoning.
Brit. Jour. Ind. Med. - 1968 25 - 196-202.
108. LIVSHITS O.D. - The possibility of using local pectin containing
food product for the prophylaxis of lead poisoning.
Biological abstract 1971 n° 122289.
109. LUTMER R.F. - Lead from auto exhaust : effect on mouse bone lead
concentration.
Atmospheric Environment. Pergamon Press 1967 - Vol. 1
585-589.
- 109.B. MALCOLM D. - Prevention of long term sequelae following the
absorption of lead.
Arch. Environ. Health 23 oct. 1971 - 292-298.
110. MARVIN J. SEVEN.-Metal Binding in Medicine (1960). Current concepts
in the therapy of lead poisoning (RIEDERS F.)
pp. 143-145.
111. MILLAR J.A. - Does Lead cause damage to the brain.
New Scientist oct. 1970 - p. 62.
112. MOLE. - Gli enzimi glicolitici del globulo Rosso nel
saturnismo humano e sperimentale.
Folia Medica (Napoli) XLVIII n° 1 - Gennaio 1965 -
44-48.
113. MORTON LIPPMANN.-The effect of particle size on the regional deposition
of inhaled aerosol in the human respiratory tract.
American Industrial Hyg. Association Journal 1969 30
257-275.
114. MILLAR J.A. Lead and deltaaminolevulinic acid dehydratase level in
mentally retarded children and in lead poisoned suckling
rats.
Lancet 1970 2 - 695-698.

115. MUIR DCF. - The deposition of 0,5 μ diameter aerosols in the lungs of man.
Ann. Occup. Hyg. - Vol. 10 - 1967 - 161-174.
116. PECORA - Attivita del ala-sintetasi di mitochondri del fegato nell' intossicazione sperimentale da piombo.
Folia Medica (Napoli) XLVII - 1964 n° 10 Octobre - 985-991.
117. PECORA. - Azione del piombo sul metabolismo porfirinico nel midollo osseo.
Folia Medica (Napoli) XLVIII 1965 n° 1 janvier 33-43.
118. POPOFF. - Pathologic observations in lead encephalopathy.
Neurology 13 - 1963 - p. 101.
119. POTT F. - Vergleich der Enteralen und pulmonalen resorptionsquote von Bleiverbindungen.
Zbl. Bakt Hyg. I Abt Orig. B 155 - 1-17 (1971).
120. RAUSA G. - Attivita acetilcolinesterasica eritrocitaria e colinesterasica sierica di ratti trattati con piombo nitrato.
La Medicina del Lavoro 61 n° 11 - 1970 - 554-562.
121. RIEDERS F. - Effect of oral $\text{Na}_2\text{Ca EDTA}$ on urinary and fecal excretion of lead in rabbits.
Federation Proceedings, 13 - 397-398 (abstract).
122. RUSHTON M.L. - A study of calcium absorption using an automated fluorimetric assay procedure.
Clinica chimica Acta 35 - 1971 n° 1 - 5-16.
123. SALAMONE. - Sulla citolecitiva dei tossici industriali - Nota preliminare.
Folia Medica (Napoli) L III n° 10 - 1970 - 230-235.
124. SALVI. Azione di nuovi composti sulfidrilici sull'intossicazione sperimentale da cloruro di piombo trietile.
Folia Medica (Napoli) XLIV n° 1 Janv. 1961 - 13-20.
125. SANDSTEAD. - Effect of chronic lead intoxication on in vivo I^{131} uptake by the rat thyroid.
Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine 1967 124 - 18-20.
126. SANDSTEAD. Lead intoxication - Its effect on the renin-aldosterone response to sodium deprivation.
Archives Environmental Health - Vol. 20 March 1970 - 356-363.

127. SAVER. - Demyelinating encephalopathy associated with lead poisoning in non human primates - Science 169 1091 - 1970.
128. SCHEPERS. - Tetraethyllead and tetramethyllead. Archives of Environmental Health - Vol. 8 - Feb. 1964 277-295.
129. SCHMIDT P. - Tierexperimentelle untersuchungen zur Toxicität der Bleistearate. Int. Arch. Arbeitsmed. 26 1970 - 117 - 144.
130. SCHROEDER. - Effect of chromium, cadmium and other trace metals on the growth and survival of mice. J. Nutr. 80 39 - 1963. Cité par BIBRA 1963 - Vol. 2 n° 6 July - p. 406-407.
131. SCHROEDER. - Effect of chromium, cadmium and lead on the growth and survival of rats. J. Nutrition 1963 80 - pp. 48-54.
132. SCHROEDER. - Chromium, lead, cadmium and titanium in mice : effect on mortality, tumors and tissue levels. Cité par BIBRA 1965 - Vol. 4 n° 3 fevrier p. 52.
133. SCHROEDER. - Chromium, cadmium and lead in rats : effects on life span, tumor and tissue level. J. Nutr. 86 51 - 1965. Cité par BIBRA 1965 - Vol. 4 n° 9 - p. 545.
134. SCHROEDER. - Influence of chromium, cadmium and lead on rat aortic lipids and circulating cholesterol. Am. J. Physiol. 209 433 - 1965. Cité par BIBRA 1966 - Vol. 5 n° 3 avril - p. 183.
135. SCHROEDER. H.A.- The human body burden of lead. Arch. Environ. Health 17 Déc. 1968 - 965-978.
136. SHARMA. - Histochemical studies on calcification of the rat testis by lead acetate. Acta histochemica 38 1 - 6 - 1970.
137. SIX K. - Experimental enhancement of lead toxicity by low dietary calcium. J. Lab. and Clin. Med. 1970 Vol. 76 - n° 6 - 933-942.
138. SOBEL A.E. - The Biochemickal Behavior of lead I. Influence of calcium, phosphorus and vitamin D on lead in blood and bone (Abstract). J. Biol. Chem. 132 pp. 239-265 - 1940.
139. SPECTOR W.S. - Handbook of Toxicology. Vol. I. Acute toxicities. Ed. SAUNDERS Cy 1956 - pp. 174-179.

140. STANLEY R.E. Transfer to milk of ingested radiolead.
Health Physics 21 - 2 - 211-215 (1971) (Abstract).
141. STEINBERG N. - Animal Behaviour and Drug Action.
Ciba Foundation London pp. 168-169.
142. STEVENS C.D. - Isolation from liver of tetraethyllead after
inhalation.
The journal of pharmacology and Experimental Therapeutics
1956 - 17 - n° 4 - 420-424.
143. STOKINGER Herbert E. - The spectre of to days Environmantal Pollution
U.S.A. Brand : new perspective of an old scout.
American Indust. Hyg. Association Journal 30 -
1969 - p. 209.
144. STOLMAN A. - Progress in chemical Toxicology vol. 1 - 1963 - p. 308.
145. STOLMAN A. - Lead content in tissues.
Progress in chemical Toxicology vol. 4 - 1969 - 164-166.
146. STOLMAN A. - Progress in chemical Toxicology vol. 2 - 1965 - p. 159-
160.
147. STRADA L. - Rilievi istochimici sull' attivita dello steroide 3 B
ol-deidrogenasi nella zona glomerulare dell surrene in
corso di saturnismo sperimentale.
La Medicina del lavoro 61 n° 11 - 1970 - 548-553.
148. STREHLOW C. - The distribution of lead and zinc in the human skeleton.
American Industr. Hygiene Association Journal 30 -
1969 - 372-378.
149. STUART C. BLACK.-Storage and excretion of lead 210 in dogs.
Arch. of Environmental Health vol. 5 Nov. 1962 -
423-429.
150. TANGE J. - Renal lesions in Experimental Plumbism and their
clinical Implications.
Australasian Ann. of Med. - 1965 Feb. 14 - n° 49-56.
151. TANSY M.F. - Pigeons : a new role in air Pollution.
J. Air Pollution Control Assoc. 1970 20 - 5 - 307-309.
Cité par Environmental Health Janv. vol. 1 n° 1 - 1971
p. 6-7.
152. TEISINGER. - Correlazione fra i valori della piombiura e della
piombemia nei soggetti non esposti al piombo.
Folia Medica (Napoli) IL n° 6 Juin 1966 - 421-425.

13. TEISINGER J. - Valeur et limite des tests biologiques d'exposition. Institut National de recherche et de securité. Cahiers de Notes documentaires n° 65 4ème trimestre 1971 - 431-441.
14. TAKAKU F. - Delta - aminolevulinic acid synthetase activity in erythroblasts of patients with sideroblastic anemia. Life Sciences 10 part II - 1971 - 721-726.
15. TEPPER L.B. - Renal function subsequent to childhood plumbism. Arch. Environ. Health 7 - 1963 - 76.
Cité par BIBRA - 1963 vol. 2 - n° 7 - 478-479.
16. THOMPSON J.A. - Balance between intake and output of lead in normal individuals. Brit. J. Indust. Med. 27 - 1970 - 189-194.
17. TEPPER L.B. - Under what circumstances is direct contact with lead dangerous?
Symposium on Environmental lead contamination. Sponsored by the Public Health Service Dec. 13, 15, 1965. Public Health Service Publication n° 1440 March 1966 pp. 59-62.
18. TOMASHEFSKI J.F. - Under what circumstances is inhalation of lead dangerous ?
Symposium on Environmental lead contamination. Sponsored by the Public Health Service Dec. 13, 15, 1965. Public Health Service Publication n° 1440 March 1966 pp. 39-49.
19. URSANO FABRIZIO. - L'identificazione Istochimica del piombo nelle intossicazioni acute e sub-acute. Folia Medica (Napoli) XXXVIII n° 8 Agosto 1955 807-812.
20. Van OETTINGEN W. - Poisoning - A guide to clinical diagnosis and treatment. Ed. Saunders Cy 2d. ed. 1958.
21. VIMERCATI F. - Comportamento istochimico della lattico-deidrogenasi, della succino-deidrogenasi e della fosfatasi alcalina del rene in corso di saturnismo sperimentale. La medicina del Lavoro 61 n° 3 - 1970 - 154-161.
22. VOS TAL. - Renal excretory mechanisms of heavy metals 1. Transtubular transport of heavy metal ions in the avian kidney. Envir. Res. 2 - 1 - 1968.
Cité par BIBRA nov. 1969 Vol. 8 - n° 2 p. 90-91.

163. WALDRON H.A. - Correlation between some parameters of lead absorption and lead intoxication.
Brit. J. Indust. Med. 1971 - 28 - 195-199.
164. WATSON J.A. - Deposition and clearance following inhalation and intratracheal injection of particles.
Arch. Environ. Health 19 July 1969 - 51-58.
165. WEIR Patricia - Effect of various metal on behavior of conditioned goldfish.
Archives Environmental Health vol. 20 Jan. 1970 45-51.
166. WITSCHI H.P. - Tierexperimentelle Untersuchungen zur enterale Bleiansscheidung.
Internat Arch. gewerbepath U. gewerbehyg. 1964 20
n° 5 449-460.
167. ZAMBRANO. - Il calcio EDTA nell'intossicazione sperimentale da piombo.
Folia Medica (Napoli) XXXVIII n° 9 Agosto 1955 -
813-835.
168. ZIELHUIS R.L. - Interrelationship of Biochemical Responses to the absorption of inorganic lead.
Arch. Environ. Health 23 1971 - 299-311.
-