



**HAL**  
open science

# Une Approche quantitative de l'exposition foetale au plomb : développement d'un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie de la grossesse (p-PBPK) et application aux données de biosurveillance

Yourdasmine Ali Daoud

## ► To cite this version:

Yourdasmine Ali Daoud. Une Approche quantitative de l'exposition foetale au plomb : développement d'un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie de la grossesse (p-PBPK) et application aux données de biosurveillance. Médecine humaine et pathologie. AgroParisTech, 2024. Français. NNT : 2024AGPT0001 . tel-04599462

**HAL Id: tel-04599462**

**<https://pastel.hal.science/tel-04599462v1>**

Submitted on 3 Jun 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THESE DE DOCTORAT

pour obtenir le grade de

**Docteur d'AgroParisTech**

**Spécialité : Toxicologie**

École doctorale n° 581

Agriculture, alimentation, biologie, environnement et santé (ABIES)

*par*

**Yourdasmine ALI DAOUD**

**Une approche quantitative de l'exposition fœtale au plomb : développement d'un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie de la grossesse (p-PBPK) et application aux données de biosurveillance**

Directeur de thèse : Rémy BEAUDOUIN

Co-encadrante de thèse : Céline BROCHOT

Thèse présentée et soutenue à Verneuil-en-Halatte, le 13 février 2024

**Membres du jury avec voix délibérative**

Henri SCHROEDER, Professeur, Université de Lorraine

Amélie CRÉPET, Chercheure (HDR), ANSES

Véronique GAYRARD, Professeure, École nationale vétérinaire de Toulouse

André DALLMANN, Chercheur, Bayer

Président

Rapporteur & Examinatrice

Rapporteur & Examinatrice

Examineur

**Unité de toxicologie expérimentale et de modélisation**  
Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques  
60550 Verneuil-en-Halatte



## Remerciements,

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma reconnaissance envers mon directeur de thèse, Dr Rémy Beaudouin, pour sa présence et ses conseils avisés tout au long de mon parcours. Merci d'avoir participé activement à la relecture de ce manuscrit.

Je souhaite également exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à Dr Céline Brochot et Mme Cleo Bodin pour leurs encadrements, leur soutien et leurs expertises précieuses. Votre guidance éclairée et vos encouragements constants ont été déterminants dans l'aboutissement de ce travail. À toi Céline, merci pour ton engagement à m'accompagner jusqu'au bout de mes travaux malgré ton départ de l'Ineris et d'avoir participé activement à la relecture de ce manuscrit. Merci d'avoir bravé avec moi les méandres sans fin de la planification d'une soutenance de thèse. À toi Cleo, je n'oublie pas toutes tes interventions salvatrices pour m'aider à débayer mon code ou mon modèle, de t'avoir eu dans mon encadrement a été une source d'inspiration et d'enrichissement. Je te décerne la médaille d'honneur du "Débugeur Émérite" pour les doctorants désespérés par MCSim ou R.

Mes remerciements s'adressent également aux membres de mon jury de thèse, notamment le Professeur Véronique Gayraud et le Docteur Amélie Crépet en tant que rapporteurs, ainsi que le Professeur Henri Schroeder et Docteur André Dallmann en tant qu'examineurs, pour leurs expertises et leurs commentaires dans l'évaluation de ce travail de thèse.

Je remercie également mes collègues, Florence Zeman, Aude Ratier, Enrico Montbelli, Pierre-André Billat, Françoise dont le partage d'idées, de suggestions ou l'appui administrative ont été d'une valeur inestimable. Votre esprit d'équipe et votre convivialité ont rendu cette aventure scientifique plus gratifiantes.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers mon équipe de choc Tu-Ky, Elisa et Corentin. Merci d'avoir rendu ces 3 ans plus doux, merci pour toutes les fois où vous m'avez régalié de vos potins (et Dieu sait qu'on aime les potins dans le bureau 3.1.3 !!! 😊). À toi Tu-Ky, je retiens ta douceur et ton envie constante de faire plaisir aux tours de toi. Je retiens que « 100 gr de betterave n'apportent que 0,8 mg de fer contre 8 mg pour du chocolat ! ». Elisa (sans Z), merci de m'avoir régalié de toutes tes expressions aussi loufoques les unes que les autres. Je les garde précieusement pour me rappeler ton côté boomeuse que tu caches à tout le monde. Corentin alias Coco merci pour ta douceur de vivre, tes tips sur MCSim et tes fous-rires mémorables. Il nous faut toujours un Coco dans notre bureau !!! Sachez que j'étais ravie de faire partie de ce bureau d'ignare (citation d'une certaine personne que je ne nommerai pas).

Merci à tous les doctorants de l'Ineris avec qui j'ai pu sympathiser et partager des gourmandises au lieu de travailler sur mon code. Merci Aya, Raph, Aurélie, Layla, Chedi, Albert, Théo et Lisa.

Mes pensées vont également à ma famille, ma belle-famille et à mes amis, qui m'ont constamment soutenu et encouragé tout au long de ces 3 ans. Merci d'avoir fait très souvent semblant de comprendre le sujet de ma thèse. Parce que

*j'avais promis à certains d'entre vous de citer individuellement leur nom à défaut de pouvoir écrire un paragraphe pour chacun (e) : Mama, Ma titi Maiï, Assi, Daoui, Zimou, Raoudhoi, Raph, Bibi, Maya, Chaïma, Naïma, Raïmi, Seb, Nico, Théa, Fanny, Emilie, Lola, Vincent, Domi, Fanny, Laurie, Soiou, Chiara, Luca, Nouf, Abdallah, Itandy.*

*Enfin, je suis infiniment reconnaissante envers mon compagnon, Mathias Asseray, qui me suit et m'encourage depuis 8 ans dans tous mes projets. Merci pour les innombrables conseils (que je n'écoute pas toujours 😊), et les longues nuits à m'accompagner et estomper mes doutes. Aujourd'hui, la vie nous appartient.*

*Tsim tamania bazi ini mayagu na cocoygou qui ne pourrons jamais lire et comprendre mon travail... Merci*

---

*TABLE DE MATIERE*

---

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b> .....	15
<b>CHAPITRE 1 : ÉTAT DE L'ART</b> .....	20
<b>1. L'exposition au Pb</b> .....	20
1.1. Les sources d'exposition au Pb.....	20
1.2. Contribution des sources à l'expositions des enfants au Pb.....	25
1.3. La toxicocinétique du Pb.....	27
1.4. Évaluation de l'exposition interne au Pb.....	37
1.5. Les valeurs de référence réglementaires.....	39
<b>1.6. À retenir</b> .....	41
<b>2. Modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie</b> .....	42
2.1. Description de la modélisation PBPK.....	42
2.2. Modélisation PBPK de la grossesse (p-PBPK).....	44
2.3. Mise en équation des processus ADME.....	46
2.4. Paramétrisation des modèles p-PBPK.....	52
2.5. Évaluation de la performance des modèles PBPK.....	55
2.6. Modèles TK publiés sur le Pb.....	59
<b>2.7. À retenir</b> .....	70
<b>3. Les effets du Pb chez le fœtus et les enfants</b> .....	71
3.1. Développement <i>in utero</i> du cerveau et neurotoxicité du Pb.....	71
3.2. Résumé des mécanismes possibles liés aux troubles cognitifs induit par l'exposition au Pb...93	
3.3. Corrélations entre l'exposition au Pb et les biomarqueurs associés au neurodéveloppement...96	
3.4. Les effets sur le neurodéveloppement des enfants du point de vue des études épidémiologiques.....	100
<b>3.5. À retenir</b> .....	105
<b>4. Évaluation des expositions à l'aide de données de biosurveillance et modélisation PBPK</b> 106	
4.1. Les études de biosurveillance.....	106
4.2. Interprétation des données de biosurveillance par dosimétrie.....	108
4.3. L'étude Longitudinale Française depuis l'Enfance (Elfe).....	110
<b>4.4. À retenir</b> .....	117
<b>OBJECTIFS DE LA THÈSE</b> .....	118
<b>CHAPITRE 2 : DEVELOPMENT OF A PHYSIOLOGICALLY BASED TOXICOKINETIC MODEL FOR LEAD IN PREGNANT WOMEN: THE ROLE OF BONE TISSUE IN THE MATERNAL AND FETAL INTERNAL EXPOSURE</b> .....	121
Résumé.....	121

<b>Abstract</b> .....	123
<b>1. Introduction</b> .....	124
<b>2. Material and methods</b> .....	126
2.1. Adaptation of the PBPK model for pregnancy.....	126
2.1.1. Pregnancy and fetal compartments .....	126
2.1.2. Parametrization of the p-PBPK model.....	127
2.1.3. Modeling of bone growth in the fetus .....	128
2.1.4. Additional maternal bone remodeling during pregnancy .....	129
2.2. Model calibration.....	130
2.3. Evaluation of the p-PBPK model for Pb .....	131
2.3.1. Sensitivity analysis.....	131
2.3.2. Uncertainty and variability analysis.....	131
2.3.3. Comparison with literature data.....	131
2.4. Software .....	133
<b>3. Results</b> .....	134
3.1. Model calibration.....	134
3.1.1. Estimation of the model parameters .....	134
3.1.2. Model fit to the calibration data .....	135
3.2. Influence of model parameters on Pb kinetics.....	137
3.3. Evaluation of the calibrated model.....	139
<b>4. Discussion</b> .....	141
<b>5. Conclusion</b> .....	146
<b>CHAPITRE 3 : APPLICATION DU MODÈLE p-PBPK PLOMB À DES DONNÉES DE BIOSURVEILLANCE, ANALYSE DES DONNÉES DE LA COHORTE ELFE</b> .....	157
<b>Résumé</b> .....	157
<b>1. Introduction</b> .....	158
<b>2. Matériel et méthodes</b> .....	163
2.1. Cohorte Elfe.....	163
2.2. Modèle p-PBPK pour le Pb .....	165
2.3. Prédiction de l'exposition prénatale par modélisation p-PBPK.....	165
2.3.1. Reconstitution de l'exposition des femmes enceintes par dosimétrie inverse .....	165
2.3.2. Simulation de l'exposition prénatale par dosimétrie directe .....	166
2.4. Comparaison des concentrations prédites dans le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe avec des concentrations actives utilisées dans des études <i>in vitro</i> et <i>ex vivo</i> sur les effets neurotoxiques du Pb...	166
2.5. Logiciel.....	167
<b>3. Résultats</b> .....	168
3.1. Dosimétrie inverse.....	168

3.1.1.	Evaluation de la dosimétrie inverse .....	168
3.1.2.	Estimation des doses journalières d'exposition des femmes enceintes par dosimétrie inverse 168	
3.2.	Simulations des concentrations de Pb dans le sang et le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe par dosimétrie directe .....	169
3.3.	Comparaison des concentrations de Pb prédites dans le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe avec des concentrations actives utilisées dans les études <i>in vitro</i> et <i>ex vivo</i> et mise en perspective avec des AOP 171	
4.	<b>Discussion</b> .....	178
5.	<b>Conclusion</b> .....	181
<b>CHAPITRE 4 : DISCUSSION GÉNÉRALE</b> .....		183
1.	<b>Synthèses des objectifs, démarche utilisée et principaux résultats</b> .....	183
2.	<b>Développement du modèle p-PBPK pour le Pb</b> .....	184
2.1.	Développement du modèle.....	184
2.2.	Les limites du modèles p-PBPK pour le Pb .....	186
3.	<b>Apport du modèle p-PBPK Pb pour l'ERS</b> .....	190
4.	<b>Ouverture et perspectives pour de nouvelles recherches, applications</b> .....	192
<b>RÉFÉRENCES</b> .....		195
<b>ANNEXES</b> .....		223
<b>Annexe 1 : Valorisation scientifique des travaux de thèse</b> .....		223
<b>Annexe 2 : Matériel supplémentaire du chapitre 2</b> .....		224



---

## *LISTE DES FIGURES*

---

Figure 1 : Production mondiale de Pb au cours des 5 500 dernières années, illustration tirée de Glorennec et al. (2007).....	15
Figure 2 : Les différentes sources et voies d'exposition au Pb chez les humains, modifié de Chanel (1999). .....	20
Figure 3 : Répartition des émissions de Pb par combustible depuis 1990 en France métropolitaine, (Citepa, 2023) .....	22
Figure 4 : Répartition des émissions de Pb en France métropolitaine, (Citepa, 2023).....	24
Figure 5 : Carte des concentrations de Pb dans l'air (A), le sol (B) et l'eau potable (C), (Tebby et al., 2022) .....	26
Figure 6 : Modèle cinétique de la dynamique du Pb, inspiré de Chanel (1999) .....	30
Figure 7 : Répartition du Pb dans le sang selon l'étude de Ong and Lee (1980) .....	31
Figure 8 : (A) Anatomie de l'os cortical et de l'os trabéculaire (Le et al., 2017). (B) structure de l'hydroxyapatite, (Rujitanapanich et al., 2014).....	33
Figure 9 : Mécanisme de remodelage de os permettant l'incorporation et ou la libération du Pb dans l'os	33
Figure 10 : Homéostasie calcique durant la grossesse et l'allaitement.....	35
Figure 11 : Structure d'un modèle PBPK dont l'absorption se fait par voie orale via les intestins et l'élimination par voie urinaire par les reins .....	43
Figure 12 : Structure d'un modèle p-PBPK dont l'absorption se fait par voie orale via les intestins et l'élimination par voie urinaire par les reins. L'absorption et l'élimination de la substance chez le fœtus se font uniquement via le placenta .....	44
Figure 13 : Modèle d'absorption orale à un compartiment .....	47
Figure 14 : Modèle d'absorption orale multi-compartiment.....	47
Figure 15 : Modèles de distribution d'une substance, a) limitée par la perfusion et b) limitée par la perméabilité.....	48
Figure 16 : Modifications anatomiques et physiologiques pendant la grossesse, illustration tiré et traduit de Codaccioni et al. (2019) .....	53
Figure 17 : Mise en œuvre de la calibration bayésienne d'un modèle PBPK.....	55
Figure 18 : Structure du modèle IEUBK pour le Pb, tiré de ATSDR (2020).....	61
Figure 19 : Structure du modèle TK du Pb de Leggett (1993) .....	64
Figure 20 : Structure du modèle PBPK humain disponible dans la bibliothèque de MERLIN-Expo, modifié de Beaudouin (2010).....	66
Figure 21 : Structure du modèle plomb de O'Flaherty (1993) .....	68
Figure 22 : Structure du modèle plomb de Sharma et al. (2005).....	69
Figure 23 : Les différents stades du développement du cerveau in utero .....	72
<b>Figure 24 : Anatomie de l'hippocampe chez l'espèce humaine, tiré de <a href="https://quizlet.com/">https://quizlet.com/</a>.....</b>	<b>73</b>
Figure 25 : Structure d'un neurone et formation d'une synapse .....	75
Figure 26 : Les acteurs cellulaires de la barrière hématoencéphalique et sang-liquide-céphalo-rachidien (Guigou et al., 2021) .....	89
Figure 27 : Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la neurotoxicité du Pb au niveau du SNC, traduit de (Ramírez Ortega et al., 2021).....	95
Figure 28 : Représentation conceptuel de la relation entre l'exposition et l'apparition d'effets (Gundacker et al., 2021) .....	96
Figure 29 : Schéma conceptuel des principales caractéristiques d'un AOP (Ankley et al., 2010) .....	97

Figure 30 : Représentation graphique de la liaison d'un antagoniste aux NMDAr au cours du développement cérébral, (AOP-Wiki) .....	98
Figure 31 : Perte de QI en fonction de la plombémie des enfants âgés entre 4,8 et 7 ans (Lanphear et al., 2019) .....	102
Figure 32 : Représentation schématique de la relation entre l'exposition et les concentrations dans les différentes matrices biologiques, illustration traduite de Hays et al. (2007) .....	108
Figure 33 : Approche de dosimétrie directe versus dosimétrie inverse .....	109
Figure 34 : Les grandes étapes de la cohorte Elfe, illustration tirée de Vandentorren (2009) .....	113
Figure 35 : Distribution de la plombémie dans le sang de cordon des nouveau-nés de la cohorte Elfe par rapport à la définition du saturnisme infantile tel que définie par le HCSP (2014) .....	116
Figure 36: Structure of the p-PBPK model for Pb. The mother's exposure is by ingestion and the fetus' exposure is mediated by simple diffusion of Pb across the placenta. The Pb is eliminated through urine and bile in the mother. ....	129
Figure 37: Boxplot of the lognormal distribution of the placenta transfer using the estimated mean and standard deviation of the constant of placental diffusion ( <i>KDpl</i> ). 3000 simulations were run. The blue dots represent the 45 <i>KDpl</i> values estimated during MCMC calibration.....	135
Figure 38: Blood lead levels (BLLs) following constant exposure in pregnant women. The dashed curve represents the 95% credibility interval of BLLs. The solid line represent the median of BLLs. The red dots represent BLLs (geometric mean and standard error of the mean (SEM)) of pregnant women measured in the Rothenberg et al. study (Rothenberg et al., 1994). ....	136
Figure 39: p-PBPK model calibration results for 45 mother-newborn pairs (Nashashibi et al., 1999): A) Predicted vs. observed blood lead levels (BLLs) at delivery in maternal blood and umbilical cord blood, logarithmic scale. B) Observed versus predicted ratios between umbilical and maternal venous BLLs at delivery and interval of predictions. The black solid lines represent $x=y$ and the dashed lines represent a 1.1 (red) or 2 -fold error (grey) respectively.....	137
Figure 40: First order indices (FOI in light blue) and total order indices (TOI in blue) from the Sobol sensitivity analysis: Pb Levels in the fetus brain and cord blood:mother blood ratio at the 1st, 2nd and 3rd trimesters of pregnancy.....	138
Figure 41: Predicted cord blood:mother blood ratios during pregnancy and observed ratios at delivery. A) The solid red curve represents the median of predicted ratios, and the black dashed curves represent the 95% CI of predicted ratios by the p-PBPK model for 3,000 MC simulations. B) The boxplots represent the distribution of ratios computed with measured concentrations reported in five studies (Alemam et al., 2022; Gulson, Mizon, et al., 2016; J. Ladele et al., 2019; Ong et al., 1985; Yazbeck et al., 2007) and the dashed line the predicted ratio at delivery by our p-PBPK model. ....	139
Figure 42: Kinetics predicted using Monte Carlo simulations and the p-PBPK model for women constantly exposed to $3.9 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ of Pb per day since birth. 95% of IC were calculated on a random sample of 3,000 simulations: A) bone formation rate of in the fetus, B) Pb concentrations in the fetal bones, C) in the fetal blood and D) in the fetal brain. ....	140
Figure 43 : Les différentes étapes pour simuler les concentrations de Pb dans le cerveau du fœtus à partir de données de biosurveillance. 1) les données sur les concentrations de Pb dans le sang de cordon sont utilisées comme paramètres d'entrée du modèle p-PBPK pour simuler en dosimétrie inverse les DJE des femmes et 2) utiliser les DJE pour simuler les concentrations internes dans les organes du fœtus.....	162
Figure 44 : Distribution de la plombémie des nouveau-nés dans la cohorte Elfe. La concentration de Pb a été mesuré dans 1 659 échantillons de sangs de cordon ombilical tout de suite après l'accouchement. Le pointillé en bleu indique la moyenne de la plombémie.....	165
Figure 45 : Résultats de l'ajustement après simulations en dosimétrie inverse du modèle p-PBPK. Les valeurs de plombémie prédites dans le sang veineux par rapport aux valeurs de plombémie observées dans le sang de cordon de 1 659 nouveau-nés au moment de l'accouchement. Les résultats sont présentés sur une échelle logarithmique. La ligne noire pleine représente $x = y$ et les lignes pointillées en rouges représentent une erreur de 1,1. ....	168

Figure 46 : Distribution des DJE de 1 659 femmes enceintes de la cohorte Elfe estimées par dosimétrie inverse .....	169
Figure 47 : Simulations des concentrations de Pb de la conception jusqu'à la 39ème semaine de grossesse dans (A) le sang et (B) le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe. Les courbes représentent les médianes des concentrations et l'aire colorée représente l'IC à 95 % sur un échantillon de 1 659 fœtus. ....	170
Figure 48 : Évolution de l'AUC dans le cerveau de 1 659 fœtus pendant les trois trimestres de la grossesse, T1 et T2 représente respectivement le premier et le second trimestre de la grossesse. ....	171
Figure 49 : Les principaux processus du développement du SNC chez les rongeurs et les humains (Zeiss, 2021) .....	172
Figure 50 : Liaison chronique de l'antagoniste aux récepteurs NMDA au cours du développement cérébral, illustrations tirées de AOP-wiki, A) AOP 12 (Tschudi-Monnet, 2023) et B) AOP 13 (Bal-Price & Meek, 2017). ....	177

---

*LISTE DES TABLEAUX*

---

Tableau 1 : Contribution en pourcentage de chaque source d'exposition à l'ingestion totale de Pb (Tebby et al., 2022) .....	26
Tableau 2 : Résumé des modèles TK sur le Pb.....	60
Tableau 3 : Liste non-exhaustive d'études ayant montré les effets du Pb sur la neurogenèse.....	77
Tableau 4 : Liste non-exhaustive d'études ayant montré des effets du Pb sur la synaptogenèse et la potentialisation à long terme.....	82
Tableau 5 : Liste non-exhaustive des études ayant montré les effets du Pb le stress oxydant et la mort cellulaire .....	86
Tableau 6 : Liste non-exhaustive d'études ayant montré les effets du Pb sur la barrière hématoencéphalique et la barrière céphalo-rachidienne.....	92
Tableau 7 : Résultats pondérés des teneurs urinaires en métaux chez les femmes enceintes françaises ayant accouché en 2011 (Dereumeaux et al., 2016).....	115
Tableau 8 : Caractéristiques de la population pour le dosage de Pb dans la cohorte Elfe. ....	164
Tableau 9 : Statistiques descriptives du paramètre d'exposition, DJE, en $\mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ estimées par dosimétrie inverse chez 1 659 femmes .....	169
Tableau 10 : Statistique descriptive de la distribution des concentrations médianes de Pb dans le sang et le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe à la fin de la grossesse (39 semaines). ....	170
Tableau 11 : Les Effets in vitro et ex vivo du Pb sur le neurodéveloppement à des faibles doses d'exposition.....	174

---

## ABRÉVIATIONS

---

ADME	: Absorption, distribution métabolisme, excrétion
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ALAD	: Acide aminolévulinique déshydratase
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AOP	: Chemin d'effet néfaste (en anglais <i>Adverse outcome pathway</i> )
ARN	: Acide ribonucléique
ARS	: Agence régionale de santé
AS	: Analyse de sensibilité (en anglais <i>sensitivity analysis</i> )
ATSRDR	: Agence pour l'enregistrement des substance toxiques et des maladies (en anglais <i>Agency for Toxic Substances and Disease Registry</i> )
BDNF	: Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (en anglais <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> )
BHE	: Barrière hématoencéphalique
BLCR	: Barrière liquide céphalorachien
BMDL	: Dose limite de référence (en anglais benchmark dose)
BSID	: Échelle du développement de Bayley (en anglais <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i> )
CAF	: Caisse d'allocations familiales
CAT	: Modèle d'absorption et de transit compartimental (en anglais <i>Compartmental absorption and transit model</i> )
CREB	: <i>C-AMP Response Element-binding protein</i>
CYP	: Cytochrome
DMT1	: Transporteur de métaux divalents 1 (en anglais <i>Divalent Metal Transporter 1</i> )
EDO	: équation différentielle ordinaire
EFS	: l'Établissement Français du Sang
EPA	: Agence de protection de l'environnement des États-Unis (en anglaise <i>United States Environmental Protection Agency</i> )
ERS	: Évaluation des risques sanitaires
HAS	: Haute Autorité de santé
HBM	: Biosurveillance humaine (en anglais <i>Human BioMonitoring</i> )
HCSP	: Haut Conseil de la santé publique
ICRP	: Commission internationale de protection radiologique (en anglais <i>International commission on radiological protection</i> )

Ined	: Institut national d'études démographiques
INSEE	: Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	: Institut national de la santé et de la recherche médicale
MAE	: Erreur moyenne absolue (en anglais <i>Mean Absolute Error</i> )
MC	: Simulation Monte Carlo
MCMC	: Simulation de Monte Carlo par Chaînes de Markov
MDI	: Indice du développement mental
MOA	: Marge d'exposition
NMDA	: Acide N-méthyle-D-aspartate
NTX	: N-télopeptides du collagène de type I
OAT	: <i>One-At-a-Time</i>
OECD	: Organisation de coopération et de développement économiques (en anglais <i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i> )
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
Pb	: Plomb
PBPK	: physiologically based pharmacokinetic
p-PBPK	: Pregnancy physiologically based pharmacokinetic
PDI	: Indice de développement psychomoteur
PFOA	: Acide perfluorooctanoïque (en anglais <i>perfluorooctanoic acid</i> )
PFOA	: Acide perfluorooctanesulfonique (en anglais <i>perfluorooctane sulfonate</i> )
PK	: Pharmacocinétique
PKC	: Protéine kinase C
PLT	: Potentialisation à long terme
PME	: Plomb tétraméthyle
PTE	: Plomb tétraéthyle
QI	: Quotient intellectuel
RMSE	: Erreur quadratique moyenne (en anglais <i>Root-mean-square error</i> )
ROS	: Espèce réactive de l'oxygène (en anglais <i>Reactive oxygen species</i> )
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphérique
TK	: Toxicocinétique
VBR	: Valeur biologique de référence
VLB	: Valeur limite biologique
WISC	: Échelles d'intelligence de Wechsler (en anglais <i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i> )
WPPSI	: Échelles d'intelligence de Wechsler (en anglais <i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence</i> )



## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le plomb (Pb) est un métal lourd de couleur noire grisâtre présent dans la couche terrestre. Il est composé de 4 isotopes naturels  $^{204}\text{Pb}$ ,  $^{206}\text{Pb}$ ,  $^{207}\text{Pb}$  et  $^{208}\text{Pb}$  avec une abondance relative de 1 %, 24 %, 23 % et 52 % respectivement (Komárek et al., 2008). Le Pb est généralement extrait de minerais en particulier de la galène (sulfure de Pb) et de la cérusite (carbonate de Pb). Ces minerais se trouvent souvent associés à d'autres métaux, tels que le zinc, l'argent et le cuivre. Le Pb fut le premier métal exploité par l'espèce humaine, et cela, dès l'antiquité avec la découverte du processus de coupellation (Figure 1) qui consiste à purifier les métaux précieux tels que l'or et l'argent (Glorennec et al., 2007). Par la suite, la production de Pb a augmenté avec l'introduction des pièces de monnaie jusqu'à l'empire romain (Glorennec et al., 2007). D'autres utilisations du Pb ont été faites pour la fabrication des canalisations pour acheminer l'eau, chez les Égyptiens et les Romains l'ont utilisé comme colorant dans les céramiques (Jonasson & Afshari, 2018). Après l'épuisement des mines romaines, la production de Pb baisse (Glorennec et al., 2007). Elle reprend après le moyen-âge stimulée par l'exploitation de l'argent en Allemagne, puis dans le Nouveau Monde par l'Espagne, et par l'avènement de la révolution industrielle ainsi que l'introduction de l'alkyl-plomb au début du XX<sup>e</sup> siècle (Glorennec et al., 2007; Settle & Patterson, 1980). Pendant la révolution industrielle, le Pb est massivement utilisé dans les domaines de la construction, l'industrie et l'imprimerie (Jonasson & Afshari, 2018). Son utilisation anthropique est due à ses propriétés physico-chimiques qui comprennent la résistance à la corrosion, sa malléabilité, un point de fusion bas et l'inefficacité à conduire l'électricité (Halmo & Nappe, 2021; Obeng-Gyasi, 2019; Patrick, 2006). Il sera massivement utilisé dans les canalisations d'eau, des peintures et comme additif dans la composition de l'essence (Jonasson & Afshari, 2018).

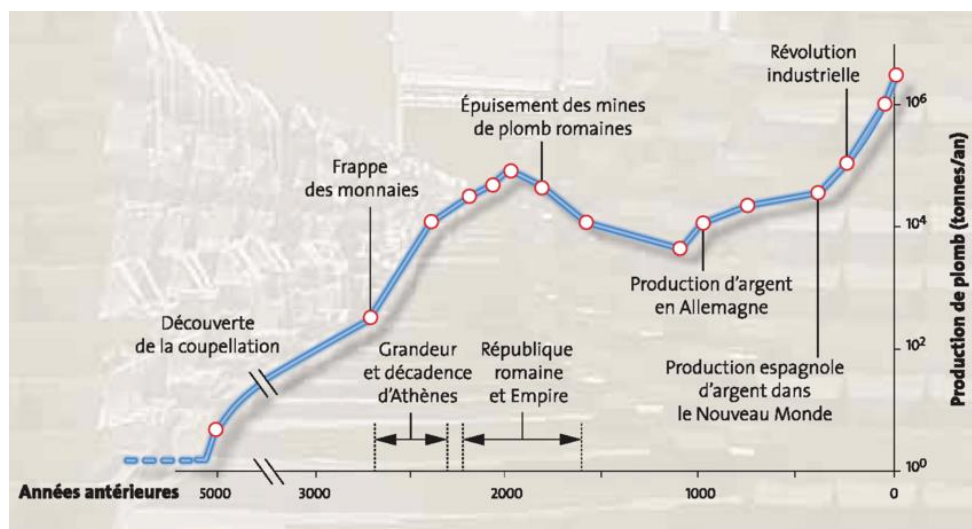


Figure 1 : Production mondiale de Pb au cours des 5 500 dernières années, illustration tirée de Glorennec et al. (2007)

Le Pb peut se complexer avec la matière organique pour former des dérivés organiques tels que la Pb tétraéthyle (PTE) et le Pb tétraméthyle (PTM) qui étaient utilisés dans l'essence en France jusqu'en 2000 pour augmenter l'indice d'octane (Fergusson, 1986). Les rejets de PTE et de PTM dans l'environnement étaient principalement dus à l'évaporation de l'essence non-brûlée, aux pertes pendant le remplissage du



réservoir ou à des déversements accidentels. Cette utilisation passée du Pb a conduit à un transfert dans tous les compartiments environnementaux (i.e. sol, air et eau). Depuis l'arrêt de l'ajout du Pb dans l'essence en 2000, les émissions de Pb dans l'air ont baissé de plus de 98 % (Citepa, 2023). L'ensemble de ces utilisations a contribué à la contamination de l'environnement.

La population humaine est exposée au Pb par diverses sources et voies, telles que l'inhalation de poussières contaminées, l'ingestion d'eaux ou d'aliments contaminés, l'allaitement ou par transfert lors de la grossesse (ATSDR, 2020; HAS, 2003). Dans l'organisme humain, le Pb n'a aucun rôle physiologique, sa présence dans l'organisme est toujours le signe d'une exposition externe. Après ingestion, inhalation, ou transfert de la mère à l'enfant, le métal s'accumule dans le compartiment osseux où il peut rester stocké une dizaine d'années et constituer une source d'exposition endogène (ATSDR, 2020).

L'intoxication au Pb est communément appelée saturnisme et témoigne de la présence excessive de Pb dans l'organisme (HCSP, 2014). En France, le saturnisme est une maladie à déclaration obligatoire (HCSP, 2014). Les symptômes du saturnisme dépendent à la fois de l'ampleur et de la durée de l'exposition (ANSES, 2013; ATSDR, 2020). Les premiers symptômes du saturnisme peuvent passer inaperçus puisqu'ils sont non-spécifiques (i.e. maux de tête, maux de ventre, nausées, anémie) (ANSES, 2013; ATSDR, 2020). L'intoxication au Pb peut causer des dommages permanents et irréversibles notamment au niveau du système nerveux central (SNC) mais peut aussi affecter les fonctions rénale, hématologique, immunologique et reproductive (ATSDR, 2020).

La période prénatale et la petite enfance représentent des périodes de grande vulnérabilité aux effets néfastes du Pb. En particulier, les effets sur le SNC sont plus prononcés chez l'enfant que chez l'adulte à dose d'exposition équivalente (ATSDR, 2020). Le Pb étant capable de traverser la barrière placentaire lors de la grossesse (Goyer, 1990; Gundacker & Hengstschläger, 2012), le fœtus peut ainsi être exposé de manière précoce avec des effets immédiats (i.e. avortements spontanés, naissance prématurée et retard de croissance intra-utérin). L'exposition prénatale est associée à d'autres troubles chez l'enfant tels que un retard de croissance, l'hyperactivité, des troubles de la concentration et du langage (ATSDR, 2020). En particulier, des études épidémiologiques ont montré le lien entre l'exposition prénatale au Pb et la baisse du quotient intellectuel (QI) chez les enfants présentant une plombémie inférieure à  $10 \mu\text{g.dL}^{-1}$  (ATSDR, 2020; Bellinger, 2008; Jusko et al., 2008). Même lorsque les concentrations de Pb chez le fœtus sont faibles ( $< 5 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ), l'exposition au Pb est préjudiciable au développement cognitif de l'enfant à naître (Lin et al., 2013a; Liu et al., 2014). La perte de points de QI chez les enfants de 5 ans due au Pb a été estimée au niveau mondial avec une perte cumulée de 765 millions de points de QI (Larsen & Sánchez-Triana, 2023). Ainsi, il est important de comprendre l'exposition du fœtus au Pb pour évaluer les risques sur la santé et élaborer des stratégies de prévention.

Le saturnisme est évalué par la mesure de la plombémie qui consiste à quantifier la concentration de Pb dans le sang. L'exposition au Pb est un enjeu de santé publique (WHO, 2021a). Le Pb est une molécule sans seuil, c'est-à-dire que des effets apparaissent même à des faibles niveaux d'exposition (ANSES, 2013).

Ainsi, différentes mesures ont été prises par les autorités de réglementation internationales et nationales dans le but de réduire la plombémie des humains. En France, après les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), la valeur définissant le saturnisme infantile a été revue à la baisse en 2014 passant de 10 à 5  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  (HCSP, 2014). Cette définition du saturnisme permet d'identifier les enfants avec une exposition aiguë et chronique au Pb. Aux Etats-Unis, cette valeur a été mise à jour en 2021 par le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) et est passée de 5  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  à 3,5  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  basée sur le 97,5<sup>e</sup> percentile de la distribution de la plombémie chez les enfants américains âgés de 1 à 5 ans (Ruckart et al., 2021).

La biosurveillance humaine permet d'évaluer l'imprégnation de la population à des substances chimiques en mesurant leurs concentrations dans des matrices biologiques. Les données de biosurveillance sont utilisées pour évaluer et améliorer les politiques de santé publique destinées à la réduction des expositions chez les humains (WHO, 2015). Le dosage des substances se fait généralement dans des matrices biologiques qui sont facilement accessibles à savoir le sang et les urines (Angerer et al., 2006). Cependant, d'autres matrices peuvent être utilisées en fonction de la substance et de la population d'intérêt. Ces mesures sont utilisées en ERS pour mettre en relation les expositions et l'apparition d'effets néfastes. Un exemple de biosurveillance mis en place en France est l'étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe), qui assure le suivi de 18 000 enfants nés en 2011 en France métropolitaine dans le but de comprendre l'impact de l'environnement, de la famille, du milieu scolaire sur le développement, la santé et la socialisation de l'enfant de la naissance à l'âge adulte (Dereumeaux et al., 2016). Des prélèvements biologiques et des entretiens par questionnaires sont réalisés à la naissance et à différents stades de la vie des enfants afin de suivre le développement et l'évolution des enfants. Dans le cadre de la cohorte Elfe, différentes substances ont été quantifiées chez les enfants, notamment le Pb. Le Pb a été détecté à des concentrations supérieures à la limite de quantification (LOQ), dans 99,5 % des échantillons de sang de cordon prélevés à l'accouchement (Dereumeaux et al., 2016).

Pour des raisons éthiques, il n'est pas possible de prélever des échantillons de sang chez le fœtus et d'évaluer la plombémie pendant la période prénatale. La connaissance de l'exposition prénatale peut se faire indirectement par la mesure de la plombémie maternelle à tout âge de la grossesse ou par une mesure directe de la concentration du sang de cordon ombilical lors de l'accouchement. Cette méthode a l'avantage d'être non-invasive pour le nouveau-né. Toutefois, elle ne reflète pas l'exposition sur l'ensemble de la période prénatale, mais seulement celle lors des dernières semaines de la grossesse en raison de la demi-vie relativement courte de Pb dans le sang (environ 20 à 30 jours chez les adultes). Pour pallier le manque de données d'exposition interne du Pb chez le fœtus, il est possible d'utiliser la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK pour *physiologically based pharmacokinetic* en anglais) pour simuler l'exposition prénatale.

La modélisation PBPK est une approche mécaniste qui permet d'étudier et de simuler la pharmacocinétique des substances (Jones & Rowland-Yeo, 2013). Elle est couramment utilisée en

pharmacologie pour le développement de médicaments (Rivas et al., 2021) et en toxicologie pour l'évaluation des risques sanitaires (ERS) de substances chimiques (Mumtaz et al., 2012). Les modèles PBPK sont des modèles mécanistes qui intègrent de la physico-chimie d'une substance, l'anatomie de l'individu, la biochimie et les processus physiologiques impliqués dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) de la substance. Un modèle PBPK peut intégrer les différences physiologiques entre diverses populations (i.e. pédiatrique, vieillesse, patients et femme enceinte) (Rivas et al., 2021). Chez les femmes enceintes, l'intégration des modifications physiologiques due à la grossesse au sein d'un modèle PBPK permet de décrire au mieux la cinétique de la substance pendant cette période (Codaccioni & Brochot, 2020; Coppola et al., 2021; Sharma et al., 2018). On parle alors de modèle p-PBPK (pour *pregnancy physiologically based pharmacokinetic* en anglais). L'intégration du passage transplacentaire, la description de l'anatomie et la physiologie du fœtus dans les modèles p-PBPK permettent une meilleure compréhension de la distribution de la substance chez le fœtus (Codaccioni et al., 2019).

L'objectif de cette thèse est de développer un modèle p-PBPK pour simuler les concentrations de Pb pendant la période prénatale dans différents organes et tissus du fœtus et par la suite l'utiliser en dosimétrie pour interpréter les données de biosurveillance. Ce manuscrit est organisé en plusieurs chapitres. Le premier chapitre présente un état de l'art sur plusieurs aspects de ce travail, à savoir l'exposition humaine au Pb, la modélisation PBPK pour le Pb, les effets du Pb sur le neurodéveloppement chez les enfants et la cohorte Elfe. Le deuxième chapitre de ce manuscrit traite du développement du modèle p-PBPK pour décrire la distribution du Pb chez le fœtus tout au long de la période prénatale. Le troisième chapitre du manuscrit est consacré à l'application du modèle p-PBPK pour simuler l'exposition interne en Pb des fœtus de la cohorte Elfe à partir de données de biosurveillance mesurées dans le sang de cordon ombilical. Pour ce faire, une première étape de dosimétrie inverse est nécessaire afin d'estimer les doses journalières d'exposition des femmes enceintes, en se basant sur les concentrations de Pb mesurées dans le sang de cordon lors d'une campagne de biosurveillance. Cette étape de dosimétrie inverse est suivie d'une étape de dosimétrie directe visant à simuler les concentrations de Pb dans les différents organes du fœtus, notamment le cerveau. Cela permettra d'identifier les périodes critiques de développement fœtal lors desquelles l'exposition au Pb est la plus importante tout en considérant la sensibilité du cerveau aux effets du Pb. Enfin, l'ensemble des résultats sera discuté et des perspectives seront proposées.

---

*CHAPITRE 1 : ÉTAT DE L'ART*

---

# CHAPITRE 1 : ÉTAT DE L'ART

Le chapitre de l'état de l'art est divisé en quatre grandes parties. La première partie porte sur l'exposition au Pb et fournit des informations sur les sources d'exposition, la toxicocinétique (TK) chez les humains, l'évaluation et les valeurs de référence du Pb chez les enfants et les femmes enceintes. La deuxième partie du chapitre porte sur la modélisation TK et son utilisation en ERS. Cette partie fait aussi un état des lieux des différents modèles TK publiés sur le Pb. La troisième partie est centrée sur les effets de l'exposition au Pb sur le développement cérébral des enfants et les mécanismes cellulaires impliqués. Enfin, nous finirons par une description de la cohorte française Elfe en précisant le design de l'étude, le dosage des biomarqueurs et les données individuelles disponibles sur le Pb.

## 1. L'exposition au Pb

L'exploitation intensive du Pb par l'espèce humaine a conduit à un transfert du Pb dans différents compartiments environnementaux tels que l'air, l'eau et le sol (Figure 2) (Chanel, 1999). Cela a conduit à une contamination de la population générale par plusieurs voies d'exposition telles que l'ingestion des aliments, de poussière, d'eau et de boissons contaminées, l'inhalation d'air et le contact cutané de l'air et du sol. Les enfants peuvent être contaminés pendant la grossesse, par transfert direct du Pb de la mère au fœtus via le placenta et lors de l'allaitement.

### 1.1. Les sources d'exposition au Pb

Il existe une multitude de sources d'exposition au Pb (Figure 2) et dont l'absorption dans l'organisme se fait par inhalation, ingestion ou contact cutané (ANSES, 2014; ATSDR, 2020; Chanel, 1999). Dans le paragraphe suivant, nous présentons les principales sources d'exposition au Pb.

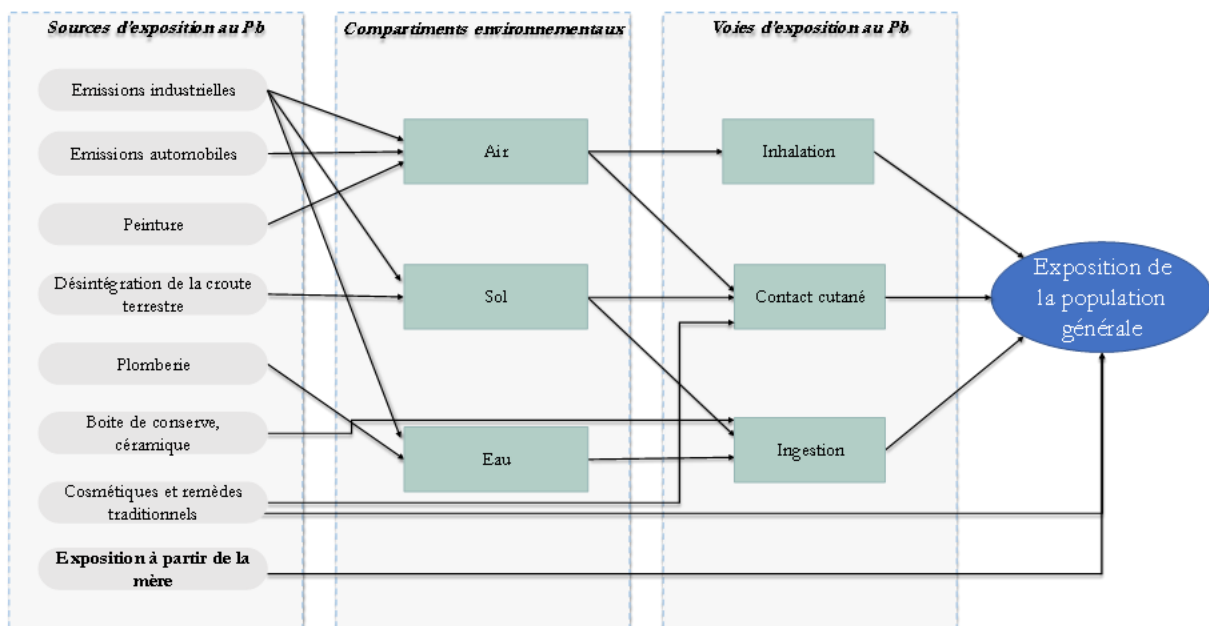


Figure 2 : Les différentes sources et voies d'exposition au Pb chez les humains, modifié de Chanel (1999).

### 1.1.1. La peinture

L'air intérieur au sein des bâtiments et logements peut-être contaminés au Pb, particulièrement dans les constructions datant d'avant 1993, lorsque la peinture à base de Pb était autorisée sur le marché français (Lucas, 2011). Jusqu'au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, des sels de Pb étaient ajoutés dans les pigments de peinture et enduits utilisés pour revêtir les murs et les huisseries des logements afin de permettre une bonne tenue (Gliozzo & Ionescu, 2021; Lucas, 2011). Plusieurs dérivés plombifères tels que le phosphite de Pb, le cyanide de Pb, le plommate de calcium, le minium de Pb, l'huile de lin plombifère, les sulfates de Pb, le carbonate de Pb (cérusite) et l'hydrocarbonate de Pb (hydrocérusite ou céruse) ont été utilisés dans la composition de peintures (Gliozzo & Ionescu, 2021; Lucas, 2011). Le carbonate de Pb et l'hydrocarbonate de Pb sont deux pigments, relativement abondants, dans la nature (Gliozzo & Ionescu, 2021). Ils ont été utilisés dans la fabrication du blanc de Pb (Gliozzo & Ionescu, 2021).

La céruse est un des dérivés qui a été largement utilisé comme siccatif pour accélérer le séchage des peintures à l'huile et réduire le temps entre deux couches de peinture (Lucas, 2011). En France, dès les années 1909, l'utilisation de la céruse et de l'huile de lin plombifère et des dérivés de sulfate de Pb dans les travaux de peinture par les professionnels a été réglementée jusqu'à son interdiction par le décret du 30 décembre 1948 (Besozzi, 2016; Lucas, 2011). Cependant, les particuliers n'étaient pas soumis à l'interdiction d'utiliser des peintures à base de composés de Pb, et la vente de peintures contenant certains de ces composés n'était pas réglementée. Ainsi, la céruse sera utilisée par les propriétaires et les locataires jusqu'en février 1993, date de son interdiction sur la mise sur le marché (Besozzi, 2016). Plus récemment, l'arrêté du 25 avril 2006 relatif à la lutte contre le saturnisme infantile permet d'établir un constat de risque d'exposition au Pb (CREP). Il concerne les bâtiments individuels et collectifs à usage d'habitation, construits avant le 1<sup>er</sup> janvier 1949 (Besozzi, 2016; Lucas, 2011). Malgré le caractère toxique du Pb, certains immeubles d'habitation contiennent encore de la peinture à base de Pb. La dégradation de la peinture et les travaux de rénovation conduisent à la formation de poussières qui contaminent l'air intérieur (Chanel, 1999; Rainhorn, 2019). Cet air peut être respiré par les occupants de ces immeubles notamment les enfants.

L'enquête nationale, Saturn-Inf 2008-2009, réalisée auprès d'enfants âgés de 6 mois à 6 ans résidants en France entre 2008 et 2009 a déterminé la prévalence du saturnisme à des plombémies supérieures ou égales à 10 µg.dL<sup>-1</sup> (Etchevers et al., 2010). Différents facteurs de risque notamment en relation avec la peinture dans l'environnement des enfants étaient étudiés *a priori* à partir des connaissances existantes sur leur influence sur l'exposition interne au Pb. Les facteurs de risque influençant la moyenne géométrique et le 95<sup>e</sup> percentile de la plombémie ont été déterminés en utilisant respectivement un modèle linéaire généralisé et une régression par quantile. Après ajustement avec des facteurs de confusion tels que l'âge et le taux d'occupation dans le logement, les résultats ont mis en évidence des associations significatives entre la moyenne géométrique de la plombémie et la présence de peintures écaillées dans les logements antérieurs à 1949 (+26,6 %, IC à 95 %, 13,8 – 40,8) et la réalisation de travaux de rénovation (+17,2 %, IC à 95 %, 9,5 – 25,4) à l'exception du facteur relatif à la présence de peintures écaillées dans les parties communes pour les logements antérieurs à 1949.

### 1.1.2. L'essence

Les sols aux abords des routes sont largement contaminés au Pb dû à son utilisation massive dans l'essence (Mielke, 2016; Mielke et al., 2022). Entre 1990 et 2000, les émissions de Pb dans l'air en France métropolitaine étaient principalement dues à l'essence (Citepa, 2023). En 1990, l'essence était à l'origine de 98 % des émissions totales de Pb tandis qu'en 2021, ce sont le bois et les carburéacteurs qui comptabilisent 95 % de ces émissions (Citepa, 2023). En France, la fin de l'utilisation du Pb dans l'essence depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2000 a entraîné une chute considérable des émissions de Pb dans l'atmosphère (Figure 3). Cependant, une dérogation a été accordée jusqu'en 2020 à l'aviation légère, les voitures de collection ou de course.

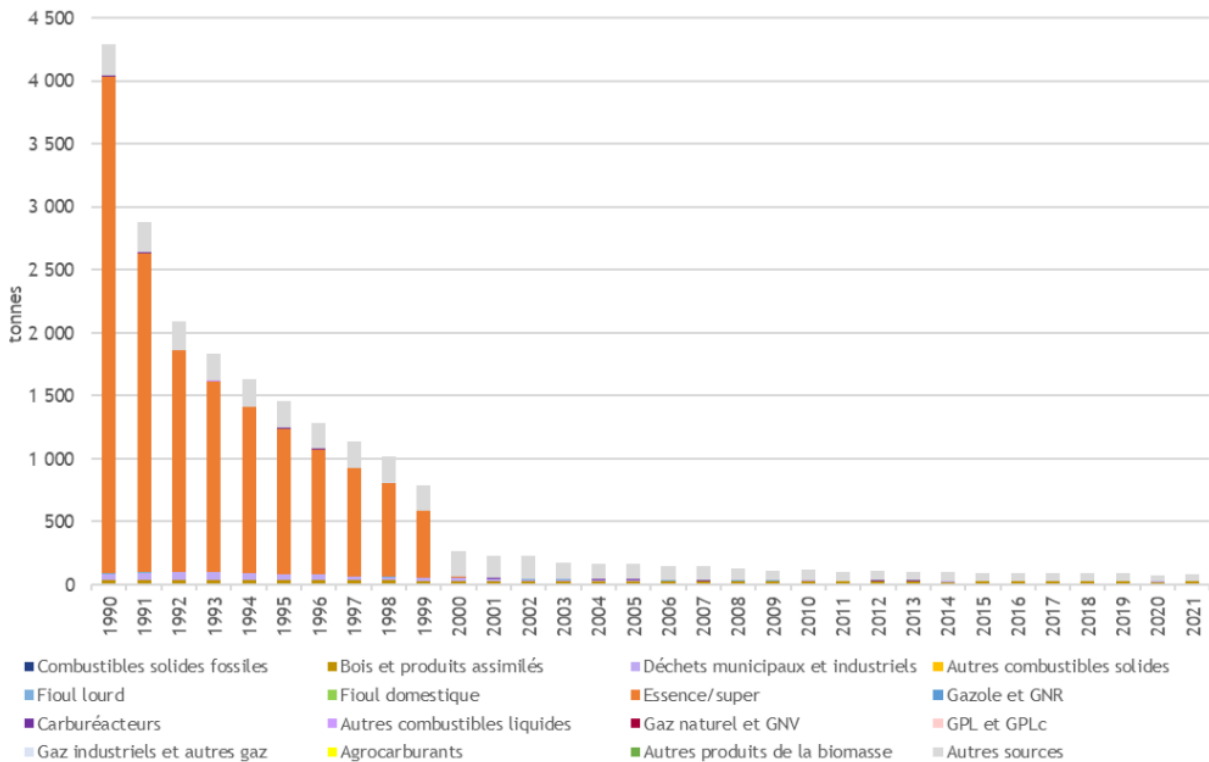


Figure 3 : Répartition des émissions de Pb par combustible depuis 1990 en France métropolitaine, (Citepa, 2023)

Le PTE et PTM sont deux dérivés organiques du Pb à consistance huileuse qui étaient ajoutés dans l'essence jusqu'en 2000, pour leurs propriétés antidétonantes (Fergusson, 1986). Les propriétés thermiques du PTE et du PTM ont été exploitées par l'industrie automobile à partir de 1922 (Fabrégat, 2010). Pour ce faire, le PTE et le PTM étaient ajoutés dans l'essence à raison de 0,4 à 0,6 g de Pb par litre d'essence pour atteindre un indice d'octane acceptable de 98-99 (i.e. 98 % et 99 % d'octane) (Guibet, 1999). Une fois dans la chambre à combustion d'un moteur, les deux dérivés plombés produisent des radicaux qui déclenchent une combustion harmonieuse dans le mélange de carburant évitant ainsi une explosion du moteur (Leighton & Mortensen, 1936; Simons et al., 1932). Cependant, le PTE et le PTM forment chacun des dépôts solides d'oxyde de Pb, PbO, qui encrassaient les moteurs. Pour résoudre ce problème, généralement, le PTE et PTM étaient accompagnés d'un mélange de dichloro-éthane (DCE) et de dibromo-éthane (DBE) (Ma et al., 2016). Le DCE et le DBE agissaient comme des piègeurs de Pb en transformant l'oxyde de Pb, en des

dérivés halogénés,  $PbCl_2$  et  $PbBr_2$ , beaucoup plus volatils et donc facile à éliminer avec les gaz d'échappement (Guibet, 1999; Ma et al., 2016).

Le Pb était aussi utilisé pour la lubrification des soupapes et assurer une étanchéité entre la soupape et les sièges de soupapes (Guibet, 1999). Cette utilisation du Pb par l'industrie automobile a conduit à la dispersion du Pb dans l'atmosphère et dans les sols, constituant au passage, un réservoir lors de la formation de poussière (Mielke, 2016; Mielke et al., 2022).

### 1.1.3. Les canalisations d'eau potable

L'eau destinée à la consommation peut être polluée au Pb dû à son utilisation dans les canalisations et les soudures utilisées en plomberie. À la sortie des zones de puisement, l'eau est faiblement chargée en Pb (Chanel, 1999). Cependant, les propriétés physico-chimiques de l'eau telles que la température, l'acidité, la dureté, l'alcalinité peuvent entraîner le passage du Pb dans l'eau destinée à la consommation (Chanel, 1999). En contact avec les canalisations, l'eau se charge progressivement en Pb constituant ainsi une source d'exposition non-négligeable.

Les propriétés physiques qui incluent la solidité, la malléabilité et la résistance à la corrosion peuvent expliquer l'intérêt du Pb dans la fabrication des canalisations, mais aussi dans les soudures et brasures utilisées pour assembler les tuyaux en cuivre (Chanel, 1999). Selon le ministère de la Santé et de la Prévention, les soudures pouvaient contenir jusqu'à 60 % de Pb (Prévention., 2021). L'interdiction du Pb dans la composition des canalisations en France est intervenue en 1995 (Chanel, 1999). Malgré cette interdiction, l'utilisation du Pb dans les soudures et brasures a continué jusqu'en 1996 (Chanel, 1999). Cependant, les canalisations à base de Pb existent toujours dans certains bâtiments puisque l'obligation de les supprimer qui est intervenue en 2013 n'est valable que lorsque la teneur de Pb dépasse  $1 \mu\text{g.dL}^{-1}$  (Prévention., 2021). La valeur de  $1 \mu\text{g.dL}^{-1}$  a été recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

L'enquête Saturn-Inf 2008-2009 a montré l'impact de la consommation de l'eau dans l'augmentation de la plombémie des enfants de 6 mois à 6 ans (Etchevers et al., 2010). Après ajustement avec les facteurs de confusion, la consommation d'eau du robinet en présence de canalisation contenant du Pb entraînait une augmentation de +51,5 % avec un IC à 95% [4,0 – 120,6] de la plombémie. Toutefois, sans la présence de canalisation au Pb connue, des associations significatives ont été mises en évidence avec une augmentation de la plombémie des enfants pour la consommation d'eau du robinet seule (+11,9 %, IC à 95 [3,7 – 20,8]) ou combinée avec la consommation d'eau en bouteille (+20,8 %, IC à 95 [9,8 – 32,9]). De tous les facteurs de risque analysés dans l'enquête Saturn-Inf 2008-2009, la présence de canalisation en Pb était le plus fortement associée à une augmentation de la plombémie chez les enfants.

### 1.1.4. Autres sources d'expositions au Pb

L'exploitation du Pb par le secteur de la métallurgie des métaux non-ferreux a entraîné une dispersion des particules de Pb dans l'atmosphère via les cheminées des fonderies lors de la combustion du



charbon ou encore l'incinération des déchets (Chanel, 1999; Citepa, 2023). Les sols des bassins miniers des Hauts-de-France (exemple Evin Malmaison, Noyelles-Godault et de Courcelles-lès-Lens) sont pour la plupart pollués au Pb par la présence passée de fonderies (ARS, 2022). Aujourd'hui, la principale source d'émission de Pb est occupée par l'industrie manufacturière et la construction avec 37 % des émissions de Pb en 2021 suivie par le secteur du transport avec 33 % des émissions (Figure 4). Entre 2000 et 2021, il y a une baisse des émissions de Pb par l'industrie manufacturière liée, d'une part à la fermeture de MetalEurop, le principal site de production de métal non-ferreux, et d'autre part à la mise en place de dépoussiéreurs sur de nombreuses installations industrielles (Citepa, 2023).

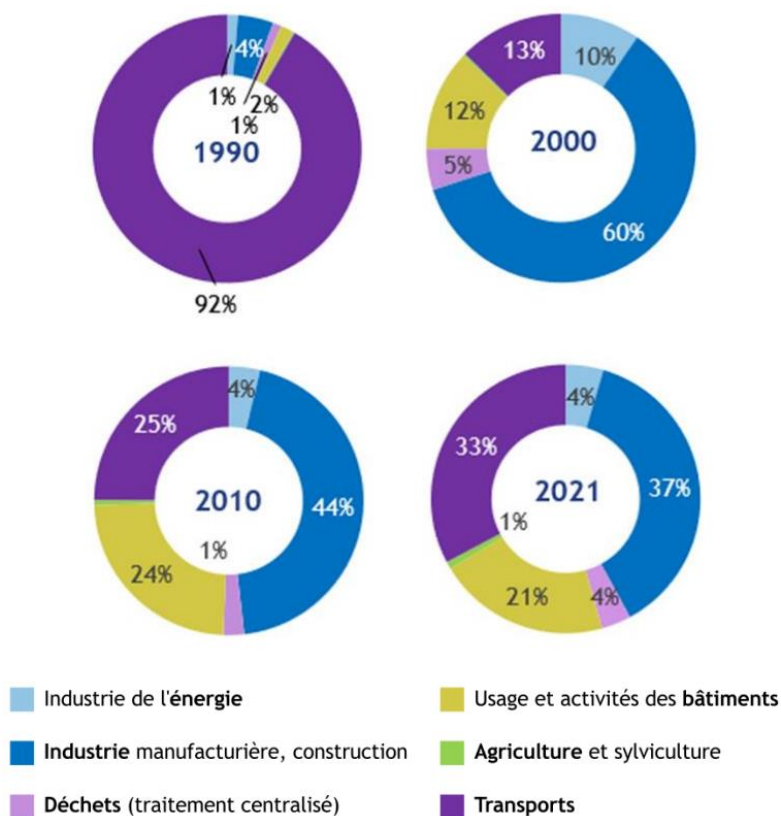


Figure 4 : Répartition des émissions de Pb en France métropolitaine, (Citepa, 2023)

Plusieurs facteurs de risque (e.g. mère née dans un pays à fort usage de Pb, profession à risque des parents, et parent fumeur dans le logement) étaient choisis *a priori* et analysés dans l'enquête Saturn-Inf 2008-2009 (Etchevers et al., 2010). L'étude a constaté une augmentation significative de la plombémie (+12,3 %, IC à 95 % [-2,1 – 28,8]) et du 95<sup>e</sup> percentile de la plombémie (+31,4 %, IC à 95 % [1,1 – 70,7]) en association avec les origines géographiques de la mère (i.e. naissance dans un pays connu pour un fort usage du Pb par l'utilisation de la médecine traditionnelle, les plats à tajine et les cosmétiques de type khôl). Les professions à risque des parents (e.g. ouvrier dans la fabrication de batteries de voiture, ferrailleur et usinage de plomb) n'étaient pas un facteur à risque pour l'augmentation des plombémies chez les enfants.

Le tabagisme passif à l'intérieur de l'habitation des enfants (> 2 heures par jour) était significativement associé à une augmentation de la plombémie (+12,4 %, IC à 95 % [1,4 – 24,7]). Lorsque

les parents fument plus de 5 heures dans le logement, l'augmentation de la plombémie était de +34,0 %, IC à 95 % [18,3 – 51,7].

## 1.2. Contribution des sources à l'expositions des enfants au Pb

L'exposition au Pb peut se faire par l'ingestion d'aliments ou de boissons contaminés, l'inhalation de particules de Pb dans l'air ou la poussière, et l'absorption par voie dermique (ANSES, 2014; ATSDR, 2020). La contamination des aliments par le Pb est principalement due aux retombées de la pollution atmosphérique et du sol, engendrée par l'industrie automobile et manufacturière.

Toutes les sources d'exposition externe au Pb ne contribuent pas de la même manière à l'exposition globale. Elles diffèrent en fonction de l'habitation, de la présence ou non d'un site industriel travaillant le Pb ou du régime alimentaire (ANSES, 2013; Chanel, 1999; Tebby et al., 2022). Entre 2008 et 2009, une étude française sur le Plomb et l'Habitat a été coordonnée par le centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) pour quantifier les sources d'exposition externe au Pb dans l'habitat des enfants âgés de 6 mois à 6 ans (Lucas et al., 2012). 484 logements localisés en France métropolitaine ont été investigués. Des mesures de Pb ont été effectuées dans l'eau du robinet, les sols extérieurs, les éclats de peintures, la poussière déposée sur les sols intérieurs et des aires de jeux extérieures. Les résultats de l'étude ont montré que 25 % des logements contenaient de la peinture à base de Pb (Lucas et al., 2012). Si les concentrations de Pb dans l'eau du robinet étaient inférieures à la limite de détection ( $0,1 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ) dans 58 % des cas, 2,9 % des échantillons avaient une concentration de Pb supérieure ou égale à  $1 \mu\text{g.dL}^{-1}$  (Lucas et al., 2012).

Par l'agrégation des différentes sources, il est possible de déterminer la contribution de chaque source dans l'exposition interne globale des enfants au Pb (Caudeville et al., 2012; Tebby et al., 2022; Vanacker et al., 2020). L'Ineris a mené des travaux (Caudeville et al., 2012; Tebby et al., 2022) dans lesquels les concentrations de Pb dans l'air, l'eau potable et les aliments ont été pris en compte dans un modèle spatial d'exposition multimédia. Les auteurs ont mis en évidence des zones avec des fortes concentrations de Pb par rapport au reste du territoire et selon la source de Pb (Figure 5) (Tebby et al., 2022). Les zones industrielles autour de Paris, la vallée du Rhône, et le littoral méditerranéen étaient celles qui présentaient des fortes concentrations de Pb dans l'air (Figure 5A) avec une distribution progressive expliquée par la dispersion de Pb dans l'air. En ce qui concerne les concentrations élevées de Pb dans le sol (Figure 5B), le Massif central était plus concerné dû à sa géologie notamment à la présence de roches volcaniques. D'autres zones sporadiques présentaient des fortes concentrations de Pb dans leur sous-sol et étaient déclarées comme potentiellement polluées selon la base de données Basol. Les niveaux de Pb dans l'eau du robinet (Figure 5C) variaient à l'échelle locale et selon les auteurs ces variations étaient liées aux limites des unités administratives (i.e. quartier, ville, région).

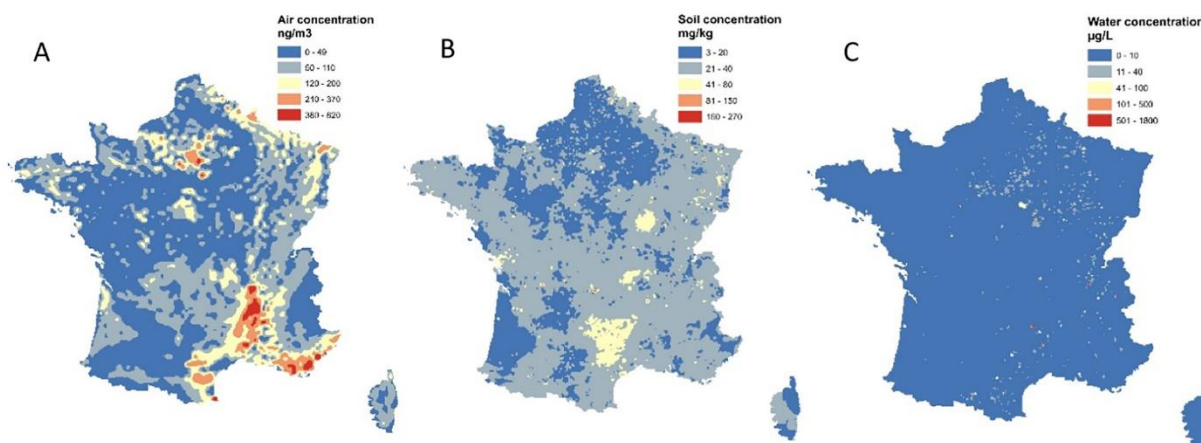


Figure 5 : Carte des concentrations de Pb dans l'air (A), le sol (B) et l'eau potable (C), (Tebby et al., 2022)

En tenant compte des informations sur les concentrations de Pb dans les différents compartiments environnementaux (i.e. air, sol, eau) et des voies d'exposition externe, l'ingestion de Pb était identifiée comme étant la principale voie d'exposition au Pb chez les enfants (Tebby et al., 2022). L'ingestion des aliments végétaux et du lait étaient les principales sources d'exposition externe au Pb chez les enfants de moins de 2 ans (Tableau 1). La source d'exposition est dépendante de l'âge puisque chez les enfants de plus de 2 ans, l'eau représente la principale source d'exposition suivie par les aliments végétaux (Tebby et al., 2022). Ces résultats sont concordants avec ceux de deux études nationales de surveillance des expositions alimentaires aux substances chimiques (EAT1 de 2000 à 2004 et EAT2 de 2006 à 2010), pilotées respectivement par l'Inra et l'Anses (ANSES, 2011a) qui ont montré que les contributeurs majoritaires à l'exposition au Pb chez les enfants étaient le lait (11 %), l'eau (11 %) et les boissons rafraîchissantes sans alcool (10 %). EAT2 a montré que les expositions retrouvées dans les aliments étaient équivalentes ou inférieures à celles relevées par EAT1 dans la population française y compris chez les enfants. Sur la campagne de EAT2 entre 2006 et 2011, la moyenne de l'exposition externe a été estimée à 0,27 µg.jour<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup> de poids corporel (0,21 – 0,43) chez les enfants âgés de 3 ans à 17 ans(ANSES, 2011a).

Tableau 1 : Contribution en pourcentage de chaque source d'exposition à l'ingestion totale de Pb (Tebby et al., 2022)

Tranche d'âge (année)	Sol	Eau	Végétal	Viande	Lait
[0 - 1]	2,5	14,4	<b>51,6</b>	0,1	31,5
[1- 2]	5,2	21,4	<b>48,1</b>	2,5	22,9
[2 - 7]	5,9	<b>39,5</b>	29,4	5,5	19,7
[7 - 12]	5,2	<b>40,4</b>	32,3	6,7	15,5

Chez les jeunes enfants de 6 mois à 4 ans, l'ingestion de poussière et les résidus de peinture contaminée représentent la principale voie d'exposition externe, qui est favorisée par les activités de portage main-bouche (marche à quatre pattes, jeu au sol, doigts et objets portés à la bouche) (ATSDR, 2020; Chanel, 1999). En combinant les données issues des enquêtes alimentaires et environnementales, Vanacker et al. (2020) ont montré que la poussière et le sol constitue les principales sources d'exposition des enfants en

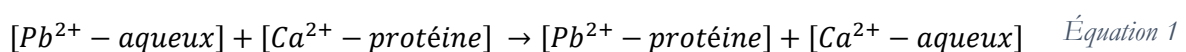
France âgés de 6 mois à 3 ans. Pour cette étude, les expositions à l'air et à l'eau du robinet se sont révélées insignifiantes pour la plupart des enfants.

Chez le fœtus et les nouveau-nés, l'exposition se fait essentiellement par l'intermédiaire de la mère pendant la période prénatale et postnatale (Goyer, 1990; Gulson et al., 2003; Gulson et al., 1999; Gundacker & Hengstschläger, 2012). Lors de la vie prénatale, le Pb est capable de traverser la barrière placentaire et de conduire à une exposition interne du fœtus via la contamination maternelle (Goyer, 1990; Gundacker & Hengstschläger, 2012). Le Pb peut aussi être transféré de la mère à l'enfant pendant l'allaitement (Gulson et al., 2003). Les niveaux de Pb dans le lait maternel sont plus importants chez les femmes qui présentent une charge osseuse de Pb élevée (Ettinger et al., 2006), en lien avec la libération du Pb osseux dans le sang maternel pendant la grossesse. Les concentrations de Pb dans le lait maternel diminuent au cours des premières semaines post-partum (Park et al., 2018). Cette tendance à la baisse est expliquée par la faible teneur en protéine et en graisse pouvant lier les métaux au cours de la lactation.

### 1.3. La toxicocinétique du Pb

La TK du Pb chez l'humain a été étudiée et permet de mieux comprendre les différences sur l'exposition interne au Pb entre les fœtus, les enfants et les adultes. Les propriétés physico-chimiques permettent d'appréhender les processus ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) du Pb dans l'organisme. Sous sa forme élémentaire et dans des conditions normales (20 °C et avec une pression de 1 bar), le Pb est insoluble dans le milieu aqueux (Lenntech, 2023), mais lorsque le milieu est légèrement acide (faible pH), le Pb peut se trouver sous la forme d'ions simples  $Pb^{2+}$  et  $Pb^{4+}$  avec un état d'oxydation II et IV stable ou complexé avec des atomes de soufre ou de carbone (Sauvé et al., 1997). Ainsi, sa solubilité augmente à mesure qu'il est capable de former des complexes avec la matière organique (Sauvé et al., 1997).

Les dérivés organiques tels que le PTE ( $Pb(C_2H_5)_4$ ) et le PTM ( $Pb(CH_3)_4$ ) sont les résultats de complexes entre le Pb et le carbone ; ils sont très solubles dans les huiles et dans les graisses (ATSDR, 2020; Chanel, 1999). Les dérivés inorganiques sont plus nombreux et sont plus ou moins solubles dans les milieux aqueux. L'acétate de Pb et le nitrate de Pb sont très solubles dans l'eau tandis que la cérusite (carbonate neutre de Pb), la galène (sulfure de Pb), l'anglésite (sulfate de Pb) sont très peu solubles dans l'eau. Dans l'organisme, le Pb est sous sa forme ionique,  $Pb^{2+}$  avec un rayonnement ionique et une charge de valence identique à celle de l'ion calcium ( $Ca^{2+}$ ) (Moustafa 2005). Cette analogie structurale avec le calcium est à l'origine des interactions avec les résidus phosphates et thiols présents dans des nombreux enzymes ou tissus (Jacquart et al., 2017; Mah & Jalilehvand, 2012). L'ion  $Pb^{2+}$  est capable de remplacer l'ion  $Ca^{2+}$  qui est lié à une protéine conduisant ainsi à la libération du  $Ca^{2+}$  dans le milieu. La compétition entre  $Pb^{2+}$  et  $Ca^{2+}$  sur les sites de liaison de  $Ca^{2+}$  sur différentes protéines peut-être résumée selon l'Équation 1 suivante :



### 1.3.1. Absorption

L'absorption du Pb peut se faire par différentes voies : le système digestif ou respiratoire et cutané. Les différentes voies sont détaillées ci-dessous.

#### 1.3.1.1. Inhalation

Le Pb inorganique dans l'air est constitué de particules qui peuvent se déposer dans les voies respiratoires (ATSDR, 2020). L'absorption via le système respiratoire est influencée par la taille des particules, la solubilité et des facteurs liés à l'âge tels que la géométrie et la vitesse du flux d'air dans les voies respiratoires (i.e. la zone nasopharynx et oropharynx) (ATSDR, 2020). Ainsi, les particules avec un diamètre important ( $> 2,5 \mu\text{m}$ ) sont soumises à un flux d'air important au niveau du nez et sont majoritairement déposées dans l'œsophage par transport mucociliaire. Leur absorption par la voie respiratoire est limitée puisqu'elle dépend du taux de transport vers le tractus gastro-intestinal et de la forme chimique (ATSDR, 2020). Les particules plus petites, avec un diamètre compris entre 1 et  $2,5 \mu\text{m}$ , sédimentent au niveau des alvéoles et peuvent être absorbées après dissolution ou ingestion par les phagocytes (ATSDR, 2020). Jusqu'à 50 % du Pb inorganique inhalé peut être absorbé par le tractus respiratoire (ATSDR, 2020).

Le schéma d'absorption du Pb organique (e.g. PTE et le PTM) diffère de celui des particules de Pb inorganique inhalées (ATSDR, 2020). Dans les voies respiratoires, ces composés se comportent comme des gaz et présentent une plus forte absorption que les particules de Pb inorganique. Des études ont montré une absorption de 60 à 80 % du Pb organique par le tractus respiratoire (ATSDR, 2020).

#### 1.3.1.2. L'ingestion orale

L'absorption gastro-intestinale du Pb inorganique se déroule principalement dans le duodénum sous la forme d'ion  $\text{Pb}^{2+}$  ou de complexe (Mushak, 1991). Elle dépend de plusieurs facteurs, notamment de la taille des particules, la voie d'exposition, l'état nutritionnel, la santé et l'âge de l'individu (ATSDR, 2017; Mushak, 1991). Les mécanismes exacts d'absorption du Pb au niveau du tractus gastro-intestinal sont inconnus, mais ils pourraient impliquer un transporteur actif et la diffusion passive à travers les cellules endothéliales (Mushak, 1991). La biodisponibilité du Pb dépend fortement de sa solubilité dans le tractus gastro-intestinal, autrement dit de la variation du pH, mais aussi du site d'absorption du Pb (i.e. portion du tractus gastro-intestinal), des interactions avec les nutriments et du stade de développement des individus (Mushak, 1991). Ainsi, dans le duodénum, le pH est neutre contrairement à l'estomac et au jéjunum avec des pH plutôt acides ; cette différence permet la solubilisation du Pb et une forte absorption dans cette zone (Mushak, 1991).

La prise alimentaire par un individu joue un rôle sur l'efficacité de l'absorption du Pb (ATSDR, 2020). La présence de nutriments essentiels (calcium et phosphore) a été démontrée dans une étude pour réduire le taux d'absorption du Pb par le tractus gastro-intestinal (James et al., 1985). L'absorption d'un repas équilibré avec du Pb marqué ( $^{203}\text{Pb}$ ) a conduit à une rétention de 3,5 % de la dose totale ingérée après 7 jours contre 60,6 % lorsque le Pb était absorbé uniquement avec de l'eau pauvre en nutriment (James et al., 1985). Par ailleurs, le jeûne augmente l'absorption du Pb dans le tractus gastro-intestinal. Un individu

adulte absorbe jusqu'à 20 % du Pb inorganique ingéré après un repas et jusqu'à 60 % à 80 % à jeun (ATSDR, 2007, 2020).

Chez les enfants et les nourrissons, 40 à 50 % du Pb est absorbé en comparaison des adultes (10 à 15 %) (Mushak, 1991). Le mécanisme de pinocytose, un processus cellulaire d'absorption par endocytose, a été rapporté pour être responsable de l'absorption du Pb inorganique au niveau de l'iléon (Mushak, 1991). Les enfants absorbent environ 50 % du Pb ingéré après un repas et jusqu'à 100 % à jeun (ATSDR, 2010).

#### 1.3.1.3. Absorption cutanée

L'absorption du Pb par la peau est généralement considérée comme nettement moins importante que celle par l'inhalation ou ingestion. Bien que peu d'études fournissent des données quantitatives sur l'absorption cutanée du Pb, rendant ainsi incertaine l'importance quantitative de cette voie d'absorption pour la charge corporelle de Pb dans l'organisme humain, il est important de noter que les recherches actuelles mettent en évidence une prédominance des voies d'absorption par inhalation et ingestion.

Une étude menée chez des travailleurs d'une usine de fabrication de batteries qui présentaient une exposition chronique au Pb a détecté la présence de Pb dans les couches supérieures de la couche cornée de la peau chez des travailleurs manipulant du Pb dans des batteries, à la fois avant leur travail et après avoir nettoyé la surface de leur peau (Sun et al. 2002). Ces observations suggèrent une possibilité d'adhérence et/ou de pénétration du Pb par voie cutanée chez les sujets qui manipulent le Pb.

#### 1.3.2. Distribution

Une fois absorbé, le Pb se retrouve au niveau du compartiment sanguin, qui joue un rôle central dans la distribution du Pb dans l'organisme humain. La Figure 6 présente la dynamique du Pb vers différents compartiments de l'organisme après son absorption. Une fois dans l'organisme, le Pb se distribue dans le sang, les tissus minéralisés (e.g. os, dent) et les tissus mous (e.g. cerveau, tissus adipeux, reins, foie, etc). Nous allons voir dans les paragraphes suivants la répartition du Pb dans le sang et les os, deux compartiments primordiaux dans la TK du Pb.

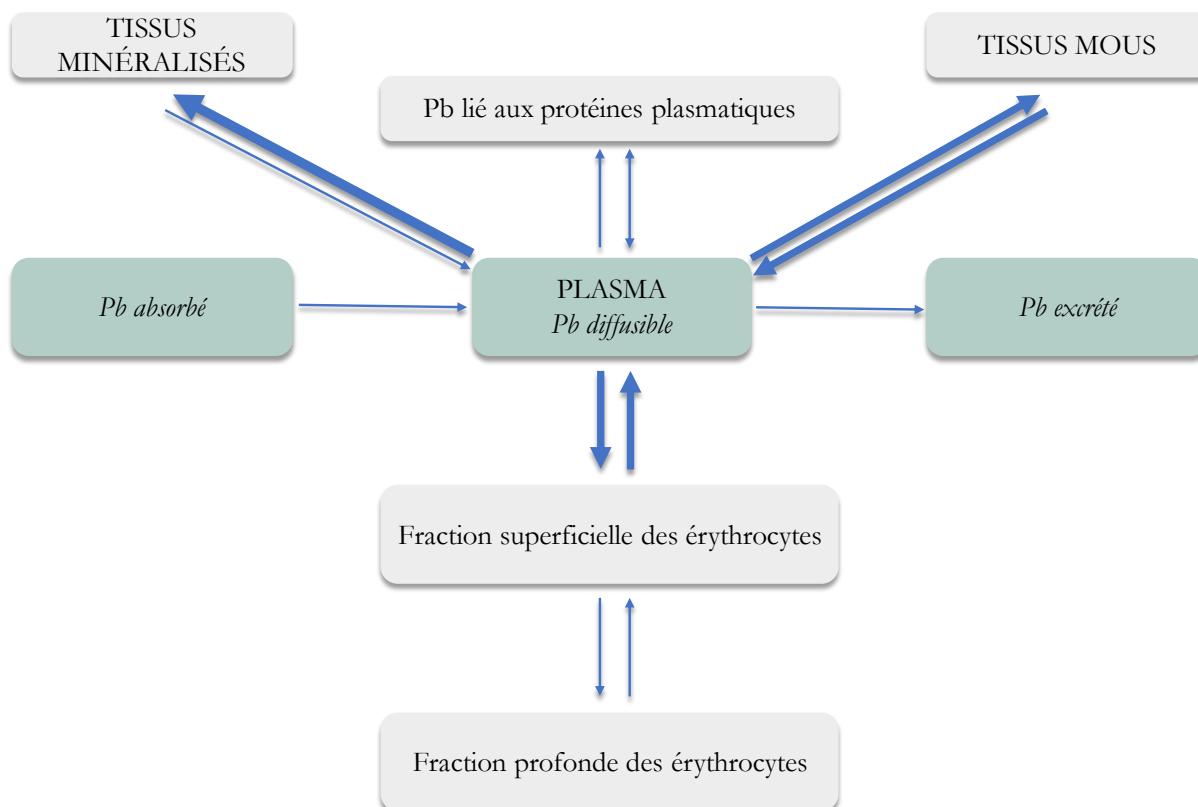


Figure 6 : Modèle cinétique de la dynamique du Pb, inspiré de Chanel (1999)

### 1.3.2.1. Le Pb dans le sang

Le Pb dans le sang représente environ 2 % de la charge totale de Pb dans l'organisme humain. Il se répartit soit dans les érythrocytes (forme non-diffusable) soit dans le plasma (forme diffusable) (ATSDR, 2020; Ong & Lee, 1980). D'après l'étude de Ong and Lee (1980) sur la distribution du Pb radiomarqué dans le sang, avec une concentration de 50 µg pour 100 ml de sang 96 % du Pb sanguin est situé au niveau des protéines érythrocytaires et 4 % est localisé dans le plasma (Figure 7). À exposition équivalente, les niveaux de Pb dans le sang varient en fonction de l'âge (e.g. fœtus, enfant et adulte) et de la physiologie de l'individu (e.g. grossesse, maladie des os et ménopause).

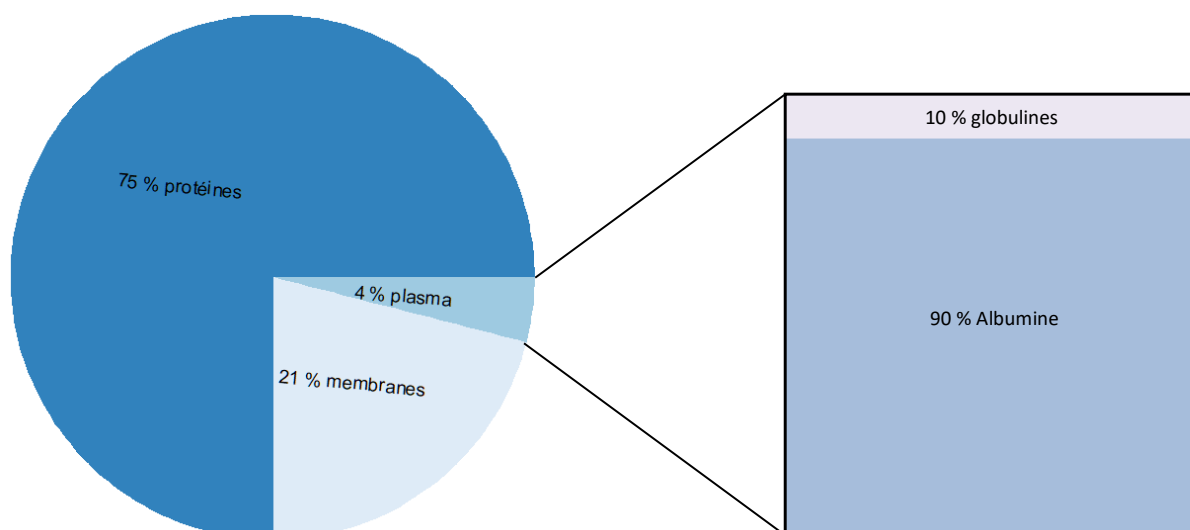


Figure 7 : Répartition du Pb dans le sang selon l'étude de Ong and Lee (1980)

### *Le Pb dans les érythrocytes*

Le mécanisme d'entrée et de sortie du Pb dans le cytosol des érythrocytes n'est pas encore bien élucidé, mais plusieurs pistes sont proposées et la voie passive, mettant en jeu un échangeur d'anions  $HCO_3^-$  semble la plus probable (ATSDR, 2020). Deux ans après l'étude sur la distribution du Pb dans le sang de Ong and Lee (1980), Sakai et al. (1982) se sont intéressés plus particulièrement à la fraction de Pb liée aux protéines érythrocytaires : après 40 heures d'incubation avec une solution de Pb acétate 43 % du Pb étaient liés à l'enzyme acide aminolévulinique déshydratase (ALAD) avec une forte affinité tandis que 27 % du Pb étaient liés à l'hémoglobine avec une faible affinité. Le reste du Pb était réparti entre les membranes des érythrocytes et le plasma. La liaison du Pb avec ALAD inhibe la synthèse de l'hème. Le mécanisme est saturable à la concentration de 10  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  de sang (Bergdahl et al., 1999; Manton & Cook, 1984; Manton & Malloy, 1983). La demi-vie du Pb dans le sang chez les adultes a été estimée entre 20 – 30 jours (Rabinowitz et al., 1976). Elle varie en fonction de l'âge et des conditions d'exposition, et est plus longue chez les enfants âgés entre 10 et 36 mois (Manton et al., 2000).

### *Le Pb dans le plasma*

Le Pb plasmatique joue un rôle important dans la dynamique du Pb dans l'organisme : il représente le pool diffusible aux tissus mous (e.g. cerveau, rein, foie, tissu adipeux) et aux tissus minéralisés (e.g. os et dents). Il représente environ 4 % du Pb sanguin total dont une large proportion se lie à l'albumine (90 %), et une plus faible proportion aux globulines (10 %) (Ong & Lee, 1980).

Étant donné que les sites de fixation du Pb sur les érythrocytes sont saturables, cela signifie que leur capacité à se lier au Pb atteint un plateau à des concentrations élevées. Ainsi, les concentrations de Pb dans le plasma augmentent lorsque les concentrations dans les érythrocytes augmentent, en raison de la saturation des sites de fixation (Manton & Cook, 1984; Manton & Malloy, 1983). Cette caractéristique saturable contraste avec un processus linéaire où l'augmentation des concentrations ne conduirait pas à une saturation des sites de



fixation, mais plutôt à une augmentation proportionnelle des concentrations dans le plasma. En conséquence, une augmentation des apports de Pb entraîne une augmentation des quantités de Pb disponibles pour diffusion dans les tissus.

#### 1.3.2.2. Le Pb dans les os

Environ 75 % de la charge corporelle totale du Pb chez les enfants est stockée dans les os, cette proportion augmente avec l'âge pour atteindre 95 % chez l'adulte (Barry, 1975). Les os et le cartilage sont les deux constituants du système squelettique dont le rôle est de soutenir et protéger les organes vitaux et la moelle osseuse et permettre l'attachement musculaire (Raggatt & Partridge, 2010). Cependant, il est important de noter que l'os est un tissu dynamique qui subit des adaptations continues, lors du renouvellement de l'os grâce à un cycle permanent de formation et de résorption de l'os. Le mécanisme de modelage favorise la croissance de l'os, tandis que le remodelage (ou renouvellement) maintient l'intégrité structurelle de l'os tout en permettant son adaptation (Chappard, 2013).

L'os est composé de deux types d'os : cortical ou compact (80 % du volume total de l'os) et trabéculaire ou spongieux (20 % du volume total de l'os) (ICRP, 2002). La structure interne de l'os cortical est formée d'ostéons qui sont les unités structurelles microscopiques de l'os compact (Figure 8A). Les ostéons sont agencés de manière parallèle les uns aux autres tandis que l'os trabéculaire est formé de trabécules, des lamelles osseuses irrégulières (Figure 8A). Bien que macroscopiquement et microscopiquement différents, l'os cortical et l'os trabéculaire sont identiques dans leur composition chimique (Raggatt & Partridge, 2010). La principale matrice cristalline de l'os est l'hydroxyapatite (Figure 8B). Il s'agit d'un minéral inorganique composé principalement de calcium et de phosphate qui joue un rôle dans la solidité structurelle des os en maintenant les fibres de collagènes (Raggatt & Partridge, 2010).

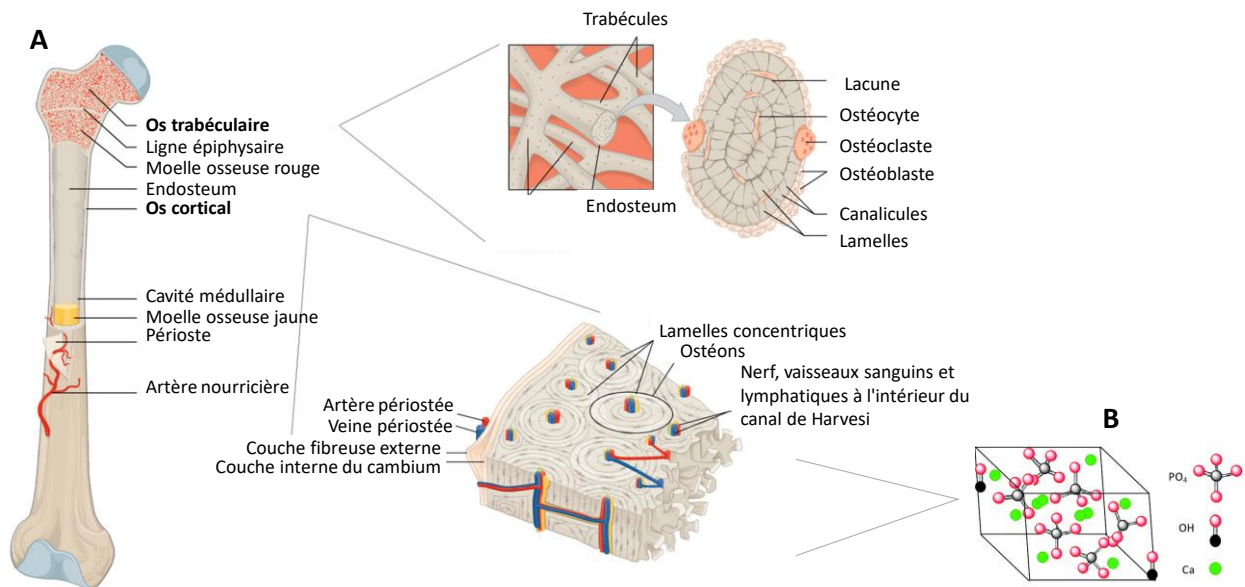


Figure 8 : (A) Anatomie de l'os cortical et de l'os trabéculaire (Le et al., 2017). (B) structure de l'hydroxyapatite, (Rujitanapanich et al., 2014)

L'incorporation du Pb dans l'os se fait lors du processus de formation et sa libération dans le sang se fait lors de la résorption de l'os (Figure 9) (O'Flaherty, 1991a, 1991b; O'Flaherty, 1993). Dans le tissu osseux, le Pb peut remplacer le calcium dans l'hydroxyapatite en formant des complexes stables avec le phosphate (O'Flaherty, 1991a, 1991c). Cependant, les liaisons du Pb avec la matrice osseuse dans l'os trabéculaire sont plus labiles, ce qui n'est pas le cas dans l'os cortical où les liaisons sont plus fortes. Par ailleurs, la vitesse de renouvellement de l'os trabéculaire est plus rapide que celle de l'os cortical (Hadjidakis & Androulakis, 2006). Cette caractéristique a une incidence sur la demi-vie du Pb : elle est d'environ 10 ans dans l'os trabéculaire et de 20 ans dans l'os cortical (Rabinowitz, 1991).

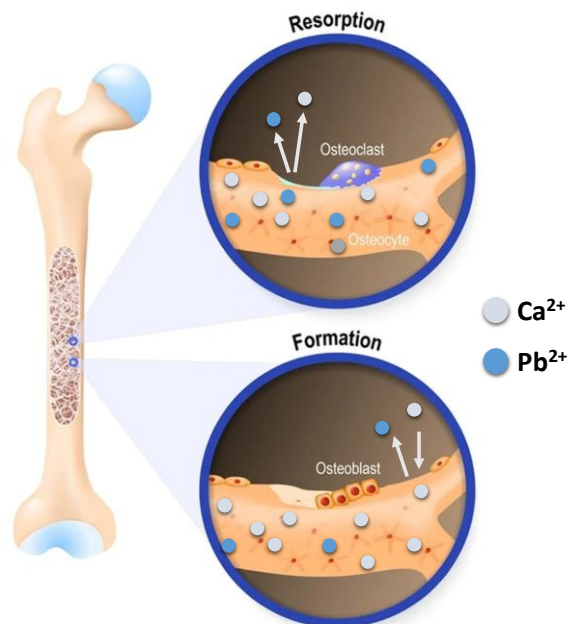


Figure 9 : Mécanisme de remodelage de os permettant l'incorporation et ou la libération du Pb dans l'os

Chez les nourrissons et les enfants, le mécanisme de modelage est dominant et s'accompagne d'une activité ostéoblastique (i.e. formation) supérieure à celles des ostéoclastes (i.e. résorption). Les enfants accumulent du Pb tout le long de la croissance de l'os (ATSDR, 2020). La résorption est un phénomène physiologique qui se déroule généralement au niveau des couches superficielles de l'os (Chappard, 2013). Ainsi, le Pb qui se trouve dans les couches à la surface passe plus rapidement dans le sang total que le Pb qui se trouve dans les couches plus profondes de l'os (O'Flaherty, 1991c).

### 1.3.3. Métabolisme

Le Pb inorganique n'est pas métabolisé par les cytochromes ou les carboxylestérase (ATSDR, 2020). Les composés organiques du Pb peuvent être métabolisés dans le foie par déalkylation oxydative catalysée par les cytochromes p-450 (ATSDR, 2020). Toutefois, il existe très peu d'études qui décrivent le processus de métabolisation du Pb alkylé chez les humains. Dans l'étude de Yamamura (1981), la fraction de Pb excrété dans les urines a été dosée 21 jours après l'exposition externe au Pb tétraéthyle (composant de l'essence). Les auteurs ont rapporté qu'à la suite de cette exposition, 50 % du Pb excrété était à sous la forme de Pb diéthyle, 48 % sous la forme de Pb inorganique et seulement 2 % du Pb était sous la forme tétraéthyle. Ces résultats ont été corroborés par l'étude de Zhang (1994) qui s'est intéressé à l'excrétion dans les urinaires de Pb diéthyle et de Pb triéthyle chez des travailleurs exposés à l'essence (Pb tétraéthyle). D'après leur résultat, la quantité de Pb triéthyle excrétée dans les urines était très minime, représentant seulement 0,68 % du Pb total excrété dans les urines, tandis que proportion de Pb diéthyle était beaucoup plus importante, atteignant 56 % du Pb total excrété dans les urines.

### 1.3.4. Excrétion

L'excrétion du Pb du corps humain est un processus vital par lequel l'organisme se débarrasse du Pb, réduisant les risques d'apparition d'effets néfastes. Le Pb est principalement excrété dans l'urine, avec seulement une très faible proportion éliminée dans la salive, les cheveux et les ongles (ATSDR, 2020).

#### 1.3.4.1. Excrétion urinaire

L'urine est la principale voie d'excrétion du Pb chez l'humain indépendamment de la voie d'exposition. L'excrétion urinaire représente 54 à 78 % de l'excrétion totale du Pb (Rabinowitz et al., 1976). L'excrétion urinaire du Pb est fortement corrélée avec la filtration glomérulaire et la clairance plasmatique était estimée à 99 L.jour<sup>-1</sup> (Araki et al., 1986). Une réabsorption tubulaire a été observée chez des travailleurs qui présentaient un fort niveau de Pb dans le sang (25 – 59 µg.dL<sup>-1</sup>) (Araki et al., 1986). Différentes études ont mis en évidence une capacité moindre des nourrissons et des jeunes enfants à éliminer le Pb par les urines et les fèces par rapport aux adultes (Ziegler et al., 1978).

#### 1.3.4.2. Excrétion fécale

La majorité du Pb non-assimilé par le processus de digestion est éliminée par les fèces. Le Pb éliminé par les fèces est aussi le résultat de la sécrétion biliaire par le foie (ATSDR, 2020). Cependant, ce mécanisme n'est pas très bien connu pour le Pb.

### 1.3.5. Impact de la grossesse

L'impact des changements physiologiques et biochimiques de la grossesse sur la TK du Pb est rapporté dans les paragraphes suivants.

#### 1.3.5.1. Absorption

À ce jour, il n'existe pas de données sur une éventuelle augmentation de l'absorption du Pb chez les femmes enceintes. Bien qu'il n'existe pas de preuve, l'absorption du Pb pendant la grossesse combinée à d'autres mécanismes physiologiques tels que le remodelage de l'os pourrait contribuer à augmenter la plombémie maternelle pendant le 2<sup>nd</sup> trimestre. La cinétique du  $Pb^{2+}$  est étroitement liée à celle du  $Ca^{2+}$ , or, on sait que pendant la grossesse, les demandes en  $Ca^{2+}$  du fœtus augmentent au fur et à mesure de l'avancée de la grossesse. À la fin de la grossesse, le squelette fœtal accumule jusqu'à 30 g de calcium dont 80 % de cette accumulation se produit au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre (Kovacs, 2016). Cela équivaut à l'accumulation de 250 à 300 mg de calcium par jour dans le squelette fœtal tout au long du 3<sup>ème</sup> trimestre. Pour répondre à cette demande croissante, trois adaptations de la physiologie de la mère ont été mises en évidence : augmentation de l'absorption intestinale du calcium, diminution des pertes rénales du calcium et augmentation de la résorption de l'os maternel (Kovacs, 2016). Le mécanisme de l'homéostasie calcique durant la grossesse et l'allaitement, présenté dans la Figure 10, pourrait expliquer la libération du  $Pb^{2+}$  dans le sang et le lait maternel.

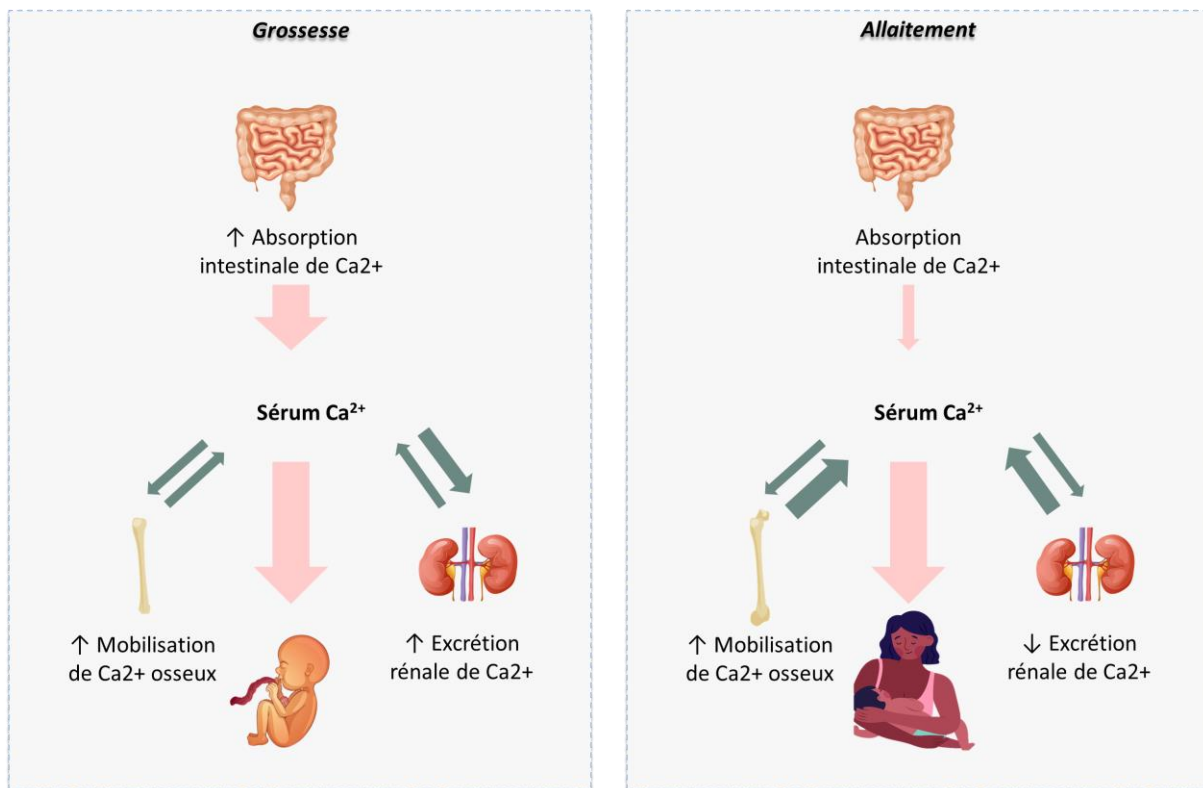


Figure 10 : Homéostasie calcique durant la grossesse et l'allaitement

### 1.3.5.2. Distribution

La grossesse est un état physiologique particulier qui est accompagné d'une augmentation du volume de distribution qui pourrait impacter la TK du Pb chez les femmes enceintes (Thépaut et al., 2023). Au cours de cette période, il y a une augmentation du débit cardiaque (+30 %), des flux sanguins (i.e. utérus, reins, placenta), des volumes des organes (e.g. utérus, seins, tissu adipeux, sang, placenta, liquide amniotique) et la croissance du fœtus l'hémodilution (Feghali et al., 2015). Le volume du tissu adipeux augmente d'environ 6 L tout au long de la grossesse tandis qu'à la fin de la grossesse les volumes du liquide amniotique et du placenta sont respectivement de 0,8 L et 0,7 L. La grossesse est également marquée par une augmentation d'environ 42 % du volume plasmatique, atteignant plus de 3,5 L à 38 semaines de gestation, avec une augmentation parallèle du volume totale de l'eau corporelle, c'est le phénomène de l'hémodilution (Feghali et al., 2015). L'hémodilution n'est pas sans conséquence puisqu'elle entraîne une diminution de la concentration de protéines plasmatiques. L'albumine est la principale molécule de transport du Pb dans le plasma ce qui pourrait avoir des conséquences sur la TK du Pb pendant la grossesse.

Au cours de la grossesse, les demandes de calcium croissantes du fœtus sont associées à une résorption accrue de l'os qui favorise la libération du Pb osseux et contribue à l'augmentation de la plombémie maternel (ATSDR 2020, Gulson 2000). L'étude sur les rapports isotopiques de femmes immigrées installées en Australie a montré que 10 à 88 % du Pb dans le sang maternel était dérivé du Pb stocké dans les os et 79 % du Pb dans le sang du cordon provenaient du Pb osseux de la mère (Gulson, 2000; Gulson et al., 2003). Par ailleurs, pendant la grossesse, des marqueurs de la résorption et de la formation de l'os augmentent (Balck 2000, Naylor 2000). Ces augmentations sont significatives à partir du 2<sup>nd</sup> trimestre de la grossesse, une période où plusieurs auteurs ont observé une augmentation de la plombémie maternelle (Ettinger et al., 2009; Ettinger et al., 2006; Gulson, Mizon, et al., 2016; Gulson, Taylor, et al., 2016; Rothenberg et al., 1994).

Le phénomène de résorption de l'os pendant la grossesse peut être atténué par la prise orale de calcium comme cela a été démontré chez 31 femmes enceintes de 25 à 35 semaines (Janakiraman et al., 2003). Les femmes avaient reçu 1200 mg de calcium pendant dix jours consécutifs puis un placebo pendant dix jours. Des échantillons d'urine étaient collectés quotidiennement pour doser les niveaux du N-télopeptides du collagène de type I (NTX), qui est un biomarqueur de la résorption de l'os. Les résultats ont montré que 87,1 % des femmes présentaient une réduction moyenne de 14 % des taux de NTX urinaire lors de la prise orale de calcium. Cette baisse se traduit au niveau de la plombémie maternelle comme l'a montré Ettinger et al. (Ettinger et al., 2009).

La concentration de Pb dans le sang maternel pendant la grossesse présente une courbe caractéristique en U (Ettinger et al., 2009; Gulson, Mizon, et al., 2016; Hertz-Picciotto et al., 2000; Rothenberg et al., 1994; Téllez-Rojo et al., 2004). Cette caractéristique peut être expliquée par différents mécanismes physiologiques : pendant le 1er trimestre, il y a une diminution de la plombémie due à

l'augmentation du volume sanguin (hémodilution) et durant le 2<sup>nd</sup> trimestre, on assiste à une augmentation de la plombémie expliquée par l'apparition de la résorption de l'os libérant le Pb osseux.

Le Pb est capable de traverser la barrière placentaire et induire une exposition précoce du fœtus (Caserta et al., 2013; Goyer, 1990; Gundacker & Hengstschläger, 2012). Il existe plusieurs études qui ont mis en évidence une corrélation positive entre la plombémie de la mère et la concentration dans le sang de cordon ombilical obtenu à l'accouchement (Alemam et al., 2022; J. I. Ladele et al., 2019; Mahdi et al., 2022; Ong et al., 1985; Yazbeck et al., 2007). Cette corrélation tend en faveur d'une diffusion passive du Pb au travers des différentes membranes qui composent le placenta (Caserta et al., 2013; Goyer, 1990; Gundacker & Hengstschläger, 2012).

#### 1.3.5.3. Excrétion

La grossesse impacte l'excrétion rénale du Pb. Les données d'une enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) menée aux Etats-Unis entre 2003 et 2010 ont été utilisées pour évaluer l'impact de la grossesse sur les concentrations urinaires de métaux incluant le Pb (Jain, 2013). Après ajustement avec les facteurs de confusions, les concentrations urinaires de Pb étaient plus fortes chez les femmes enceintes comparées aux femmes non-enceintes. Ce qui pourrait s'expliquer par l'augmentation de la filtration glomérulaire pendant la grossesse.

### 1.4. Évaluation de l'exposition interne au Pb

L'évaluation de l'exposition interne au Pb chez les femmes enceintes et les fœtus est importante face aux risques liés à la toxicité du Pb sur le développement cérébral même à des doses d'exposition modérées. Elle est intégrée dans la stratégie de lutte pour la baisse de la plombémie (HAS, 2003; HCSP, 2014). Cependant, la longue demi-vie du Pb dans les os et les différentes sources d'exposition rendent l'évaluation de l'imprégnation individuelle compliquée. La plombémie reflète un état d'équilibre ponctuel entre l'absorption, le stockage du Pb dans les os, le relargage dans le sang et l'élimination.

Cependant, d'autres indicateurs biologiques que la plombémie peuvent être utilisés pour estimer le degré d'exposition récente ou ancienne chez les femmes enceintes et les enfants et sont utilisés pour mettre en place des mesures de protection pour lutter contre les cas de saturnisme. Dans cette section, nous allons présenter ces autres indicateurs biologiques utilisés pour évaluer l'exposition interne au Pb notamment chez les femmes enceintes et les enfants. Nous verrons par la suite les différentes valeurs de références qui sont mises en place pour limiter l'exposition et définir le saturnisme infantile.

#### 1.4.1. Les indicateurs biologiques

Plusieurs indicateurs biologiques sont disponibles pour évaluer l'exposition interne au Pb dans différents compartiments biologiques.

#### 1.4.1.1. Sang

La mesure de la plombémie est couramment utilisée pour évaluer l'exposition interne au Pb d'individus (Alemam et al., 2022; Etchevers et al., 2010; Fréry et al., 2017; Nashashibi et al., 1999). Elle donne une indication de l'imprégnation individuelle qui intègre les différentes sources et voies d'exposition. Cet indicateur biologique a l'avantage d'être accessible par une simple prise de sang. La demi-vie du Pb dans le sang étant courte (i.e. 20 à 30 jours), la plombémie donne une indication sur l'exposition récente. Elle est largement utilisée dans les études épidémiologiques pour mettre en lien l'exposition interne au Pb avec des effets sur la santé des fœtus et nouveau-nés. Chez les femmes enceintes, des plombémies élevées peuvent être associées à un risque accru de fausses-couches, retards de croissance intra-utérin, ou encore de faibles poids du nouveau-né à la naissance (ANSES, 2013; Borja-Aburto et al., 1999; Paredes Alpaca et al., 2013). Dans le cadre de l'évaluation de l'exposition prénatale au Pb, des prélèvements de sang de cordon ombilical peuvent être réalisés à l'accouchement (Al-Saleh, Shinwari, Mashhour, Mohamed Gel, et al., 2011; Gulson, Mizon, et al., 2016; J. I. Ladele et al., 2019; Nashashibi et al., 1999). Les mesures de Pb dans le sang de cordon des nouveau-nés peuvent être utilisées pour mettre en évidence un lien avec des effets sur le développement cognitif des enfants à différents âges (Hu et al., 2006; Jedrychowski et al., 2009; Téllez-Rojo et al., 2006). Chez les enfants âgés de 6 à 36, les plombémies mesurées pendant la période prénatale étaient associées à des baisses des scores de l'index du développement mental.

La plombémie est essentielle pour l'ERS notamment pour évaluer l'exposition actuelle et récente, identifier les sources d'exposition, surveiller les populations sensibles (i.e. femmes enceintes, fœtus, nouveau-nés et enfants), évaluer les effets sur la santé et suivre l'efficacité des mesures préventives.

#### 1.4.1.2. Os

La concentration de Pb dans les os peut être évaluée par la fluorescence X ou par l'injection de CaEDTA, un agent chélateur du Pb. Ces tests permettent d'évaluer la quantité de Pb accumulée dans les os au fil du temps et reflètent le degré d'exposition passée (Hoppin et al., 1995; Hu et al., 1998; Sakai, 2000). La technique de fluorescence X est non-invasive, mais est coûteuse, donc elle ne peut pas être utilisée de manière routinière pour évaluer l'exposition interne au Pb. La fluorescence X est une technique sensible qui a été utilisée pour évaluer la concentration de Pb dans les os chez des enfants diagnostiqués avec une intoxication au Pb (Specht et al., 2016).

#### 1.4.1.3. Cheveux

Le Pb est capable de passer du sang vers le follicule pileux pour être intégré à la fibre capillaire en croissance. Dans ce cas, les cheveux peuvent être collectés depuis la racine ou juste quelques centimètres pour être utilisés comme matrice biologique pour estimer l'exposition interne. Il existe un temps de latence entre la formation du cheveu et son accessibilité au niveau du cuir-chevelu. Les cheveux peuvent être utilisés un indicateur de l'exposition chronique, particulièrement utile pour identifier l'exposition interne cumulée sur plusieurs mois. Malgré l'accessibilité des cheveux, la valeur de Pb mesurée dans cette matrice est incertaine. Cela est dû à la contamination des cheveux par les expositions environnementales à la surface et

à des produits cosmétiques utilisés pour le traitement des cheveux (Chanel, 1999). Cette matrice fut utilisée pour comparer les concentrations de Pb dans les cheveux de 478 écoliers vivants dans une zone industrielle et agricole de la province de Tarragone en Espagne (Schuhmacher et al., 1991). La moyenne de concentration de Pb mesurée dans les cheveux des enfants vivant dans une zone industrielle était supérieure à celle des enfants vivant dans une zone agricole, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. La moyenne de concentration de Pb dans les cheveux des filles était plus élevée comparé aux garçons.

## 1.5. Les valeurs de référence réglementaires

Le Pb est une substance sans seuil, c'est-à-dire que des effets néfastes apparaissent quelle que soit la dose d'exposition interne (Ineris, 2023). Il est donc impossible d'évaluer une dose interne en dessous de laquelle le Pb ne produit pas d'effets néfastes. Toutefois, pour évaluer et interpréter les niveaux des populations sensibles, notamment les femmes enceintes et les enfants, des valeurs de référence ont été dérivées à partir de différentes méthodes (Ineris, 2023).

### 1.5.1. Les doses externes

Chez les enfants, l'autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) a établi en 2010 une dose limite de référence (BMDL) sur la base d'une modification de 1 % de la fonction intellectuelle des enfants (EFSA, 2010). La valeur de  $BMDL_{01}$  de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  par apport alimentaire a été dérivée à partir de simulations réalisées avec le modèle IEUBK (*Integrated Exposure Uptake Biokinetic*) chez les enfants de 0 à 7 ans.

### 1.5.2. Les doses internes

Concernant les femmes enceintes, il n'y a pas de valeurs limites biologiques (VLB) quant aux risques sur le déroulement de la grossesse. L'étude nationale ENNS (Fréry et al., 2017), en population générale, a été utilisée pour établir une valeur biologique de référence (VBR) chez les femmes en âge de procréer. La valeur de  $4,5 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  était basée sur le 95<sup>e</sup> percentile de la distribution des plombémies des femmes âgées de 18 à 39 ans (ANSES, 2019). Également, dans le cadre de la révision des valeurs d'exposition en milieu professionnel par l'Anses en 2019, une VBR a été établie (ANSES, 2019).

La valeur de la plombémie considérée sans risque pour les enfants a été abaissée progressivement, dans la mesure où les études épidémiologiques montraient des effets néfastes pour des niveaux de plombémie de plus en plus faibles (ANSES, 2013, 2014; HAS, 2003). En France, pour tenir compte des effets sans seuil du Pb, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a redéfini en 2014 les valeurs du saturnisme infantile en les passant de  $10 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  à  $5 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  (HCSP, 2014). Ainsi, deux niveaux de plombémie ont été proposés par le HCSP pour lutter contre le saturnisme chez les enfants (HCSP, 2014) :

- **Un niveau d'intervention rapide** lorsque les plombémies sont égales ou supérieures à  $5 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ . Ce niveau d'intervention s'accompagne d'une déclaration obligatoire auprès des autorités sanitaires



et déclenche une enquête environnementale et la mise en place de mesures pour identifier et supprimer la source d'exposition. Ce seuil correspondait au 98<sup>e</sup> percentile de la distribution de la plombémie chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans en France lors de l'enquête Saturn-Inf menée entre 2008 et 2009 (Etchevers et al., 2010).

- **Un niveau de vigilance** lorsque les plombémies sont supérieures à  $2,5 \mu\text{g.dL}^{-1}$  et inférieures à  $5 \mu\text{g.dL}^{-1}$ . Ce niveau de vigilance prévoit d'informer les familles sur les risques sur la santé d'une exposition liée au Pb. La valeur de  $2,5 \mu\text{g.dL}^{-1}$  correspond au 90<sup>e</sup> percentile de la distribution de la plombémie chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans lors de l'enquête Saturn-Inf menée entre 2008 et 2009 (Etchevers et al., 2010).

## 1.6. À retenir

- L'exploitation intensive du Pb par l'espèce humaine a conduit à la contamination par le Pb de l'air, de l'eau, des sols, des poussières et des aliments.
- Le Pb peut être ingéré, inhalé ou absorbé par contact cutané.
- Les enfants absorbent environ 60 % de Pb contre 20 % pour les adultes toutes voies confondues.
- Le Pb présente une forte affinité pour les érythrocytes. Ce mécanisme de fixation est saturable.
- Environ 75 % du Pb corporel des enfants est stocké dans les tissus minéralisés contre 95 % chez les adultes.
- Chez les adultes, la demi-vie du plomb dans le sang est de 20 à 30 jours, tandis qu'elle s'étend sur une période de 10 à 20 ans dans les os.
- Il n'y a pas de preuves de l'augmentation de l'absorption du Pb chez les femmes enceintes.
- Le volume de distribution augmente pendant la grossesse.
- Il y a une augmentation du renouvellement de l'os maternel pendant la grossesse.
- L'os maternel est résorbé pendant la grossesse conduisant à une augmentation de la plombémie maternel.
- Le Pb est capable de traverser la barrière placentaire pour induire une exposition précoce du fœtus.
- L'excrétion du Pb se fait principalement dans les urines et dans les fèces, et dans le lait maternel pour la femme allaitante.
- La filtration glomérulaire augmente pendant la grossesse.
- Le Pb peut être mesuré dans différentes matrices biologiques (i.e. sang, os et cheveux). Cependant, le sang est souvent privilégié en raison de sa facilité d'accessibilité par une simple prise de sang.
- En France, la définition du saturnisme infantile est fixée à une valeur de plombémie égale ou supérieure à  $5 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  avec une déclaration obligatoire aux autorités sanitaires.

## 2. Modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie

La modélisation PBPK est une approche qui permet l'intégration de la physiologie du corps afin d'évaluer les risques sanitaires liés à l'exposition à une substance. Elle représente une classe importante de modèles dosimétriques, qui sont capables de simuler les doses d'exposition interne dans différents organes et tissus d'un organisme (EPA, 2006; OECD, 2021). Dans cette partie, nous examinerons le développement des modèles PBPK, notamment des modèles p-PBPK qui inclue les étapes de mise en équation des processus ADME, de paramétrisation et d'évaluation. Nous aborderons également les différents TK publiés sur le Pb.

### 2.1. Description de la modélisation PBPK

Les modèles PBPK sont une représentation mathématique d'un organisme vivant et des processus physiologiques qui décrivent les processus ADME d'une substance chimique. Ces modèles peuvent s'appliquer à l'organisme humain ou à tout autre espèce animale et tiennent compte des processus physico-chimiques de la substance et de la biochimie de l'organisme (Reddy et al., 2005). Étant donné que les modèles PBPK considèrent explicitement différents organes et tissus, il est possible de prédire l'évolution des concentrations de substances dans chacun d'entre eux. Un modèle PBPK est un outils de modélisation qui permet de caractériser la pharmacocinétique (PK) ou toxicocinétique (TK) des substances. La PK et la TK sont deux concepts étroitement liés qui permettent de caractériser les processus ADME au sein d'un organisme. Lorsqu'on étudie un médicament, on utilise généralement le terme PK, tandis que le terme TK est préféré lorsque l'analyse porte sur des gammes de doses toxiques de la substance. Le terme TK sera utilisé tout au long du manuscrit pour rester cohérent avec l'aspect toxique du Pb. Un modèle PBPK peut être générique ou spécifique. Un modèle générique est utilisé pour représenter la TK de plusieurs substances ayant les mêmes propriétés physico-chimiques. Un modèle spécifique est conçu pour modéliser la TK d'une substance spécifique en considérant dans le modèle des données spécifiques à la substance. Les modèles PBPK ont été exploités dans l'ERS, où de plus en plus de modèles, spécifiques ou génériques, sont utilisés pour prédire les concentrations de substances dans des organes et tissus qui sont le plus souvent impossibles à mesurer pour faire l'ERS (i.e. cerveau, foie...) (Deepika et al., 2021; Jeong et al., 2020; Kim et al., 2019; Zhang et al., 2018). Pour faciliter le dialogue entre les modélisateurs et les évaluateurs des risques, des guides ont été mis en place et décrivent les différentes étapes du développement d'un modèle PBPK et leur évaluation (EPA, 2006; OECD, 2021). Ces étapes incluent la collecte des données nécessaires, le développement du modèle mathématique (structure et mise en équation), et son évaluation (EPA, 2006; OECD, 2021).

Une des particularités des modèles PBPK est d'intégrer des données physiologiques sur les tissus et les organes les plus pertinents pour décrire les processus ADME (OECD, 2021). Pour une application réglementaire, un modèle doit être le plus simple possible. Il est possible de le complexifier, mais cela dépend de la question de départ et de la disponibilité des données pour développer et évaluer le modèle (EPA, 2006). Cependant, un certain nombre d'éléments doit apparaître sur la structure du modèle :

- La voie d'absorption de la substance (e.g. tractus gastro-intestinal, respiratoire, peau),

- Les organes impliqués dans la distribution et dans le stockage de la substance (e.g. os, tissus adipeux),
- Les organes impliqués dans le processus de métabolisation (e.g. foie, les intestins ou les poumons),
- Les organes impliqués dans l'élimination (e.g. foie et reins),
- Les organes impliqués dans l'action toxique ou thérapeutique (e.g. le cerveau, le cœur, et les muscles),
- Les connexions avec le système circulatoire (e.g. flux sanguin et la lymphe).

Généralement, dans un modèle PBPK, un organe est égal à un compartiment. Néanmoins, dans certains cas, certains organes peuvent être regroupés dans des compartiments « faiblement perfusés », « richement perfusés » ou encore « autres » en fonction de leur affinité avec la substance et de leur degré de perfusion (Nestorov et al., 1998; Yau et al., 2023). Chaque organe ou groupe d'organe est caractérisé par un volume et un flux sanguin. La Figure 11 représente la structure d'un modèle PBPK générique dont l'absorption se fait par voie orale via le tractus gastro-intestinal et l'élimination se fait par urines. La substance est distribuée dans différents organes (i.e. poumons, cerveau, cœur, intestin, foie, reins, os, muscle, tissu adipeux et un groupement d'organes nommé « autres »).

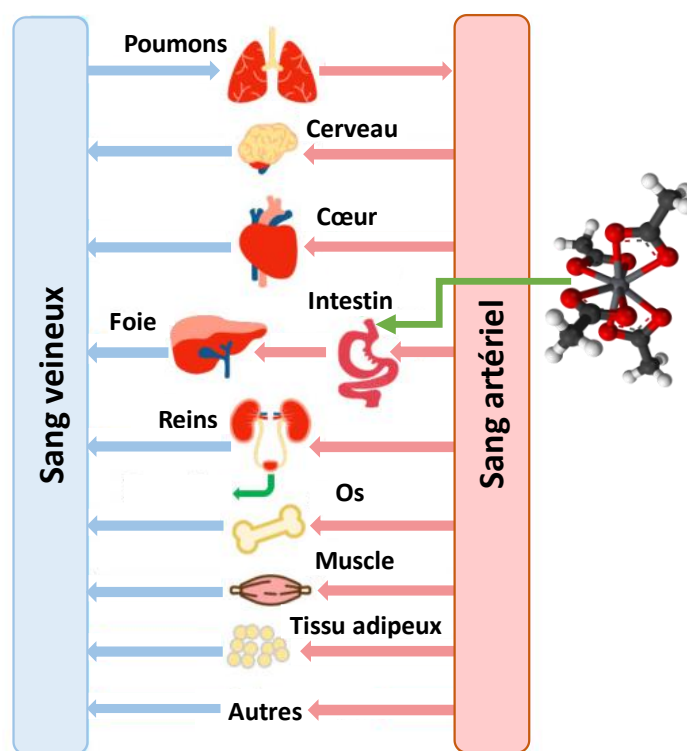


Figure 11 : Structure d'un modèle PBPK dont l'absorption se fait par voie orale via les intestins et l'élimination par voie urinaire par les reins

Les modèles PBPK peuvent être développés pour une population spécifique présentant un état physiologique ou physiopathologique particulier. Par exemple, des modèles ont été adaptés pour la pédiatrie (Verscheijden et al., 2019), la grossesse (Beaudouin et al., 2010), la vieillesse (Cui et al., 2021), l'obésité (Wu et al., 2021) ou encore pour la cirrhose du foie (Johnson et al., 2010). Dans le cas de la grossesse, les

changements physiologiques et anatomiques qui surviennent pendant cette période peuvent impacter les processus ADME (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017; Thépaut et al., 2023).

## 2.2. Modélisation PBPK de la grossesse (p-PBPK)

Depuis une vingtaine d'années, des modèles p-PBPK sont développés pour étudier l'impact de la grossesse sur la cinétique d'une substance mais aussi sa biodistribution chez le fœtus (Codaccioni & Brochot, 2020; Luecke et al., 1994; Zhang et al., 2017a; Zhang & Unadkat, 2017b). La structure des modèles p-PBPK (Figure 12) intègre, le plus souvent, un sous-modèle fœtal relié au sous-modèle maternel par le biais du compartiment placentaire. Dans ce manuscrit, le terme « modèle p-PBPK » fait référence au modèle dans sa globalité (i.e. sous-modèle maternel et sous-modèle fœtal).

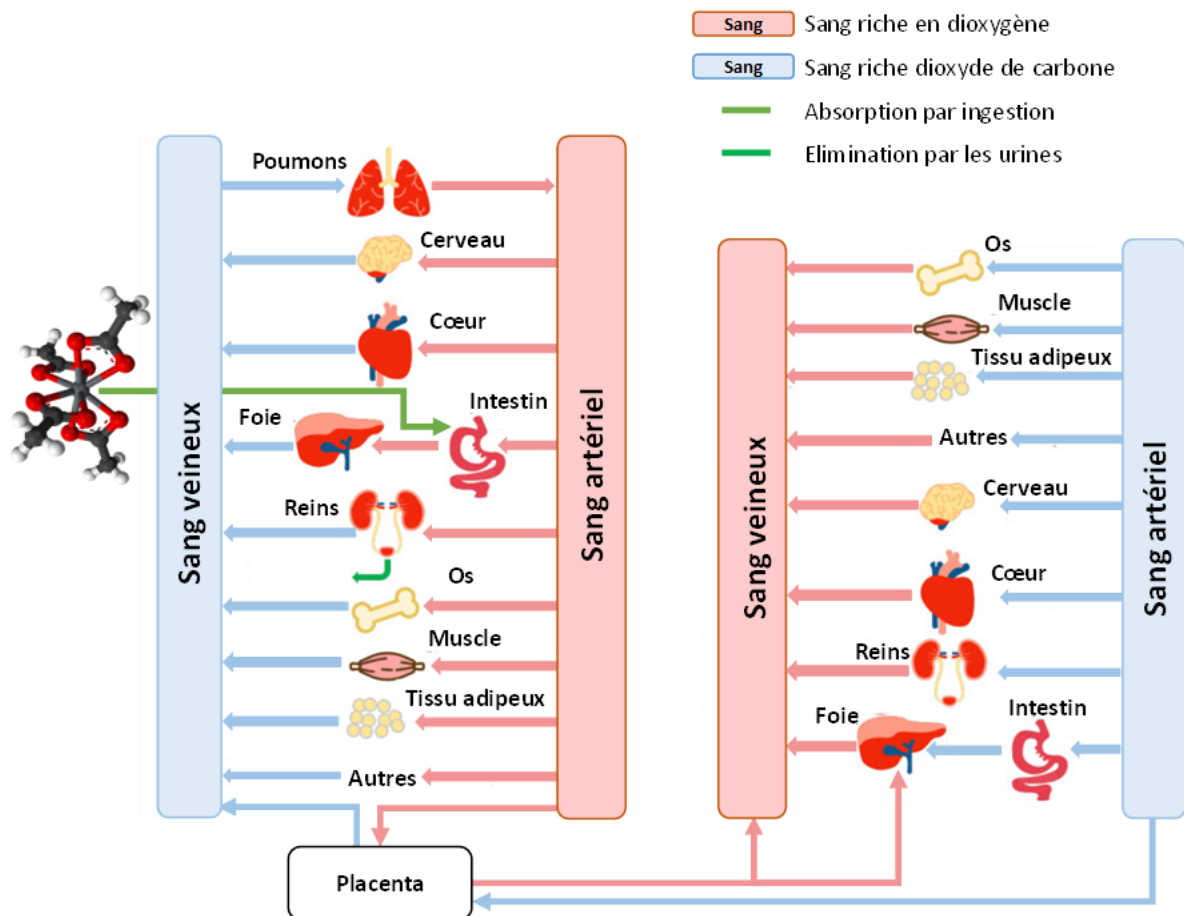


Figure 12 : Structure d'un modèle p-PBPK dont l'absorption se fait par voie orale via les intestins et l'élimination par voie urinaire par les reins. L'absorption et l'élimination de la substance chez le fœtus se font uniquement via le placenta

Le modèle sur la tétracycline chez la rate gestante développé par Olanoff and Anderson (1980) fut le premier à tenir compte de la physiologie de la grossesse. Cependant, seule une partie des changements physiologiques liés à la grossesse (i.e. volume du sang) ont été décrits à l'aide d'équations linéaires ou avec des puissances en fonction de l'âge gestationnel. La croissance des organes fœtaux a été mathématiquement modélisée pour la période allant de la 12<sup>ème</sup> semaine de gestation à la fin de la gestation. Un compartiment placentaire faisait l'interface entre le sous-modèle maternel et le sous-modèle fœtal. Le modèle p-PBPK

comptait 6 compartiments en plus du compartiment placentaire. Dans un souci de simplification, le fœtus a été représenté comme un seul compartiment (Fisher et al., 1989; Gabrielsson & Paalzow, 1983).

Il faudra attendre le modèle de O'Flaherty et al. (1992) chez le rat et la souris pour avoir une description des paramètres physiologiques pendant toute la gestation y compris la période de l'organogenèse. Les changements physiologiques tels que l'augmentation des volumes (e.g. utérus, glandes mammaires, et tissu adipeux) et les flux sanguins perfusant les organes évoluaient en fonction de l'âge gestationnel. Le modèle d'O'Flaherty et al. (1992) et celui de Fisher et al. (1989) ont servi de base au développement de plusieurs modèles chez les rongeurs (Hays et al., 2000).

Le premier modèle p-PBPK chez la femme enceinte fut développé par Luecke et al. (1994). Le modèle incluait un sous-modèle maternel qui intégrait 27 organes et tissus et 16 pour le sous-modèle fœtal. Le modèle incluait un ensemble d'équations mathématiques basées sur la mise à l'échelle allométrique pour décrire l'évolution des volumes et des flux sanguins pendant la grossesse. Le poids du fœtus au cours de la grossesse était décrit en utilisant l'équation de Gompertz qui s'ajustait aux données de poids de fœtus humain dont l'âge gestationnel était compris entre 25 et 300 jours. D'autres modèles p-PBPK furent développés par la suite en extrapolant à la femme des modèles développés chez les rongeurs à partir de données TK expérimentales *in vivo* (Clewel et al., 2001; Gargas et al., 2000; Gentry et al., 2003).

Les modèles p-PBPK sont utilisés pour simuler l'exposition interne du fœtus aux substances pendant la grossesse. Cette application des modèles est permise grâce à l'intégration du compartiment placentaire qui permet de quantifier le transfert de la substance vers le fœtus par simple diffusion (Loccisano et al., 2013) ou par la méthode *ex vivo* du placenta qui permet une description plus mécaniste du transfert placentaire (De Sousa Mendes et al., 2016; Loccisano et al., 2013). L'étude de Loccisano et al. (2013) basée sur le développement d'un modèle p-PBPK pour l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) a permis de prédire pour la première fois la TK de ces deux composés chez la mère, le fœtus et le nouveau-né. Le modèle a prédit une diminution des concentrations plasmatiques du PFOA et PFOS durant la grossesse. Les auteurs avaient soumis des pistes d'amélioration notamment concernant les facteurs affectant la clairance du PFOA et PFOS pendant la grossesse. En estimant par inférence bayésienne les transferts placentaires à partir des données humaines, Brochot et al. (2019) ont prédit une augmentation des concentrations de PFOA et PFOS dans le plasma des fœtus pendant la grossesse laissant entrevoir une fenêtre de sensibilité durant le développement fœtal. Grâce à la modélisation p-PBPK et en tenant compte des apports alimentaires des femmes, les auteurs ont pu proposer des nouveaux indicateurs d'exposition interne dans les organes et tissus fœtaux.

Le développement des modèles humains « vie entière » permettent d'intégrer plusieurs périodes de la vie d'un individu, notamment la grossesse, afin de simuler l'évolution des concentrations de substances persistantes (i.e. celles ayant une longue demi-vie) au cours de la vie (Beaudouin et al., 2010; Verner et al., 2008). Les modèles p-PBPK peuvent encore être plus complexe en intégrant des modifications dues à la

grossesse sur l'activité des enzymes de phase I impliquées dans le métabolisme des substances (Codaccioni & Brochot, 2020; De Sousa Mendes et al., 2017; Johnson et al., 2010).

### 2.3. Mise en équation des processus ADME

Dans les modèles p-PBPK, les processus ADME sont traduits en équation différentielle ordinaire (EDO ou ODE en anglais pour *ordinary differential equation*) basée sur le transfert de masse via la circulation sanguine dans le but de décrire la dynamique de la substance dans l'organisme (EPA, 2006). Une revue discute de l'intégration des différents processus biochimiques et physiologiques dans les modèles p-PBPK chez la femme enceinte (Thépaut et al., 2023).

#### 2.3.1. Absorption

L'absorption est définie comme le processus par lequel la substance est transportée du site d'administration à la circulation sanguine. Pour pénétrer dans l'organisme, la substance peut être ingérée par la voie orale via le tractus gastro-intestinal (qui comprend l'estomac, l'intestin grêle et le côlon), inhalée par le tractus respiratoire ou absorbée par la peau. La biodisponibilité de la substance dans l'organisme dépend de ses propriétés physico-chimiques, de la voie d'administration, la dose, les interactions avec les aliments, mais aussi de la variabilité inter-individus (Lin & Wong, 2017). La modélisation des mécanismes d'absorption pour chaque voie repose sur des paramètres spécifiques à la substance et sur la description physiologique des sites d'entrée dans l'organisme (Lin & Wong, 2017).

L'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal est régie par deux processus : la dissolution et la perméation de la substance au niveau des parois intestinales (Lin & Wong, 2017). Lors du processus de dissolution, la substance se trouve dans le liquide gastro-intestinal en une forme résorbable par l'organisme capable de traverser la barrière digestive (i.e. duodénum, jéjunum, iléon) par diffusion simple ou faire intervenir des transporteurs pour rejoindre la circulation sanguine (Lin & Wong, 2017). Deux types de modèles ont été développés pour modéliser la voie d'absorption orale dans le tractus gastro-intestinal par diffusion passive : modèle à deux compartiments et le modèle compartimenté d'absorption et de transit (en anglais *CAT* pour *Compartmental Absorption and Transit*). L'utilisation du modèle à un compartiment ou du modèle *CAT* repose sur les caractéristiques physico-chimiques de la molécule et sur le temps de transit dans les intestins.

Dans le modèle d'intestin à un seul compartiment (Figure 13), le tractus gastro-intestinal est considéré comme un compartiment homogène. La substance est distribuée dans le compartiment sanguin en fonction d'une constante d'absorption,  $k_a$  (Dressman & Fleisher, 1986).

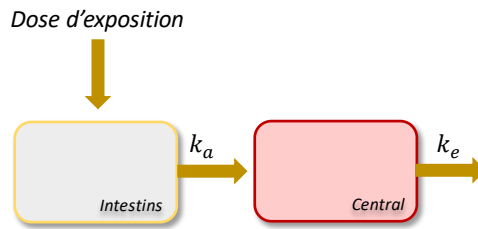


Figure 13 : Modèle d'absorption orale à un compartiment

L'équation suivante est généralement utilisée pour décrire la quantité de substance absorbée (Équation 2).

$$\frac{dX_{absorb}(t)}{dt} = k_a \times X(t) \quad \text{Équation 2}$$

$X$  représente la quantité de la substance à l'instant  $t$ , et  $k_a$  la constante d'absorption.

Les modèles CAT (Figure 14) décrivent le tractus gastro-intestinal par une série de compartiments (Yu et al., 1996). Le transit de la substance à travers l'estomac, le duodénum, le jéjunum et l'iléon est contrôlé par une constante ( $k_{tr}$ ) qui est spécifique à la substance. Le transfert de la substance d'un compartiment à un autre est décrit comme un processus d'ordre 1 (Yu et al., 1996). Chaque compartiment est caractérisé par un volume et un débit différent. Initialement, le modèle CAT tel que décrit par Yu et al. (1996) comportait 7 compartiments pour décrire l'absorption et le transit dans l'intestin grêle (Figure 14). Cependant, le modèle peut être complexifié en ajoutant d'autres compartiments si nécessaire.

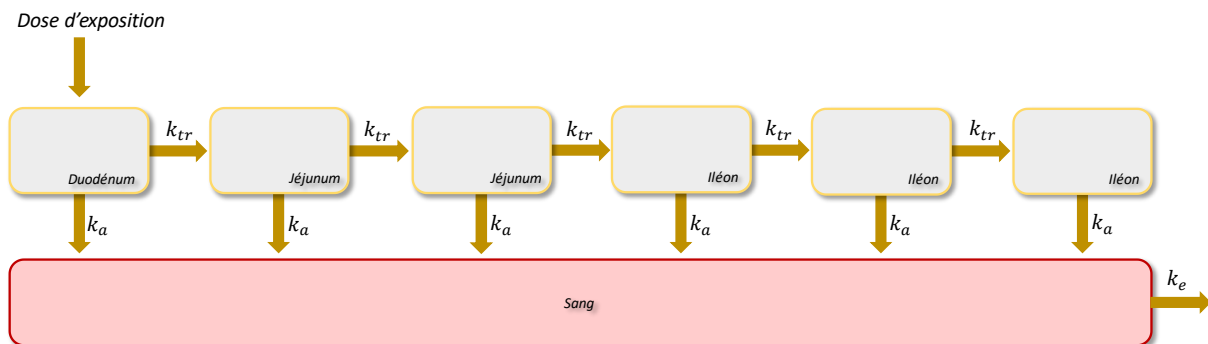


Figure 14 : Modèle d'absorption orale multi-compartiment

Dans un modèle avec  $n$  compartiment, l'évolution de la quantité de substance au cours du temps dans un modèle CAT peut être décrite par l'Équation 3.

$$\frac{dX_n(t)}{dt} = k_{tr} \times X_{n-1}(t) - k_{tr} \times X_n(t) - k_a \times X_n(t) \quad \text{Équation 3}$$

Où  $X_n(t)$  est la quantité de substance dans le compartiment  $n$ ,  $X_{n-1}(t)$  correspond à la quantité de substance dans le compartiment précédent.  $k_{tr}$  et  $k_a$  sont respectivement la constante de transit et la constante d'absorption.



Lorsque l'absorption fait intervenir un transport actif, le mécanisme peut être saturable et avoir un impact sur la quantité de substance absorbée dans le compartiment sanguin. Dans ce cas de figure, la modélisation du processus d'absorption dans les modèles physiologiques est réalisée à l'aide de la cinétique de Michaelis-Menten (Wood & Thakker, 1982).

Il y a très peu de données quantitatives sur de potentielles modifications de l'absorption pendant la grossesse. Ainsi, la description des paramètres relatifs aux processus d'absorption dans les modèles p-PBPK est la même que dans les modèles PBPK sans grossesse. Il existe tout de même certaines informations. Par exemple, les niveaux de progestérone augmentent lors de la grossesse entraînant une réduction de la vidange gastrique et de la motilité de l'intestin grêle ce qui pourrait diminuer la quantité de substance disponible pour l'absorption (Dawes & Chowienzyk, 2001). Par ailleurs, dans la même période, il y a une réduction de la sécrétion d'acide gastrique qui augmente le pH entraînant *in fine* la production de mucus. Bien que ces hypothèses soient tangibles pour induire une modification de l'absorption pendant la grossesse, aucune donnée n'est disponible aujourd'hui pour les valider.

### 2.3.2. Distribution

La distribution décrit le processus par lequel la substance est distribuée dans les différents organes et tissus de l'organisme. Après l'absorption, la substance rejoint la circulation sanguine et sa répartition dans les tissus dépend de plusieurs facteurs notamment de son affinité avec les protéines du sang, de sa taille, de son état d'ionisation, sa lipophilie, sa perméabilité ou encore de la perfusion des tissus (Fan & de Lannoy, 2014; Feghali et al., 2015). La distribution d'une substance dans le corps est décrite par le volume de distribution qui correspond au volume total dans lequel la substance se distribue (Fan & de Lannoy, 2014).

La distribution de la substance du sang vers les compartiments tissulaires peut être limitée par la perfusion sanguine ou plasmatique ou par la perméabilité des membranes cellulaires (Jones & Rowland-Yeo, 2013). Une représentation schématique des deux types de modèles est visible sur la Figure 15.

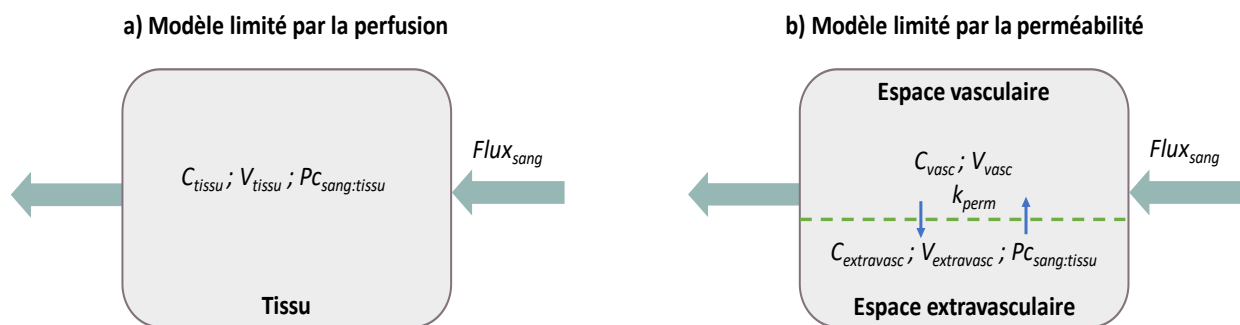


Figure 15 : Modèles de distribution d'une substance, a) limitée par la perfusion et b) limitée par la perméabilité

Dans les cas de distribution limitée par la perfusion, la diffusion de la substance suit un gradient de concentration pour atteindre rapidement l'équilibre. Ce type de modèle dépend du débit sanguin et du coefficient de partage de la substance entre le tissu et le sang (Figure 15a). Le mécanisme de perfusion limitée est généralement observé avec les petites substances lipophiles qui peuvent facilement franchir la membrane

lipidique. La concentration tissulaire ( $C_{tissu}(t)$ ) au cours du temps suit la loi de Fick et peut être décrite par l'Équation 4 suivante :

$$\frac{dC_{tissu}(t)}{dt} = \frac{Flux_{tissu}}{V_{tissu}} \times \left( C_{art}(t) - \frac{C_{tissu}(t)}{PC_{sang:tissu}} \right) \quad \text{Équation 4}$$

où  $C_{tissu}$  et  $C_{art}$  correspondent respectivement à la concentration dans le tissu et dans le sang artériel au cours du temps.  $Flux_{tissu}$  correspond au flux sanguin perfusant le tissu et  $PC_{sang:tissu}$  au coefficient de partage entre le sang et le tissu.

Un autre modèle de distribution est celui limité par la perméabilité (Figure 15b). Généralement, on retrouve un sous-compartiment vasculaire, et un sous-compartiment extravasculaire. Certains modèles p-PBPK applique cette modélisation notamment au niveau du placenta (Brochot et al., 2019; Codaccioni & Brochot, 2020). Il est aussi possible de diviser le placenta en trois sous-compartiments, c'est le cas du modèle p-PBPK de Zhang and Unadkat (2017b). Le placenta a été modélisé comme un tissu limité par la perméabilité et subdivisé en : mélange de sang maternel-placenta, tissu placentaire et mélange sang fœtal-placenta. Seule la fraction non-liée et non-ionisée de la substance peut diffuser passivement à travers le placenta. Dans leur modèle, Zhang and Unadkat (2017b) suppose que les constantes de diffusion entre la mère et le placenta, ainsi qu'entre le fœtus et le placenta sont égaux.

Dans les modèles de distribution limitée par la perméabilité, l'équilibre entre le compartiment vasculaire et extravasculaire dépend de la perméabilité du tissu. Ce type de modèle est généralement développé pour les grosses substances polaires (Thompson & Beard, 2011). Dans ce cas de figure, l'Équation 5 et Équation 6 décrivent l'évolution des concentrations dans l'espace vasculaire et tissulaire.

$$\frac{dC_{vasc}(t)}{dt} = \frac{Flux_{tissu}}{V_{tissu}} (C_{art}(t) - C_{vasc}(t)) - \frac{k_{perm}}{V_{vasc}} \left( C_{vasc}(t) - \frac{C_{extravasc}(t)}{PC_{sang:tissu}} \right) \quad \text{Équation 5}$$

$$\frac{dC_{extravasc}(t)}{dt} = \frac{k_{perm}}{V_{extravasc}} \left( C_{vasc}(t) - \frac{C_{extravasc}(t)}{PC_{sang:tissu}} \right) \quad \text{Équation 6}$$

où  $C_{vasc}$  et  $C_{extravasc}$  sont respectivement la concentration dans l'espace vasculaire et l'espace extravasculaire en fonction du temps, et  $k_{perm}$  est la constante de perméabilité du tissu.

Il arrive qu'aucun des mécanismes de distribution décrits ci-dessus ne permette une bonne description de la cinétique de distribution. Dans ce cas de figure, un transport actif peut être impliqué (Bressler et al., 2004; Bressler et al., 2007; Gyimesi & Hediger, 2023). Les transporteurs actifs désignent le passage d'ions ou de substances hydrophiles contre le gradient de concentration. Ils peuvent se situer de part et d'autre de la membrane et permettre l'influx ou l'efflux de substances. Dans la majorité des cas, le transporteur est le facteur limitant, le processus est alors décrit par l'équation de Michaelis-Menten.

Ce dernier fait intervenir deux paramètres clés : la vitesse maximale de la réaction ( $V_{max}$ ) et la constante de Michaelis-Menten ( $K_m$ ) (Kuepfer et al., 2016).

Durant la grossesse, la quantité d'eau totale dans le corps augmente, jusqu'à 8 litres en fin de grossesse ce qui a pour effet d'augmenter le volume de distribution des substances (Dawes & Chowienczyk, 2001). Cette augmentation concerne les glandes mammaires, le tissu adipeux, le sang, le placenta, l'utérus et le fœtus (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017; Kapraun et al., 2019). Le placenta est un organe qui apparaît durant la grossesse par l'accolement de membranes d'origine maternelle et fœtale. Son rôle est de supporter le développement du fœtus et contribue à l'augmentation du volume de distribution. D'autres modifications telles que la production de liquide amniotique et l'augmentation du volume plasmatique contribuent à augmenter le volume de distribution (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017; Kapraun et al., 2019). L'hématocrite, qui correspond au volume occupé par les érythrocytes, est aussi affecté par l'hémodilution durant la grossesse (Feghali et al., 2015).

### 2.3.3. Métabolisme

Le métabolisme ou encore biotransformation désigne les diverses modifications chimiques que subissent les substances mères après absorption et distribution dans l'organisme pour former des métabolites (Fan & de Lannoy, 2014). Le métabolisme est réalisé principalement par des enzymes tels que les cytochromes P450 (CYP) pour le métabolisme de phase I (e.g. oxydation, réduction, hydrolyse) et les transférases pour le métabolisme de phase II (e.g. conjugaison) (Jancova et al., 2010). Ces biotransformations rendent les substances plus hydrosolubles ce qui facilite leur élimination dans les fluides corporels tels que les urines et la bile. Le foie héberge un grand nombre d'enzymes mobilisées dans le métabolisme des molécules, ce qui fait de cet organe le siège principal du métabolisme chez l'humain (Anzenbacher & Anzenbacherová, 2001). Cependant, des enzymes sont aussi présentes dans d'autres organes tels que les intestins, les poumons, les reins, la peau ou le placenta (Campbell et al., 2015; Mohammed et al., 2020; Reddy et al., 2021). La clairance est le paramètre qui est utilisé pour caractériser la vitesse de disparition d'un composé. Elle définit la capacité d'un organe à épurer le sang par unité de temps (Wilkinson, 1987). La clairance d'un organe dépend du flux sanguin et du coefficient d'extraction. L'épuration d'une substance peut être réalisée par plusieurs organes, dans ce cas la clairance totale correspond à la somme des clairances (Fan & de Lannoy, 2014). On distingue la clairance rénale, hépatique et métabolique. La clairance hépatique dépend du débit sanguin, de la fixation de la substance sur les protéines plasmatiques et de l'activité enzymatique des hépatocytes mesurée par la clairance intrinsèque ( $CL_{int}$ ). Quant à la clairance rénale, elle dépend de la physiologie des reins, du pH urinaire et de la fixation de la substance sur les protéines. Au niveau des reins, la substance et ses métabolites sont excrétées dans les urines par filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire active et réabsorption tubulaire passive.

Le processus d'élimination par métabolisation peut être linéaire (ordre 1) ou saturable et décrit par la relation de Michaelis-Menten. Dans le cas des processus saturables, les paramètres  $K_m$  et  $V_{max}$  désignent respectivement l'affinité de la substance avec l'enzyme d'intérêt et la vitesse maximale de transformation de

la substance (Fan & de Lannoy, 2014). L'évolution de la quantité de matière au sein de l'organe est alors décrite par l'Équation 7 :

$$\frac{dQ_{tissu}(t)}{dt} = Flux_{sang} \times \left( C_{art}(t) - \frac{C_{tissu}(t)}{PC_{sang:tissu}} \right) - \frac{Vmax \times C_{tissu}(t)}{Km + C_{tissu}(t)} \quad \text{Équation 7}$$

Lorsque la concentration de la substance est inférieure à la valeur de  $Km$ , la relation devient linéaire et l'équation 8 peut-être simplifiée pour donner lieu à l'Équation 8.

$$\frac{dQ_{tissu}(t)}{dt} = Flux_{sang} \times \left( C_{art}(t) - \frac{C_{tissu}(t)}{PC_{sang:tissu}} \right) - CL_{int} \times C_{tissu}(t) \quad \text{Équation 8}$$

Les activités du CYP3A4, CYP3A5, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 et CYP2E1 augmentent pendant la grossesse (Abduljalil et al., 2012; Johnson et al., 2006). Ces augmentations sont traduites en équations, le plus souvent des polynômes, pour adapter le calcul de la clairance intrinsèque (Abduljalil et al., 2012; Johnson et al., 2006). Le métabolisme hépatique comme voie d'élimination a été pris en compte dans différents modèles p-PBPK (Codaccioni & Brochot, 2020; De Sousa Mendes et al., 2017). Ainsi, dans le modèle de De Sousa Mendes et al. (2017), la prise en compte des modifications de CYP3A4, CYP2D6 et CYP2B6 entraîne une augmentation de 21 % de la clairance à la fin de la grossesse.

#### 2.3.4. Excrétion

L'excrétion d'une substance décrit le processus d'élimination de la substance sous sa forme inchangée (molécule mère) ou ses métabolites (Fan & de Lannoy, 2014). Il existe différentes voies d'excrétion, incluant les poumons, le tractus gastro-intestinal, la sueur, les fèces, l'allaitement (Fan & de Lannoy, 2014). Bien que le mode d'excrétion soit spécifique à la substance, beaucoup de substances sont éliminées par les urines via les reins (Anderson, 2010). Le néphron est l'unité élémentaire des reins et le siège de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire. La filtration glomérulaire est un phénomène passif qui concerne les substances avec un faible poids moléculaire (Bendayan, 1996). Contrairement à la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire est un phénomène actif qui fait intervenir des transporteurs (Inui et al., 2000). Le processus peut être saturé et est susceptible de compétition entre les substances. Dans le cas d'une excrétion du composé par les reins et faisant intervenir la filtration glomérulaire, la quantité de matière excrétée peut être décrite par l'Équation 9 :

$$\frac{dQ_{reins}(t)}{dt} = Flux_{reins} \times \left( C_{art}(t) - \frac{C_{reins}(t)}{PC_{sang:reins}} \right) - F_{excrétée} \times GFR \times C_{reins}(t) \quad \text{Équation 9}$$

où  $Q_{reins}$  et  $C_{reins}$  correspondent respectivement à la quantité et concentration de substance dans les reins.  $Flux_{reins}$  correspond au flux sanguin perfusant les reins et  $PC_{sang:reins}$  au coefficient de partage entre le sang et le tissu rénal.  $GFR$  correspond à la filtration glomérulaire en L par unité de temps et  $F_{excrétée}$  correspond à la fraction excrétée par les reins.

De nombreux paramètres physiologiques en relation avec le système urinaire changent avec l'apparition de la grossesse. Parmi ces paramètres, on observe une augmentation du flux sanguin perfusant

les reins et une augmentation de la filtration glomérulaire (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017; Kapraun et al., 2019). Ces modifications ont été traduites sous la forme d'équations polynomiales (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017; Kapraun et al., 2019) et peuvent être intégrées dans les modèles p-PBPK (Brochot et al., 2019; Codaccioni & Brochot, 2020; De Sousa Mendes et al., 2017). Selon les informations disponibles dans la littérature, la sécrétion biliaire, qui est le processus par lequel le foie produit et libère la bile dans le système biliaire, elle n'est pas modifiée par l'état physiologique de la grossesse. Une autre voie d'excrétion pour la femme enceinte est la perte de sang qui peut aller jusqu'à 500 ml lors de l'accouchement. Cette particularité peut être intégrée dans les modèles p-PBPK notamment lorsque la substance présente une forte affinité avec les protéines plasmatiques (Brochot et al., 2019).

## 2.4. Paramétrisation des modèles p-PBPK

Après avoir établi la structure du modèle p-PBPK et sa transcription en équations mathématiques, il est nécessaire de déterminer les valeurs des paramètres. C'est l'étape de paramétrisation communément appelée calibration. On distingue deux types de paramètres dans les modèles p-PBPK : génériques ou substance-spécifiques (EPA, 2006; OECD, 2021). Les paramètres génériques décrivent des processus qui ne varient pas d'une substance à une autre contrairement aux paramètres spécifiques à la substance. Parmi les paramètres génériques, on trouve les paramètres relatifs à l'anatomie et la physiologie de l'individu (e.g. poids, flux sanguin, taux de métabolisme), ou relatifs à l'exposition (e.g. dose et durée d'exposition). Les paramètres spécifiques à la substance incluent par exemple les coefficients de partage, les constantes d'élimination, la clairance intrinsèque, et la fraction libre plasmatique.

Bien que les valeurs de certains paramètres soient bien connues et documentées dans la littérature, comme c'est le cas pour les paramètres anatomiques et physiologiques (Brown et al., 1997; ICRP, 2002), il existe des cas, où les paramètres sont inconnus ou non-observables (e.g. constante de transfert placentaire, taux de croissance osseux, constante de vitesse de 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> ordre ou la constante de Michaelis-Menten). Dans de telles situations, différentes approches peuvent être employées pour déterminer leur valeur. Par exemple, la valeur d'une constante peut être déterminée après l'extrapolation *in vitro* vers *in vivo* (IVIV) (Yoon et al., 2014). L'IVIV est une approche qui permet de transposer les résultats expérimentaux obtenus *in vitro* pour prédire des phénomènes *in vivo* chez des organismes (Hartung, 2018). Il est aussi possible d'utiliser une approche bayésienne pour améliorer la précision des estimations de valeurs de paramètres à partir de n'importe quel type de données.

### 2.4.1. Paramètres physiologiques et anatomiques

Des méta-analyses ont été publiées sur les changements physiologiques et anatomiques lors de la grossesse dans le but de faciliter le développement des modèles p-PBPK (Abduljalil et al., 2012; Abduljalil et al., 2019, 2020; Abduljalil et al., 2021; Dallmann et al., 2017; Kapraun et al., 2019). La plupart des données incluses dans ces méta-analyses proviennent de femmes caucasiennes dont la grossesse se déroule normalement lors du développement d'un seul fœtus. Ces données sont utilisées pour dériver des équations déterministes qui évoluent en fonction de l'âge de la grossesse et obtenues le plus souvent avec des

régressions non-linéaires (e.g. Gompertz, logistique, polynômes) (Abduljalil et al., 2012; Abduljalil et al., 2019, 2020; Abduljalil et al., 2021; Dallmann et al., 2017; Kapraun et al., 2019). Certaines variables sont exprimées en fonction de l'âge post-conception (i.e. âge depuis la fertilisation de l'ovocyte) tandis que d'autres variables sont exprimées en fonction de l'âge de la gestation (i.e. âge après le dernier jour des règles). Malgré le travail pour réunir le maximum de données pendant toute la gestation, l'évolution de certains processus physiologiques est incertaine, notamment pendant les premières semaines de la grossesse à cause du manque de données.

La Figure 16 présente un certain nombre de modifications physiologiques et anatomiques qui se produisent pendant la grossesse. Concernant le système hémodynamique, il y a une augmentation du débit cardiaque dès le début de la grossesse de 30 à 50 % pour atteindre un pic à la 32<sup>ème</sup> semaine de la grossesse (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017). Le volume plasmatique augmente jusqu'à 70 % et jusqu'à 30 % pour le volume érythrocytaire conduisant à une variation de l'hématocrite et par la suite à une réduction de la viscosité du sang (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017). Les volumes des glandes mammaires, des reins, du placenta et de l'utérus augmentent. Le flux sanguin dans les reins et la filtration glomérulaire augmentent (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017). L'augmentation de la filtration glomérulaire permet de maintenir les taux plasmatiques de sodium. Le métabolisme hépatique est modifié avec dans certains cas une inhibition ou une activation des enzymes des phase I ou II (Abduljalil et al., 2012).

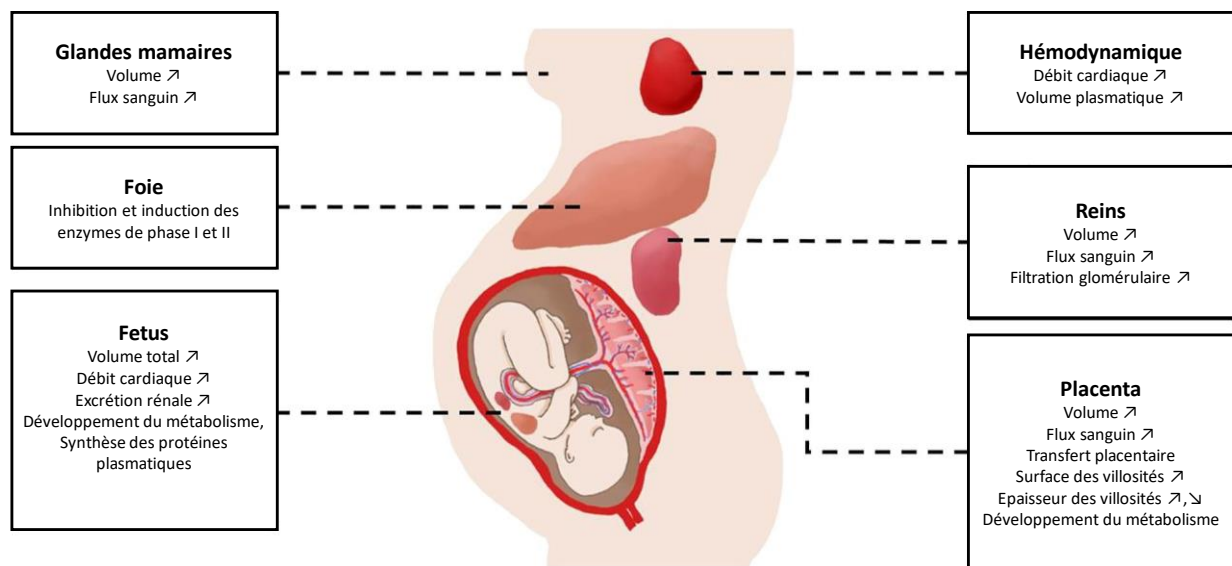


Figure 16 : Modifications anatomiques et physiologiques pendant la grossesse, illustration tiré et traduit de Codaccioni et al. (2019)

#### 2.4.2. Inférence bayésienne

L'inférence bayésienne est une méthode statistique qui permet de calculer la probabilité d'un événement à partir de données observées (Clyde, 2022). Elle repose sur le théorème de Bayes qui tient compte des informations *a priori* déterminées à partir de données observées, d'études antérieures ou d'opinions scientifiques. Les informations *a priori* sont actualisées par les nouvelles données. Dans le cas des

modèles PBPK, les paramètres inconnus sont considérés comme des variables aléatoires, noté  $\theta$ , et non des paramètres fixes pour lesquels il existe une valeur unique. Cette manière de considérer les paramètres comme des variables aléatoires permet d'assigner une distribution de probabilité *a priori*, noté  $P_{\theta}$ , pour chaque paramètre. Les distributions *a priori* sont actualisées en intégrant des nouvelles données expérimentales afin d'obtenir une distribution de probabilité *a posteriori*, noté  $P(\theta|\gamma)$ . Cette mise à jour est réalisée par l'intermédiaire du théorème de Bayes qui stipule que la distribution *a posteriori*,  $P(\theta|\gamma)$ , est proportionnelle au produit de la distribution *a priori*,  $P_{\theta}$ , et de la vraisemblance des données,  $P(\gamma|\theta)$  :

$$P(\theta|\gamma) = P_{\theta} \times P(\gamma|\theta) \quad \text{Équation 10}$$

La distribution de probabilité *a posteriori* représente la connaissance initiale sur les paramètres, actualisée par l'information contenue dans les nouvelles données. Dans le cadre de la mise en œuvre de l'approche bayésienne pour estimer les paramètres d'un modèle p-PBPK, il est nécessaire de suivre certaines étapes décrites dans la suite :

- La première étape consiste à définir un modèle de probabilité qui décrit la relation entre les données observées et les paramètres inconnus.
- L'étape suivante consiste à définir une distribution *a priori* pour chaque paramètre du modèle. La distribution *a priori*,  $P_{\theta}$ , traduit les connaissances préalables en termes de probabilités. Il existe un ensemble de distributions de probabilité qui peut représenter différentes connaissances sur les valeurs des paramètres. Par exemple, lorsque peu ou pas d'informations existent sur le paramètre, des lois non-informatives ou vagues c'est-à-dire avec une variance. En revanche, lorsque des connaissances existent sur le paramètre, une distribution se concentrant dans la région des valeurs connues peut être utilisée, cette dernière reflète le degré de connaissance sur les valeurs probables du paramètre. Pour ces raisons, les distributions *a priori* constituent le point fort des statistiques bayésiennes permettant de formaliser des hypothèses et d'en tenir compte pour la génération des distributions *a posteriori*.
- La vraisemblance,  $P(\gamma|\theta)$ , est une mesure qui indique la probabilité des données observées étant donné un certain modèle ou ensemble de paramètres. Elle évalue la plausibilité des données sous l'hypothèse que le modèle soit correct. Dans les études de cinétique, on utilise le plus souvent des concentrations dans les organes, le sang ou les urines. Dans ce contexte, la distribution log-normal est couramment utilisée pour caractériser l'erreur analytique. La variance peut alors être définie par deux approches possibles : la première consiste à supposer une variance constante (Mörk et al., 2009) ou dépendante de la concentration mesurée (Brochot & Bois, 2005).
- Une fois les distributions *a priori* et la vraisemblance définie, l'expression analytique de la distribution *a posteriori*,  $P(\theta|\gamma)$ , pourra être déterminée dans les cas des modèles linéaires. Dans les cas les plus complexes, les simulations de Monte Carlo par Chaînes de Markov (MCMC) sont utilisées pour échantillonner les valeurs de paramètres pour construire la distribution *a posteriori* (Hastings, 1970). Les simulations MCMC regroupent deux types d'algorithme pour construire les chaînes de Markov :

l'algorithmes de Metropolis-Hastings (Hastings, 1970; Metropolis et al., 1953) et l'échantillonneur de Gibbs (Geman & Geman, 1984).

L'estimation de paramètres par inférence bayésienne a été employée lors du développement de modèle PBPK ou p-PBPK (Bois, 2000; Brochot et al., 2019; Gelman et al., 1996; Krauss et al., 2015; Shik Kim et al., 2013). Dans le modèle p-PBPK de Brochot et al. (2019), l'approche bayésienne a été utilisée pour estimer les taux de transferts placentaires du PFOA et du PFOS à partir des données mesurées dans le sang de cordon. La Figure 17 illustre la mise en œuvre de la calibration bayésienne pour un modèle PBPK.

Différents outils, tels que MCSim, Stan et Julia, existent pour réaliser la calibration bayésienne. Le choix du logiciel se fait selon le but recherché et les compétences de l'utilisateur. En effet, MCSim et Stan sont écrits C++ tandis que Julia est un autre langage de programmation.

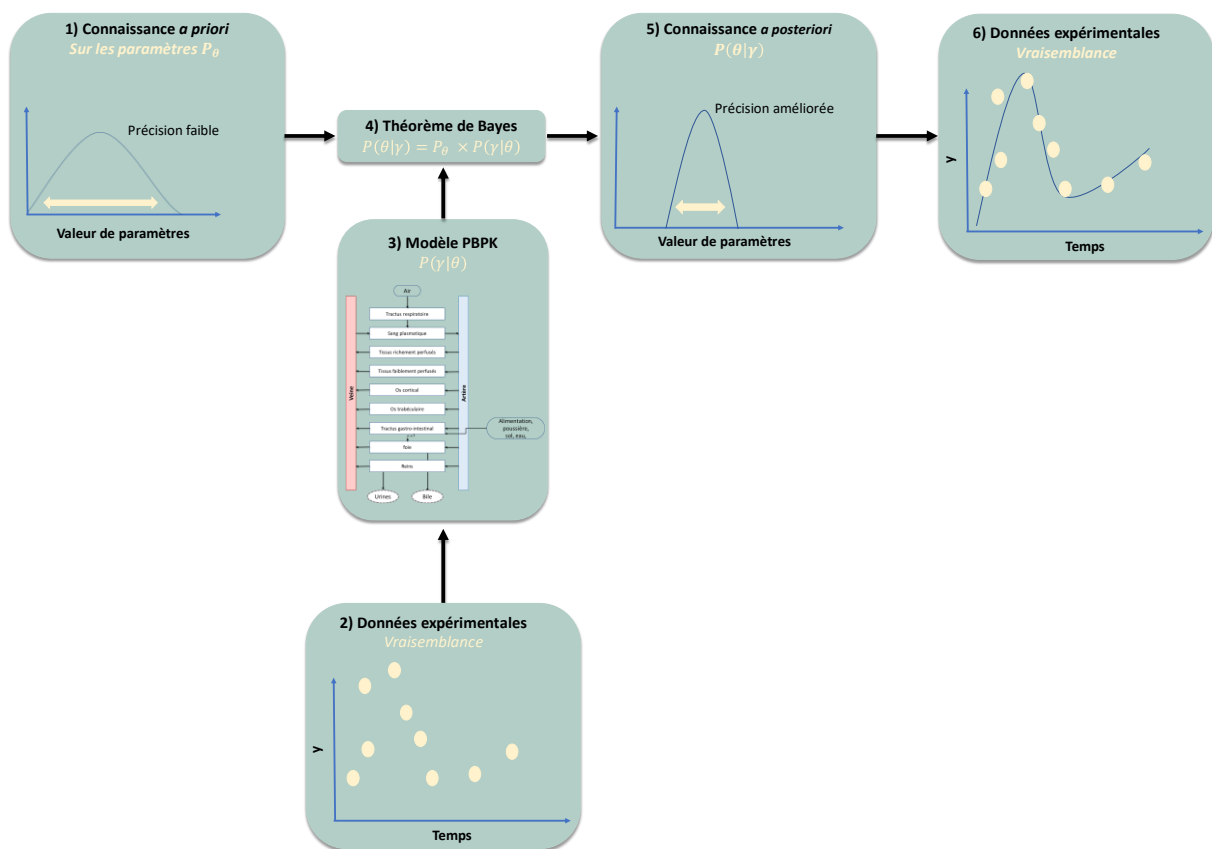


Figure 17 : Mise en œuvre de la calibration bayésienne d'un modèle PBPK

## 2.5. Évaluation de la performance des modèles PBPK

Après les étapes de mise en équation des processus ADME et de la paramétrisation du modèle, il est nécessaire de savoir dans quelle mesure le modèle est capable de prédire les données pharmacocinétiques. Dans le contexte d'ERS, l'évaluation des modèles PBPK (valable aussi pour les modèles p-PBPK) implique aussi d'évaluer la pertinence et l'applicabilité du modèle à des fins réglementaires (EPA, 2006). Généralement, l'étape d'évaluation des modèles PBPK consiste à valider la performance du modèle, mais aussi à vérifier la structure, les équations et les valeurs de paramètres (EPA, 2006; OECD, 2021). Cette étape



d'évaluation est importante, car elle permet d'identifier de manière objective les forces et les limites du modèle.

#### 2.5.1. Vérifier que le modèle répond à la question de départ

La première chose à faire lorsque l'on évalue un modèle est de vérifier que le modèle répond à la question de départ en tenant compte des hypothèses (i.e. population de départ, compartiments limités par la perfusion ou la perméabilité, utilisation de différentes doses)(WHO-IPCS, 2010). Pour ce faire, une vérification de la structure du modèle est nécessaire pour s'assurer qu'il répond aux objectifs pour lesquels il a été développé. Tous les compartiments et les voies d'absorptions pertinents sont représentés dans le modèle. Les processus physiologiques et biochimiques doivent être en accord avec les principes biologiques et les connaissances existantes. Ces derniers sont généralement traduits par des équations mathématiques, il est nécessaire de s'assurer qu'elles sont correctes et que l'ordre d'exécution des fonctions permet le bon calcul de toutes les équations différentielles ordinaires (OECD, 2021). En se basant sur le guide de WHO-IPCS (2010), les modélisateurs peuvent faire les vérifications suivantes :

- Un contrôle du bilan massique ou des flux pour mettre en évidence d'éventuelles erreurs dans la structure du modèle. La somme totale des débits sanguins tissulaires doit être égale au débit cardiaque et la somme totale des volumes des organes et tissus doit être égale au volume total du corps.
- Les valeurs des volumes tissulaires et les débits sanguins tissulaires doivent se situer dans la fourchette documentée pour l'espèce et le stade de vie pour lequel le modèle a été développé.
- Le rapport ventilation/perfusion spécifié dans le modèle doit se situer dans les limites physiologiques.
- La mise à l'échelle allométrique des paramètres, s'il y a lieu, doit être effectuée de manière appropriée.

Il est utile lors du développement des modèles d'utiliser des logiciels de versionnage tels que GitLab et GitHub pour retracer et documenter les différentes modifications apportées dans le modèle.

#### 2.5.2. Concordance des prédictions avec les données observées

Le modèle doit être capable de prédire les concentrations observées (EPA, 2006; OECD, 2021; WHO-IPCS, 2010). Généralement, les prédictions de modèles sont reportées sur des graphiques pour un premier contrôle visuel des prédictions par rapport aux données observées. Le contrôle visuel se concentre sur la capacité qualitative du modèle PBPK à reproduire la forme de l'évolution temporelle des concentrations de la substance chimique dans les matrices biologiques (WHO-IPCS, 2010). Si le modèle parvient de manière cohérente de reproduire les tendances globales des données observées (e.g. pics, bosses, plateau), la confiance en ce modèle sera renforcée par rapport à un scénario où il ne s'ajuste parfaitement qu'à une portion spécifique des données, comme par exemple la phase d'absorption ou

d'élimination (WHO-IPCS, 2010). La comparaison des prédictions du modèle PBPK avec les données observées peut être évaluée objectivement en utilisant des métriques, qui permettent de quantifier les écarts entre les données observées et les prédictions du modèle (Maharaj et al., 2020) :

- **Le coefficient de détermination ( $R^2$ )** est une des métriques les plus utilisées pour évaluer la performance des modèles. Il représente la proportion de la variance de la valeur observée qui est expliquée par le modèle. Plus le score de  $R^2$  est proche de 1, plus le modèle décrit bien les données observées. L'Équation 11 est utilisée pour calculer le score de  $R^2$ .

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad \text{Équation 11}$$

Avec  $y_i$  la valeur du  $i^{\text{ème}}$  donnée observée,  $\bar{y}$  est la moyenne des données observées et  $\hat{y}_i$  est la valeur prédite du  $i^{\text{ème}}$  point d'observation et  $n$  est le nombre total des observations.

- **Le biais (Bias)** est un indicateur de la précision du modèle qui estime l'écart ou l'erreur entre la valeur prédite par le modèle, notée  $\hat{y}_i$ , et la donnée observée. Cette métrique à l'avantage de mesurer la tendance du modèle à surestimer ou sous-estimer les données observées, notées  $y_i$ . Plus le biais est proche de 0, meilleures sont les prédictions du modèle. L'Équation 12 permet de calculer le biais en faisant la moyenne des écarts entre les prédictions du modèle et les données observées.

$$\text{Bias} = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)}{n} \quad \text{Équation 12}$$

- La différence entre **l'erreur moyenne absolue (MAE)** et le biais réside dans la prise en compte de la valeur des différences entre les données observées et les prédictions. Comparée au biais, l'erreur moyenne absolue est un meilleur indicateur de l'ajustement du modèle. Cependant, elle ne donne pas d'indication sur la surestimation ou sous-estimation des prédictions ce qui est le cas du biais. Les erreurs de grande amplitude ont le même impact que des erreurs de faible amplitude. L'Équation 13 est utilisée pour calculer la valeur de la MAE.

$$\text{MAE} = \frac{\sum_{i=1}^n |\hat{y}_i - y_i|}{n} \quad \text{Équation 13}$$

- **L'erreur quadratique moyenne (RMSE)** est une mesure de la différence moyenne entre les valeurs prédites et les données observées. Cette différence est appelée résidu et quantifie la distance entre une ligne de régression et les données observées. Autrement dit le RMSE est simplement la mesure de l'écart-type des résidus. La valeur de la RMSE est généralement normalisée et exprimée en pourcentage pour faciliter son interprétation. L'Équation 14 est utilisée pour calculer la valeur de la RMSE.

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2}{n}} \quad \text{Équation 14}$$

### 2.5.3. Analyse d'incertitude et de variabilité

Dans le domaine de la modélisation, l'incertitude se réfère au manque de précision ou de certitude dans les valeurs des paramètres du modèle PBPK tandis que la variabilité se rapporte aux différences entre les individus telles que les variations interindividuelles dans les paramètres physiologiques. Le niveau de confiance dans un modèle PBPK réside dans sa capacité à fournir des prédictions fiables. Cependant, il n'est pas rare d'avoir des incertitudes sur certains paramètres d'entrée des modèles ou de la variabilité sur les données expérimentales. Dans ce cas, l'évaluation des modèles peut être enrichie par l'analyse de la propagation de la variabilité et de l'incertitude sur les prédictions du modèle avec une approche stochastique telle que l'échantillonnage de Monte Carlo (MC) (EPA, 2006; OECD, 2021; WHO-IPCS, 2010). Les simulations MC sont couramment utilisées dans ce contexte d'analyse de l'incertitude et de la variabilité associé aux paramètres d'entrée des modèles (EPA, 2006; OECD, 2021; WHO-IPCS, 2010). Les simulations MC reposent sur la génération aléatoire de valeurs de paramètre en tenant compte de la distribution de probabilité définie *a priori*.

L'analyse d'incertitude et de variabilité s'avère particulièrement intéressante pour les modèles PBPK qui ne parviennent pas à reproduire les données observées (Fàbrega et al., 2016; Krewski et al., 1995). Généralement, cette situation découle de l'absence d'estimations précises pour les paramètres d'entrée du modèle ou des lacunes sur la structure. Toutefois même, si les prédictions d'un modèle s'ajustent correctement avec les données observées, une analyse d'incertitude peut être réalisée pour renforcer notre confiance dans le modèle. Cette approche est appropriée pour les modèles p-PBPK où des paramètres chez le fœtus sont inconnus. La variabilité et l'incertitude des prédictions du modèle p-PBPK furent analysées par simulations MC pour le dosage de la sertraline, un antidépresseur qui peut être administré pendant la grossesse (George et al., 2020). D'après le modèle, les changements physiologiques et l'activité métabolique pendant la grossesse expliquent l'augmentation de la clairance de la sertraline (jusqu'à 143 % à 40 semaines d'âge gestationnel). Cela pourrait conduire à des cas de sous-dosage chez les femmes enceintes lorsque le dosage de la sertraline ne tient pas compte des ajustements nécessaires liés à la grossesse. Pour atténuer l'impact du CYP3A, qui avait le plus grand impact sur le modèle p-PBPK par rapport aux autres CYP, une variabilité et une incertitude a été attribué au paramètre de clairance hépatique intrinsèque lors de simulations MC.

### 2.5.4. Analyse de sensibilité

Les modélisateurs ont à leur disposition différentes méthodes pour évaluer la sensibilité des modèles aux variations des valeurs des paramètres et d'identifier les paramètres critiques (EPA, 2006; OECD, 2021). C'est tout l'enjeu de l'analyse de sensibilité (AS). On distingue deux types d'AS : locale et globale. Lors d'une AS locale, les paramètres d'entrée des modèles sont modifiés un à un pour étudier l'impact du paramètre seul sur les sorties (Campolongo et al., 2007; Campolongo & Saltelli, 1997). L'AS globale vise à quantifier l'effet de variations simultanées et indépendantes des paramètres des modèles (Campolongo et al., 2007; Campolongo & Saltelli, 1997).

Il y a différentes méthodes d'AS globale et nous allons nous intéresser à deux méthodes couramment utilisées lors du développement des modèles PBPK : Morris et Sobol (Morris, 1991; Sobol, 2001; Sobol' et al., 2007). La méthode de Sobol est basée sur la décomposition de la variance de la sortie du modèle dans le but de déterminer la contribution de chaque paramètre et de leurs interactions sur la variance totale de la sortie d'un modèle (Sobol, 2001). L'emploi de l'AS Sobol permet de calculer des indices de sensibilité dits de Sobol tels que l'indice de premier ordre qui quantifie l'effet principal et l'indice d'ordre total qui quantifie l'effet total. Ces indices fournissent une mesure quantitative de l'importance de chaque paramètre et de ses interactions. L'AS de Morris est une extension de l'approche traditionnelle de SA locale un à la fois (OAT) (Morris, 1991) qui permet de générer de manière aléatoire des valeurs de paramètres dans un espace de paramètre défini. Contrairement à la méthode de Sobol, l'AS de Morris permet de modifier un paramètre à la fois pour calculer les effets linéaires et non-linéaires des paramètres sur la sortie du modèle. Lors du développement d'un modèle, l'AS Morris et Sobol peuvent être employées de manière complémentaire lorsque il y a un grand nombre de paramètres à évaluer (OECD, 2021). Dans ce cas, l'AS de Morris permet de retenir quelques paramètres pour les analyser avec la méthode de Sobol. Il existe différents algorithmes et packages R qui permettent de mettre en œuvre une AS globale selon Sobol ou Morris (Iooss, 2022).

L'AS a été mise en œuvre à mainte reprise pour évaluer l'impact de certains paramètres sur les sorties des modèles p-PBPK, notamment dans le modèle p-PBPK humain de Zhang et al. (2017a). Dans leur modèle, les auteurs ont réalisé une série d'AS pour démontrer l'impact du métabolisme fœtoplacentaire et du transport placentaire sur l'exposition fœtale aux médicaments pour divers schémas posologiques administrés à la mère. Les résultats de l'AS ont montré que le rapport de concentration de médicament dans le cordon ombilical sur la concentration de médicament dans le plasma maternel ne quantifie pas l'étendue de l'exposition interne du fœtus au médicament. Toutefois, les auteurs soulignent que dans le cas où le rapport serait obtenu à l'état d'équilibre après une perfusion intraveineuse ou lorsqu'il y a peu ou pas de fluctuation des concentrations du médicament dans le plasma maternel après une administration orale à doses multiples le rapport peut être un bon indicateur de l'exposition interne du fœtus.

## 2.6. Modèles TK publiés sur le Pb

Des modèles TK sur le Pb ont été développés et utilisés en ERS pour prédire la plombémie dans différents groupes de population (les nourrissons, les enfants et les adultes) tout en considérant plusieurs sources et voies d'exposition (ATSDR, 2020). Cependant, tous les modèles disponibles sur le Pb ne sont pas entièrement physiologiques. Les bases d'une distribution différentielle du Pb dans l'os cortical et l'os trabéculaire dans les modèles TK furent introduites pour la première fois par Marcus (Marcus, 1985a, 1985b) de même que pour la cinétique non-linéaire du Pb dans les érythrocytes (Marcus, 1985c). Le Tableau 2 représente de manière succincte les différents modèles TK sur le Pb. Une description plus détaillée des modèles est faite par la suite.

Tableau 2 : Résumé des modèles TK sur le Pb

Modèles		Age considéré	Intervalle de temps	Voie d'absorption	Voie d'élimination	Compartment osseux	Mécanisme de saturation	Références
semi-physiologiques	IEUBK	0 à 7	1 an	Ingestion Inhalation	Urine Fèces Cheveux, ongles, peau	Deux compartiments osseux (i.e. trabéculaire et cortical)	Saturation des érythrocytes à 12 µg.dL <sup>-1</sup>	(EPA, 1994a)
	Leggett	0 à 99	1 jour	Ingestion Inhalation	Urines Fèces Sueur Cheveux, ongles, peau	Deux compartiments osseux (i.e. trabéculaire et cortical) Description physiologique de la dynamique du Pb dans les os	Saturation des érythrocytes à 60 µg.dL <sup>-1</sup>	(Leggett, 1993)
	AALM	0 à 90	1 jour	Ingestion Inhalation	Urines Fèces Sueur Cheveux, ongles, peau	Deux compartiments osseux (i.e. trabéculaire et cortical)	Saturation des érythrocytes à 12 µg.dL <sup>-1</sup>	(EPA, 2019)
Physiologiques	Merlin Expo	0 à 99	1 minute	Ingestion Inhalation	Urines Fèces Bile	Un compartiment osseux	Saturation des érythrocytes à 12 µg.dL <sup>-1</sup>	(Beaudouin et al., 2010)
	O'Flaherty	0 à 90	1 an	Ingestion Inhalation	Urines Fèces	Deux compartiments osseux (i.e. trabéculaire et cortical) Description physiologique de la dynamique du Pb dans les os. Description de la croissance	Saturation des érythrocytes à 270 µg.dL <sup>-1</sup>	(O'Flaherty, 1993)
	Sharma	0 à 90	1 an	Ingestion Inhalation	Urines Fèces	Un compartiment osseux	Saturation des érythrocytes à 12 µg.dL <sup>-1</sup>	(Sharma et al., 2005)

### 2.6.1. Modèles non-physiologiques

Les modèles semi-physiologiques pour le Pb font référence aux modèles dans lesquels la connexion entre les organes et tissus est indépendante des flux sanguins. C'est le cas des modèles TK.

#### 2.6.1.1. Modèle de IEUBK

Le modèle IEUBK (pour *Integrated Exposure Uptake BioKinetic model for lead in children* en anglais) est un modèle TK qui a été développé par l'agence américaine de protection de l'environnement (*U.S. EPA*) et décrit dans une série d'articles (EPA, 1994a; EPA, 1994b; White et al., 1998). Le modèle, dont la structure est présentée Figure 18, a été développé pour prédire la plombémie chez les enfants de la naissance à l'âge de 7 ans. Il est composé de trois modules (exposition, absorption et TK) qui établissent un lien statistique entre l'exposition externe dans l'environnement (i.e. différentes sources d'exposition) et les concentrations de Pb dans le sang et les organes. Le modèle fonctionne avec un intervalle de temps d'un an, qui représente le plus petit intervalle de temps avec lequel le modèle peut être utilisé.

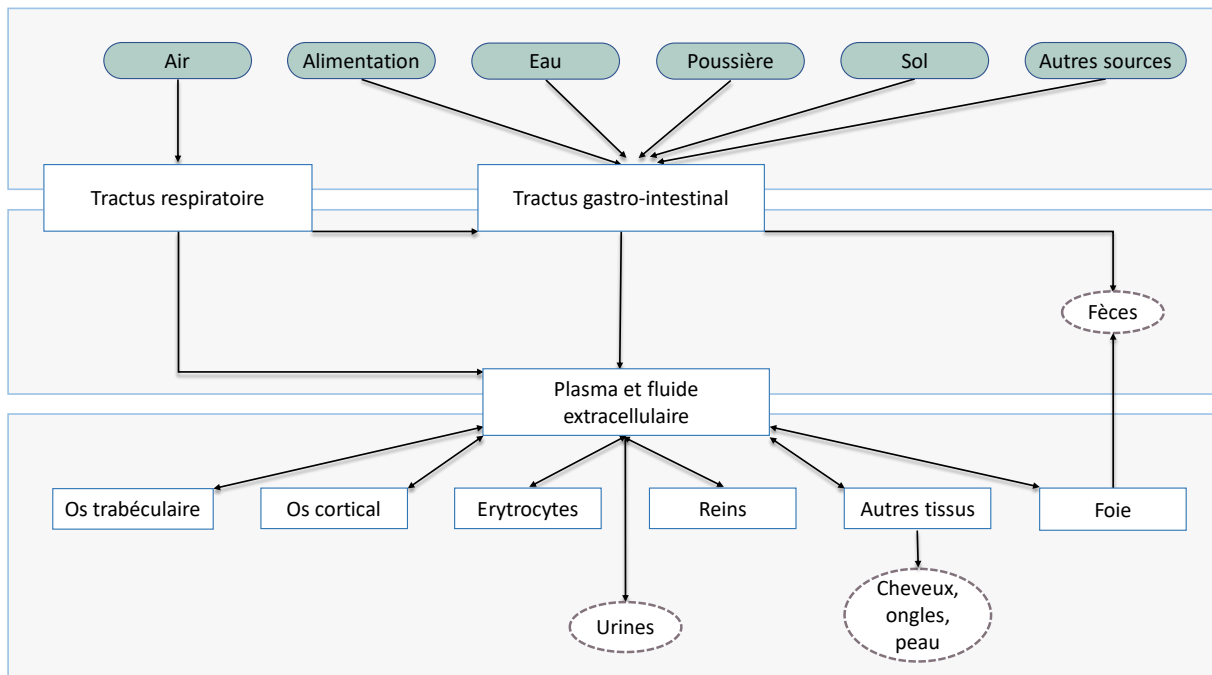


Figure 18 : Structure du modèle IEUBK pour le Pb, tiré de ATSDR (2020)

#### Module d'exposition

Le module d'exposition identifie les contributions des diverses sources d'exposition aux différentes voies d'exposition. Les apports quotidiens de Pb par jour chez les enfants sont calculés en fonction des concentrations de Pb de chaque source d'exposition notamment dans l'air ( $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ), l'alimentation ( $\mu\text{g}\cdot\text{jour}$ ), le sol ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}$ ), la poussière ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}$ ) et l'eau ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) (White et al., 1998). Les valeurs de l'exposition à l'air sont déterminées en fonction de l'âge et prennent en compte le temps passé à l'extérieur et à l'intérieur. La poussière issue du sol est également séparée en contribution extérieure de poussière et de poussière intérieure. Les apports de Pb sont des différentes sources d'exposition (e.g. alimentation, eau de boisson,

poussières dérivées du sol) et sont additionnés pour calculer l'apport total de Pb dans le tractus gastro-intestinal.

### *Module d'absorption*

Dans le modèle IEUBK, l'absorption se fait par inhalation dans le tractus respiratoire (i.e. exposition à l'air extérieur ou intérieur de l'habitation) et l'ingestion dans le tractus gastro-intestinal d'aliment, eau, poussière, sol ou tout autres sources (e.g. plantes médicinales) (White et al., 1998). Le module d'absorption décrit le processus par lequel le Pb inhalé et ingéré atteint la circulation sanguine plus particulièrement le compartiment plasmatique. Dans le tractus gastro-intestinal, l'absorption peut être décrite comme un processus saturable faisant intervenir la relation de Michaelis-Menten ou linéaire dans ce cas une description est faite par une équation linéaire d'ordre 1 (White et al., 1998). Dans le modèle IEUBK, tout le Pb absorbé dans le tractus respiratoire et gastro-intestinal n'atteint pas la circulation générale et la partie non-absorbée est directement éliminée par les fèces. La fraction absorbée est décrite par le paramètre de biodisponibilité. La fraction de Pb ingérée dans le tractus gastro-intestinal diminue à mesure que l'apport total en Pb augmente et diffère en fonction des sources d'exposition (e.g. alimentation, eau, sol ou poussière) et de l'âge (White et al., 1998). Selon la description faite du modèle IEUBK, lorsque les apports de Pb ingéré sont élevés ( $> 5\,000\ \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}$ ), la fraction absorbée diminue considérablement, indépendamment de la source d'exposition (ATSDR, 2020). Dans le cas de l'absorption du Pb par le sol et la poussière, la fraction absorbée est de 35 % pour les apports inférieurs à  $200\ \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}$ , et diminue à 9 % lorsque les apports sont supérieurs à  $5\,000\ \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}$  cette fraction. Le modèle suppose que 32 % du Pb inhalé est absorbé (ATSDR, 2020). Cette valeur a été mise en place après la simulation d'un scénario d'exposition qui supposait la distribution des particules de Pb comprise entre 1 et  $15\ \mu\text{m}$  dans différentes régions du tractus respiratoires (i.e. 100 % dans la région nasopharyngée et de 30 à 80 % dans la région trachéobronchique et alvéolaire).

### *Module TK*

Le module TK décrit les processus de transfert du Pb du compartiment central (plasma et fluide extracellulaire) vers 6 compartiments périphériques : os cortical, os trabéculaire, érythrocytes, reins, foie et un groupement de tissu (EPA, 1994a; EPA, 1994b; White et al., 1998). C'est dans ce module que les taux d'absorption provenant du tractus respiratoire et gastro-intestinal sont convertis en une seule entrée dans le compartiment central. Le transfert du Pb vers les différents tissus mous et les voies d'élimination est sous le contrôle de coefficients de transfert. Le compartiment osseux est subdivisé en os cortical et trabéculaire qui représente respectivement 80 % et 20 % du volume osseux total. Le mécanisme de saturation du Pb dans les érythrocytes, est atteint à une concentration maximale de  $12\ \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  (EPA, 1994a; EPA, 1994b; White et al., 1998). L'élimination du Pb se fait par les urines à partir du compartiment central et la bile à partir du foie. Une troisième voie d'élimination représentant les pertes par les cheveux, les ongles et la peau se fait à partir des autres tissus mous.

### *Module de variabilité*

Le modèle IEUBK utilise les expositions externe au Pb dans l'environnement des enfants pour estimer l'exposition interne moyenne chez les enfants (White et al., 1998). Cependant, même parmi des enfants exposés de manière similaire, la plombémie peut varier selon les différences individuelles (White et al., 1998). Pour cette raison, le modèle tient compte de la variabilité interindividuelle en utilisant une distribution log-normale de la plombémie à partir d'une valeur moyenne donnée par le modèle et un écart-type géométrique entré comme paramètre dans le modèle. Cette modification permet au modèle d'intégrer explicitement les estimations de la variabilité dans les prédictions de la distribution attendue sur la plombémie des enfants.

Les performances du modèle IEUBK ont été évaluées à partir de différents jeux de données pour prédire les plombémies des enfants exposés à différentes sources d'exposition au Pb (Hogan et al., 1998; Li et al., 2016; von Lindern et al., 2003; von Lindern et al., 2016).

**Avantages et inconvénients du modèle :** Le modèle IEUBK simule les plombémies en tenant compte de différentes voies auxquelles peuvent être exposés les enfants. Le mécanisme de saturation du Pb dans les érythrocytes est intégré dans le modèle. La variabilité interindividuelle est intégrée dans le modèle. Le modèle ne tient pas compte de la physiologie des enfants.

#### 2.6.1.2. Modèle de Leggett

Le modèle de Leggett sur le Pb est un modèle semi-physiologique qui permet la prédiction de la plombémie de la naissance à l'âge adulte (Leggett, 1993). La structure du modèle est présentée Figure 18. Le modèle de Leggett a été développé à partir d'un modèle TK élaboré à l'origine pour l'ICRP (pour *International Commission on Radiological Protection* en anglais) afin de calculer les doses de rayonnement de radionucléides environnementaux, y compris les radio-isotopes du Pb (Leggett, 1993). Dans son modèle, l'exposition au Pb se fait par inhalation dans le tractus respiratoire et par ingestion dans le tractus gastro-intestinal. Contrairement au modèle IEUBK, le modèle de Leggett n'intègre pas les différentes sources d'exposition au Pb, ces dernières sont décrites comme des estimations ponctuelles spécifiques à l'âge (Leggett, 1993). Le modèle considère la fraction de Pb ingérée par le tractus gastro-intestinal comme l'âge (i.e. elle diminue de 0,45 à la naissance à 0,3 à l'âge d'un an jusqu'à 15 ans puis à 0,15 après 25 ans).



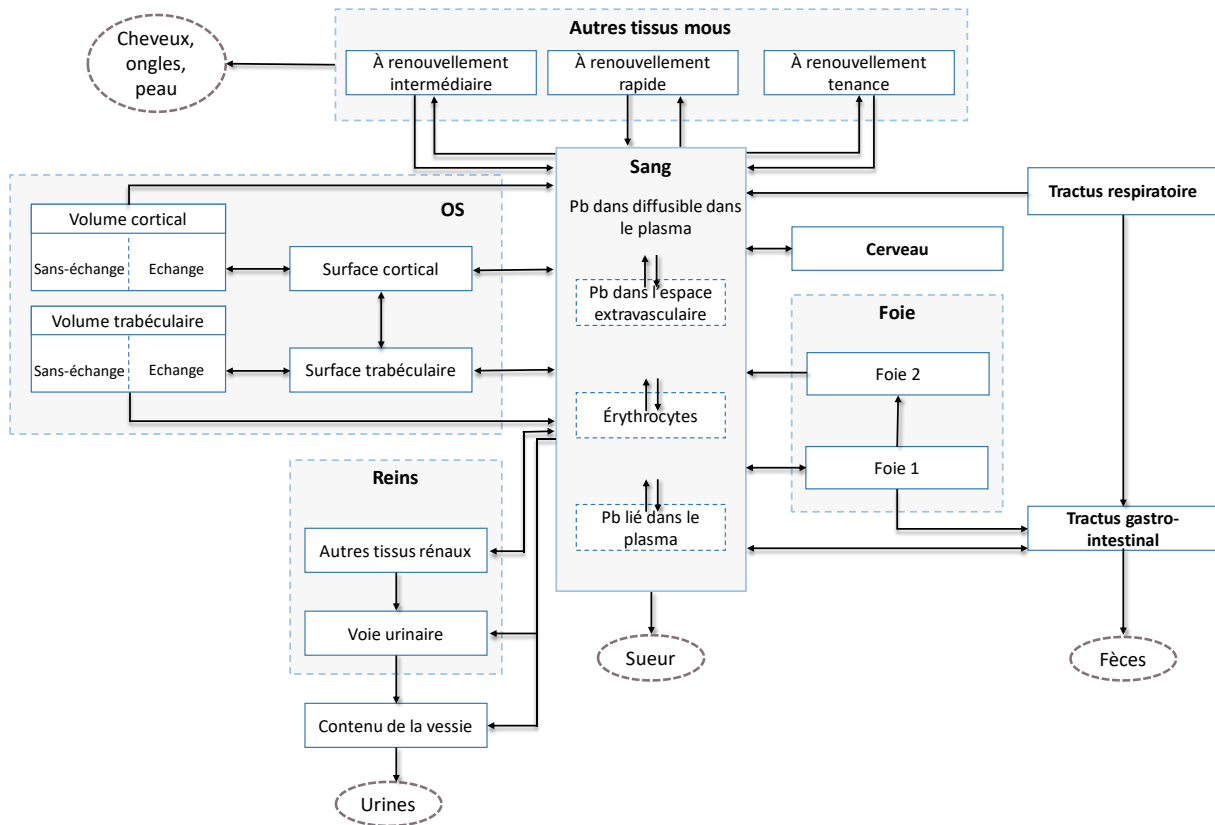


Figure 19 : Structure du modèle TK du Pb de Leggett (1993)

La structure du modèle de Leggett comprend un compartiment central sanguin et 15 compartiments périphériques. Le modèle inclut 4 voies d'élimination notamment par les urines via les reins, la fèces par le tractus gastro-intestinal, la sueur via le sang et par la peau, les cheveux et les ongles. Le compartiment sanguin est divisé en 3 : espace extravasculaire, érythrocytes et plasma. Le foie est composé de deux sous-compartiments (Leggett, 1993). Le premier sous-compartiment est caractérisé par une absorption rapide du Pb plasmatique et une demi-vie relativement courte tandis que le deuxième sous-compartiment simule un transfert graduel du Pb vers le plasma. Le compartiment rénal est subdivisé en plusieurs sous-compartiments : avec un premier sous-compartiment caractérisé par des échanges lents avec le plasma tout en tenant compte de l'accumulation de Pb dans le tissu rénal, et un second sous-compartiment qui reçoit le Pb du compartiment plasmatique et caractérisé par un transfert rapide du Pb dans l'urine. Les autres tissus mous sont divisés en trois compartiments présentant des taux de renouvellement rapides, intermédiaires et lents.

La physiologie de l'os est un élément central dans la cinétique du Pb et est considérée dans le modèle de Leggett. Les volumes de l'os cortical (80 %) et trabéculaire (20 %) évoluent avec l'âge. Chaque compartiment osseux (i.e. cortical et trabéculaire) est subdivisé en deux : surface et volume qui représente la partie plus profonde de l'os (Leggett, 1993). Au niveau de la surface, le modèle décrit à la fois les échanges rapides de Pb avec le plasma et les pertes lentes de Pb par le mécanisme de résorption osseuse. Le volume des os cortical et trabéculaire est subdivisé en compartiments échangeables et non-échangeables. Le Pb pénètre dans le compartiment échangeable du volume osseux par le biais de la surface osseuse et diffuse

dans le compartiment non-échangeable. Une fois dans le compartiment non-échangeable, le Pb retourne dans le compartiment sanguin lorsque l'os est résorbé.

Le transport du Pb plasmatique vers les différents organes et tissus est modélisé comme des processus linéaires d'ordre 1 tant que les concentrations de Pb dans les érythrocytes sont inférieures à  $60 \mu\text{g.dL}^{-1}$ . Le modèle suppose une diminution des taux de transfert de Pb plasmatique vers les érythrocytes et une augmentation proportionnelle des vitesses de transfert vers les autres tissus lorsque les concentrations dans les érythrocytes sont inférieures à  $60 \mu\text{g.dL}^{-1}$  (Leggett, 1993). Les taux de transfert d'ordre 1 entre les compartiments ont été établis pour six groupes d'âge, et les valeurs de transfert pour les âges intermédiaires ont été obtenues par interpolation linéaire. D'autres paramètres physiologiques tels que les vitesses de transfert entre les organes et le volume sanguin sont supposés varier en fonction de l'âge pour refléter la dépendance de l'âge sur la cinétique du Pb.

Les performances du modèle de Leggett furent évaluées à plusieurs reprises notamment en utilisant des concentrations de Pb dans les os issus de travailleurs exposés au Pb (Nie et al., 2005).

**Avantages et inconvénients du modèle :** Le modèle de Leggett simule les expositions internes de la naissance à l'âge adulte. Il intègre une description physiologique de la dynamique du Pb dans le compartiment osseux. Le modèle n'intègre pas un module d'exposition détaillé. Les estimations de l'exposition externe au Pb sont intégrées dans le modèle sous forme d'estimations ponctuelles spécifiques à l'âge comme des apports quotidiens ( $\mu\text{g.jour}^{-1}$ ) par inhalation et ingestion.

#### 2.6.1.3. Modèle AALM-LG

Le modèle AALM (pour *All Age Lead Model* en anglais) a été développé par l'U.S. EPA pour simuler les concentrations de Pb dans les tissus et organes d'un individu de la naissance à l'âge de 99 ans (EPA, 2019). Le modèle AALM est une extension du modèle IEUBK pour le Pb chez l'enfant (EPA, 2019). Le module d'exposition du modèle AALM permet de simuler des expositions internes constantes ou qui varient au cours de la vie. Dans le tractus gastro-intestinal, les fractions d'absorption sont dépendantes de l'âge et des paramètres pour la biodisponibilité Pb provenant de toutes les voies d'exposition. A

Les paramètres relatifs à l'absorption et la rétention du Pb dans les érythrocytes ont été réévalués en utilisant des données appariées de concentrations de Pb dans le sang et le plasma (Bergdahl et al., 1998; Hernández-Avila et al., 1998; Manton et al., 2001; Smith et al., 2002). Les études sur les concentrations plasmatiques et l'excrétion urinaire du Pb chez les adultes ont servi à la calibration des paramètres de clairance du Pb entre le plasma et l'urine (Araki et al., 1986; Manton & Cook, 1984; Manton & Malloy, 1983). Les paramètres en relation avec les concentrations de Pb dans les tissus et les os furent calibrés à partir des données d'autopsie chez les enfants et les adultes (Barry, 1975).

Après la phase de recalibration, le modèle AALM a été évalué en utilisant les données de concentration de Pb dans le sang des nourrissons (Rye et al., 1983), et de 5 adultes volontaires sains qui avaient ingérés du Pb radiomarqué (Rabinowitz et al., 1976).

**Avantages et inconvénients du modèle :** Le modèle AALM simule les expositions internes de la naissance à l'âge adulte en tenant compte de différentes voies d'exposition du Pb.

## 2.6.2. Modèles physiologiques

Dans les modèles physiologiques, les organes et les tissus sont liés par les flux sanguins qui sont dépendants du débit cardiaque, et donc de l'âge, sexe, masse, etc.

### 2.6.2.1. Modèle Merlin Expo

MERLIN-Expo est une bibliothèque de modèles d'exposition utilisable pour un large spectre de substances inorganiques et organiques et disponible sur la plateforme Ecolego® (Ciffroy et al., 2016). MERLIN-Expo donne la possibilité à l'utilisateur de faire des combinaisons pour intégrer toute la chaîne d'exposition en considérant les modèles d'exposition (i.e. sol, eau de surface et atmosphère), les modèles de bioaccumulation (i.e. poissons, phytoplanctons, invertébrés, mammifère, plante) et un modèle PBPK humain (Figure 20) (Beaudouin et al., 2010). Ce dernier a été utilisé pour estimer l'exposition externe au Pb et la charge corporelle de Pb chez les enfants vivant à proximité de sites industriels tels que les fonderies (Fierens et al., 2016).

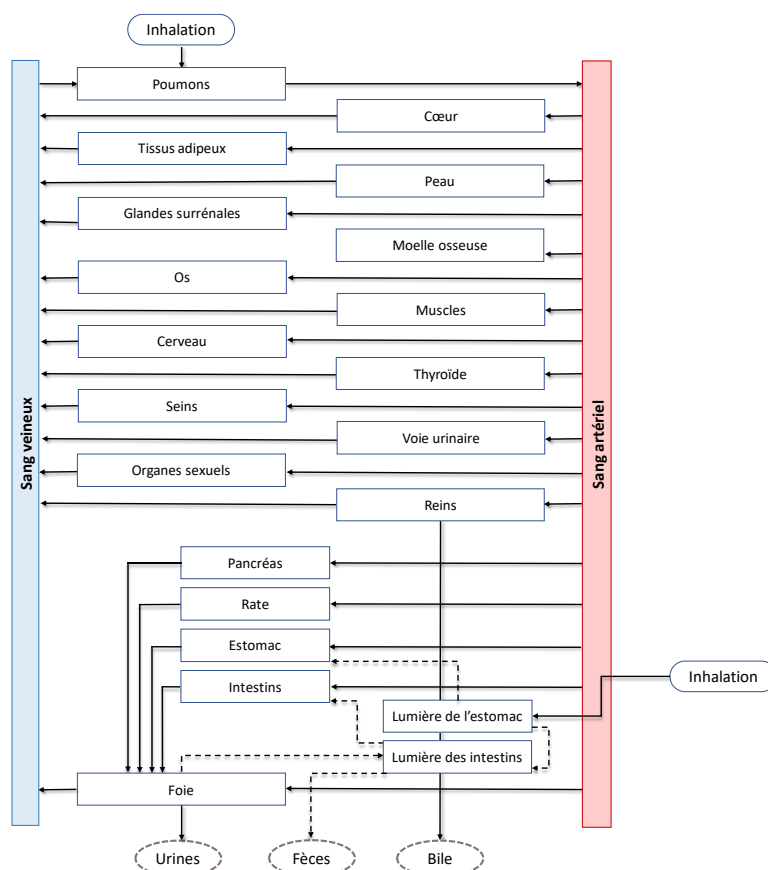


Figure 20 : Structure du modèle PBPK humain disponible dans la bibliothèque de MERLIN-Expo, modifié de Beaudouin (2010)

Il est composé de 22 compartiments reliés entre eux par la circulation générale. Différentes caractéristiques sont prises en compte dans ce modèle PBPK incluant l'évolution de l'anatomie et de la

physiologie et de la biochimie au cours de la vie. Les échanges gazeux ont été simulés dans l'espace alvéolaire et considérés comme extrêmement rapides et contrôlés par un coefficient de partage sang-air. L'ingestion se fait dans le tractus gastro-intestinal qui est subdivisé en deux compartiments distincts : l'estomac et les intestins. Les deux compartiments sont subdivisés en deux : un sous-compartiment lumière, dans laquelle pénètre la substance et un sous-compartiment tissu ou paroi, qui fait la liaison avec la circulation sanguine. Les échanges entre la lumière et la paroi sont modélisés par diffusion d'ordre 1 et sont dépendant de la concentration dans la lumière. La distribution de la substance se fait dans les différents compartiments du modèle sous le contrôle d'un coefficient de partage et limité par la perfusion. Le métabolisme peut se faire par des réactions enzymatiques dans tous les organes à l'exception de l'espace alvéolaire, de la lumière de l'estomac et des intestins. Ces réactions peuvent être saturables, dans ce cas elles sont décrites par l'équation de Michaelis-Menten ou linéaire dans ce cas une équation d'ordre 1 est utilisée. Dans le modèle original, l'excrétion peut se faire dans tous les organes à l'exception de l'espace alvéolaire, de la lumière de l'estomac et des intestins. Pour autant, la voie d'élimination par l'excrétion urinaire et la sécrétion biliaire est décrite.

**Avantages et inconvénients du modèle :** Le modèle de Merlin Expo offre la possibilité de simuler l'exposition interne au Pb de la naissance à l'âge adulte en tenant compte de toute la chaîne d'exposition au Pb. Le modèle fait une description physiologique du corps humain et intègre un certain nombre de compartiments pour la distribution du Pb. Cependant, la description physiologique du compartiment osseux qui est important dans la cinétique du Pb ne figure pas dans le modèle.

#### 2.6.2.2. Modèle de O'Flaherty

Le modèle de O'Flaherty sur le Pb est un modèle TK basé sur la physiologie qui permet la simulation de concentration de Pb dans le corps humain (O'Flaherty, 1993). Au départ, le modèle a été développé pour prédire les concentrations de Pb chez le rat (O'Flaherty, 1991a, 1991b) puis a été modifié pour prendre en compte les caractéristiques anatomiques et physiologiques de l'adulte (O'Flaherty, 1991c; O'Flaherty, 1993) et des enfants (O'Flaherty, 1995). La structure du modèle chez l'humain est présentée par la Figure 21.

Dans ce modèle, l'absorption peut se faire par inhalation via le tractus respiratoire ou par ingestion via le tractus gastro-intestinal. Différentes sources d'exposition sont prises en compte, notamment l'ingestion de lait maternisé, de sol, de poussière et d'eau, l'inhalation de l'air ambiant. Les échanges se font entre le plasma sanguin, et les différents organes incluant le foie, les reins, les tissus richement perfusés, les tissus faiblement perfusés, l'os cortical et l'os trabéculaire et sont limités par les flux sanguins. Le Pb plasmatique est éliminé par la filtration glomérulaire dans les reins ce qui permet son excrétion par les urines (70 % de la clairance plasmatique totale) et par la sécrétion biliaire via le foie (30 % de la clairance plasmatique totale).

Le modèle de O'Flaherty est connu pour intégrer différents processus physiologiques importants dans la cinétique du Pb. Par exemple, la courbe de croissance est déterminée par une fonction logistique qui relie le poids corporel à l'âge (O'Flaherty, 1993), Différentes variables du modèle, telles que le taux d'absorption de sol et de poussière, le débit cardiaque, l'hématocrite, les volumes des organes et les

mécanismes physiologiques liés à la croissance et au remodelage de l'os évoluent en fonction de l'âge et du poids corporel (O'Flaherty, 1993, 1995, 1998). Ces caractéristiques permettent de simuler la plombémie chez l'humain de la naissance à l'âge adulte (O'Flaherty, 1993, 1995).

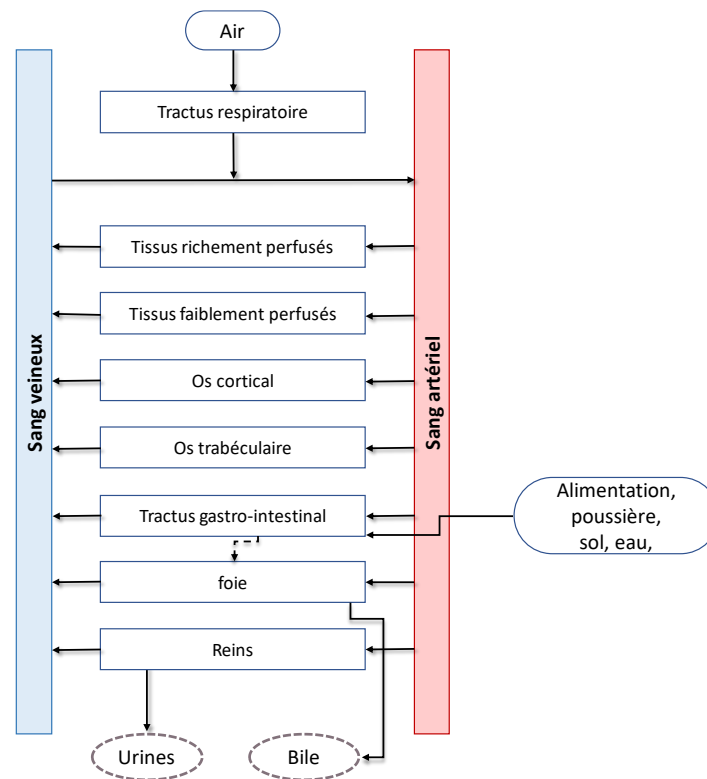


Figure 21 : Structure du modèle plomb de O'Flaherty (1993)

Le modèle repose sur une description détaillée du compartiment osseux et des mécanismes de croissance et de remodelage de l'os cortical et de l'os trabéculaire (O'Flaherty, 1991c). Le dynamisme du Pb dans l'os repose sur la formation (croissance) et la résorption (perte) de l'os qui permettent respectivement la déposition et libération du Pb. Les deux compartiments osseux sont divisés en os immature, caractérisé par un taux de renouvellement osseux élevé et l'os mature plus en profondeur où le taux de renouvellement est lent (O'Flaherty, 1991c). La distribution du Pb du compartiment plasmatique vers le compartiment osseux est simulée comme des processus parallèles dans l'os cortical et l'os trabéculaire (O'Flaherty, 1991c). Le compartiment cortical est constitué de différentes couches d'ostéon et la distribution du Pb se fait par diffusion radiale.

Le mécanisme de saturation du Pb dans les érythrocytes est intégré dans le modèle. La validation du modèle a été réalisée avec des études sur 5 volontaires sains qui avaient ingéré du Pb radiomarqué (Rabinowitz et al., 1976).

**Avantages et inconvénients du modèle :** Le modèle de O'Flaherty est un modèle physiologique de l'organisme humain. Il fait une description physiologique du compartiment osseux en tenant compte du dynamique du Pb dans l'os mature et l'os immature. Le mécanisme de croissance et du remodelage de l'os

y sont intégrés. Le mécanisme de saturation du Pb dans le sang est intégré dans le modèle. Ce modèle sera retenu pour la mise en œuvre du projet de thèse, en particulier pour le développement d'un modèle p-PBPK basé sur un modèle PBPK non adapté à la grossesse.

### 2.6.2.3. Modèle de Sharma

Le modèle PBPK de Sharma et al. (2005) est inspiré du modèle de O'Flaherty (1993) dans lequel un certain nombre de simplifications ont été faites pour prédire les concentrations de Pb dans une population en Inde à partir des apports alimentaires. Le modèle modifié par Sharma ne considère pas la description physiologique et détaillée de l'os. L'os est décrit comme étant un compartiment limité par la perfusion sanguine et un coefficient de partage (Figure 22). Comme dans le modèle de O'Flaherty (1993), le Pb est éliminé principalement par les reins et le foie. Cependant, les valeurs ont été revues à la baisse et représentent 47 % (reins) et 20 % (foie) de l'élimination totale. Le mécanisme de saturation du modèle original y figure. Le modèle a été validé avec les études de Rabinowitz et al. (1976) et Azar et al. (1975).

**Avantages et inconvénients du modèle :** Le modèle de Sharma et al. (2005) est un modèle physiologique simplifié du modèle de O'Flaherty (1993) qui permet la simulation de la plombémie de la naissance à l'âge adulte. La description physiologique de l'os telle qu'elle est décrite dans le modèle de O'Flaherty (1993) n'est pas incluse dans le modèle PBPK.

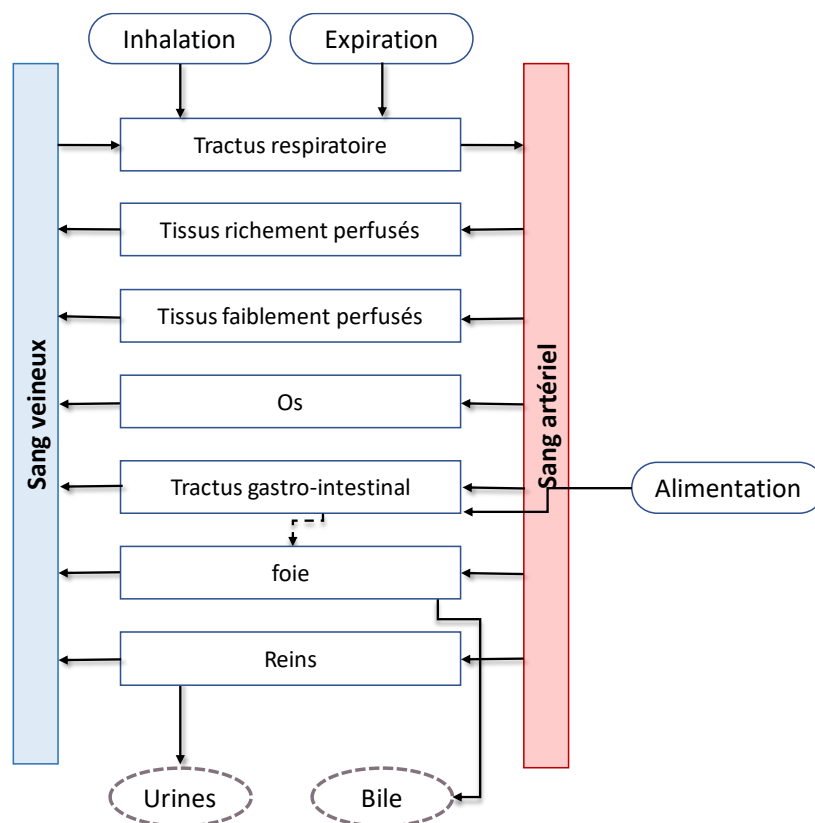


Figure 22 : Structure du modèle plomb de Sharma et al. (2005)

## 2.7. À retenir

- Chez la femme enceinte, il y a des modifications physiologiques et anatomiques telles qu'une augmentation des volumes de certains organes (i.e. seins, tissu adipeux, utérus, placenta et sang), du débit cardiaque, de la filtration glomérulaire et de l'hématocrite.
- Ces changements peuvent être intégrés dans les modèles p-PBPK pour tenir compte de l'impact de la grossesse sur la cinétique de composés et prédire l'exposition interne du fœtus.
- Les analyses de sensibilité selon les méthodes de Morris et de Sobol peuvent être employées de manière complémentaire pour évaluer l'impact sur les sorties des nombreux paramètres d'un modèle.
- Dans les modèles p-PBPK, les paramètres du fœtus peuvent être incertains.
- Afin d'évaluer un modèle PBPK ou p-PBPK, il est possible de mener une analyse de l'incertitude et de la variabilité associées aux paramètres fœtaux.
- Il existe différents modèles mathématiques sur le Pb qui diffèrent par leur structure ou la prise en compte de la physiologie de l'os.
- Les modèles physiologiques peuvent être modifiés pour tenir compte de la physiologie de la grossesse et la croissance du fœtus.
- En raison de la description physiologique de l'organisme, notamment du compartiment osseux, et de la prise en compte du mécanisme de saturation du Pb dans les érythrocytes, le modèle PBPK d'O'Flaherty a été retenu pour la réalisation du projet de thèse.

### 3. Les effets du Pb chez le fœtus et les enfants

La vulnérabilité du cerveau à des substances toxiques lors du développement du SNC dépend de deux facteurs principaux : la nocivité de la substance (ou de son métabolite actif) ainsi que la période d'exposition (Rice & Barone, 2000). Les premières étapes du développement du SNC pendant la période prénatale et postnatale sont caractérisées par des transformations rapides et complexes qui rendent le cerveau sensible aux influences extérieures (Goldstein, 1990; Karri et al., 2016; Rice & Barone, 2000). Dans cette partie, nous examinerons les effets de l'exposition au Pb sur le développement du cerveau des enfants ainsi que le mécanisme de neurotoxicité qui conduit à une altération de la fonction cognitive. Après une présentation du développement normal du cerveau et de la neurotoxicité du Pb, nous présenterons les mécanismes possibles de neurotoxicité du Pb, la corrélation entre l'exposition au Pb et les biomarqueurs associés au neurodéveloppement et nous finirons par les effets sur la fonction cognitive et sensorimotrices reportés par les études épidémiologiques.

#### 3.1. Développement *in utero* du cerveau et neurotoxicité du Pb

Le développement du SNC débute dès la période embryonnaire et continue jusqu'à l'âge adulte (Rice & Barone, 2000; Stiles & Jernigan, 2010). Pendant ces périodes, l'émergence temporelle et régionale de processus neurodéveloppementaux critiques ont lieu : la neurulation, la neurogenèse, la synaptogenèse, la myélinisation et l'apoptose (Nutton et al., 2011; Rice & Barone, 2000). Les différentes étapes du développement du SNC sont présentées par la Figure 23. En général, la séquence de ces événements est comparable entre les espèces, bien que les échelles de temps diffèrent considérablement (Rice & Barone, 2000).

Les enfants et les nouveau-nés sont particulièrement sensibles aux effets du Pb. La première raison est que lorsqu'ils sont exposés à la même source, les enfants présentent un taux d'absorption du Pb plus important que les adultes. Cette différence d'absorption s'explique par des différences dans la TK (ATSDR, 2020). Deuxièmement, le développement cérébral se prolonge jusqu'à la puberté voire jusqu'à l'âge de 20 - 25 ans, ainsi le cerveau reste immature pour certains processus, le rendant plus sensible aux perturbations causées par le Pb (Sanders et al., 2009). Bien que la littérature soit riche sur les effets du Pb sur le développement cognitif des enfants, les mécanismes impliqués ne sont pas complètement élucidés. Toutefois, des études expérimentales mettent en évidence des mécanismes cellulaires et des cibles moléculaires pouvant expliquer la neurotoxicité du Pb, notamment dans le SNC (Neal & Guilarte, 2013; Neal et al., 2010; Neal et al., 2011b; Ramirez Ortega et al., 2021). Les études présentées dans cette partie soutiennent le fait que le Pb a des effets neurotoxiques sur les processus du développement cérébral.



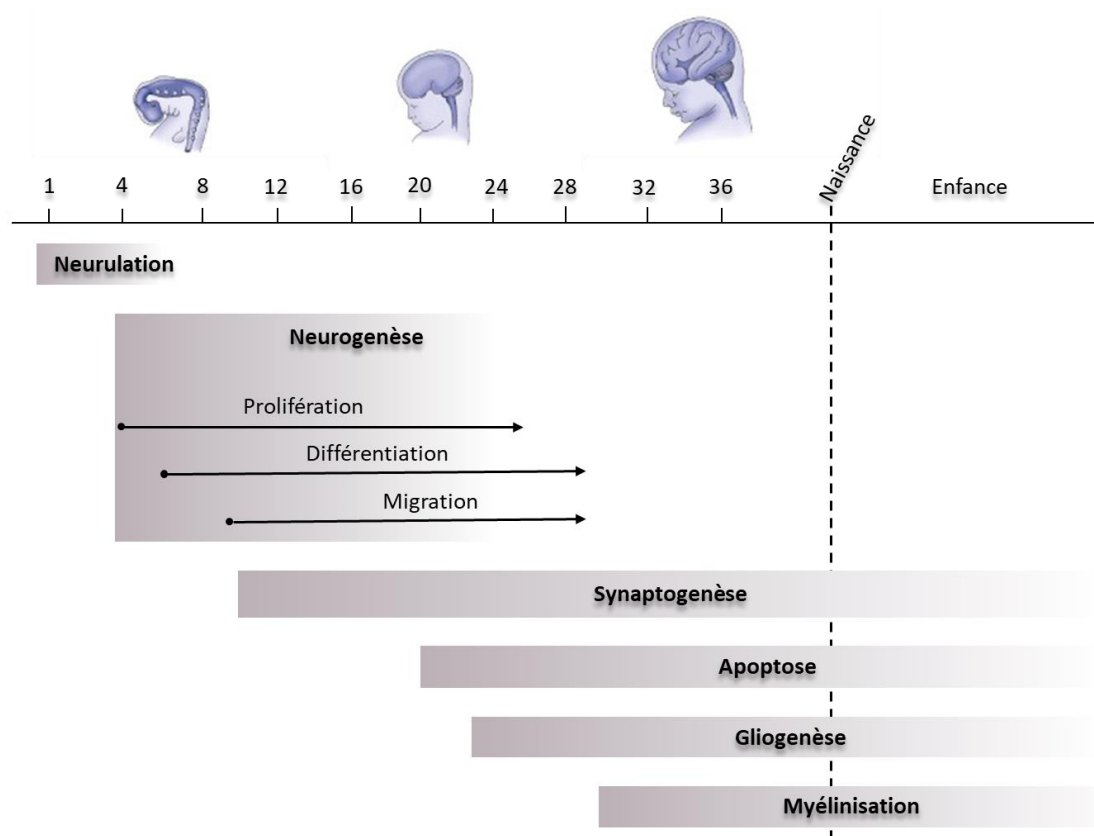


Figure 23 : Les différents stades du développement du cerveau in utero

### 3.1.1. La neurulation

La neurulation est un processus du développement embryonnaire au cours duquel le tube neural, qui donnera naissance au cerveau et à la moelle épinière, se forme à partir de cellules de l'ectoderme sous l'action inductrice de cellules du mésoderme (Darnell & Gilbert, 2017; O'Rahilly & Müller, 1994; Stiles & Jernigan, 2010). Chez les humains, ce processus se déroule en deux étapes (i.e. neurulation primaire et neurulation secondaire) au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, entre la 3<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> semaine de la grossesse (Catala, 2021; O'Rahilly & Müller, 1994).

La plaque neurale se forme chez les embryons de chordés après l'établissement des trois couches cellulaires primaires à savoir l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme et consiste à l'épaississement de l'ectoblaste dorsal (Catala, 2021; Stiles & Jernigan, 2010). Lors de la neurulation primaire, les extrémités latérales de la plaque neurale se replient sur elles-mêmes pour former le tube neural (O'Rahilly & Müller, 1994). Lors de la neurulation secondaire, le neuropore caudal se ferme définitivement, à ce stade le tube neural secondaire se développe par allongement et cavitation du bourgeon caudal (Catala, 2021).

### 3.1.2. La neurogenèse

Environ 4 semaines après le début de la grossesse, les premiers neurones apparaissent à partir de cellules-souches neurales dérivées de l'ectoderme (Stiles & Jernigan, 2010). Les neurones sont les unités de base du SNC.

La neurogenèse décrit l'ensemble des processus de formation d'un nouveau neurone fonctionnel, incluant la prolifération, la migration et la différenciation (Rice & Barone, 2000; Stiles & Jernigan, 2010). Bien que la majeure partie du processus de neurogenèse se produise chez le fœtus et le nouveau-né, elle se poursuit jusqu'à l'âge adulte dans certaines parties du cerveau (Cameron & Glover, 2015; Kuhn et al., 2018). Dans le gyrus denté, des précurseurs sont maintenus et peuvent redéclencher la neurogenèse y compris chez l'adulte.

La neurogenèse décrit l'ensemble des processus de formation d'un nouveau neurone fonctionnel, incluant la prolifération, la migration et la différenciation (Rice & Barone, 2000; Stiles & Jernigan, 2010). Bien que la majeure partie du processus de neurogenèse se produise chez le fœtus et le nouveau-né, elle se poursuit jusqu'à l'âge adulte dans certaines parties du cerveau (Cameron & Glover, 2015; Kuhn et al., 2018). Dans le gyrus denté, des précurseurs sont maintenus et peuvent redéclencher la neurogenèse y compris chez l'adulte.

La Figure 24 présente l'organisation structurelle de l'hippocampe dans le cortex cérébral. L'hippocampe fait partie du système limbique ou cerveau émotionnel qui regroupe des structures cérébrales qui jouent un rôle important dans le comportement et dans diverses émotions (Sweatt, 2004). C'est une structure paire présente dans chaque hémisphère et qui se situe dans le lobe temporal sous la surface du cortex. La formation hippocampique est composée de 3 sous-structures : la corne d'Ammon (composé des aires CA1, CA2 et CA3), le gyrus denté et le cortex entorhinal. L'hippocampe est le siège de la fonction cognitive, notamment de l'attention et de la mémoire épisodique liée aux faits et aux événements et de la mémoire spatiale (Sweatt, 2004).

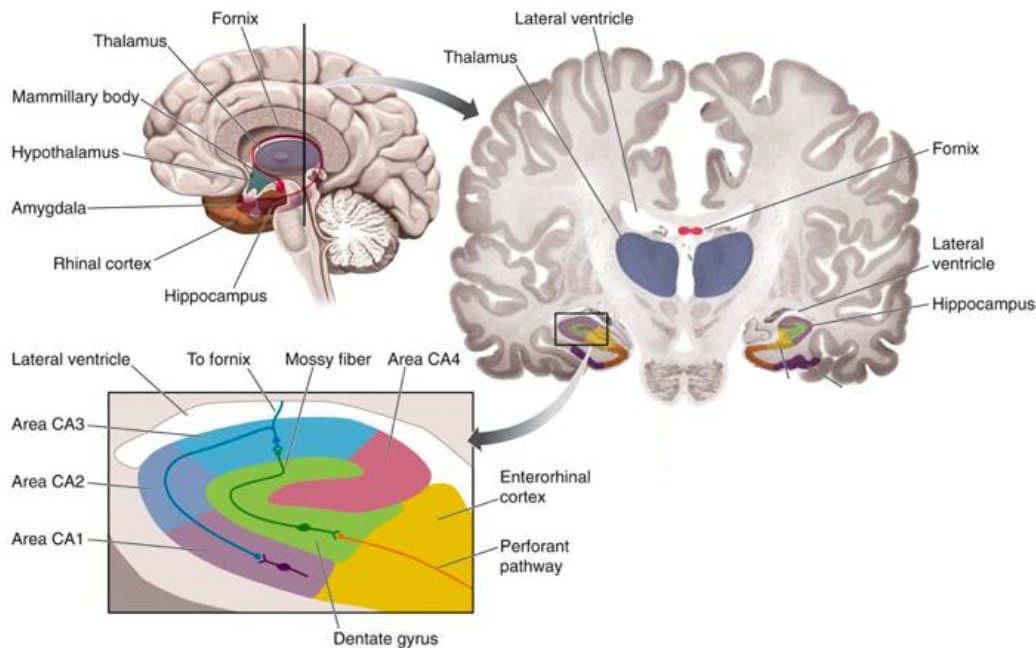


Figure 24 : Anatomie de l'hippocampe chez l'espèce humaine, tiré de <https://quizlet.com/>

- La phase de prolifération neuronale décrit la multiplication des cellules-souches neurales multipotentes jusqu'à atteindre une population suffisante de cellules progénitrices (Rice & Barone, 2000; Stiles & Jernigan, 2010). Entre la 4<sup>ème</sup> semaine et la fin de la grossesse, les progéniteurs neuronaux vont continuer à se multiplier par division symétrique pour produire deux cellules progénitrices identiques (Stiles & Jernigan, 2010). À partir de la fin du 2<sup>nd</sup> trimestre de la grossesse, le mode de division cellulaire passe de symétrique à asymétrique. Ce dernier mode permet de produire deux types de cellules différents : un progéniteur neural et un neurone (Stiles & Jernigan, 2010).
- Lors de la phase de migration neuronale, les progéniteurs neuronaux nouvellement formés dans la zone ventriculaire migrent vers leurs positions finales dans le cerveau sous l'action des molécules chimiques dans leur environnement (Nadarajah & Parnavelas, 2002; Stiles & Jernigan, 2010). À ce jour, deux modes de migration des neurones ont été identifiés (i.e. radiale et tangentielle) et permettent la formation d'une structure ordonnée à 6 couches (Nadarajah & Parnavelas, 2002). Dans la migration radiale, les neurones migrent de la zone ventriculaire de manière orthogonale à la surface du cortex cérébral le long des fibres gliales. Dans la migration tangentielle, les neurones se déplacent parallèlement à la surface du cerveau le long des axones ou d'autres neurones. Ainsi, les neurones qui migrent plus tôt dans le développement forment les couches les plus profondes du cortex tandis que les neurones qui migrent plus tard forment successivement les couches superficielles.
- Une fois que les neurones ont migré dans leur site définitif, ils doivent s'intégrer au réseau de traitement de l'information (Stiles & Jernigan, 2010). Pour ce faire, ils subissent une série de changements moléculaires et structuraux qui leur confèrera leurs caractères fonctionnels. Les axones et les dendrites sont les principaux changements structuraux concernant les neurones et leur permettent de communiquer avec d'autres neurones (Stiles & Jernigan, 2010). Les axones sont des prolongements uniques et cylindriques qui permettent d'envoyer des signaux à un autre neurone ou à une interface musculaire (Figure 25). Les dendrites sont des prolongements courts et ramifiés qui vont collecter les informations au niveau des synapses avant de les acheminer au niveau du corps cellulaire du neurone.

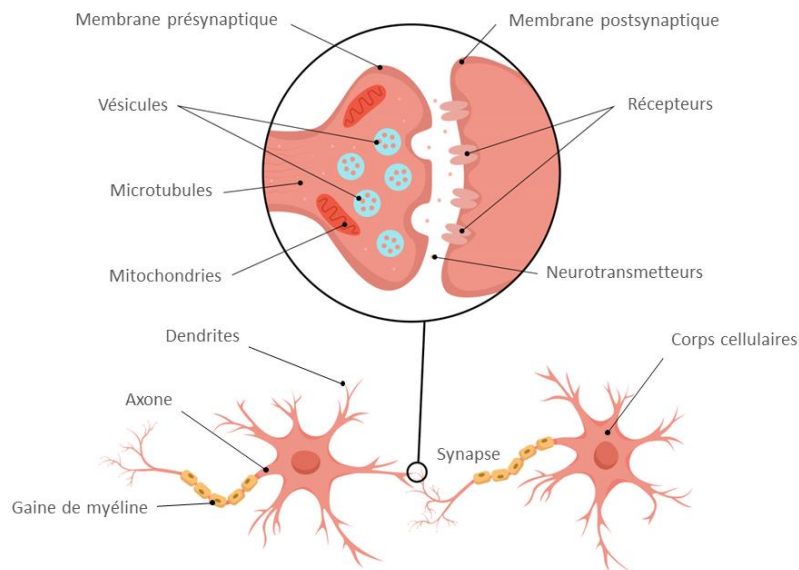


Figure 25 : Structure d'un neurone et formation d'une synapse

La plasticité synaptique est un processus fondamental dans le fonctionnement du cerveau. Il fait référence à la capacité des synapses à se moduler en réponse à l'activité neuronale. Cette plasticité joue un rôle dans l'apprentissage et la mémoire. Il existe deux principaux types de plasticité synaptique : la plasticité à court terme et la plasticité à long terme. La plasticité à court terme implique des modifications temporaires de l'efficacité de la transmission synaptique, tandis que la plasticité à long terme implique des changements durables qui peuvent renforcer ou affaiblir la connexion entre les neurones.

### **Interaction du Pb avec les éléments de la neurogénèse**

Le Pb altère la neurogénèse, notamment dans la région hippocampique (Gilbert et al., 2005; Hu et al., 2014; Mousa et al., 2018; Verina et al., 2007). En se basant sur les études *in vivo* et *in vitro*, on remarque que les effets du Pb sur la neurogénèse peuvent être de différentes natures. Le Tableau 3 rapporte de manière non-exhaustive un ensemble d'études qui ont mis en évidence les effets de l'exposition au Pb sur la neurogénèse.

Le Pb peut inhiber la différenciation des neurones *in vitro* à des concentrations relativement faibles (Tasneem et al., 2016). Dans cette étude, il a été démontré qu'une exposition de 10 pM de Pb pendant 7 jours est capable d'inhiber la différenciation des cellules-souches en une lignée neurale tandis qu'une concentration de 1 000 pM de Pb pendant 14 jours supprime totalement la différenciation des cellules-souches en des cellules gliales et en oligodendrocytes (Tasneem et al., 2016). L'exposition chronique au Pb pendant la période périnatale altère la survie des nouveaux neurones à l'âge adulte sans affecter la prolifération cellulaire dans l'hippocampe du rat adulte (Gilbert et al., 2005).

L'exposition au Pb pendant la période du développement cérébral impacte la capacité de la neurogénèse *in vivo* (Davidovics & DiCicco-Bloom, 2005; Gilbert et al., 2005; Mousa et al., 2018). Dans l'étude de Mousa et al. (2018), l'exposition au Pb a été faite *in vivo* chez des embryons de rats âgés de 18 et 21 jours et chez les ratons âgés de 7, 14, 21 et 28 jours. L'exposition au Pb pendant la période du

développement (i.e. embryons de 18 et 21 jours) a été associée à des modifications de la prolifération cellulaire, comme en témoigne l'augmentation des cellules avec un noyau exprimant l'antigène nucléaire anti-prolifération dans les zones ventriculaires et sous-ventriculaires de l'hippocampe de (PCNA). Cependant, les échantillons dans le cerveau des rats ont montré une réduction des cellules positives au PCNA et de la densité neuronale par rapport aux rats non-exposés au Pb. Cette observation était associée à une augmentation des profils cellulaires endommagés ou entrant en phase d'apoptose (Mousa et al., 2018).

Les effets du Pb peuvent aussi être visibles sur la morphologie des neurones (Davidovics & DiCicco-Bloom, 2005; Mousa et al., 2018; Verina et al., 2007). L'altération des axones et des dendrites après une exposition au Pb a été démontrée dans l'étude de Davidovics and DiCicco-Bloom (2005). Par ailleurs, le Pb avait altéré la morphologie des cellules granulaires dans le gyrus denté qui présentaient un raccourcissement dans la longueur des dendrites (Verina et al., 2007). L'hippocampe est riche en neurones pyramidaux excitateurs qui ont de nombreuses dendrites apicales mais aussi basales et un unique axone. Cependant, l'exposition au Pb altère les épines dendritiques des neurones pyramidaux via la voie de signalisation de Wnt (Hu et al., 2014).

Tableau 3 : Liste non-exhaustive d'études ayant montré les effets du Pb sur la neurogenèse

Organisme modèle	Effets observés	Effets sur la neurogenèse	Référence
Cellules primaires d'embryons (E14,5) de rat Sprague-Dawley	Réduction du nombre de neurones à la concentration de 30 µg/ml L'exposition au Pb maintenait la survie des précurseurs corticaux à des concentrations comprises entre 1 et 10 µg/ml Augmentation de la croissance des processus neuritiques (i.e. axone et dendrites)	Une exposition au Pb même brève pendant la neurogenèse affecte la survie des neurones et le développement des axones et des dendrites, altérant potentiellement la disposition corticale	(Davidovics & DiCicco-Bloom, 2005)
Cellules primaires d'embryons (E18 et E21) et rats (PN 7, 14, 21 et 28) Wistar	L'exposition au Pb a augmenté de manière significative les noyaux PCNA-positifs (antigène nucléaire cellulaire anti-prolifération) dans les zones ventriculaires et sous-ventriculaires des E18 E21 Diminution significative de PCNA-positifs et de la densité neuronale après la naissance Augmentation du nombre de cellules avec une morphologie aberrante ou en apoptose	L'exposition au Pb pendant le développement chez le rat induit un effet toxique sur la neurogenèse	(Mousa et al., 2018)
Cellules-souches neurales embryonnaires de rats	Suppression de la différenciation neuronale à une concentration de Pb 10 pM après 7 jours d'exposition Diminution significative de neurones immatures exprimant TUJ1(neurones) après l'exposition au Pb Inhibition des neurones exprimant le marqueur de la protéine fibrillaire acide gliale (GFAP) et le MBP (oligodendrocytes) à la concentration de 1 nM après 7 jours d'exposition et inhibition totale après 14 jours d'exposition	L'exposition au Pb pendant le développement altère la différenciation des neurones	(Tasneem et al., 2016)
Rats Long Evans	Le Pb réduit la survie des cellules nouvellement générées dans le gyrus denté adulte Le double marquage avec BrdU et GFAP a indiqué que la majeure partie des cellules survivantes étaient d'un phénotype neuronal plutôt que glial	Réduction de la capacité de neurogenèse dans l'hippocampe adulte après une exposition chronique à de faibles niveaux de Pb	(Gilbert et al., 2005)
Cellules primaires de neurone d'hippocampe	22,7 % de réduction des cellules de rats nouveau-nés Diminution de 13 % des cellules dans le gyrus denté Les cellules granulaires immatures présentent une morphologie aberrante des dendrites	Altération de la neurogenèse et de la morphologie des cellules granulaires dans l'hippocampe du rat en développement.	(Verina et al., 2007)

Lignée de phéochromacytome de rat (PC-12), Lignée de neuroblastome humaine (SH-SY5Y)	Le Pb à 5 et 10 $\mu$ M réduit de 44 et 31 % l'expression des canaux anioniques dépendants de la tension dans les PC-12 après 48 h d'incubation Diminution de l'expression des canaux anioniques dépendant de la tension dans les SH-SY5Y après 48 d'incubation à 10 $\mu$ M Réduction des niveaux d'ATP dans les PC-12 après 48h d'incubation	Altération de la fonction mitochondriale dans les cellules neuronales	(Prins et al., 2010)
Cellules primaires de neurone de l'hippocampe de rat Sprague-Dawley	Accumulation de Pb dans l'hippocampe : $0,249 \pm 0,06 \mu\text{g/g}$ de cerveau chez les rats P14 et $0,471 \pm 0,11 \mu\text{g/g}$ chez les rats P21 Diminution de 32,83 % et 24,11 % du nombre d'épines dendritiques sur la zone CA1 de l'hippocampe Diminution de 25,19 % (P14) et 42,94 % (P21) de l'expression de la protéine Wnt7a dans la zone CA1 de l'hippocampe	Altération des épines dendritiques des neurones pyramidaux dans l'hippocampe lors du développement Altération de la voie de Wnt dans les neurones de l'hippocampe lors de la synaptogenèse	(Hu et al., 2014)

### 3.1.3. La synaptogenèse

La synaptogenèse est le processus de formation des connexions fonctionnelles appelées synapses entre deux neurones différenciés. Les synapses permettent la transmission de signaux électrochimiques d'un neurone à un autre au moyen de leur axone (Di Cristo & Chattopadhyaya, 2020). La synaptogenèse débute dès le 2<sup>nd</sup> trimestre de la grossesse et se poursuit jusqu'à l'âge adulte. Elle atteint son paroxysme entre la fin de la grossesse et la 1<sup>ère</sup> année de vie (Stiles & Jernigan, 2010). C'est à ce moment que la plasticité synaptique devient prépondérante, pour autant, cela ne signifie pas qu'il n'y a plus de synaptogenèse, mais plutôt que l'équilibre entre les deux phénomènes bascule en faveur de la plasticité synaptique.

Une synapse est formée d'un élément présynaptique et d'un élément postsynaptique (Figure 25). Généralement, l'élément présynaptique héberge dans le cytoplasme, les vésicules contenant le neurotransmetteur tandis que l'élément postsynaptique est tapissé, à la membrane, de récepteurs liant le neurotransmetteur. Lorsqu'un potentiel d'action atteint l'extrémité d'un axone, il déclenche la libération du neurotransmetteurs dans la fente synaptique, l'espace entre les neurones. Ces neurotransmetteurs se lient alors aux récepteurs situés sur la membrane postsynaptique, déclenchant ainsi un potentiel postsynaptique qui peut être excitateur ou inhibiteur. Au fur et à mesure de la croissance cérébrale et de l'apprentissage, des hormones neurotropes telles que les hormones thyroïdiennes et des molécules d'adhésion cellulaires synaptiques, comme SynCAMs, sont secrétées pour guider et stimuler la formation de nouvelles synapses (Fogel & Biederer, 2009; Montero-Pedrazuela et al., 2021). Durant la maturation cérébrale, les terminaisons des axones sont innervées et produisent des structures en expansion appelées cônes de croissance, tandis que les dendrites se ramifient et développent des épines dendritiques. Lorsque la partie terminale de l'axone rencontre une dendrite, on assiste à la naissance d'une nouvelle synapse.

Le maintien d'une synapse nécessite une activité continue induite par des stimuli environnementaux et internes, ainsi que d'une consolidation synaptique résultant d'une activité répétée dans le temps. C'est cette interaction dynamique entre l'activité neuronale et la plasticité synaptique qui sous-tend l'adaptabilité et la plasticité du cerveau.

#### **Interaction du Pb avec les éléments de la synaptogenèse et de la potentialisation à long terme**

Une fois dans le cerveau, le Pb perturbe différentes zones, notamment l'hippocampe, les amygdales et le cervelet (Barkur & Bairy, 2016). Les effets du Pb se manifestent à la fois au niveau génétique et au niveau protéique. La Tableau 4 rapporte de manière non-exhaustive la liste de quelques études faisant état de l'altération de la synaptogenèse. Lors de la formation de synapse entre deux neurones pyramidaux, le neurotransmetteur tel que l'acide glutamique ou glutamate, est contenu dans les vésicules présynaptiques. Le glutamate est l'un des principaux neurotransmetteurs excitateurs dans le SNC. En se liant à des récepteurs spécifiques sur la membrane postsynaptique, il déclenche l'entrée d'ions positifs comme le sodium ( $\text{Na}^+$ ) et le  $\text{Ca}^{2+}$  dans le neurone, ce qui peut initier un potentiel d'action et propager l'activité neuronale. Il existe



plusieurs types de récepteurs du glutamate, y compris les récepteurs N-méthyle-D-aspartate ionotropiques (NMDAr), -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate (AMPAr), et kaïnate. Ces récepteurs jouent divers rôles dans la médiation des effets du glutamate et dans la régulation de la plasticité synaptique.

Le fonctionnement synaptique glutamatergique varie en fonction de la fréquence de stimulation. À basse fréquence, il permet la transmission synaptique standard, tandis qu'à haute fréquence, il favorise des changements à long terme dans la plasticité synaptique, soutenant ainsi les processus d'apprentissage et de mémorisation. Lors de stimulations à basse fréquence, le glutamate est libéré dans la fente synaptique et se lie principalement aux AMPAr sur les neurones postsynaptiques. Ces récepteurs sont rapidement activés et permettent l'entrée des ions  $\text{Na}^+$  dans le neurone, ce qui génère un potentiel d'action. Lors de stimulations répétées à haute fréquence, non seulement les AMPAr sont activés, mais le flux ionique conséquent peut également déplacer le blocage des NMDAr, les activant à leur tour. Ces récepteurs permettent alors l'entrée de calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dans le neurone. Le  $\text{Ca}^{2+}$  entrant joue un rôle de second messenger dans diverses voies de signalisation intracellulaire, conduisant à des modifications structurelles et fonctionnelles des synapses. C'est ce processus qui sous-tend la potentialisation à long terme (PLT), une forme de plasticité synaptique où l'efficacité synaptique est augmentée durablement (Sadiq et al., 2012). Suite à la cessation des stimulations présynaptiques à haute fréquence, la PLT maintient une augmentation de potentiels d'action dans le neurone postsynaptique, même en l'absence de stimulations ultérieures. Ce phénomène est essentiel pour l'apprentissage et la mémorisation à long terme (Sadiq et al., 2012; Tsien et al., 1996; Wang et al., 2016). Ici, nous examinerons les moyens par lesquels l'exposition au Pb perturbe la signalisation cellulaire et la PLT médiée par les NMDAr.

Le Pb perturbe la signalisation cellulaire induite par les récepteurs NMDAr et donc la plasticité synaptique (Geman & Geman, 1984; Neal & Guilarte, 2013; Xu et al., 2007). Les récepteurs du groupe I métabotropiques du glutamate (mGluR1) sont couplés au NMDAr où les deux types de récepteur interagissent activement pour réguler les activités synaptiques. Toutefois, l'exposition *in vitro* au Pb entraîne une diminution de l'expression du gène codant pour le récepteur mGluR1 tandis que l'expression de mGluR3 (groupe II) et mGluR7 (groupe III) est augmentée (Xu et al., 2007). Ces derniers sont couplés négativement à l'adénylate cyclase au moyen d'une protéine G. Les deux effets semblent fonctionner de manière synergique pour bloquer la PLT (Xu et al., 2007).

Par ailleurs, le Pb est un antagoniste non-compétitif des NMDAr (Gavazzo et al., 2008; Karri et al., 2016; Neal et al., 2011b). Les NMDAr sont sous forme tétramérique, avec deux sous-unités NR1 et deux sous-unités NR2 (2A 2B, 2C ou 2D), exprimées différemment dans les neurones (Baranowska-Bosiacka et al., 2012; Neal et al., 2011b). L'ontogenèse de la sous-unité NR2 commence par NR2D dès la période embryonnaire suivie de NR2B avec une abondance dans l'hippocampe et de NR2C qui est exprimé de manière exclusive dans le cervelet. Enfin, NR2A se développe à la fin de la grossesse lors de la maturation cérébrale (Baranowska-Bosiacka et al., 2012). Au cours du développement du cerveau, il y a un déplacement des NMDAr contenant du NR2B vers NR2A cependant, l'exposition au Pb altère ce changement comme

cela a été montré dans l'étude de Neal et al. (2011b). Des rats ont été exposés au Pb radiomarqué pendant la synaptogenèse. Ces derniers ont montré une diminution de l'expression du récepteur NR1/NR2A et une augmentation des récepteurs NR1/NR2B. Ce qui indique que dans les neurones de l'hippocampe et sous l'action du Pb, il y a une plus grande proportion de récepteurs immatures sous la forme NR1/NR2B (Neal et al., 2011b). Cela entraîne une perturbation de la signalisation en aval. Par ailleurs, le Pb perturbe la signalisation du BDNF dépendant du NMDAr (Neal et al., 2010; Stansfield et al., 2012).

Tableau 4 : Liste non-exhaustive d'études ayant montré des effets du Pb sur la synaptogenèse et la potentialisation à long terme

Organisme modèle	Effets observés	Effets sur la synaptogenèse et la PLT	Référence
Ratons Sprague-Dawley	Diminution de l'expression de l'ARNm de la protéine NLGN.	Altération de la plasticité neuronale dans l'hippocampe en développement.	(Zhao et al., 2018)
Cellules primaires de neurones de l'hippocampe d'embryon (E18) Sprague-Dawley	Diminution de l'expression du gène codant pour le récepteur métabotrope du glutamate 1 (mGluR1). Simulation de l'expression du mGluR3 et mGluR7.	Altération de la phosphorylation de NMDAr et in fine à la transmission synaptique, Altération de la potentialisation à long terme médiée par les NMDAr.	(Xu et al., 2007)
Cellules primaires de neurones de l'hippocampe de ratons (E18) Sprague-Dawley	Réduction des niveaux protéiques de la synaptophysine (Syn) et t de synaptobrevine (Syb) dans la zone présynaptique. Réduction de protéines impliqués dans l'exocytose vésiculaire, Le Pb inhibe les récepteurs N-méthyl- d -aspartate (NMDAr), L'exposition au Pb diminue l'expression cellulaire du proBDNF et la libération du BDNF.	L'exposition au Pb pendant la synaptogenèse altère la libération du neurotransmetteur et perturbe la signalisation BDNF dépendante du NMDAr.	(Neal et al., 2010)
Cellules primaires de neurones de l'hippocampe d'embryon (E18) Sprague-Dawley	Diminution des NMDAR contenant NR2A au niveau des synapses établies. Augmentation des récepteurs avec la sous-unité NR2B sur les épines dendritiques, Au cours du développement du cerveau, il y a un déplacement des NMDAr contenant NR2B vers NR2A et l'exposition au Pb altère ou retarde ce changement de développement au niveau des synapses.	L'inhibition du NMDAr par le Pb au cours de la synaptogenèse altère le développement de la synapse NMDAr, ce qui pourrait entraîner des conséquences durables sur la signalisation en aval.	(Neal et al., 2011b)
Cellules primaires de neurones de l'hippocampe d'embryon (E18) Sprague-Dawley	Réductions significatives des niveaux de proBDNF dans les dendrites à la concentration de 1 et 2 µm idem pour les niveaux extracellulaires de la protéine BDNF.	L'exposition au Pb <sup>2+</sup> pendant la période de synaptogenèse perturbe plusieurs processus synaptiques régulés par la signalisation BDNF-TrkB avec des conséquences à long terme sur la fonction synaptique et le développement neuronal.	(Stansfield et al., 2012)
Rat Wistar	Le Pb induit des changements ultra-structuraux dans les synapses, diminue les niveaux de BDNF dans les neurones cérébelleux, diminue de 13 % de la protéine (SNAP25) et 30 % de l'expression génique, diminution de 31 % de la syntaxine-1 et diminution de l'expression de l'ARNm de <i>Sx1a</i> et <i>Sx1b</i>	L'exposition prénatale au Pb entraîne des dysfonctionnements au niveau des synapses avec une altération du mécanisme de neurotransmission.	(Gaśowska et al., 2016)

Cellules neuronales de l'hippocampe	Réduction de la fréquence et de l'amplitude des courants post-synaptiques inhibiteurs (IPSC) et excitateurs (EPSC).	Les effets spontanés des IPSC et EPSC sont médiés par les interactions du Pb avec un récepteur extracellulaire. Le Pb bloque la libération du glutamate et de GABA dans les neurones de l'hippocampe.	(Braga et al., 1999a)
Cellules primaires de neurones de l'hippocampe d'embryon (E16 et E18) Sprague-Dawley	Pb bloque les courant post-synaptiques inhibiteurs et excitateurs déclenché par l'acétylcholine (ACh) dans les neurones de l'hippocampe, Les effets du Pb sur la libération de GABA déclenchés par l'activation des récepteurs nicotiques (nAChR) ont été imité par l'activation de la PKC	Altération de la synaptogenèse dans les neurones de l'hippocampe.	(Braga et al., 2004)
Rat Long Evans	Besoin de plus de tension pour provoquer la potentialisation à long terme (PLT) des rats exposés au Pb	Altération des mécanismes de la PLT sans modification de la transmission synaptique de base.	(Gilbert et al., 1996)
Neurones pyramidaux du cortex piriforme	L'exposition au Pb bloque 75 % de la PLT à 5 $\mu$ M et 100 % à 10 $\mu$ M	Altération de la PLT	(Hori et al., 1993)

---

### 3.1.4. L'apoptose

Dès le début de la neurogenèse, le développement approprié du SNC nécessite la mise en place de l'élimination par apoptose de neurones redondants ou qui établissent des connexions inappropriées (Rice & Barone, 2000). L'apoptose est une forme de mort cellulaire programmée qui procède par une série de réactions cellulaires sous le contrôle des instructions génétiques de la cellule et qui aboutit finalement à la fragmentation de la chromatine et à la dégradation de la cellule (Bredesen, 1995; Roth & D'Sa, 2001). Elle se distingue de la nécrose qui est un processus pathologique et qui se caractérise par l'activation d'une cascade inflammatoire (Bredesen, 1995). L'apoptose a été documentée dans les compartiments des cellules progénitrices neuronales et neurales du cerveau humain (Buss et al., 2006). Elle se déroule en deux vagues, une première fois dans les zones de prolifération et une deuxième fois dans les cellules postmitotiques, qui ont perdu la capacité de se diviser et qui ont à la fois un phénotype neuronal et glial (Buss et al., 2006).

#### **Interaction du Pb avec les éléments de l'apoptose**

La neurotoxicité du Pb est aussi attribuée à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et à l'apoptose (Liu et al., 2021). Le Tableau 5 présente une liste non-exhaustive d'études montrant des effets du Pb sur la génération de ROS et l'activation du mécanisme d'apoptose.

L'exposition au Pb est capable d'entraver les défenses antioxydantes des cellules neuronales en inhibant plusieurs enzymes qui rendent ainsi les cellules vulnérables au stress oxydatif (Jadhav et al., 2000; Liu et al., 2021; Thangarajan et al., 2018). Chez des rats mâles, l'exposition au Pb a entraîné la formation de marqueurs de stress oxydant en modifiant le métabolisme lipidique qui entraîne une augmentation de la peroxydation des lipides, la formation d'oxyde de nitrique et de la protéine carbonyle (Thangarajan et al., 2018). Dans les cellules neuronales, l'oxyde nitrique a des fonctions protectrices ou régulatrices à faible concentration et des effets cytotoxiques à des concentrations plus élevées (Abdel Moneim et al., 2011). Le stress oxydant des cellules neuronales semble être médié par l'activité de la PKC et le  $Ca^{2+}$  intracellulaire comme cela a été démontré dans une étude *in vitro* (Jadhav et al., 2000). De plus, le Pb entraîne une diminution des molécules antioxydant des cellules contenant des groupement thiols notamment le glutathion (Chetty et al., 2005).

Plusieurs études ont montré que le Pb entraîne le dysfonctionnement du mécanisme d'apoptose dans les cellules neuronales (Chetty et al., 2005; Loikkanen et al., 2003; Wang et al., 2022). Dans ces cellules, la perméabilité de la membrane des mitochondries est modulée par les protéines de la famille des proto-oncogènes Bax et Bcl-2 qui sont respectivement des protéines pro-apoptotiques et anti-apoptotiques. Des études ont montré que le Pb était capable d'induire l'apoptose par la voie de Bax et Bcl-2 (Thangarajan et al., 2018). Une étude *in vivo* sur des rats a montré une augmentation de l'expression de l'ARNm codant pour le gène de Bax et réduction pour Bcl-2 (Thangarajan et al., 2018). Dans les mêmes conditions d'exposition, le Pb entraîne une diminution des niveaux de cytochrome *c* mitochondrial et une augmentation des niveaux de cytochrome *c* cytosolique (Thangarajan et al., 2018). L'altération de la perméabilité des membranes

conduit à l'activation de caspases, notamment la caspase-3 qui est une protéase. L'activation de la caspase-3 est un mécanisme qui participe à la dégradation des cellules neuronales (Chetty et al., 2005).

Tableau 5 : Liste non-exhaustive des études ayant montré les effets du Pb le stress oxydant et la mort cellulaire

Organisme modèle	Événement biologique	Effets le stress oxydatif et le la mort cellulaire	Référence
Rats mâles Sprague-Dawley	<p>Le Pb augmente les niveaux de marqueurs du stress oxydant dans le cortex, le cervelet et l'hippocampe (i.e. lipoperoxydation (LPO), de l'oxyde de nitrique et de la protéine carbonyle).</p> <p>Le Pb augmente l'expression de Bax (pro-apoptotique) et réduit l'expression de l'ARNm des gènes Bcl-2 (anti-apoptotique).</p> <p>Le Pb entraîne une diminution des niveaux de cytochrome c mitochondrial et une augmentation des niveaux de cytochrome c cytosolique.</p>	<p>L'exposition au Pb a entraîné un déficit moteur, des troubles de la mémoire et un stress oxydatif.</p> <p>L'apoptose dans les neurones du cortex, le cervelet et l'hippocampe est médié par la voie de Bax/Bcl-2 et entraînant une augmentation de la libération du cytochrome c par les mitochondries.</p>	(Thangarajan et al., 2018)
Lignée cellulaire neuronale de l'hippocampe (HT22)	<p>Le Pb dans les PM<sub>2.5</sub> augmente les niveaux de ROS ainsi que l'apoptose des cellules neuronales.</p> <p>Réduction de la longueur des synapses par diminution de l'expression de PSD95 (Densité post-synaptique humaine-95) via la voie de signalisation cAMP/CREB/pCREB/BDNF/PSD95.</p>	<p>Le Pb induit une neurotoxicité dans l'hippocampe.</p>	(Liu et al., 2021)
Lignée de phéochromocytome de rat (PC12)	<p>Augmentation de la PKC à 0,01 µm puis diminution dose dépendant.</p> <p>Augmentation du Ca<sup>2+</sup> à 0,01 µm puis diminution dose dépendant.</p> <p>Augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) en fonction de la dose.</p>	<p>La modulation de la PKC et du calcium intracellulaire joue un rôle important dans l'augmentation de la formation d'espèces oxydantes médiée par les récepteurs du glutamate et dans la mort cellulaire.</p>	(Jadhav et al., 2000)
Lignée de neuroblastome humaine (SH-SY5Y)	<p>Inhibition de la prolifération cellulaire concentration dépendante, Changement de morphologie avec une perte des neurites, perte de la forme des cellules et lyse cellulaire</p> <p>Diminution du glutathion,</p> <p>Augmentation de l'activité de la caspase-3,</p> <p>Augmentation de la prostaglandine E2</p>	<p>L'exposition au Pb induit un stress oxydant en baissant le glutathion et en activant l'activité de la capsase-3 et en augmentant la quantité de prostaglandine E2 libre.</p> <p>Altération de la survie des neurones due à l'apoptose.</p>	(Chetty et al., 2005)

Lignée cellulaire d'astrocytes de cerveau de rat (CTX)	Le Pb inhibe la viabilité des cellules CTX. Augmentation dose-dépendant de Pb dans les cellules CTX sans effet du sulfate de cholestérol (SC composant des membranes cellulaires). Induction de l'apoptose via la régulation du métabolisme du cholestérol médié par la voie de signalisation BDNF/TrkB	L'initiation de la voie de signalisation BDNF/TrkB par le CS régule le métabolisme du cholestérol contre l'apoptose dans les cellules CTX.	(Wang et al., 2022)
Lignée hypothalamique de souris (GT1-7)	Augmentation de la mort cellulaire induite par l'exposition au Pb en fonction du temps et de la dose.	La neurotoxicité du Pb sur les cellules est médié par l'apoptose à des concentrations de 100 $\mu$ M.	(Loikkanen et al., 2003)

---



### 3.1.5. La gliogenèse

La gliogenèse décrit l'ensemble des processus mis en jeu dans la formation des cellules gliales dans le SNC (i.e. prolifération, migration, différenciation) à partir de cellules-souches neurales multipotentes (Cuadros & Navascués, 1998; Rice & Barone, 2000). La gliogenèse commence un peu après la neurogenèse entre la 24<sup>ème</sup> et la 40<sup>ème</sup> semaine de grossesse, et se poursuit après la naissance (Jiang & Nardelli, 2016).

Les cellules gliales sont des cellules non-neuronales qui jouent un rôle dans le soutien et la fonctionnalité des neurones (Barker & Ullian, 2010; Rowitch & Kriegstein, 2010). Les cellules gliales comprennent les microglies, les astrocytes, les oligodendrocytes, et les cellules de Schwann et constituent au moins 50 % des cellules du cerveau humain (Rice & Barone, 2000; Rowitch & Kriegstein, 2010). Les microglies sont des macrophages résidents dans le SNC et sont responsables de l'élimination des débris cellulaires après l'apoptose (Cuadros & Navascués, 1998). Les astrocytes sont responsables de la régulation de l'environnement chimique et ionique autour des neurones (Rowitch & Kriegstein, 2010), tandis que les oligodendrocytes et les cellules de Schwann produisent les gaines de myéline, qui isolent les axones des neurones, favorisant ainsi la transmission des signaux nerveux.

### 3.1.6. La myélinisation

La myélinisation est le processus de formation de la gaine de myéline (Rice & Barone, 2000; Stiles & Jernigan, 2010). La myéline est une protéine hydrophobe d'apparence blanche et dont la production débute après la prolifération et la migration des progéniteurs neuronaux, pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et continue jusqu'à l'adolescence (Rice & Barone, 2000).

Dans le SNC, la gaine de myéline est formée par les oligodendrocytes tandis que dans le système nerveux périphérique (SNP) elle est formée par les cellules de Schwann (Rice & Barone, 2000). Les oligodendrocytes sont dérivés de cellules-souches neurales dont les précurseurs donnent naissance à un sous-ensemble d'oligodendrocytes myélinisants (Rice & Barone, 2000). Les oligodendrocytes enveloppent les axones en formant plusieurs couches protectrices entraînant vers l'extérieur la majeure partie du contenu cytoplasmique des cellules (Rice & Barone, 2000). Dans le SNC, un axone peut contenir plusieurs gaines de myéline ce qui n'est pas le cas dans le SNP (Rice & Barone, 2000). La fonction principale de la gaine de myéline est d'augmenter significativement la vitesse de propagation de l'influx nerveux le long de l'axone (Rice & Barone, 2000).

### 3.1.7. La barrière hématoencéphalique et sang-liquide céphalorachidien

La barrière hématoencéphalique (BHE) et la barrière sang-liquide-céphalo-rachidien (BLCR) sont deux structures vascularisées qui créent une barrière physique entre la circulation sanguine ou le liquide céphalorachidien et le microenvironnement cérébral (Engelhardt & Sorokin, 2009). La Figure 26 présente la localisation et les acteurs cellulaires de la BHE et de la BLCR.

Sur le plan anatomique, la BHE est composée d'une monocouche de cellules endothéliales étroitement liées par des jonctions serrées, renforcées par des péricytes, des astrocytes et une membrane basale (Redzic, 2011). En parallèle, la BLCR est composée d'une monocouche de cellules épithéliales du plexus choroïde, également reliées par des jonctions serrées (Redzic, 2011). On retrouve pratiquement les mêmes types de jonctions serrées au niveau des cellules endothéliales et épithéliales : l'occludine et les claudines (Engelhardt & Sorokin, 2009). Bien que la BHE et la BLCR aient des caractéristiques similaires, elles diffèrent, notamment au niveau de la structure cellulaire ainsi que dans leur localisation. La BHE est située dans les capillaires cérébraux formés de cellules endothéliales dont le rôle est de protéger le cerveau des variations de concentrations plasmatiques de diverses natures véhiculées par le sang. Elle fournit aussi des mécanismes de diffusion des substances entre les liquides cérébraux et le sang et assure des processus de transport pour les nutriments essentiels, les ions et les déchets métaboliques (Engelhardt & Sorokin, 2009; Redzic, 2011). La BLCR est située au niveau du plexus choroïde dans les ventricules latéraux. La couche de cellules épithéliales du plexus choroïde sécrète le liquide céphalo-rachidien (Engelhardt & Sorokin, 2009; Redzic, 2011).

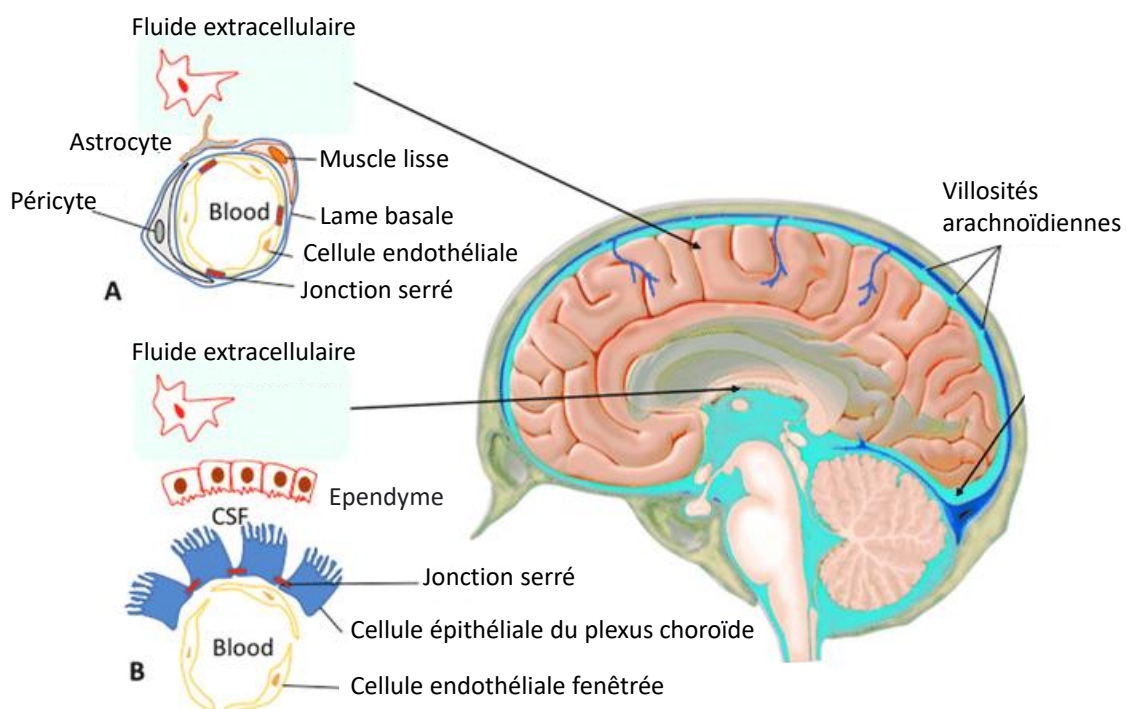


Figure 26 : Les acteurs cellulaires de la barrière hématoencéphalique et sang-liquide-céphalo-rachidien (Guigou et al., 2021)

Le développement de la BHE se déroule en trois phases : l'angiogenèse, la différenciation et la maturation (Engelhardt, 2003). La vasculogenèse du SNC précède l'angiogenèse et débute dès la période embryonnaire entre la 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> semaine de grossesse tandis que l'angiogenèse débute à la 8<sup>ème</sup> semaine et établit la BHE en tant que cellules endothéliales (Saili et al., 2017). Les jonctions serrées se mettent en place vers la 14<sup>ème</sup> semaine de grossesse et la maturation de la BHE se fait de manière progressive. Un des aspects de la maturation de la BHE concerne les astrocytes matures qui n'apparaissent qu'à la naissance. Cependant, il est important de noter que vers l'âge de 20 ans, le cerveau humain atteint un stade de maturité où ses

structures neuronales sont généralement pleinement développées, tout comme les connaissances et les comportements.

### **Interaction du Pb avec les éléments de la BHE et BLCR**

Avant d'atteindre les tissus cérébraux, le Pb doit franchir la BHE et la BLCR. Malgré les mécanismes de protection présents dans le cerveau, le Pb est capable de franchir la BHE et la BLCR (Zheng, 2001; Zheng et al., 2003). Des lésions vasculaires dans le cerveau ont été démontrées, *in vivo* chez des jeunes rats, après une exposition chronique à l'acétate de Pb (Struzyńska et al., 1997). Dans cette étude, le Pb avait montré une forte affinité pour les cellules endothéliales où il s'est accumulé avec des concentrations beaucoup plus élevées comparées à d'autres types de cellules cérébrales (Struzyńska et al., 1997). Une étude *in vitro* sur des co-cultures de cellules endothéliales et d'astrocytes a été exposée au Pb. Les résultats indiquent que le Pb affecte la BHE en inhibant la formation de structures capillaires, comme le rapportent Bressler and Goldstein (1991).

En ce qui concerne les cellules endothéliales, l'une des façons par lesquelles l'intégrité de la BHE peut être compromise semble être liée à l'activité de la protéine kinase C (PKC). La PKC est une enzyme qui est impliqué dans le contrôle d'autres protéines. La PKC est activée par l'augmentation de la concentration de diacylglycérol (DAG) et des ions  $Ca^{2+}$ . La PKC facilite le transfert du groupe  $\gamma$ -phosphate de l'ATP vers les résidus sérine ou thréonine des protéines et des peptides substrats. Lors d'une exposition au Pb, la PKC dans les cellules endothéliales est activée, et ce mécanisme est associé à l'augmentation de la perméabilité de la BHE et à la diminution de la différenciation des cellules endothéliales (Laterra et al., 1992; Zhao et al., 1998; Zheng et al., 2003).

Outre le mécanisme médié par la PKC, l'entrée du Pb dans le cerveau pourrait impliquer le transporteur de métaux divalents 1 (DMT1). DMT1 fait partie d'un système complexe de régulation de l'ion fer ( $Fe^{2+}$ ) cellulaire qui implique diverses protéines dont le rôle est de réguler l'importation, la neutralisation, le stockage et l'exportation du fer dans les cellules (Yanatori & Kishi, 2019). En plus du  $Fe^{2+}$ , DMT1 transporte d'autres métaux tels que les ions cadmiums ( $Cd^{2+}$ ), cobalts ( $Co^{2+}$ ) et manganèses ( $Mn^{2+}$ ), mais avec une efficacité moindre (Skjørringe et al., 2015). DMT1 est exprimé au niveau des cellules endothéliales et épithéliales qui forment respectivement la BHE et la BLCR et il serait impliqué dans le transport du Pb à travers les barrières biologiques (Skjørringe et al., 2015). Cependant, le mécanisme n'est pas complètement élucidé.

Le Tableau 6 présente une liste, non-exhaustive, de diverses études ayant exploré les impacts de l'exposition au Pb sur la perméabilité et l'étanchéité de la BHE et la BLCR. Il semblerait que d'autres voies de signalisation soient impliquées dans l'altération de la perméabilité de la BHE, notamment la voie du VEGF (Hossain et al., 2004), ainsi que les voies de JNK et MMP-9 (Li et al., 2021). Par ailleurs, l'exposition au Pb provoque la réduction de l'étanchéité de la BHE en réduisant l'expression des protéines de jonction serrées telles que la zonula occludine-1 (ZO-1) et l'occludine (Li et al., 2021). En revanche, il semble que ce

mécanisme ne soit pas impliqué dans l'étanchéité de la BLCR (Song et al., 2016). De plus, la BLCR immature semble être plus vulnérable à l'exposition au Pb que la BLCR mature (Shi & Zheng, 2007).

Tableau 6 : Liste non-exhaustive d'études ayant montré les effets du Pb sur la barrière hématoencéphalique et la barrière céphalo-rachidienne

Organisme modèle	Effets observés	Effets sur les barrières	Référence
Ratons Sprague-Dawley	Accumulation significative et progressive de Pb dans le cervelet et le cortex cérébral Microhémorragies et œdème dans le cervelet Augmentation de l'expression de VEGF dans le cervelet, mais pas dans le cortex	Augmentation de la perméabilité de la BHE dans le cervelet, mais pas dans le cortex	(Hossain et al., 2004)
Rats femelles Wistar	Absorption rapide du <sup>203</sup> Pb dans la région frontale, occipitale et pariétale du cerveau.	Transport passif du Pb dans l'endothélium cérébral	(Deane & Bradbury, 1990)
Cellules endothéliales du cerveau murin <i>bEnd.3</i>	Réduction de la résistance électrique transépithéliale. Réduction de l'expression de la ZO-1 et l'occludine. Augmentation de métalloprotéinase matricielle (MMP) -9 et activer la voie de la kinase N-terminale c-Jun (JNK)	Modification de la perméabilité de la BHE via l'activation de JNK et MMP-9 Un régime riche en graisse exacerbe la perturbation de la BHE induite par le Pb en perturbant l'intégrité des jonctions serrées	(Li et al., 2021)
Souris Tg-SwDI	Augmentation de la perméabilité de la BHE. Augmentation de la perfusion tissulaire	Altération de la BHE visible par tomographie informatisée à contraste dynamique amélioré	(Gu et al., 2020)
Ratons mâles Sprague Dawley et cellules endothéliales microvasculaires RBE4 de cerveau de rat	Augmentation de la perméabilité à la BHE et réduction des niveaux de protéines jonctions serrées <i>in vivo</i> L'activation de Src induite par le Pb a provoqué la réduction de l'occludine <i>in vitro</i>	La régulation positive du GRP78 conduit à l'activation de Src qui régule négativement les niveaux d'occludine induisant une altération de la BHE	(Song et al., 2014)
Rats Sprague-Dawley et Cellules épithéliales choroïdiennes Z310 (modèle BLCR <i>in vitro</i> )	Accumulation de Pb dans les cellules épithéliales du plexus choroïde concentration dépendant ( <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> ) Inactivation de la connexine 43 empêche l'accumulation du Pb dans les cellules du plexus choroïde	Accumulation du Pb dans la cellule de la barrière hémato-céphalo-rachidienne (BLCR)	(Song et al., 2016)
Cellules épithéliales choroïdiennes Z310 (modèle BLCR <i>in vitro</i> )	Réduction de la résistance électrique transépithéliale. Diminution des niveaux d'ARNm et de protéines de la claudine-1 Pas d'impact du Pb sur la ZO-1 et l'occludine	Réduction de l'étanchéité et augmentation de la perméabilité de la BLCR. La barrière immature est plus vulnérable	(Shi & Zheng, 2007)
Rats mâles Sprague-Dawley	Augmentation du cuivre et de Pb dans l'hippocampe, du plexus choroïde et dans le liquide céphalorachidien.	L'exposition de Pb induit une altération de la BLCR.	(He et al., 2022)

### 3.1.8. L'altération de la connectivité fonctionnelle chez le fœtus humain

L'exposition prénatale au Pb altérerait le développement cérébral des fœtus humains, notamment des réseaux cérébraux avant la naissance (Thomason et al. 2019). En détails, dans leur étude, Thomason et al. (2019) se sont intéressés aux conséquences de l'exposition prénatale au Pb sur l'activité des réseaux cérébraux avant la naissance. Les réseaux cérébraux sont définis comme les connexions neuronales dans le cerveau qui traitent l'information d'une variété de fonctions cognitives et sensorielles. Pour ce faire, ils ont évalué les associations entre les mesures de plombémie obtenues à l'accouchement et l'activité du réseau neuronal mesurée *in vivo* par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle chez des fœtus âgés de 23,9 à 39,6 semaines. Sous la base de la valeur de la plombémie, les fœtus étaient classés en deux groupes : un groupe avec une plombémie  $> 1,0 \mu\text{g.dL}^{-1}$  ( $N = 13$ ) et un autre groupe avec une plombémie  $< 1,0 \mu\text{g.dL}^{-1}$  ( $N = 13$ ). Sur les 72 échantillons de sang néonatal disponibles pour le test de plombémie, 19,4 % révélaient des niveaux détectables de Pb dans le sang allant de 1 à  $11 \mu\text{g.dL}^{-1}$  avec une moyenne à  $2,43 \pm 0,65 \mu\text{g.dL}^{-1}$ .

Les résultats ont montré une différence sur le schéma de connectivité neuronale entre les deux groupes de fœtus. Le groupe de fœtus avec une plombémie  $< 1,0 \mu\text{g.dL}^{-1}$  présentait une augmentation plus forte de l'activité neuronale entre les hémisphères cérébraux à mesure qu'ils grandissaient. Tandis que le groupe de fœtus avec une plombémie  $> 1,0 \mu\text{g.dL}^{-1}$  montrait une augmentation plus forte de l'activité neuronale entre le cortex cingulaire postérieur (CCP) et le cortex préfrontal latéral (CPL). Les différences d'activité mesurées entre les deux groupes de fœtus pourraient être le résultat de modifications de la connectivité synaptique entre les deux hémisphères. Chez un adulte, le CCP et le CPL sont interconnectés et forment un réseau impliqué qui prend en charge les tâches cognitives complexes. Ces résultats chez le fœtus indiquent donc une altération des systèmes qui prennent en charge les fonctions cognitives complexes et exécutives (Thomason et al., 2019).

## 3.2. Résumé des mécanismes possibles liés aux troubles cognitifs induit par l'exposition au Pb

Comme nous venons de le voir, les études expérimentales mettent en évidence des mécanismes cellulaires et moléculaires dans la neurotoxicité du Pb. Nous résumons ses mécanismes dans cette section pour avoir une vue globale de la toxicité du Pb dans les cellules neuronales. La Figure 27 a été tirée d'une revue de la littérature sur les déficits cognitifs induits par l'exposition au Pb au cours de la vie (Ramírez Ortega et al., 2021). Les mécanismes de neurotoxicité résumés dans la Figure 27 concernent l'altération de l'homéostasie rédox et énergétique, la dynamique du  $\text{Ca}^{2+}$ , les variations de signalisation, les changements dans la neurotransmission et les altérations morphologiques.

Le Pb a la capacité de s'introduire dans le SNC en altérant les jonctions serrées entre les cellules ou en empruntant les transporteurs DMT1 et de  $\text{Ca}^{2+}$  (Ramírez Ortega et al., 2021). Il entre dans les neurones présynaptiques via les canaux calciques de type L ou les canaux calciques dépendant du voltage. Une fois à l'intérieur, le Pb inhibe l'endocytose du neurotransmetteur (i.e. glutamate et GABA). Sous sa forme ionique  $\text{Pb}^{2+}$ , le Pb est capable de mimer le comportement de l'ion  $\text{Ca}^{2+}$  et de se lier de manière non-compétitive

sur ses sites de liaison. C'est le cas dans les neurones présynaptiques où le Pb interagit avec les sites de liaison du  $\text{Ca}^{2+}$  localisé au niveau des vésicules d'endocytose et empêche la fusion des vésicules avec la membrane cytoplasmique (Ramírez Ortega et al., 2021). Cela a pour conséquence de diminuer la libération du neurotransmetteur capable d'activer les récepteurs des neurones postsynaptiques.

Le Pb est capable de se lier aux récepteurs NMDAr localisés à la surface des membranes cytoplasmiques des neurones postsynaptiques. Le résultat de cette interaction altère les niveaux intracellulaires de  $\text{Ca}^{2+}$  qui conduit à un dysfonctionnement des processus dépendant du  $\text{Ca}^{2+}$ , notamment la phosphorylation de CREB, un facteur de transcription. CREB est nécessaire à la transcription de gènes impliqués dans la consolidation de la mémoire. L'expression du facteur neurotrophique dérivée du cerveau mature (BDNF) est réduite en l'absence de la protéine CREB phosphorylée. Le BDNF est une protéine clé dans la régulation de la signalisation cellulaire médiée par le NMDAr et dans la plasticité des synapses. Il joue un rôle central dans le maintien de la fonction cognitive. Le BDNF est initialement synthétisé sous la forme de précurseur (pro-BDNF), qui est par la suite clivé pour générer du BDNF mature. Le pro-BDNF interagit avec les récepteurs de la neurotrophine p75 ( $\text{p75}^{\text{NTR}}$ ) tandis que le BDNF active le récepteur tyrosine kinase TrkB, situé sur la membrane présynaptique. Le pro-BDNF et le BDNF ont des effets biologiques opposés : l'interaction de pro-BDNF avec  $\text{p75}^{\text{NTR}}$  favorise la mort cellulaire par apoptose tandis que le BDNF-TrkB favorise la survie des neurones dans l'hippocampe.

Enfin, L'acide kynurénique produit dans les astrocytes est augmenté à la suite d'une exposition au Pb (Ramírez Ortega et al., 2021). Il se lie au récepteur Kainate et altère la signalisation cellulaire. Par ailleurs, le Pb modifie l'environnement redox, favorisant un environnement oxydant qui conduit à la formation de ROS. L'apoptose et le stress oxydant conduisent à la mort des cellules neuronales. Pris ensemble, ces mécanismes conduisent à l'altération de la PLT un mécanisme associé à l'apparition de troubles cognitifs chez les enfants.

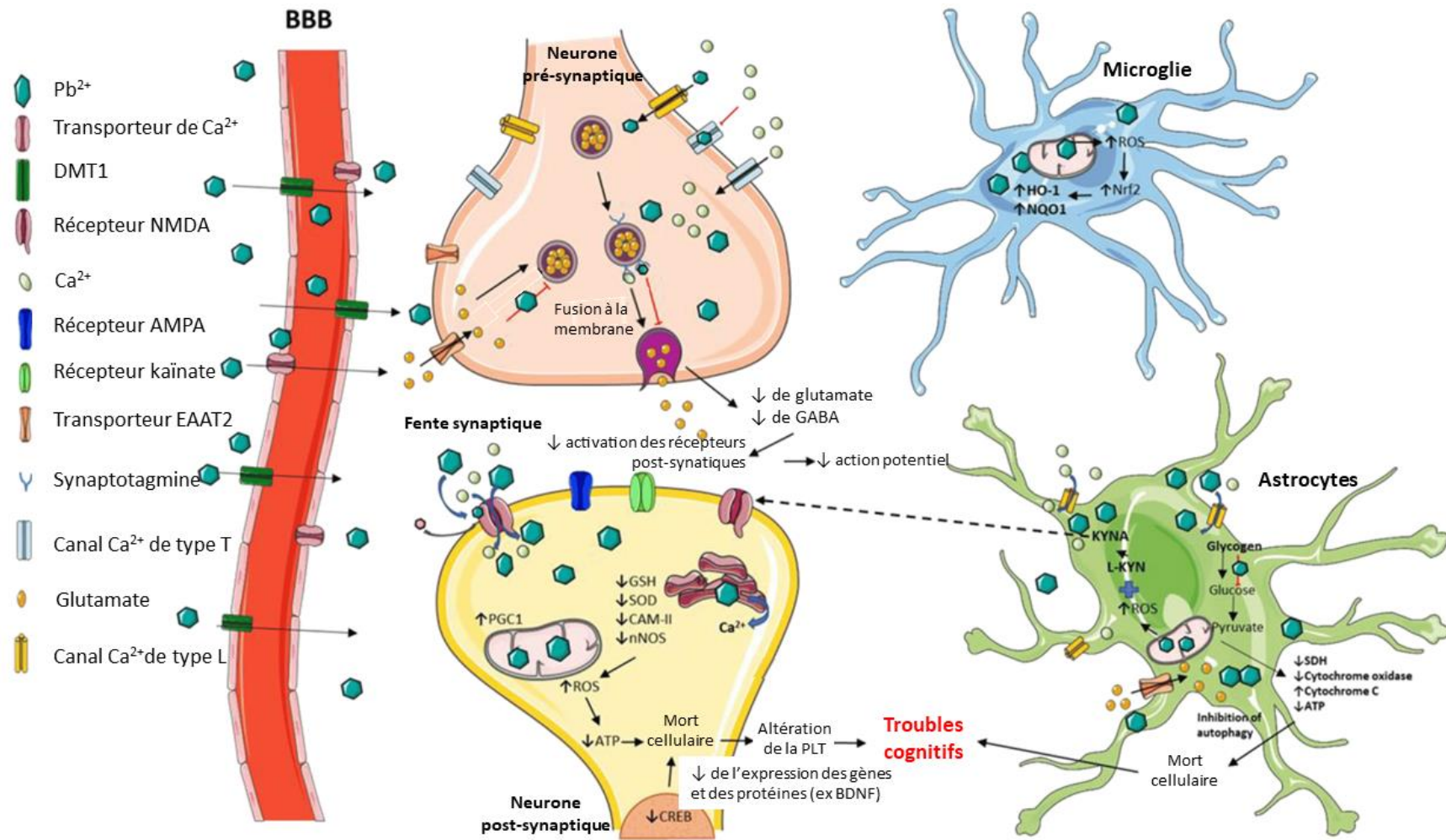


Figure 27 : Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la neurotoxicité du Pb au niveau du SNC, traduit de (Ramírez Ortega et al., 2021)



### 3.3. Corrélation entre l'exposition au Pb et les biomarqueurs associés au neurodéveloppement

Pour détecter de manière fiable et rapide les effets du Pb dans des populations sensibles telles que les enfants, à la suite d'une exposition au Pb, il est nécessaire d'identifier les biomarqueurs d'effet et de susceptibilité. Un biomarqueur d'effet est différent d'un biomarqueur de susceptibilité et d'un biomarqueur d'exposition. On définit un biomarqueur d'effet comme étant des changements biochimiques, physiologiques ou comportementaux produits dans l'organisme en raison d'une exposition à des produits chimiques exogènes (Zare Jeddi et al., 2021). Ces changements sont mesurables et associés à un effet néfaste sur la santé. Un biomarqueur de susceptibilité, quant à lui, est un indicateur de la susceptibilité particulière d'un organisme individuel à l'exposition à un produit chimique ou environnemental.

Une revue récente a répertorié les études faisant état de biomarqueurs d'effet et de susceptibilité en lien avec le neurodéveloppement (Gundacker et al., 2021). La Figure 28 présente les différences entre un biomarqueur d'exposition et un biomarqueur d'effet et comment ces biomarqueurs sont liés pour expliquer le continuum entre l'exposition environnementale aux produits chimiques et les effets. Dans cette partie, nous examinerons les biomarqueurs d'effet et de susceptibilité associés aux effets sur le neurodéveloppement qui ont été rapportés par Gundacker (2021).

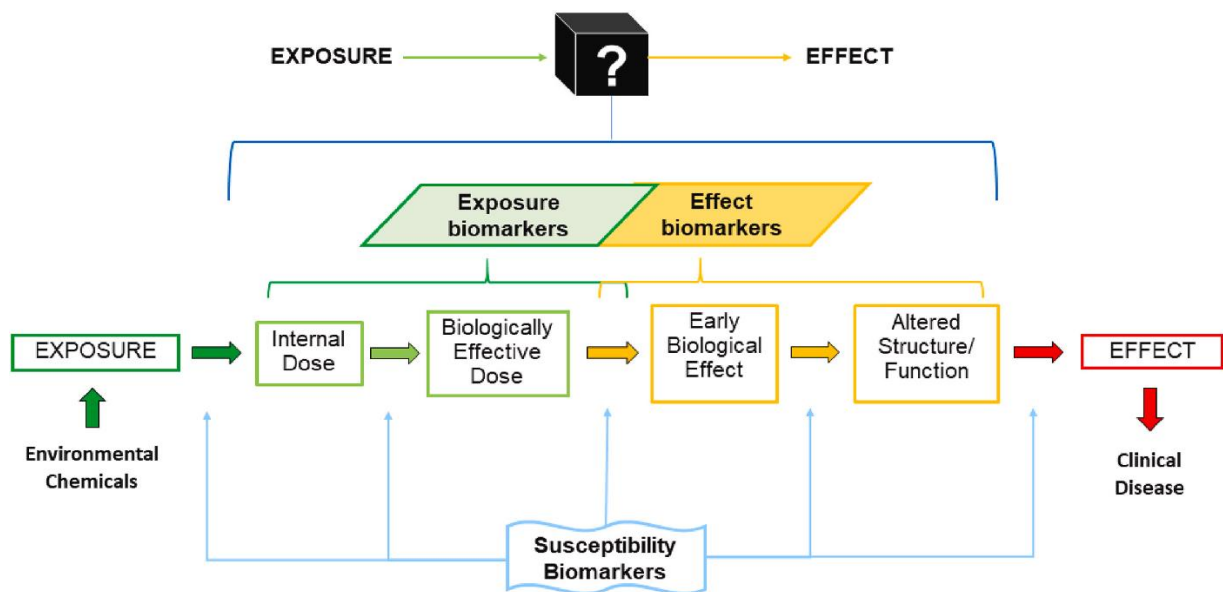


Figure 28 : Représentation conceptuel de la relation entre l'exposition et l'apparition d'effets (Gundacker et al., 2021)

#### 3.3.1. Les biomarqueurs d'effet associés aux effets sur le neurodéveloppement

Le Pb inhibe plusieurs enzymes intervenant dans la synthèse de l'hème, notamment ALAD et dans le métabolisme des nucléotides pyrimidines (ATSDR, 2020; Gundacker et al., 2021). Ces marqueurs sont donc utilisés comme des biomarqueurs d'effet, cependant, ils ne sont pas spécifiques aux effets sur le neurodéveloppement. Dans cette section, nous listons des biomarqueurs des effets spécifiques au neurodéveloppement.

### 3.3.1.1. Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)

Comme évoqué dans le paragraphe 3.2, le BDNF est une protéine essentielle pour le développement, la plasticité et la survie des neurones dans le SNC. Des études ont montré que l'exposition au Pb peut perturber le métabolisme du BDNF, entraînant des effets neurotoxiques significatifs qui peuvent compromettre la plasticité synaptique. Le BDNF et le pro-BDNF peuvent être évalués dans différentes matrices biologiques (Gundacker et al., 2021). Cependant, il faut noter que le rapport entre le BDNF mature et son précurseur varient tout au long de la vie, avec des différences observées entre les nouveau-nés, les enfants, les adolescents, les adultes et les personnes âgées (Miranda et al., 2019). L'utilisation du BDNF en tant que biomarqueur d'effet à la suite de l'exposition au Pb est étayée par les données des études toxicologiques et le chemin d'effet néfaste, AOP 13 (*Adverse outcome pathway*) (AOP-Wiki; Bal-Price & Meek, 2017).

#### **Notion :**

« Un AOP est une construction conceptuelle qui décrit les connaissances existantes concernant le lien entre un événement déclencheur moléculaire direct (i.e. une interaction moléculaire entre un xénobiotique et une biomolécule spécifique) et un résultat indésirable à un niveau biologique d'organisation pertinent pour l'ERS (Ankley et al., 2010). En tant que tels, les AOP sont généralement une série séquentielle d'événements qui, par définition, couvrent plusieurs niveaux d'organisation biologique (Figure 29). »

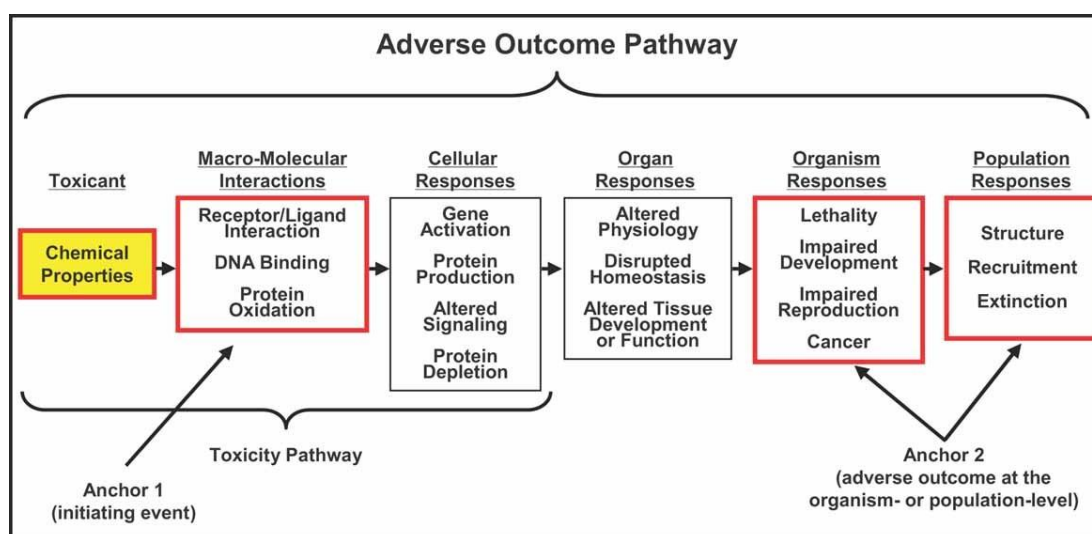


Figure 29 : Schéma conceptuel des principales caractéristiques d'un AOP (Ankley et al., 2010)

Une représentation graphique de l'AOP 13 est faite dans la Figure 30. L'événement initiateur (MIE pour *Molecular Initiating Event*) dans l'AOP 13 est défini comme la liaison chronique d'un antagoniste aux NMDAr au cours de la synaptogenèse qui conduit à un effet adverse (AO pour *adverse outcome*) et qui correspond à déficit d'apprentissage et de mémoire. L'inhibition des NMDAr déclenche la séquence des événements clé (KE pour *Key Events*) à différents niveaux biologiques incluant la réduction des niveaux de

calcium intracellulaire, une diminution des niveaux de BDNF, une libération réduite de glutamate présynaptique, une morphologie dendritique aberrante, une mort cellulaire accrue, une diminution de la synaptogenèse entraînant une diminution de la fonction neuronale, provoquant un déficit d'apprentissage et de mémoire.

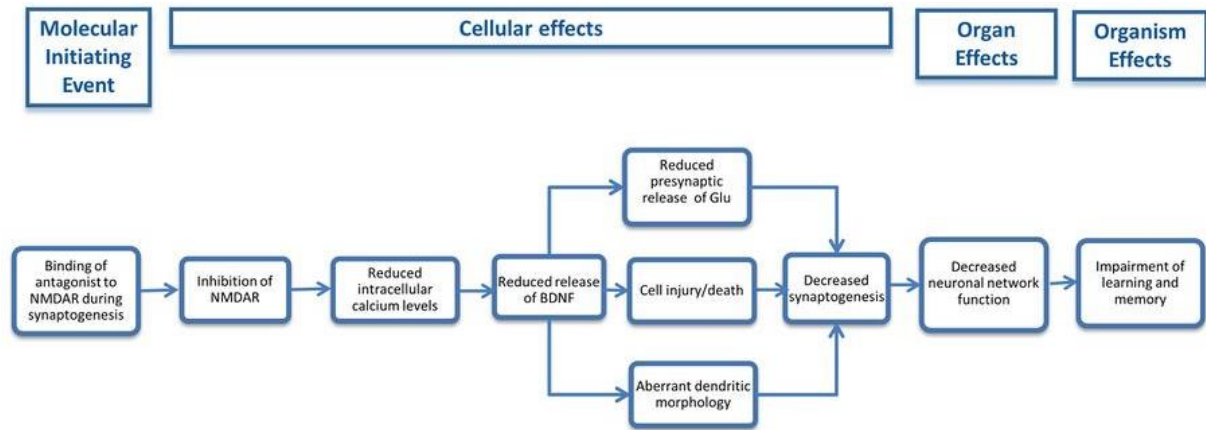


Figure 30 : Représentation graphique de la liaison d'un antagoniste aux NMDAR au cours du développement cérébral, (AOP-Wiki)

### 3.3.1.2. Le cortisol

Le Pb a des propriétés de perturbateur endocrinien. L'exposition au Pb induit la production de cortisol, une hormone de stress synthétisée à partir du cholestérol et contribue à la neurotoxicité du Pb (Gundacker et al., 2021). Le cortisol est produit par les glandes surrénales à partir du cholestérol et en réponse à une stimulation de l'hypophyse par l'hormone corticotrope. Il s'agit du principal glucocorticoïde produit par le cortex surrénalien humain et impliqué dans plusieurs du développement du cerveau fœtal humain. L'hippocampe est la région du SNC qui possède la plus forte concentration de récepteurs glucocorticoïdes (Lee et al., 2015). La dérégulation de la sécrétion du cortisol peut avoir un impact significatif sur le développement cérébral, en particulier en raison des récepteurs présents dans l'hippocampe et de la sensibilité de cette région aux décharges de cortisol. Lorsque le cortisol est sécrété en excès ou de manière irrégulière, cela peut perturber les processus neurobiologiques impliqués dans la croissance et dans la maturation du cerveau, ainsi que dans la régulation de l'humeur et du stress. Le plomb, en impactant le système de régulation du cortisol, peut contribuer à cette dérégulation. Des études ont montré que l'exposition au Pb peut perturber l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, qui contrôle la sécrétion du cortisol. En conséquence, les niveaux de cortisol peuvent être altérés, ce qui affecte la sensibilité des récepteurs dans l'hippocampe et peut entraîner des dysfonctionnements neurologiques et des altérations de la plasticité synaptique dans cette région clé du cerveau. Ainsi, le cortisol peut servir de biomarqueur indirect de l'effet du Pb sur le développement cérébral, reflétant les perturbations induites par le Pb dans le système de régulation du cortisol et mettant en lumière les conséquences potentiellement néfastes de l'exposition au Pb sur la fonction cognitive.

Dans les études de biosurveillance, le cortisol est mesuré dans le sérum ou dans la salive à un instant donné (Lee et al., 2015). Le cortisol est une molécule qui présente une forte variation en raison des fluctuations circadiennes et des changements rapides en réponse aux facteurs de stress (Lee et al., 2015). Par ailleurs, pour capturer la grande variation diurne, les niveaux de cortisol doivent être mesurés plusieurs fois par jour et à partir d'échantillon non-invasif pour éviter l'effet de stress. Il est donc compliqué d'évaluer les effets sur le neurodéveloppement en se basant sur les niveaux de cortisol même si un protocole prédéfini est strictement respecté (Lee et al., 2015).

### 3.3.2. Les biomarqueurs de susceptibilité associés aux effets sur le neurodéveloppement

La méthylation de l'ADN est un processus épigénétique fondamental qui module le niveau d'expression des gènes et leur activité sans altérer la séquence d'ADN. Environ 40 % du génome humain est constitué d'éléments d'ADN répétitifs tels que LINE-1 et ALU dont la dérégulation a été impliquée dans différentes pathologies (Ruiz-Hernandez et al., 2015). Ces deux éléments sont donc utilisés pour évaluer le niveau global de la méthylation de l'ADN.

Il existe quelques études qui ont examiné la relation entre l'exposition prénatale Pb et la méthylation de l'ADN, mais aucune d'entre elles n'a exploré simultanément les marqueurs du neurodéveloppement (Pilsner et al., 2009; Wu et al., 2017). Dans l'étude de Wu et al. (2017), les auteurs se sont intéressés à 268 couples mère-enfant aux États-Unis. La moyenne de la plombémie maternelle au 2<sup>nd</sup> trimestre de la grossesse était de  $1,2 \pm 0,6 \mu\text{g.dL}^{-1}$ . Cette dernière était significativement associée à la méthylation de l'ADN dans les cellules du sang du cordon ombilical des nouveau-nés. Une plombémie maternelle élevée était associée à une diminution de la méthylation de l'ADN, notamment sur les sites CpG liés au gène *CLEC11A* et *DNHD1* (Wu et al., 2017). *CLEC11A* stimule la prolifération et la différenciation des cellules précurseurs hématopoïétiques (i.e. érythrocytes, lymphocytes, granulocytes et macrophage) tandis que *DNHD1* est fortement exprimé dans le cerveau et associé à la déficience intellectuelle et aux maladies du développement.

Une réduction de la méthylation de l'ADN sur la plupart des sites CpG était plus fréquemment associée à une augmentation de la plombémie maternelle. Ce schéma de méthylation était plus fréquemment observé chez les nouveau-nés de sexe féminin que chez ceux de sexe masculin (Wu et al., 2017). Cette étude a mis en évidence qu'une faible exposition au Pb pendant la période prénatale était associée à la méthylation de l'ADN du nouveau-né, en particulier pour les nouveau-nés de sexe féminin, sans qu'une explication soit donnée. Dans l'étude de Pilsner et al. (2009), la méthylation de l'ADN au sein des sites CpG de LINE-1 et Alu n'était pas corrélée avec la concentration de Pb dans le sang de cordon ombilical. En revanche, le Pb mesuré dans l'os de la rotule de la mère était inversement corrélé à la méthylation de LINE-1 du cordon ombilical, et le Pb mesuré dans l'os du tibia maternel était inversement corrélé à la méthylation de l'Alu dans le sang de cordon. La charge de Pb cumulée dans les os maternels pourrait influencer l'épigénome du fœtus.

Après l'analyse des études sur la méthylation de l'ADN comme biomarqueur d'effet, Gundacker et al. (2021) trouvent que la méthode sur la méthylation de l'ADN ne fournit pas une cartographie épigénétique

fine des modèles de méthylation de l'ADN. De plus, avec cette méthode, il est impossible de savoir dans quelle mesure la réduction de la méthylation globale de l'ADN modifie réellement l'expression des gènes et dans quelles régions chromosomiques spécifiques.

### 3.4. Les effets sur le neurodéveloppement des enfants du point de vue des études épidémiologiques

Lors des études épidémiologiques, l'évaluation des effets du Pb sur le développement cérébral des enfants est souvent réalisée au moyen de différents tests neuropsychologiques tels que l'échelle du développement de Bayley (BSID pour *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*) (Bayley, 2006) et les échelles d'intelligence de Wechsler (Wechsler, 2003). Ces tests sont standardisés et utilisés pour évaluer les fonctions cognitives telles que le QI, la mémoire, le langage, la concentration et les fonctions sensorimotrices telles que la coordination visuomotrice, la motricité globale et fine des enfants. L'analyse par corrélation entre les résultats des tests et les mesures de plombémie permet d'établir une relation dose-effet (ATSDR, 2020).

Différentes études épidémiologiques ont évalué le développement cérébral des enfants en lien avec une exposition au Pb (Bellinger et al., 1991; Bellinger, 2008; Canfield et al., 2003; Chiodo et al., 2004; Hu et al., 2006; Jusko et al., 2008; Mazumdar et al., 2011; Téllez-Rojo et al., 2006). Pour l'ensemble des études présentées dans cette section, la plombémie dans la population étudiée était inférieure ou égale à  $10 \mu\text{g.dL}^{-1}$ . La valeur de  $10 \mu\text{g.dL}^{-1}$  a été choisie pour deux raisons. Premièrement, cette valeur correspondait à la définition du saturnisme en France avant 2014 (HCSP, 2014) et deuxièmement, ces niveaux d'exposition peuvent encore être observés. La moyenne de la plombémie dans le sang de cordon ombilical chez les nouveau-nés en France en 2011 était de  $0,830 \mu\text{g.dL}^{-1}$  et le P95 étaient à  $2,43 \mu\text{g.dL}^{-1}$  (Dereumeaux et al., 2016). Dans cette cohorte, deux enfants présentaient des plombémies à  $10,7 \mu\text{g.dL}^{-1}$  et  $10,2 \mu\text{g.dL}^{-1}$ .

#### 3.4.1. Les troubles du développement cognitif à la suite d'une exposition au Pb

Les troubles du développement cognitif désignent des troubles mentaux qui affectent la capacité de perception et de cognition et plus particulièrement la capacité de mémorisation, de résolution de problème et la prise de décisions ou encore la fluidité dans l'expression verbale et la vitesse de traitement des informations. Ces troubles du développement cognitif affectent le développement global de l'enfant, y compris ses capacités d'apprentissage, de communication et de résolution de problèmes. Bien que les tests pour évaluer la fonction cognitive soient suffisamment précis, un certain nombre de facteurs de confusion (i.e. le poids de l'enfant à la naissance, la nutrition, le statut socio-économique, le niveau d'éducation et le QI des parents) doivent être pris en compte dans les études épidémiologiques qui tentent de faire le lien entre la plombémie et les atteintes sur le développement cognitif (ATSDR, 2007, 2020).

Les études épidémiologiques qui se sont intéressées à l'altération de la fonction cognitive chez les enfants, l'ont évaluée en termes de fonction cognitive globale, sans distinguer les différentes performances,

ou en termes de QI. Dans cette section de l'état de l'art, nous discutons l'altération du QI et la fonction cognitive globale chez les enfants lors d'une exposition avérée au Pb.

#### 3.4.1.1. Altération du QI chez les enfants

Le QI est défini comme une mesure quantitative de l'intelligence humaine et repose sur des tests standardisés conçus pour évaluer différents aspects de l'intelligence. Des études épidémiologiques prospectives menées pendant la grossesse ou à la naissance (Lanphear et al., 2005; Mazumdar et al., 2011; Min et al., 2009) ont mis en évidence l'impact du Pb sur le QI. Ces études ont révélé des baisses du QI global chez les enfants, associées à une augmentation de la plombémie, généralement inférieure à 10  $\mu\text{g.dL}^{-1}$ . Les résultats ont indiqué une diminution de -1 à -6 points du QI global en corrélation avec une augmentation de la plombémie d'un facteur de 10, tout en tenant compte des facteurs de confusion.

L'étude de Min et al. (2009) a évalué l'impact de la plombémie à 4 ans sur le QI et la réussite scolaire des enfants à 4, 9 et 11 ans. Les enfants étaient initialement inclus dans une cohorte recrutée à la naissance pour une étude longitudinale prospective sur les effets de l'exposition prénatale à la cocaïne. Le QI des enfants a été mesuré à l'aide des échelles d'intelligence de Wechsler, telles que la WPPSI-R (pour *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*) à 4 ans et le WISC-IV (pour *Wechsler Intelligence Scale for Children*) à 9 et 11 ans. Avant l'analyse des résultats, différents facteurs de confusion, notamment le statut socio-économique, l'âge et l'éducation de la mère, le nombre de visites prénatales, la parité, la race de l'enfant, le sexe et le périmètre crânien à la naissance ont été considérés. La plombémie moyenne à 4 ans était de  $7,01 \pm 4,07 \mu\text{g.dL}^{-1}$ . Les résultats de l'analyse ont mis en évidence une perte moyenne de 4,1 à 5,4 points du QI global pour chaque augmentation de 10  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  de la plombémie à 4, 9 et 11 ans. Après ajustement avec les facteurs de confusion, la relation dose-réponse était linéaire.

Une autre étude longitudinale a montré que les baisses du QI observées pendant l'enfance pouvaient persister à l'âge adulte (Mazumdar et al., 2011). La baisse du QI global était significativement liée à la plombémie à 6 mois, à 4 ans et à 10 ans. A l'âge adulte des tests neuropsychologiques supplémentaires ont été menés et une relation a été trouvée entre le QI à l'âge adulte et la moyenne des plombémies à 4 et 10 ans.

Une analyse regroupant 7 cohortes internationales (Boston, Cincinnati, Cleveland, Mexico, Port Pirie, Rochester et la Yougoslavie) a permis d'estimer la relation entre les performances aux tests de QI des enfants et la plombémie (Lanphear et al., 2005, 2019). Les tests de QI ont été réalisés à l'aide des échelles d'intelligence de Wechsler lorsque les enfants avaient entre 4,8 et 7 ans. Après ajustement avec les facteurs de confusion (i.e. la consommation d'alcool pendant la grossesse, le QI maternel, l'âge et le niveau d'éducation de la mère), les auteurs ont observé une relation dose-réponse non-linéaire qui suit une relation monotone (Figure 31) et montrant une diminution moyenne de 6,7 points de QI (IC à 95 %, 4,1 – 9,3) associée à une augmentation de la plombémie de 2,4 à 30  $\mu\text{g.dL}^{-1}$ . Lorsque la plombémie augmentait de 2,4 à 10  $\mu\text{g.dL}^{-1}$ , le QI diminuait de 3,8 points (IC à 95 %, 2,3 – 5,3). La diminution du QI global des enfants était plus forte dans les plages de plombémie inférieure à 10  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  (Figure 31) sans que les auteurs puissent expliquer le mécanisme derrière cette singularité.

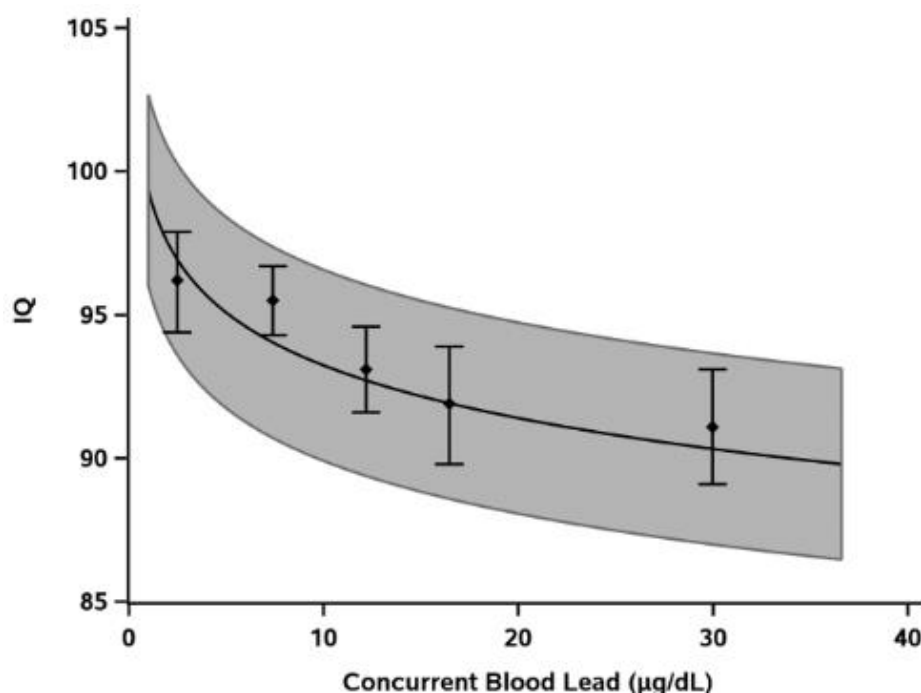


Figure 31 : Perte de *QI* en fonction de la plombémie des enfants âgés entre 4,8 et 7 ans (Lanphear et al., 2019)

#### 3.4.1.2. Altération de la fonction cognitive chez les enfants

Des études prospectives, réalisées dans des cohortes de nourrissons et de jeunes enfants avec des moyennes de plombémies inférieures ou égales à 10 µg. dL<sup>-1</sup>, ont mis en évidence des diminutions de la fonction cognitive, autre que la baisse du *QI*, en association avec une augmentation de la plombémie. Différentes études ont utilisé l'indice du développement mental (MDI du test BSID) ce qui permet de comparer les résultats d'une étude à l'autre (Dietrich et al., 1990; Hu et al., 2006; Jedrychowski et al., 2009; Liu et al., 2014b). Les études ont constaté des diminutions des scores du MDI mesurés entre 6 et 36 mois en association avec l'augmentation de la plombémie maternelle ou dans le cordon ombilical.

Dans l'étude de Hu et al. (2006), 146 femmes ont été suivies pendant leur grossesse à Mexico. La plombémie maternelle a été mesurée pendant les trois trimestres de la grossesse et dans le sang de cordon à l'accouchement. Un modèle régression multivariée a été utilisé pour étudier la relation entre la plombémie pendant les trois trimestres de la grossesse, le sang de cordon et les scores de MDI des enfants à l'âge de 24 mois en prenant en compte des facteurs de confusion tels que l'âge, le *QI* de la mère, la concentration de Pb mesurée à 24 mois, le sexe, le poids et la taille des enfants. Les résultats de l'analyse ont mis en évidence une relation négative entre les plombémies pendant les trois trimestres de la grossesse, le sang de cordon et le score MDI des enfants à 24 mois, indiquant que plus les niveaux de Pb sont élevés, plus les scores MDI des enfants sont bas, avec des associations plus fortes entre la plombémie au 1<sup>er</sup> trimestre et les scores MDI, que ce soit dans le plasma ou dans le sang total. Ces résultats indiquent que l'exposition au Pb pendant la période prénatale, en particulier le 1<sup>er</sup> trimestre, est associée à des effets sur la fonction cognitive des enfants à l'âge de 24 mois.

Dans une cohorte polonaise, la médiane de la plombémie dans le cordon ombilical était de  $1,23 \mu\text{g.dL}^{-1}$  avec 90 % des nouveau-nés qui avaient une plombémie inférieure ou égale à  $5 \mu\text{g.dL}^{-1}$  (Jedrychowski et al., 2009). Une altération significative de la fonction cognitive a été confirmée entre le log de la plombémie dans le cordon ombilical et le score MDI obtenu à l'âge de 12 mois, à 24 mois et à 36 mois. Les associations entre la plombémie et le score MDI ont été ajustées avec les facteurs de confusion (i.e. éducation de la mère, ordre de naissance dans la fratrie, le sexe de l'enfant et l'exposition prénatale au tabagisme passif). Les résultats de la baisse du score de MDI ont été confirmés par l'étude de Liu et al. (2014b) dont la moyenne de la plombémie dans le cordon ombilical était de  $3,87 \pm 1,61 \mu\text{g.dL}^{-1}$ . Comme dans la cohorte polonaise, la cohorte chinoise a été suivie de manière longitudinale et le score de MDI a été évalué à 6, 12, 24 et à 36 mois. L'exposition prénatale et postnatale du Pb a des effets sur le développement cognitif des enfants même à des niveaux relativement bas de la plombémie. Cependant, la relation entre la plombémie et le score MDI n'est pas linéaire.

### 3.4.2. Les troubles du développement sensorimotrice

La fonction sensorimotrice fait référence à l'interaction complexe entre le système sensoriel, qui reçoit et traite les informations sensorielles provenant de l'environnement, et le système moteur qui contrôle le mouvement et les actions du corps. Cette fonction joue un rôle dans la manière dont l'individu interagit avec son environnement. Plusieurs études prospectives ont examiné l'association entre l'exposition prénatale et postnatale des enfants au Pb et l'altération de la fonction sensorimotrice (Baghurst et al., 1995; Chiodo et al., 2004; Després et al., 2005; Téllez-Rojo et al., 2006).

En utilisant les données d'une étude prospective menée à Mexico, Téllez-Rojo et al. (2006) ont évalué la relation dose-réponse entre la plombémie et le développement psychomoteur au moyen de l'indice de développement psychomoteur (PDI du test BSID) à l'âge de 12 et 24 mois. La plombémie a été mesurée dans le sang de cordon ombilical à la naissance et à 12 et 24 mois chez les enfants. Après ajustement avec les facteurs de confusion, une association significative a été trouvée entre le logarithme de la plombémie mesurée à 24 mois et le PDI obtenu à 24 mois. Cependant, aucune association n'a été observée entre le logarithme de la plombémie à 12 mois et le PDI à 12 mois.

L'étude de Chiodo et al. (2004) a évalué le lien entre un ensemble de déficits neurocomportementaux, incluant des tests sur la motricité fine et sur l'intégration visuomotrice, et l'exposition prénatale des enfants à l'âge de 7,5 ans qui avaient une plombémie moyenne de  $5,4 \mu\text{g.dL}^{-1}$ . Après ajustement avec des facteurs de confusion, l'exposition au Pb était associée à un temps de réaction plus lent. L'exposition au Pb était également liée à de moins bonnes performances sur la fonction visuomotrice et l'étude a mis en évidence une relation linéaire entre le Pb et la fonction visuomotrice. Des tests ont été réalisés en classant les plombémies en 4 groupes ( $\leq 10 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ,  $\leq 7,5 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ,  $\leq 5 \mu\text{g.dL}^{-1}$  et  $\leq 3 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ). Des effets sur la fonction visuomotrice ont été identifiés aux niveaux les plus faibles de plombémie (inférieure ou égale à  $3 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ).



La fonction visuomotrice a été évaluée dans une autre étude qui présentait des concentrations de Pb deux fois plus élevées (Baghurst et al., 1995). Dans leur étude, Baghurst et al. (1995) ont examiné la relation entre les niveaux de Pb avant et après la naissance et la fonction visuomotrice chez des enfants âgés de 7 ans. La fonction visuomotrice chez les enfants était évaluée avec le *Beery Developmental Test of Visual-Motor Integration* qui mesure la capacité d'un enfant à coordonner ses compétences visuelles et motrices pour effectuer des tâches. La plombémie a été mesurée à la naissance ( $9,3 \pm 0,0 \mu\text{g.dL}^{-1}$  dans le sang de cordon ombilical) et à différents temps de la vie de l'enfant (i.e. 6, 15, 24, 36, 48, 60, 72 et 84 mois). Après avoir tenu compte des facteurs de confusion tels que la parité, l'ordre de naissance, le QI de la mère et le statut socio-économique de la famille, les auteurs ont mis en évidence une relation négative entre le logarithme de la plombémie à tous les âges et les performances sur la fonction visuomotrice. Pour une augmentation de la plombémie au cours de la vie de  $10 \mu\text{g.dL}^{-1}$  à  $30 \mu\text{g.dL}^{-1}$ , le déficit estimé des performances visuomotrices des enfants était de 1,6 point (IC à 95 %, 0,3 – 2,9).

### 3.5. À retenir

- Le Pb est capable de franchir la barrière hématoencéphalique et la barrière liquide-sang céphalo-rachidien.
- Le Pb altère la neurogenèse et la synaptogenèse, et induit un stress oxydant et la mort des neurones par apoptose dans l'hippocampe.
- Le Pb est un antagoniste des récepteurs NMDA dans l'hippocampe.
- Le Pb altère la plasticité des synapses et la potentialisation à long terme.
- Le BDNF peut être utilisé comme un biomarqueur d'effet du neurodéveloppement.
- La méthylation de l'ADN est considérée comme un biomarqueur de susceptibilité dans le neurodéveloppement.
- Le Pb a des effets sur la fonction cognitive et sensorimotrice des enfants à des faibles plombémies ( $\leq 10 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ).
- Les effets dose-réponse du Pb ne sont pas linéaires.

## 4. Évaluation des expositions à l'aide de données de biosurveillance et modélisation PBPK

L'évaluation des expositions par modélisation de données de biosurveillance est une approche utilisée pour estimer comment les substances chimiques interagissent avec le corps humain au fil du temps. Cette approche combine à la fois la modélisation PBPK et les données de biosurveillance humaine pour mieux comprendre les processus ADME dans l'organisme, ce qui facilite l'évaluation des risques potentiels pour la santé humaine (Hays et al., 2007). La biosurveillance (ou HBM pour *Human BioMonitoring* en anglais) est un volet du domaine de l'épidémiologie et qui consiste à surveiller l'imprégnation de la population humaine (WHO, 2015). Elle joue un rôle essentiel dans la surveillance et la réduction des effets néfastes sur la santé humaine. Dans la suite, des généralités sur les études de biosurveillance sont présentées puis nous nous intéresserons particulièrement à une étude longitudinale française d'enfants.

### 4.1. Les études de biosurveillance

Les études de biosurveillance consistent à évaluer l'exposition humaine aux substances chimiques et leurs effets en mesurant la quantité de substances chimiques, leurs métabolites ou leurs produits de réaction dans des fluides ou tissus humains (WHO, 2015). Les données HBM reflètent généralement la charge corporelle partielle des substances, puisque les mesures sont généralement réalisées dans une seule matrice biologique, mais elles englobent toutes les sources et voies d'exposition. L'évaluation de l'imprégnation de la population à des substances chimiques et leurs effets sur la santé est pertinente pour l'évaluation de l'impact sur la santé de toutes les substances chimiques présentes dans l'organisme humain, qu'elles soient persistantes ou non (WHO, 2015). Pour les produits avec une demi-vie plus courte (i.e. composés non-persistants), les données HBM reflètent une exposition récente tandis que pour les produits avec une demi-vie longue (i.e. composés persistants), les données HBM reflètent l'exposition sur les dernières semaines, voir les dernières années (e.g. cadmium) (WHO, 2015). Les études HBM permettent, de manière simultanée, le suivi de nombreuses substances par la mesure directe des concentrations des substances dans différentes matrices ou par tout autres types d'outils de mesures de l'exposition indirecte (i.e. questionnaires, matrices emploi-exposition) ou externe (i.e. dosimètre individuel, concentration dans l'air, l'eau et le sol) (Dereumeaux et al., 2016). Elles permettent une évaluation de la distribution de substances chimiques dans la population en tenant compte de la variabilité individuelle de l'exposition.

Lors de campagne de biosurveillance, les mesures de concentration des substances peuvent être réalisées dans plusieurs matrices biologiques telles que le sang, l'urine, les cheveux, le lait maternel, la salive, la sueur, les ongles, les selles et les dents (WHO, 2015). Les dosages sont généralement réalisés sur les biomarqueurs d'intérêt en utilisant des méthodes analytiques telles que la chromatographie en phase gazeuse et en phase liquide ou la spectrométrie de masse. Les biomarqueurs d'exposition évaluent la présence d'une substance chimique et/ou son métabolite dans des échantillons biologiques prélevés sur un organisme ou le produit de l'interaction entre la substance et une molécule ou une cellule cible (i.e. les niveaux urinaires

de Pb). Les biomarqueurs d'exposition sont exprimés en termes de concentrations mesurées directement dans les matrices biologiques d'intérêt ou en utilisant des modèles de calcul de dosimétrie interne.

De manière générale, un biomarqueur d'exposition est caractérisé par un schéma temporel d'exposition et une cinétique d'élimination (Genuis, 2011). Cependant, cela varie entre les composés persistants par rapport aux composés non-persistants. Ainsi, l'interprétation de la valeur du biomarqueur dépendra de la substance, mais aussi de la matrice biologique (Brochot, 2018). Généralement, une mesure de concentration est suffisante pour estimer l'exposition individuelle à un composé persistant tandis que des mesures répétées sont nécessaires pour les composés non-persistants, les mesures de biomarqueurs pouvant varier considérablement au fil du temps en fonction des épisodes d'exposition (Dereumeaux et al., 2016; Henríquez-Hernández et al., 2022; Khoury et al., 2018). En fonction des objectifs, les études de HBM peuvent être centrées sur une sous-population (i.e. femmes enceintes, diabétiques, rurale) ou sur une tranche d'âge (i.e. nouveau-nés, enfants, adolescents ou personnes âgées) ou un lieu géographique (i.e. population urbaine ou rurale) (Dereumeaux et al., 2016; Henríquez-Hernández et al., 2022; Henríquez-Hernández et al., 2021; WHO, 2015). Elles peuvent être conduites à l'échelle d'une région, d'un pays ou d'un espace géographique plus large.

La relation entre l'exposition externe aux substances et les concentrations dans différentes matrices biologiques est présentée dans la Figure 32. Les expositions externes ne sont pas toujours corrélées avec les expositions internes dans les différents organes et tissus (Hays et al., 2007). Ainsi, l'utilisation de la biosurveillance permet définir de la quantité de substance chimique qui a franchi les barrière physiologique pour induire une exposition interne (Henderson et al., 1989). La relation entre l'exposition externe et l'exposition interne est déterminée par la TK qui décrit les processus ADME de la substance. Comme vue dans la partie 2 du chapitre 1 sur l'état de l'art, différents modèles peuvent être utilisés pour décrire et prédire la TK des substances chimiques (Hays et al., 2007; Henderson et al., 1989).

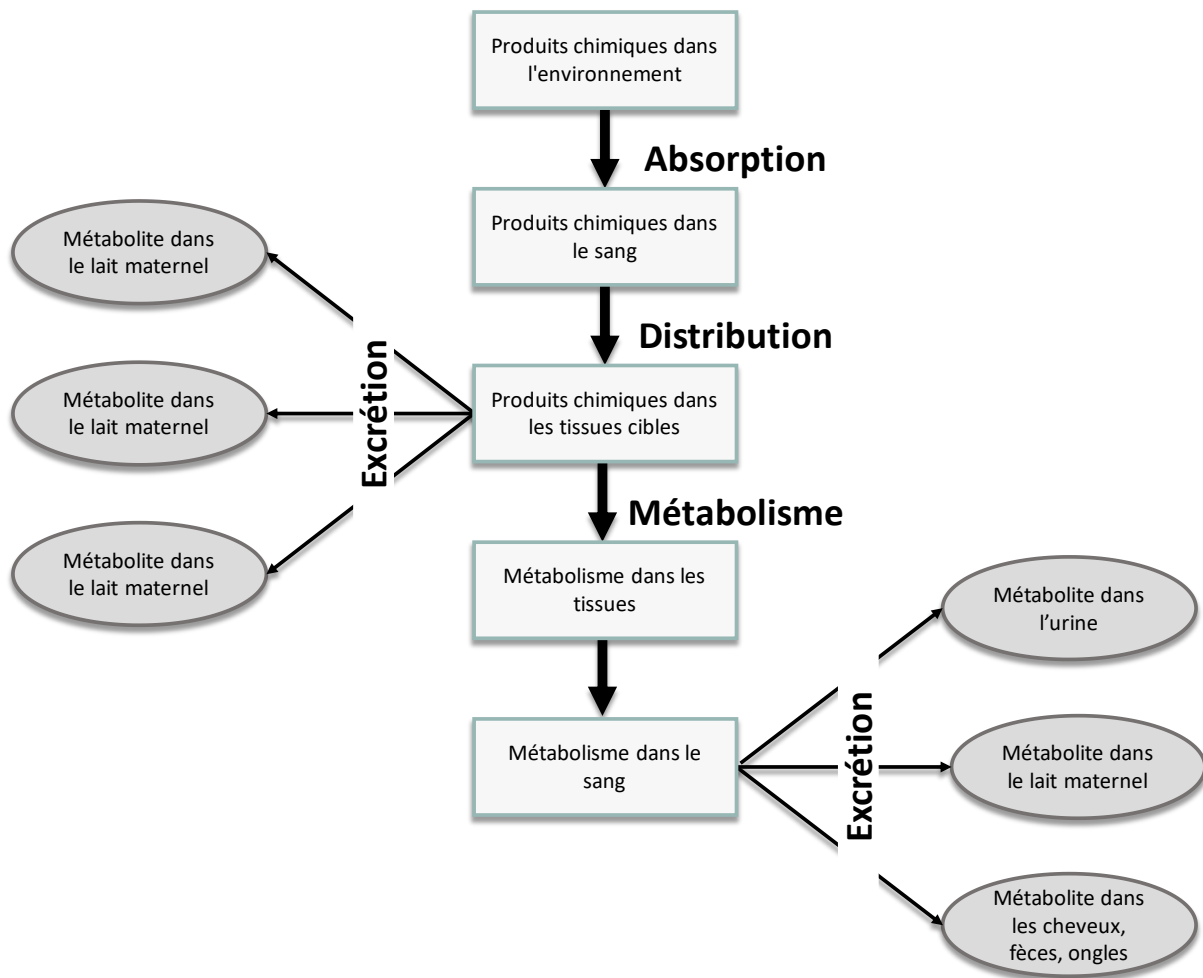


Figure 32 : Représentation schématique de la relation entre l'exposition et les concentrations dans les différentes matrices biologiques, illustration traduite de Hays et al. (2007)

#### 4.2. Interprétation des données de biosurveillance par dosimétrie

Les modèles p-PBPK peuvent être utilisés dans le processus de la reconstitution des expositions par dosimétrie directe ou inverse dont les principes sont présentés Figure 33 (Brochot et al., 2019; Clewell et al., 2008; Lyons et al., 2008; Pouillot et al., 2022; Ruiz & Fowler, 2015). La dosimétrie directe est l'approche conventionnelle par laquelle les mesures directes sur l'exposition externe (i.e. doses d'exposition journalières) sont introduites dans les modèles p-PBPK pour estimer les expositions internes dans les organes et tissus cibles (Ruiz & Fowler, 2015). La dosimétrie inverse est quant à elle utilisée pour estimer les expositions externes qui sont susceptibles de conduire à des niveaux d'imprégnation observés dans les matrices biologiques (e.g. urine, sang et cheveux) (Clewell et al., 2008).

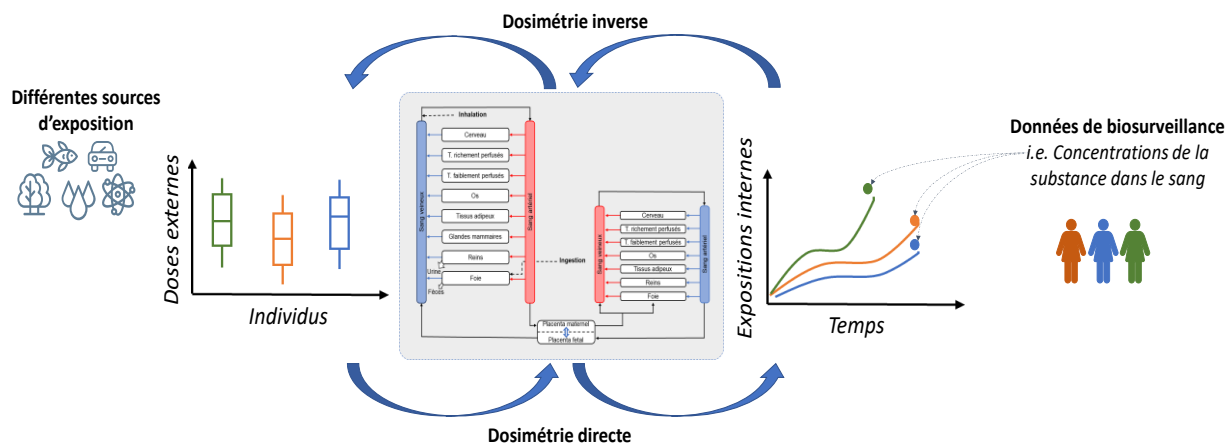


Figure 33 : Approche de dosimétrie directe versus dosimétrie inverse

Durant les campagnes de biosurveillance, les mesures d'imprégnation sont généralement accompagnées d'enquêtes, le plus souvent sous la forme de questionnaires, pour déterminer dans quelle mesure les individus sont exposés à une substance spécifique. Les données de biosurveillance peuvent être utilisées dans le domaine de la modélisation (e.g. modèles p-PBPK) pour déterminer les expositions externes par l'approche de dosimétrie inverse (Brochot et al., 2019; Zeman et al., 2013). Dans le cadre de l'ERS, l'approche de dosimétrie inverse est ainsi utilisée pour interpréter les données de biosurveillance (Clewell et al., 2008). Toutefois, cette approche a ses limites puisqu'elle ne fournit pas des informations sur la durée ou la fréquence des expositions (Miller et al., 2002; Sohn et al., 2004). Par conséquent, des hypothèses sur le scénario d'exposition sont formulées à partir des questionnaires individuels.

L'étude de Zeman et al. (2013) a calculé les apports quotidiens de différents phtalates, notamment le di-2-éthylhexyle (DEHP), à partir des concentrations urinaires de leurs métabolites chez les femmes enceintes. L'étude s'est particulièrement intéressée au DEHP pour lequel de fortes concentrations en métabolites ont été mesurées dans les urines des femmes enceintes, notamment pour le principal métabolite, le mono(2-éthylhexyl) phtalate (MEHP). La modélisation a servi à étudier la relation entre le temps d'exposition et l'excrétion des métabolites du DEHP.

En 2020, l'approche de dosimétrie inverse a été utilisée pour évaluer les risques de maladies rénales chroniques et de cancer urinaire dus à la consommation d'arsenic inorganique (As) (Lin et al., 2020). Les concentrations d'arsenic mesurées dans le sang chez 601 individus domiciliés à Taiwan ont été intégrées dans un modèle PBPK pour estimer les apports quotidiens en As. En combinant les informations sur les apports quotidiens et le débit de filtration glomérulaire, les auteurs ont été capables de définir une dose de référence pour l'apparition de maladie rénale chronique. Le rapport entre la dose de référence et les apports quotidiens d'As a été utilisé pour estimer une marge d'exposition pour caractériser les risques.

Dans le cadre des modèles p-PBPK, l'approche de dosimétrie inverse mis en œuvre par Brochot et al. (2019) a permis d'estimer les expositions internes aux composés perfluoroalkyles (PFOA et PFOS) chez les femmes enceinte et leur fœtus. Par la modélisation, les auteurs ont montré que le profil d'exposition

interne au PFOA et au PFOS varie selon les fœtus avec un tiers des fœtus qui avaient des niveaux d'un composé toujours supérieurs à ceux de l'autre composé. Le modèle p-PBPK sur le bisphénol A (BPA) a été développé pour simuler les expositions internes chez le fœtus pendant la grossesse (Sharma et al., 2018). Les concentrations de BPA mesurées dans le sang de cordon ombilical, le foie du fœtus et dans le liquide amniotique lors des études de biosurveillance ont été utilisées pour évaluer les concentrations prédites chez le fœtus. Les concentrations prédites dans ses organes étaient plus élevées au milieu du 2<sup>nd</sup> trimestre de la grossesse qu'à la fin et étaient en accord avec les données observées pendant les études de biosurveillance. Cependant, les auteurs ont noté que le BPA présentait une forte variabilité au niveau des concentrations dans le temps en raison de son absorption rapide et de sa courte demi-vie (Sharma et al., 2018). Cela a compliqué la capacité à prédire ses variations.

### 4.3. L'étude Longitudinale Française depuis l'Enfance (Elfe)

L'étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe) est une étude d'envergure nationale qui a permis de recruter plus de 18 000 enfants nés en France métropolitaine en 2011 (Dereumeaux et al., 2016). Cela représente 1 enfant sur 50 nés en 2011. Les enfants sont suivis depuis leur naissance afin de caractériser la relation entre les expositions à différentes substances environnementales, dont le Pb, et le contexte socio-économique sur le développement de l'enfant (Dereumeaux et al., 2016). Les enfants de cette cohorte ont actuellement 12 ans, mais l'étude se poursuivra jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge adulte. La cohorte est pilotée par l'Institut national d'études démographiques (Ined) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), en partenariat avec l'Établissement Français du Sang (EFS) et avec le soutien du ministère de la Santé et de la prévention, du ministère de la Transition écologique et solidaire, du ministère de l'Enseignement supérieur et des institutions publiques (CAF, INSEE et Santé publique France).

En raison de la complexité inhérente à la mise en place d'une telle étude, le protocole de la cohorte Elfe a subi de nombreuses étapes de planification avant le démarrage de l'étude en 2011. Entre 2007 et 2008, une enquête pilote a été menée dans différentes maternités pour tester la faisabilité de l'étude Elfe (Pirus et al., 2010). L'enquête pilote a permis de recruter 300 familles dans différentes régions de France métropolitaine (i.e. Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Hauts-de-France et Île-de-France). Le but étant de valider la méthodologie qui sera mise en œuvre dans la cohorte Elfe.

La dimension longitudinale, avec le modèle de la *life course approach* est une des caractéristiques de la cohorte Elfe. L'objectif de cette méthodologie est de comprendre comment les expositions aux substances chez les adultes pendant la grossesse et l'enfance influent sur le développement de maladies ou d'accidents de santé survenant à l'âge adulte (Pirus et al., 2010). Cette approche part du postulat que la santé d'un individu est influencée par une série de facteurs et d'événements qui se produisent depuis la période prénatale jusqu'à la fin de la vie, et que ces facteurs sont interconnectés. Ainsi, l'ordre chronologique des événements et les interactions entre eux est essentiel dans ce type d'étude.

La cohorte est basée sur une approche pluridisciplinaire puisqu'elle permettra de répondre à des questions en relation avec les domaines de l'épidémiologie, de la santé publique et des sciences sociales

(Pirus et al., 2010; Vandentorren et al., 2009). Ces domaines ont été délimités lors de la phase de planification avec notamment l'étude pilote. Nous allons voir par la suite les objectifs de la cohorte Elfe, et comment l'échantillon de population a été constitué et nous finirons avec les grandes étapes de la cohorte.

#### 4.3.1. Les objectifs scientifiques

Afin de garantir la dimension pluridisciplinaire de l'étude, 14 thématiques ont été définies : trois en sciences sociales, quatre en santé publique, trois en santé environnementale et quatre transversales aux trois disciplines. Dans la thématique santé environnement, qui est celle qui nous intéresse le plus, les objectifs de l'étude sont (Pirus et al., 2010) :

- Évaluer l'impact de l'environnement prénatal sur la santé des enfants au travers des indicateurs d'exposition et de biomarqueurs qui seront recueillis à la naissance.
- Évaluer l'impact de l'environnement familial sur le développement des enfants, la situation socio-économique, l'environnement culturel et social sur le développement des enfants.
- Évaluer les comportements des enfants et des parents vis-à-vis de l'alimentation, l'activité physique, des apprentissages réalisés en famille, des activités culturelles, à l'exposition aux médias et aux nouvelles technologies
- Évaluer l'environnement physico-chimique avec un intérêt porté sur l'exposition aux polluants « émergents », à la pollution atmosphérique et aux poussières.

#### 4.3.2. Le design de l'étude

Dans le cadre de la cohorte Elfe, les enquêtes débutent au moment de la naissance, et non en cours de grossesse (Vandentorren et al., 2009). Les mères qui accouchaient en France métropolitaine ont été approchées pendant des jours spécifiques choisis par l'Insee et qui correspondent aux quatre premiers jours de chaque trimestre (Vandentorren et al., 2009), à savoir :

- 1<sup>ère</sup> période : les enfants nés les 28, 29 mars, 1<sup>er</sup>, 2, 3, 4 avril 2011
- 2<sup>e</sup> période : les enfants nés les 27, 28 juin, 1<sup>er</sup>, 2, 3, 4 juillet 2011
- 3<sup>e</sup> période : les enfants nés les 27, 28 septembre, 1<sup>er</sup>, 2, 3, 4 octobre 2011
- 4<sup>e</sup> période : les enfants nés les 12, 13, 16, 17, 19, 20 décembre 2011.

Cette technique de recrutement a permis d'avoir une représentativité de l'échantillon tout en prenant en compte les variations saisonnières. Les collectes biologiques ont été réalisées directement par les équipes des maternités et les échantillons confiés à l'EFS.

Les différentes étapes de la cohorte Elfe sont réalisées en collaboration avec des enquêteurs professionnels. L'appui de « personnels soignants pour l'observation en maternité, les médecins lors du recueil d'informations plus techniques sur la croissance, les vaccinations, le développement psychomoteur, et des enseignants pour l'observation des apprentissages des enfants » a été nécessaire (Elfe, 2023a). Les grandes étapes de la cohorte Elfe sont reportées dans la Figure 34. À la maternité lors de l'accouchement, un questionnaire a été transmis aux mères afin de recueillir des informations sur la grossesse et



l'accouchement et de réaliser des prélèvements biologiques dans le sang du cordon ombilical, les urines de la mère, le sang veineux, les cheveux et le lait maternel. Les mères étaient aussi questionnées sur leur alimentation et les expositions environnementales (Elfe, 2023b; Vandentorren et al., 2009). Les enquêtes auprès des parents ont été poursuivies 6 mois après la naissance puis à 1, 5, 8 et 10 ans. Entre 3 et 12 mois, les questionnaires ont permis de collecter des données anthropométriques (i.e. poids, taille) et sur la nutrition des nourrissons. Dès que les enfants avaient l'âge de rentrer à l'école (environ 3 ans et demi), ils ont été directement sollicités pour évaluer leurs fonctions psychomotrices. D'autres prélèvements biologiques seront réalisés à certaines étapes clés du développement.

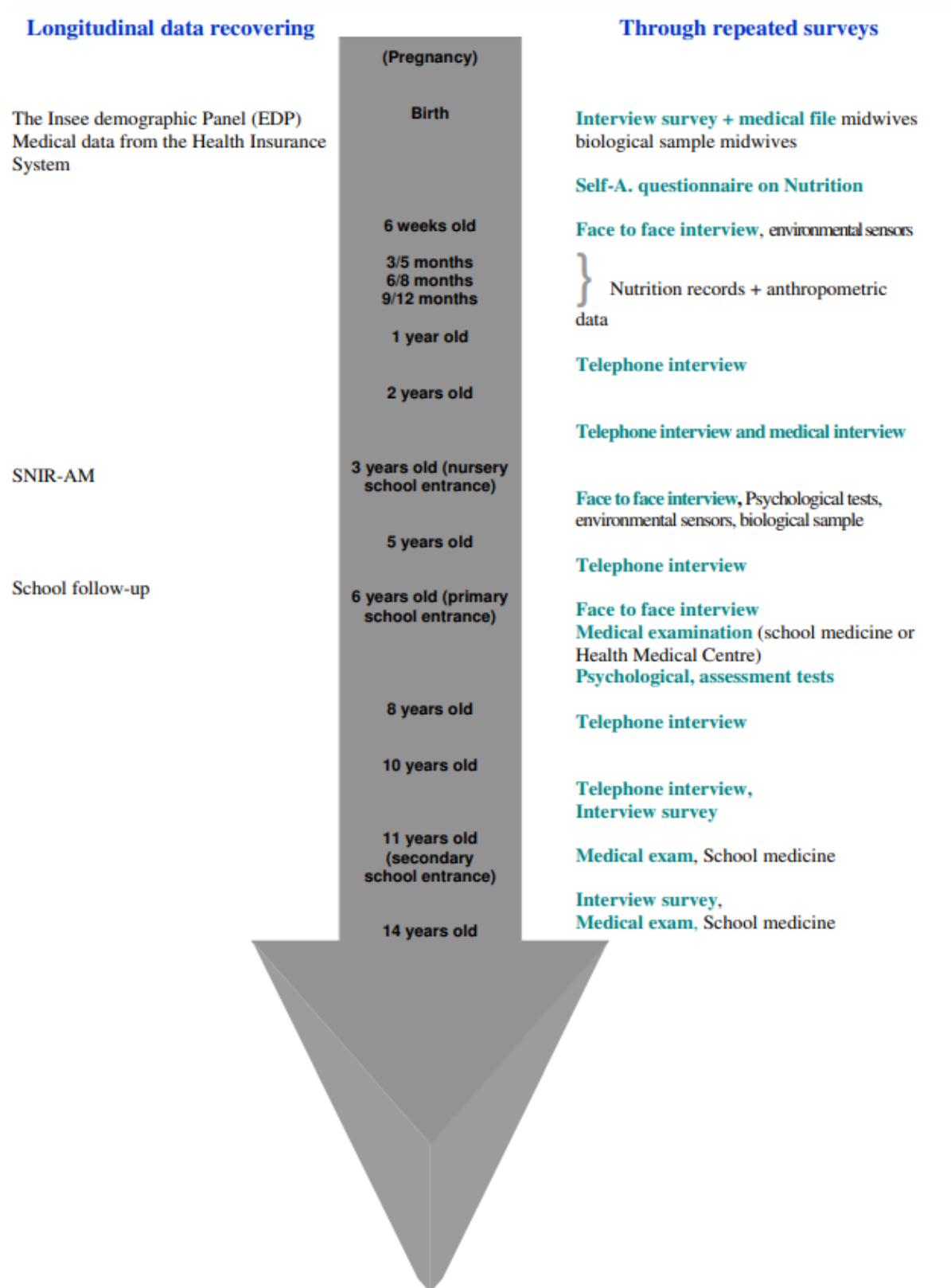


Figure 34 : Les grandes étapes de la cohorte Elfe, illustration tirée de Vandendorren (2009)

#### 4.3.3. Les données Elfe pour le plomb

Un certain nombre de métaux, incluant le Pb, et de composés organiques a été mesuré chez les nouveau-nés. La liste des métaux et la distribution des concentrations (Tableau 7) est celle rapportée par Dereumeaux et al. (2016). Les métaux, à l'exception du mercure, ont été quantifiés dans le sang de cordon ombilical des nouveau-nés (plomb) et l'urine des femmes enceintes (aluminium, antimoine, cadmium, césium, chrome, cobalt, nickel, étain, uranium, vanadium) par spectrométrie de masse à plasma inductif (ICP-MS).

Tableau 7 : Résultats pondérés des teneurs urinaires en métaux chez les femmes enceintes françaises ayant accouché en 2011 (Dereumeaux et al., 2016)

<b>Biomarqueurs</b>	<b>n</b>	<b>% &gt; LOQ</b>	<b>GM (CI 95% GM)</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>	<b>P95 (CI 95% P95)</b>
Plomb (µg/L sang de cordon)	1968	99,5	8,30 (7,94 ; 8,68)	5,57	7,78	11,40	24,30 (20,72 ; 27,11)
Mercure (µg/g de cheveux)	1799	90,9	0,40 (0,37 ; 0,42)	0,24	0,42	0,72	1,39 (1,30 ; 1,51)
Aluminium (µg/L d'urine)	990	-	-	-	-	-	-
Antimoine (µg/L d'urine)	990	70,0	0,04 (0,04 ; 0,05)	< LOQ	0,05	0,09	0,19 (0,18 ; 0,21)
Arsenic (µg/L d'urine)	990	100	11,04 (10,12 ; 11,89)	5,78	10,33	19,48	59,43 (48,42 ; 70,00)
Cadmium (µg/L d'urine)	990	87,8	0,12 (0,11 ; 0,13)	0,07	0,12	0,22	0,49 (0,41 ; 0,54)
Césium (µg/L d'urine)	990	100	4,93 (4,64 ; 5,25)	3,18	5,14	7,99	14,96 (13,51 ; 16,26)
Chrome (µg/L d'urine)	990	96,2	0,30 (0,27 ; 0,34)	0,19	0,33	0,68	1,74 (1,37 ; 2,05)
Cobalt (µg/L d'urine)	990	100	0,85 (0,80 ; 0,91)	0,47	0,85	1,51	3,11 (2,83 ; 3,42)
Nickel (µg/L d'urine)	990	98,7	1,38 (1,30 ; 1,47)	0,81	1,50	2,34	4,96 (4,37 ; 5,52)
Étain (µg/L d'urine)	990	90,5	0,29 (0,25 ; 0,33)	0,14	0,33	0,75	2,82 (2,19 ; 3,66)
Uranium (µg/L d'urine)	990	27,6	NC	< LOD	< LOD	< LOD	0,02 (0,02 ; 0,03)
Vanadium (µg/L d'urine)	990	95,6	0,28 (0,25 ; 0,31)	0,17	0,30	0,51	1,41 (1,02 ; 1,95)

Le Pb a été détecté à des niveaux mesurables (i.e. supérieur à la limite de quantification) dans 99,5 % des échantillons. La limite de quantification (LOQ) et la limite de détection (LOD) du Pb par ICP-MS étaient respectivement de 0,06  $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  et 0,2  $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ . La plombémie moyenne mesurée dans le sang de cordon ombilical était de 0,830  $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  avec un P95 de 2,43  $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  (Dereumeaux et al., 2016). La Figure 35 représente l’histogramme de la distribution de la plombémie chez les nouveau-nés sans considérer les valeurs sous la limite de quantification. Parmi les 1 659 nouveau-nés, 2,7 % (44 sur 1 659) avaient une plombémie égale ou supérieure au niveau de vigilance établie par le HCSP (2014) pour définir le saturnisme infantile, tandis que 0,6 % (10 sur 1 659) présentaient des valeurs de plombémie égales ou supérieures au niveau d’intervention rapide.

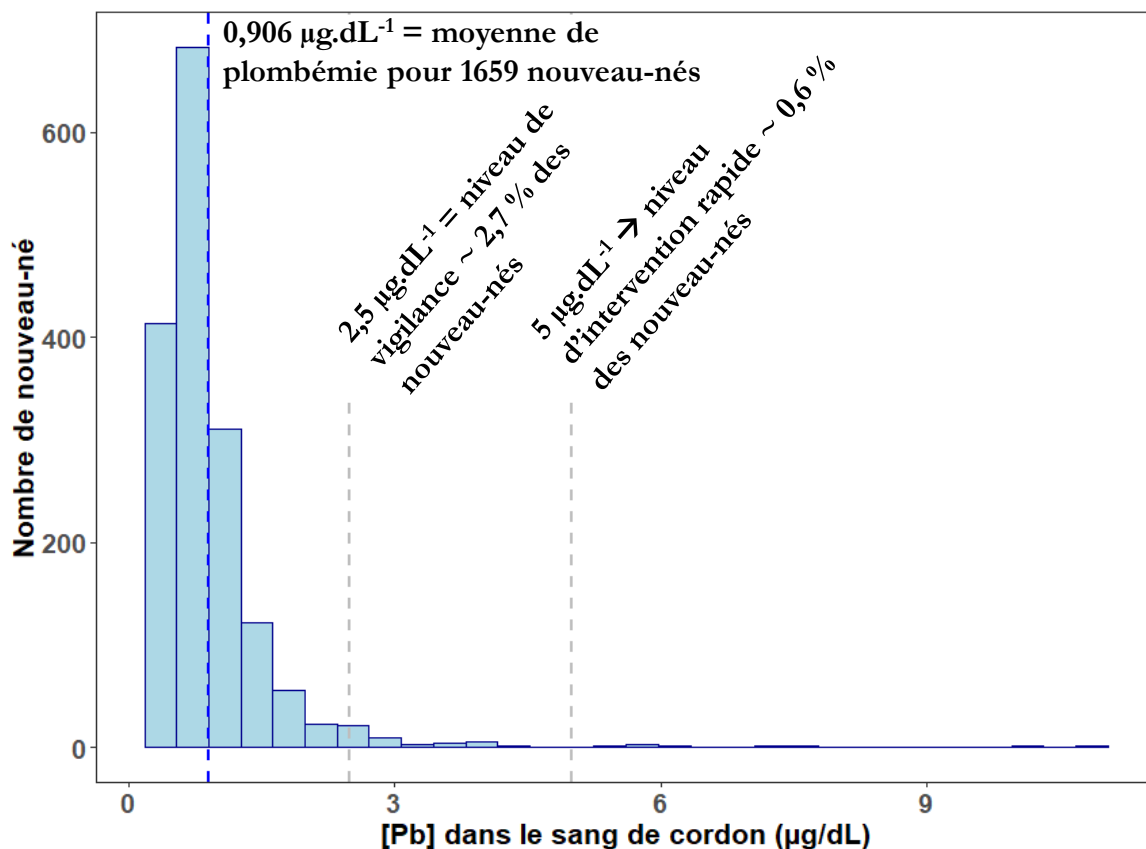


Figure 35 : Distribution de la plombémie dans le sang de cordon des nouveau-nés de la cohorte Elfe par rapport à la définition du saturnisme infantile tel que définie par le HCSP (2014)

#### 4.4. À retenir

- La biosurveillance permet de mesurer l'imprégnation de substances chimiques dans la population générale.
- Les données de biosurveillance peuvent être utilisées dans le processus de la reconstruction des expositions avec les modèles p-PBPK par dosimétrie inverse.
- La cohorte Elfe permet le suivi de plus de 18 000 enfants nés en 2011 dans les maternités en France métropolitaine.
- Le Pb fait partie de nombreux biomarqueurs mesurés dans le cadre de l'étude Elfe.
- 99,5 % des plombémies mesurées dans le sang de cordon ombilical des nouveau-nés Elfe étaient supérieures à la LOQ.
- 2,7 % (44 sur 1 659) des nouveau-nés Elfe avaient une plombémie égale ou supérieure au niveau de vigilance établie par le HCSP (2014) pour définir le saturnisme infantile, tandis que 0,6 % (10 sur 1 659) présentaient des plombémies égales ou supérieures au niveau d'intervention rapide.

## OBJECTIFS DE LA THÈSE

Le Pb est un neurotoxique capable de traverser la barrière hématoencéphalique et le liquide céphalo-rachidien pendant la période prénatale, ce qui a pour conséquence d'exposer les tissus cérébraux du fœtus. Les effets du Pb peuvent apparaître à des gammes de concentrations faibles et l'inquiétude est d'autant plus forte que les études expérimentales montrent que la vulnérabilité des organes en développement, notamment le cerveau, peut varier considérablement au cours de la grossesse (Mendola et al., 2002). Les principaux processus du développement du SNC (i.e. neurogenèse, synaptogenèse, apoptose) débutent pendant la période prénatale et peuvent présenter une sensibilité à l'exposition aux produits environnementaux (Rice & Barone, 2000). Une exposition prénatale est corrélée à des altérations de la fonction cognitive chez les enfants (Bellinger et al., 1990; Hu et al., 2006) avec des effets qui peuvent persister jusqu'à l'âge adulte (Mazumdar et al., 2011).

La grossesse est un état physiologique particulier dans lequel on observe une augmentation de l'exposition maternelle interne au Pb. Pendant cette période, il y a une augmentation de la vitesse du renouvellement de l'os maternel qui conduit à un relargage du Pb osseux dans le sang maternel. Dans la circulation sanguine de la mère, le Pb va être capable de traverser les membranes du placenta et induire une exposition prénatale du fœtus (Goyer, 1990; Gundacker & Hengstschläger, 2012). La TK du Pb chez le fœtus pendant la période prénatale est mal comprise. Les concentrations de Pb dans l'organisme et à différents stades de la grossesse ne sont pas connues. Durant les campagnes de biosurveillance, l'évaluation de l'exposition prénatale est réalisée à partir d'une seule mesure de concentration dans le sang de cordon ombilical obtenue à l'accouchement. Cette information est insuffisante pour évaluer l'exposition prénatale pendant la grossesse, car elle donne une indication de l'exposition pendant les dernières semaines de la grossesse et non pendant toute la période de la grossesse. Pour des raisons éthiques, l'exposition prénatale ne peut pas être mesurée pendant toute la grossesse, mais elle peut être modélisée au moyen de modèles mécanistiques tels que les modèles p-PBPK. Ces derniers peuvent être utilisés pour simuler la distribution du Pb dans différents organes et tissus du fœtus tout au long de la grossesse.

Il existe des modèles TK sur la distribution du Pb (voir paragraphe 2.6), qui prennent en compte ou ne prennent pas en compte la physiologie du corps humain (EPA, 1994; EPA, 2019; Leggett, 1993; O'Flaherty, 1998; Sharma et al., 2005). Parmi les modèles physiologiques, aucun n'intègre la grossesse et la croissance du fœtus. Dans le cadre de cette thèse, nous proposons de développer un modèle p-PBPK pour le Pb pour prédire l'exposition prénatale à partir de données de biosurveillance mesurées dans le cordon ombilical. Pour répondre à la question sur l'évolution des expositions internes chez le fœtus pendant toute la période de la grossesse, les données de biosurveillance peuvent être exploitées en dosimétrie inverse pour déterminer les doses d'exposition quotidiennes des mères puis en dosimétrie directe pour simuler les expositions internes des fœtus. La demi-vie du Pb dans les os est longue d'environ 10 à 20 ans. Cela entraîne une variation de la charge corporelle en Pb dans l'organisme au cours de la vie. Ainsi, il est nécessaire d'utiliser la méthode de la dosimétrie inverse avec modélisation PBPK pour estimer les doses d'exposition quotidiennes au Pb chez les femmes depuis leur naissance jusqu'à la fin de leur grossesse.

- Dans un premier temps, nous allons développer un modèle p-PBPK à partir d'un modèle PBPK adulte préexistant (O'Flaherty, 2000). Pour ce faire, nous tiendrons compte de processus physiologiques qui

évoluent chez les femmes enceintes (i.e. débit cardiaque, hématoците, flux sanguins, volumes de certains organes). Le remodelage supplémentaire de l'os maternel et le passage placentaire du Pb jouent un rôle dans les expositions prénatales du fœtus. Ces deux processus seront intégrés dans le modèle à partir des informations de la littérature. Nous tiendrons compte de la croissance des organes fœtaux, tels que les os. Une analyse de sensibilité sera réalisée pour mettre en évidence les facteurs qui influencent les expositions internes du fœtus pendant les trois trimestres de la grossesse. Et enfin, les données de la littérature sur les plombémies dans le cordon ombilical et la plombémie maternelle à l'accouchement seront utilisées pour évaluer les prédictions de notre modèle.

- Dans un second temps, le modèle p-PBPK sera appliqué aux données de biosurveillance issues de la cohorte Elfe pour simuler les concentrations internes des fœtus tout au long de la grossesse. La variabilité interindividuelle sera intégrée dans notre modèle. Le cerveau du fœtus est un organe d'intérêt dans le cadre de cette thèse. Les concentrations de Pb des fœtus de la cohorte Elfe seront simulées et comparées à des concentrations *in vitro* et *ex vivo* qui ont montré des effets sur le neurodéveloppement. Dans cette partie, nous discuterons de la mise en perspective des études *in vitro* et *ex vivo* avec un AOP sur le neurodéveloppement.





## CHAPITRE 2 : DEVELOPMENT OF A PHYSIOLOGICALLY BASED TOXICOKINETIC MODEL FOR LEAD IN PREGNANT WOMEN: THE ROLE OF BONE TISSUE IN THE MATERNAL AND FETAL INTERNAL EXPOSURE

### Résumé

Des études épidémiologiques ont montré des associations entre l'exposition prénatale au Pb et des effets neurodéveloppementaux chez les jeunes enfants. Les effets peuvent se traduire par une altération de la fonction cognitive (e.g. baisse du QI, problèmes d'apprentissage et de la mémoire). L'exposition prénatale est généralement caractérisée en mesurant la concentration de Pb dans le sang de cordon ombilical à la naissance ou dans le sang maternel pendant la grossesse. Pour des raisons éthiques, les mesures de l'exposition interne chez le fœtus sont impossibles pendant la grossesse. Pour évaluer l'exposition interne au Pb pendant la vie prénatale, nous avons développé un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie de la grossesse (p-PBPK) pour simuler les expositions internes de Pb dans les organes et tissus fœtaux tout au long de la grossesse. Un modèle PBPK préexistant pour le Pb a été adapté à la physiologie des femmes enceintes et à la croissance du fœtus. Le processus physiologique du renouvellement supplémentaire de l'os maternel, qui entraîne la libération du Pb osseux dans le sang, et le transfert placentaire du Pb ont été intégrés dans le modèle. Les valeurs des paramètres relatifs à ces deux processus ont été estimées par inférence bayésienne. Le début du renouvellement supplémentaire de l'os maternel a été estimé à 21,6 semaines. Les transferts placentaires ont été estimés entre 4,6 et 283 L.jour<sup>-1</sup> à la naissance avec une variabilité interindividuelle élevée. Une fois calibré, le modèle p-PBPK a été utilisé pour simuler l'exposition interne du fœtus au Pb, qui varie considérablement tout au long de la grossesse avec deux pics de concentration de Pb dans le sang et dans le cerveau à la fin du 1<sup>er</sup> et du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Les résultats de l'analyse de sensibilité montrent que les niveaux de Pb dans le sang fœtal sont influencés par la charge osseuse maternelle en Pb dû au renouvellement supplémentaire de l'os maternel et à la formation du tissu osseux chez le fœtus à différents stades de la grossesse. Coupler le modèle p-PBPK avec un modèle d'effet tel qu'un chemin d'effet néfaste (AOP) pourrait aider à prédire les effets du Pb sur le neurodéveloppement des enfants.

# Development of a physiologically based toxicokinetic model for lead in pregnant women: the role of bone tissue in the maternal and fetal internal exposure

Ali Daoud Y<sup>1,2</sup>, Tebby C<sup>1\*</sup>, Beaudouin R<sup>1,3</sup> and Brochot C<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Experimental toxicology and modeling unit (MIV/TEAM), Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, 60550 Verneuil-en-Halatte, France

<sup>2</sup>Péritox, UMR-I 01, University of Picardie Jules Verne, 80025 Amiens, France

<sup>3</sup>Sebio, Experimental and modeling unit, UMR-I 02

<sup>4</sup>Certara UK Ltd, Simcyp Division, Sheffield, UK

\*Corresponding author: cleo.bodin@ineris.fr

## Highlights

- A PBPK model for lead was extended to pregnancy and fetal development
- Maternal bone remodeling increases blood lead levels in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters
- Ossification in the fetus induces a decrease in the exposure of the other organs
- A high inter-individual variability was estimated for the placental transfer rates

## Abstract

Epidemiological studies have shown associations between prenatal exposure to lead (Pb) and neurodevelopmental effects in young children. Prenatal exposure is generally characterized by measuring the concentration in the umbilical cord at delivery or in the maternal blood during pregnancy. To assess internal Pb exposure during prenatal life, we developed a pregnancy physiologically based pharmacokinetic (p-PBPK) model that simulates Pb levels in blood and target tissues in the fetus, especially during critical periods for brain development. An existing Pb PBPK model was adapted to pregnant women and fetuses. Using data from literature, both the additional maternal bone remodeling, that causes Pb release into the blood, and the Pb placental transfers were estimated by Bayesian inference. Additional maternal bone remodeling was estimated to start at 21.6 weeks. Placental transfers were estimated between 4.6 and 283 L.day<sup>-1</sup> at delivery with high interindividual variability. Once calibrated, the p-PBPK model was used to simulate fetal exposure to Pb. Internal fetal exposure greatly varies over the pregnancy with two peaks of Pb levels in blood and brain at the end of the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters. Sensitivity analysis shows that the fetal blood lead levels are affected by the maternal burden of bone Pb via maternal bone remodeling and by fetal bone formation at different pregnancy stages. Coupling the p-PBPK model with an effect model such as an adverse outcome pathway could help to predict the effects on children's neurodevelopment.

**Keywords:** p-PBPK model, lead, metal, pregnancy, bone remodeling, resorption, placental transfer, fetus exposure, Monte Carlo simulations, parameter estimation.

## 1. Introduction

Lead (Pb) is a public health concern due to adverse effects on humans, especially on children and fetuses (ATSDR, 2020; WHO, 2021b). Most of the effects of Pb exposure are related to the development of the central nervous system (CNS), and of the renal and cardiac systems (ATSDR, 2020) in children and fetuses. Indeed, in addition to increasing premature birth rates and low birth weights, *in utero* exposure increases occurrence of inadequate intrauterine growth and cognitive impairments with damage to fine motor skills (ATSDR, 2020). Furthermore, prenatal Pb exposure, even at blood lead levels (BLLs) below 50 µg/L (ANSES, 2013, 2019), can alter brain development and could lead to behavioral difficulties, learning disabilities and lower intellectual quotient (IQ) (Bellinger, 2008; Jusko et al., 2008). Although Pb toxicity has been proven for several decades, decreasing exposure of the human populations to Pb is still a priority. Recently, a series of scientific and policy-related questions on Pb exposure and its health effects were opened by the European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU) (Szigeti, 2019). In particular, the placental transfer of Pb during prenatal exposure needs to be better characterized. Government actions to limit human Pb exposure have reduced BLLs in the general population (ANSES, 2019; DGS, 2012; HCSP, 2014). The French National Authority for Health gives recommendations to identify and manage Pb exposure and has proposed a maximum BLL of 50 µg/L with mandatory reporting for over-exposed women of childbearing age and children (HAS, 2003). Understanding and quantifying Pb transfers to fetuses during pregnancy may help refining these recommendations.

Pb absorption in humans depends on several factors including the route of exposure, nutritional status, health and age of the individual (ATSDR, 2017, 2020; Barltrop & Meek, 1979; Garnier, 2005; Markowitz, 2000). In adults, about 90% of Pb body burden is found in bones and teeth and about 73% in children (Barry, 1975). Pb is mainly excreted in urine and bile (ATSDR, 2020) with a half-life in adults of about 30 days in blood and of 10 to 20 years in bone (Rabinowitz, 1991; Rabinowitz et al., 1976). However, the half-life of Pb in blood varies depending on age and duration of exposure. Thus, in children aged 1 to 4 years, the half-life of Pb in blood has been calculated to be between 10 months and 38 months (Manton et al., 2000). Pb is a bone-seeking element that forms highly stable complexes with phosphate (Da Costa & Sigel, 1999). Pb is deposited in bones and can be released in blood due to bone remodeling process (O'Flaherty, 2000). During pregnancy, the high fetal demand for calcium to form bones and teeth increases the maternal bone remodeling, especially during the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters. During pregnancy, Pb in bones is mobilized and released in the blood circulation. Such a release can contribute to increase the BLLs of pregnant women up to 88% during the 2<sup>nd</sup> trimester (Gulson, Mizon, et al., 2016; Gulson, Taylor, et al., 2016; Lamadrid-Figueroa et al., 2006; Rothenberg et al., 1994; Tellez-Rojo et al., 2017), leading to U-shaped pattern of BLLs (Ettinger et al., 2009; Gulson, Mizon, et al., 2016; Hu et al., 2006). Fetal Pb exposure is driven by a combination of factors, such as the passage of Pb through the placental barrier, the maternal internal exposure, and the Pb kinetics in the developing fetus. Several studies have shown that the BLLs in the mother and the fetus (umbilical cord at delivery) are positively correlated (Al-Saleh et al., 2014; Dalili et al., 2019; Kim et al., 2018; Rudge et al., 2009). Gulson *et al.* (Gulson et al., 2003) also showed that approximately 80% of Pb in cord blood at delivery originates from maternal bone Pb. Because Pb accumulates in bone, ossification in the fetus may also impact the Pb kinetics as this process is not continuous over pregnancy and begins between the 7<sup>th</sup> and 13<sup>th</sup> week after fertilization of the ovum (Breeland G, 2022; Jeffery & Spoor, 2004).

Fetal exposure throughout pregnancy remains uncertain since the only exposure data available are often the Pb levels in cord blood at delivery. Physiologically based pharmacokinetic or toxicokinetic modeling (PBPK/PBTK) is a powerful tool for simulating the concentrations of xenobiotics in living organisms over a time period. Such models integrate data to describe the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of compounds (Kuepfer et al., 2016). The potential impact of age-specific or population-specific characteristics on the internal exposure in blood and organs can be accounted for by integrating specific physiological and biochemical data in those models. PBPK models are increasingly used to improve risk assessment and drug development for sensitive populations including pregnant women and children (Beaudouin et al., 2010; Lu et al., 2012; Wang et al., 2021; Yoon & Clewell, 2016; Yoon et al., 2019). Physiological changes in pregnant women and fetuses such as increased hematocrit, cardiac output, glomerular filtration, and organ volumes can impact the compound's ADME (Coppola et al., 2021). Including these changes in PBPK models allow to understand the impact of those changes on compound kinetics in pregnant women and to predict the internal exposure of fetuses (Brochot et al., 2019; Codaccioni & Brochot, 2020).

Several kinetic models for Pb in humans have been published, notably the Leggett model (Leggett, 1993), the O'Flaherty model (O'Flaherty, 2000), and the AALM (All-Ages Lead Model) model (EPA, 2014). All three models describe Pb disposition in blood and several organs from birth to adulthood. Leggett's model was used, among others, to determine the doses of Pb isotopes in chronically exposed people. In that model, Pb transfers between organs are not related to physiological processes, unlike in the O'Flaherty model. The latter integrates body weight and age dependent physiological parameters (*e.g.*, organ blood flows and volumes). Another difference between these two models is the description of the structure and the Pb exchanges in bones. Bone-to-blood mobilization modeled with physiological processes is only integrated in the O'Flaherty model. The AALM model was recently developed and is based on both the O'Flaherty and Leggett models. A multimedia exposure model was also added to account for several exposure sources and routes. Combined with an exposure assessment, these kinetic models can be used to simulate BLL and internal tissue exposure in populations. Recently, the O'Flaherty PBPK model was used by Sy *et al.* (Sy et al., 2023) to set up an integrative modeling framework to assess the long-term exposure to Pb of the general population in four European countries. Their model was designed to account for the effect of past and current exposures to predict Pb levels until the 2070s. Another recent application is the study by Tebby *et al.* (Tebby et al., 2022) that estimated the BLL in children at several ages in France using spatialized exposure data.

In this paper, we propose to extend the PBPK model for Pb developed by O'Flaherty to pregnant women and their fetuses. The anatomical and physiological changes during pregnancy were integrated. In particular, the additional bone remodeling in pregnant women and the ossification in the fetus were modelled based on published data. The placental transfers between the woman and the fetus and the parameters of additional bone remodeling in women were estimated by Bayesian inference. The pregnancy PBPK (p-PBPK) model was then evaluated using sensitivity analysis and by comparing the predicted ratio of cord blood lead level over maternal BLL with data from the literature.

## 2. Material and methods

### 2.1. Adaptation of the PBPK model for pregnancy

#### 2.1.1. Pregnancy and fetal compartments

The pregnancy PBPK model (p-PBPK) for Pb was based on the model developed by O'Flaherty (O'Flaherty, 1991a, 1991b, 1991c; O'Flaherty, 1998, 2000). In this paper, the parameterization described in (O'Flaherty, 2000) was used. Briefly, the O'Flaherty's model simulates the Pb disposition from birth to adulthood following inhalation and ingestion. The model includes seven compartments, including cortical bone, trabecular bone, liver, kidneys, blood, poorly-perfused and well-perfused tissues. Pb is distributed to the organs by the plasma: the levels in the organs are driven by tissue:plasma partition coefficients and limited by blood flows. Excretion occurs in kidney and liver via urine and bile, respectively. Total excretion is modeled as a function of the glomerular filtration rate (GFR). The structure of the bone compartments and the exchanges that govern them are central in this PBPK model. The model makes a distinction between cortical and trabecular bones (O'Flaherty, 1991c). Cortical and trabecular bones are divided into mature and juvenile bones. Pb uptake is modeled in cortical and trabecular bones and Pb elimination from bones is based on physiological mechanisms such as osteoporosis in the case of normal bone loss in human aging and remodeling of the mature bone. In childhood, simultaneous bone resorption and formation result in a net increase of bone mass, whereas in young adults there is no change in bone mass. The rates of bone formation and resorption are age-dependent. Some physiological parameters of the PBPK model depend on age (*i.e.*, the absorbed fraction of Pb in the gastrointestinal tract, hematocrit and total clearance from plasma) or body weight (*i.e.*, respiration rate, glomerular filtration rate, cardiac output, blood flows, organ volumes, bone volume, bone mass and bone density).

The p-PBPK model for Pb (Figure 36) was developed by adapting the O'Flaherty model to the pregnant woman and her fetus. The adipose tissues and mammary glands compartments were added to the maternal sub-model. The fetal sub-model includes the same compartments as the maternal one without the mammary glands. A brain compartment was included in both the maternal and fetus models because of Pb effects in fetal brain development and to ensure consistency between the maternal and fetal sub-models. The placenta forms a complex and dynamic interface between the fetus and the mother and governs the feto-maternal exchanges (Turco & Moffett, 2019). The placenta is formed by an inner cytotrophoblast layer and an outer multinucleated syncytiotrophoblast layer. The Pb exchanges between the maternal and fetal sides of the placenta were modeled by diffusion (Caserta et al., 2013; Goyer, 1990; Gundacker & Hengstschläger, 2012); these exchanges are the only routes of uptake and elimination of Pb by the fetus. A bidirectional transfer constant between the maternal and fetal placentae was assumed. As proposed by Codaccioni *et al.* (Brochot et al., 2019; Codaccioni & Brochot, 2020; Dallmann et al., 2019), the rate of placental diffusion ( $RD_{pl}$ ) was scaled to the placental membrane exchange surface and to the thickness of syncytiotrophoblast, inducing an increase in placental transfers during pregnancy:

$$RD_{pl} = KD_{pl} \times CBP_{PL} \times \frac{T_{sct}(t)}{T_{sct}} \times S_{sct}(t) \quad (Eq. 1)$$

Where  $KD_{pl}$  is the constant of diffusion between both placentae during pregnancy (in  $L \cdot day^{-1} \cdot dm^{-2}$ ),  $RD_{pl}$  is the rate of diffusion in the placenta in  $mg \cdot day^{-1}$ ,  $CBP_{PL}$  is the concentration of Pb in blood plasma in the placenta (maternal or fetal)  $\mu g \cdot L^{-1}$ ,  $S_{sct}(t)$  (in  $dm^2$ ) is the placental exchange surface as a function of fetal age ( $FA$ ),  $T_{sct}$  is the syncytiotrophoblast thickness at the end of pregnancy (0.00009 dm) and  $T_{sct}(t)$  is the thickness according to fetal age (in dm) (see the equations in Table S1 in supplementary data).

### 2.1.2. Parametrization of the p-PBPK model

Several maternal parameters were modified to incorporate their evolution during pregnancy. Changes in hematocrit, glomerular filtration rate, cardiac output, blood flows and compartment volumes were modeled as functions of the gestational age ( $GA$ ), fetal age ( $FA$ ), or bodyweight (Abduljalil et al., 2021; Dallmann et al., 2017; Zhang et al., 2017a) (see Table S1 in supplementary data).  $FA$  denotes the elapsed time since the ovum fertilization whereas  $GA$  considers the time since the first day of the last menstrual period that precedes conception. Ovum fertilization occurs, on average, 2 weeks after the last menstrual period.

In the fetus, the cardiac output and the relative blood flow to the brain, kidneys, ductus venosus, portal vein and umbilical cord were modeled as proposed by Abduljalil *et al.* (Abduljalil et al., 2021). The blood flow in the hepatic sinus was calculated as the difference between the flow through the umbilical cord and ductus venosus. The fraction of umbilical cord blood flow attributed to the ductus venosus decreases with the progression of pregnancy which increases the blood supply to the liver by the hepatic sinus. The liver blood flow was calculated as the sum of the hepatic artery and portal vein blood flows. Changes in fetal hematocrit were modeled as described by Zhang *et al.* (Zhang & Unadkat, 2017b). All equations related to the blood flows in fetus and hematocrit are reported in Table S2 in supplementary data. Excretion to and uptake from the meconium were assumed to be non-significant (Yang et al., 2020) and were not modeled.

The fetus's body weight ( $BW_f$  in grams) was modeled using the following Gompertz equation (Luecke et al., 1994):

$$BW_f = 0.00137 \times \exp\left(\frac{0.1974}{0.01306} \times [1 - \exp(-0.01306 \times FA)]\right) \quad (Eq. 2)$$

where  $FA$  is the fetal age in weeks.

Fractional weights of fetal organs were either constant or modeled as a function of age. The values of mass of organs or tissues in newborns were set to the values reported by the ICRP (ICRP, 2002) and were used to calculate the relative weights of bone, mammary glands, bone marrow, sexual organs, skin, urinary tract, gut, stomach and non-perfused bone (See Table S3 in supplementary data). The relative weights of adrenals, brain, heart, skeletal muscle, pancreas, spleen, thyroid, kidneys, lung and liver were calculated as a function of the age of the pregnancy (Beaudouin et al., 2010) (See equation in supplementary data, section Volume of fetal organs). The relative weight of adipose tissue was calculated as the difference between total weight of other perfused and non-perfused organs, and bodyweight. The density of organs in the fetus was assumed to be equal to 1 except for adipose tissue and bones. The density of adipose tissue was set to 0.9 (Brown et al., 1997). The density of bone tissue in the fetus was modelled as increasing from 1.3 at the start of ossification to 1.8 by extrapolating the equation in the O'Flaherty model (O'Flaherty, 2000). The modeling of bone



growth in the fetus is discussed further in section 2.1.3. The density of bone tissue increased from 1.8 at birth to 1.9 in adulthood as modeled in the O'Flaherty model (O'Flaherty, 2000).

Substance-specific parameters were set based on values used by O'Flaherty (O'Flaherty, 2000). Tissue:plasma partition coefficients for adipose tissue and mammary glands were set to the value for poorly-perfused tissues given in the O'Flaherty model (See Table S4 in supplementary data). The brain:plasma and placenta:plasma partition coefficients were set to that of well-perfused tissues. The fetal tissue:plasma partition coefficients were assumed to be equal to the maternal values. The fractional clearance of Pb from plasma into new bone in the fetus was set to that of the mother (15,000 L of plasma cleared per L of bone formed).

### 2.1.3. Modeling of bone growth in the fetus

Bone growth during fetal life was described according to several assumptions. Firstly, the proportions of cortical and trabecular bone volumes and blood flows were assumed to be the same as in the maternal PBPK model. The main difference compared to the maternal model is that all bone was assumed to be immature in the fetus over the whole pregnancy. Before 13 weeks of *FA*, the bone compartment was assumed to be cartilage and no Pb accumulation occurs. Between 13 and 26 weeks of *FA*, the relative volumes of cortical and trabecular bone increased linearly up to the values at birth. After 26 weeks, the relative bone volumes remain constant. When the ossification starts (*i.e.*, after 13 weeks of *FA*), Pb deposition into bone was modeled as in the maternal PBPK model, that is a function of Pb clearance from plasma into forming bone, the rate of bone remodeling and the concentration of Pb in plasma (See the structure of bone compartments in adult and fetus Figure S1 in supplementary data).

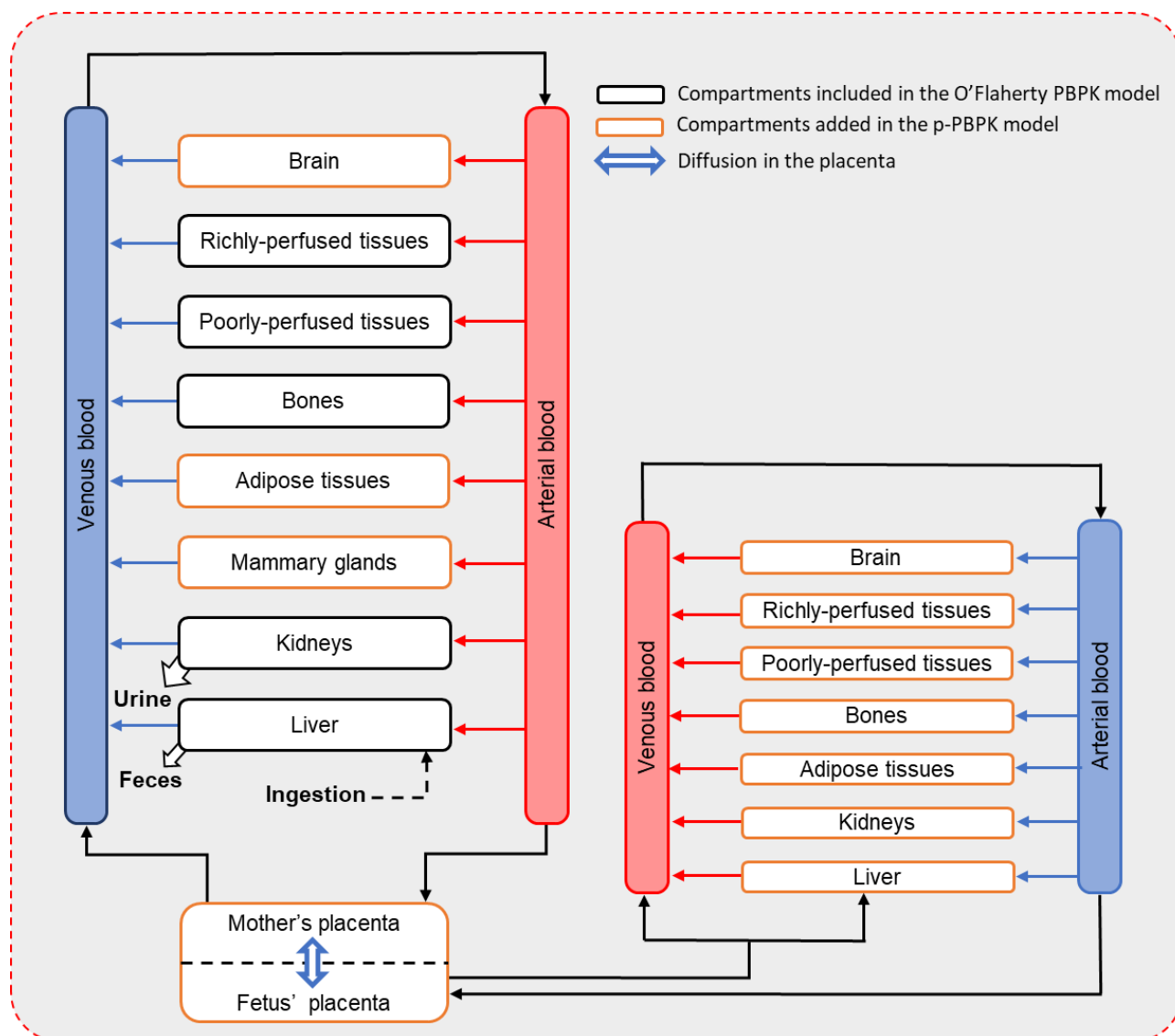


Figure 36: Structure of the p-PBPK model for Pb. The mother's exposure is by ingestion and the fetus' exposure is mediated by simple diffusion of Pb across the placenta. The Pb is eliminated through urine and bile in the mother.

#### 2.1.4. Additional maternal bone remodeling during pregnancy

Data quantifying the maternal bone remodeling during pregnancy is limited. Biochemical markers such as free pyridinoline (fPyr), free deoxypyridinoline (fDPyr) and N-telopeptide (NTx) can be used to assess bone resorption as they are the degradation products of type I collagen. For instance, they are used to assess osteoporosis, fracture risk and other bone diseases. Two studies have shown that bone resorption increases during the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy (Black et al., 2000; Naylor et al., 2000). Increase of markers of formation, bone-specific alkaline phosphate (BSAP) and procollagen extension peptide (P1CP) were also observed at the 3<sup>rd</sup> trimester. We then included in our p-PBPK model the increase of bone remodeling during pregnancy and it was modeled by additional formation and resorption, under the assumption of constant bone volume and weight (Shahtaheri et al., 1999). The following equations were used to compute the additional bone turnover ( $BRRP$  unitless) and rate of formation of bone ( $BFR$  in  $L \cdot day^{-1}$ ) in the mother:

$$\begin{aligned} \text{if } FA < STBR & \quad BRRP = 0.0 \\ \text{if } FA \geq STBR & \quad BRRP = CABR \times (FA - STBR) \end{aligned} \quad (Eq. 3)$$

$$BFR = FBFR \times VBONE \times (1 + BRRP) \quad (Eq. 4)$$

Where  $CABR$  is the coefficient representing the magnitude of additional remodeling ( $\text{week}^{-1}$ ),  $STBR$  is the age of the fetus (in weeks) at which additional remodeling starts,  $FBFR$  is the fraction bone formation rate ( $\text{day}^{-1}$ ),  $VBONE$  is the bone volume (L).

## 2.2. Model calibration

The parameters for additional bone remodeling and placental diffusion were estimated by Bayesian inference using, respectively, maternal BLLs over pregnancy and paired concentration data in the mothers and newborns at delivery. Rothenberg's study (Rothenberg et al., 1994) was used to estimate additional bone remodeling (parameters  $CABR$  and  $STBR$ ). In their study, Pb in maternal blood was measured in 105 women living in the valley of Mexico between March 1987 and June 1992. Samples were taken from week 12 to week 36 of pregnancy. Among these women, the mean gestational age was 39.9 weeks, and the mean maternal age was 27.5 years. Data from a separate study (Nashashibi et al., 1999) was included to calibrate the diffusion constant of Pb in the placenta ( $KD_{pl}$ ). This study reported Pb levels in the mother's blood and cord blood at delivery in 47 mother-newborn pairs (Nashashibi et al., 1999). The gestational age and the mother's age were not reported: for our simulations, we assumed a mean age of women of 29 and a gestational age of 39 weeks at delivery.

From these two datasets, the parameters  $CABR$  and  $STBR$  were estimated as population parameters;  $KD_{pl}$  and the interindividual variability of  $KD_{pl}$  were estimated in a hierarchical model which produced an estimate of  $KD_{pl}$  for each woman. Because the exposure of the women was not known, the daily intake ( $DI$ ) of each woman was also estimated independently for each woman assuming a constant exposure per unit body weight of the women since the birth. The p-PBPK model was calibrated using a Bayesian approach with Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simulations using the Metropolis-Hastings algorithm. A non-informative uniform *prior* distribution between 0 and 30 was assigned to the magnitude of additional bone remodeling,  $CABR$ . According to Black *et al.* study (Black et al., 2000), markers of bone resorption (*i.e.*, fPyr, fDPyr and NTx) were significantly increased from 14 weeks of gestation ( $p$ -value < 0.02). As a result, a truncated normal *prior* distribution around 14 weeks with a coefficient of variation of 50% was assigned to  $STBR$  and truncated between 12 and 29 weeks of  $FA$ . A populational model was used to account for the interindividual variability of placenta transfers. The individual placental transfers were lognormally distributed around a population mean and a population standard deviation. The *prior* distributions of the population mean,  $KD_{pl}$  and the geometric standard deviation,  $SD_{KD_{pl}}$ , were log-normal distributions truncated between  $10^{-4}$  and  $0.5 \text{ L}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{dm}^{-2}$  and between 1 and 5, respectively. The  $DI$  was estimated for each mother. A *prior* uniform distribution between  $0.1$  and  $100 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  was assigned. Three independent MCMC chains were launched with 60,000 iterations each. Results are based on the last 10,000 iterations. The Gelman's index,  $\hat{R}$ , was used to assess convergence that was assumed to be achieved when  $\hat{R}$  was smaller than 1.1.

## 2.3. Evaluation of the p-PBPK model for Pb

### 2.3.1. Sensitivity analysis

A sensitivity analysis (SA) using the Morris method (Morris, 1991) was conducted as a preliminary screening to identify the most influential parameters on the venous concentrations in the mother and fetus, the cord blood:mother blood ratio, and the concentration in the fetus' brain at the end of each trimester of pregnancy (*i.e.*, 13, 26 and 39 weeks). The SA was run for a woman with pregnancy at 27.5 years and constantly exposed to  $2 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  of Pb. Exposure was started at age 10 to reach a steady state in plasma before the pregnancy. A total of 71 input parameters were selected for this first step (See Table S5 in supplementary data). A uniform distribution of  $\pm 5\%$  around the mean values was assigned for all parameters. The parameters with the highest impact on the model outputs were selected for a second step of SA using the Sobol method (Hsieh et al., 2018; Sobol, 2001). The method decomposes the variance of the model outputs into sums of variances of the input parameters. A uniform distribution of  $\pm 10\%$  was assigned to the value of parameters. First- and total-order sensitivity indices, named FOI and TOI respectively, were calculated.

### 2.3.2. Uncertainty and variability analysis

Variability and uncertainty of fourteen influent parameters was considered in Monte Carlo simulations, except for the parameters of Pb binding to red blood cells, to provide prediction intervals for model outputs. Model parameters selected after SA were randomly sampled as reported Table S6 in supplementary data for a woman with pregnancy starting at 29 years old and constantly exposed to  $3.9 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  of Pb per day since birth. Gestation duration was set to 39 weeks. The distributions of *CABR*, *STBR* and *KD<sub>pl</sub>* parameters were based on the *posterior* distributions obtained by model calibration.

### 2.3.3. Comparison with literature data

The p-PBPK model for Pb was evaluated using observed ratios between Pb levels in the umbilical cord and maternal blood in five studies (Alemam et al., 2022; Gulson, Mizon, et al., 2016; J. Ladele et al., 2019; Ong et al., 1985; Yazbeck et al., 2007). Their characteristics are reported in

*Table 1.* Blood samples were collected at delivery or within hours. Mean gestational age was reported in one study (J. Ladele et al., 2019), otherwise, it was set to 39 weeks.

Table 1: Characteristics of the paired data of umbilical cord and maternal blood used to evaluate the p-PBPK model. Data was collected at delivery.

Reference	Sample size	Gestation age	Country	Date
Ong et al. (1985)	97	39 weeks *	Malaysia	From February 1983 to May 1984
Yazbeck et al. (2007)	15	39 weeks *	France	From December 2003 to Mai 2004
Gulson, Mizon, et al. (2016)	33	39 weeks *	Australia	1997
J. Ladele et al. (2019)	269	38.2 ±5.2 weeks	Nigeria	From August 2014 to August 2016
Alemam et al. (2022)	158	39 weeks *	Libya	From January 2014 to May 2015

\*Set to 39 weeks

#### 2.4. Software

The p-PBPK model (DOI: [10.5281/zenodo.8032483](https://doi.org/10.5281/zenodo.8032483)) was developed in GNU MCSim (Bois, 2009; Maszle & Bois, 1997) version v6.2.0. Graphical representations were made using R version 4.2.2 (R Core Team, 2022). Data of bone turnover markers and some BLLs were extracted from plots in the original publications with Plot Digitizer free software, version 2.6.9 - 9 October 2020 (Huwaldt, 2014).

## 3. Results

### 3.1. Model calibration

#### 3.1.1. Estimation of the model parameters

The values of the convergence criterion  $\hat{R}$  for the 3 MCMC chains were below 1.1 indicating that convergence was reached for all parameters. Two mother-newborn pairs of the study of Nashashibi *et al.* (Nashashibi et al., 1999) were excluded because the MCMC chains were not able to converge, probably due to high values of the observed ratio of the cord blood over the maternal blood concentration (1.90 and 2.04). The *posterior* distributions of the estimated parameters are reported in Table 2. The mean  $DI$  of the mothers from the Rothenberg's study were estimated to 1.9 ( $\pm 0.034$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  and 4.0 ( $\pm 1.2$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  from the Nashashibi's study. Regarding the placental transfers, the estimated  $KD_{pl}$  were highly variable between the mother-newborn pairs, as shown by the high value of the population standard deviation  $SD_{KD_{pl}}$ . The rates of diffusion in the placenta were all estimated between 4.6 and 283  $\text{L}\cdot\text{day}^{-1}$  at the end of pregnancy. The population distribution of  $KD_{pl}$  is represented in Figure 37 as a boxplot by sampling in the lognormal distribution defined by the estimated population mean  $KD_{pl}$  and the estimated standard deviation of  $KD_{pl}$  (estimates reported in Table 2); Figure 37 also represents the individual  $KD_{pl}$  of the 45 mother-newborn pairs as dots on top of the boxplot. The distribution of individual  $KD_{pl}$  appears to be uniform within a wide range (min=0.005 and max=0.311  $\text{L}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{dm}^{-2}$ ) in contrast to the population distribution which has wider bounds (Figure 37). A positive correlation was observed between  $CABR$  and  $STBR$  indicating that the later the onset of additional bone remodeling, the higher the estimated magnitude of remodeling. A negative correlation was observed between the *posterior* distributions of  $CABR$  and  $DI$  which indicates that, in the model outputs, higher additional bone remodeling is compensated by lower individual daily intakes. There is no relationship between the diffusion constant in the placenta and additional bone remodeling parameters. All Spearman correlation coefficients are available in supplementary data (Figure S2).

Table 2: Specification of prior distributions and posterior values after calibrations.

Parameter name	Abbreviation	Unit	Prior distribution	Posterior distribution		
				MPV <sup>b</sup>	Median	95% CI <sup>c</sup>
Coefficient of additional bone remodeling	<i>CABR</i>	Unitless	<i>Uniform</i> [0, 30] <sup>a</sup>	0.532	0.763	0.379 – 1.36
Start time of additional bone remodeling	<i>STBR</i>	Week of pregnancy	<i>NormalT</i> [14, 7, 12, 29] <sup>a</sup>	19.4	20.6	17.6 – 23.4
Constant of placental diffusion	$KD_{pl}$	L.day <sup>-1</sup> .dm <sup>-2</sup>	<i>LogNormal</i> [10 <sup>-4</sup> , 0.5] <sup>a</sup>	0.0531	0.0430	0.0287– 0.0874
Variability of $KD_{pl}$	$SD_{KD_{pl}}$	L.day <sup>-1</sup> .dm <sup>-2</sup>	<i>Uniform</i> [1, 5] <sup>a</sup>	3.18	2.89	1.99 – 4.69

<sup>a</sup> Uniform and Log uniform distribution [lowest bound, highest bound], Truncated normal distribution [mean *prior*, coefficient of variation, lowest bound, highest bound].

<sup>b</sup> MPV stands for the Most Probable Value represented by the maximum likelihood.

<sup>c</sup> 95% credibility interval.

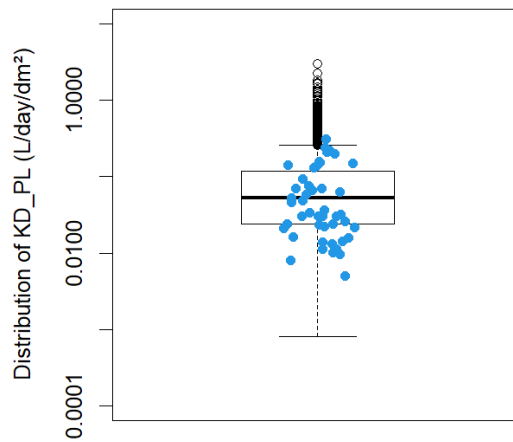


Figure 37: Boxplot of the lognormal distribution of the placenta transfer using the estimated mean and standard deviation of the constant of placental diffusion ( $KD_{pl}$ ). 3000 simulations were run. The blue dots represent the 45  $KD_{pl}$  values estimated during MCMC calibration.

### 3.1.2. Model fit to the calibration data

The estimated maternal BLLs and the 95% credibility interval (CI) during pregnancy are presented in Figure 38 with the data used for model calibration (Rothenberg et al., 1994). All mean observations but one are encompassed in the 95% CI. Estimated variability is slightly lower than measured variability represented as the standard error of the mean (SEM). This can be explained by the fact that the model was calibrated with the mean data only, meaning that no variability between women was accounted for. For instance, the same exposure was estimated for all women. The median predicted maternal BLL decreased by 32% between the beginning of pregnancy and the start of additional bone remodeling (21 weeks of fetal age), mainly due to the hemodilution and the increase of the maternal volume of distribution. Between



the beginning of the additional bone remodeling and the end of pregnancy, the predicted median BLL is increased by 19% because of Pb bone release into maternal blood.

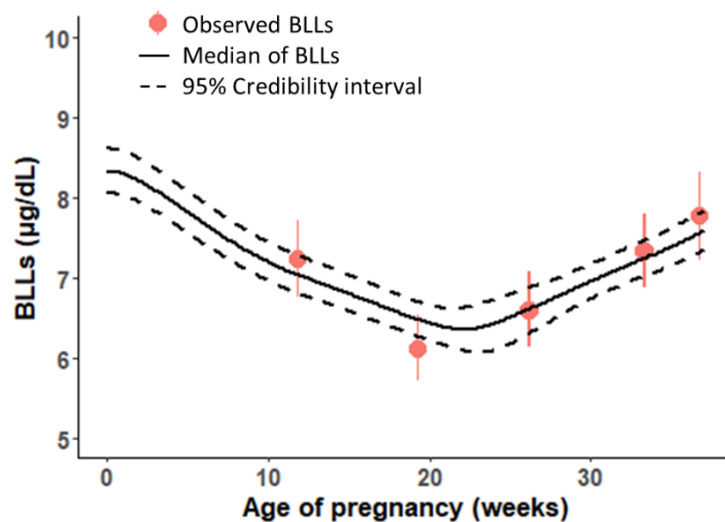


Figure 38: Blood lead levels (BLLs) following constant exposure in pregnant women. The dashed curve represents the 95% credibility interval of BLLs. The solid line represent the median of BLLs. The red dots represent BLLs (geometric mean and standard error of the mean (SEM)) of pregnant women measured in the Rothenberg et al. study (Rothenberg et al., 1994).

Figure 39A presents the goodness-of-fit graph for the Pb concentrations of the mother-newborn pairs (Nashashibi et al., 1999). Most concentrations in the mother and fetus were predicted within a 1.1-fold error range (84%), and all BLLs were predicted within a 2-fold error range, indicating a good agreement with the observations. Figure 39B presents the cord blood:mother blood ratios. All predicted ratios were below 1.1, even for the pairs with an observed ratio above that value (*i.e.*, observed ratios reach 1.14, 1.17, 1.19 1.29 and 1.47). 98% of ratios were predicted in 2-fold error range versus 22% in 1.1-fold error range. The median predicted cord blood:mother BLL ratio was 0.88.

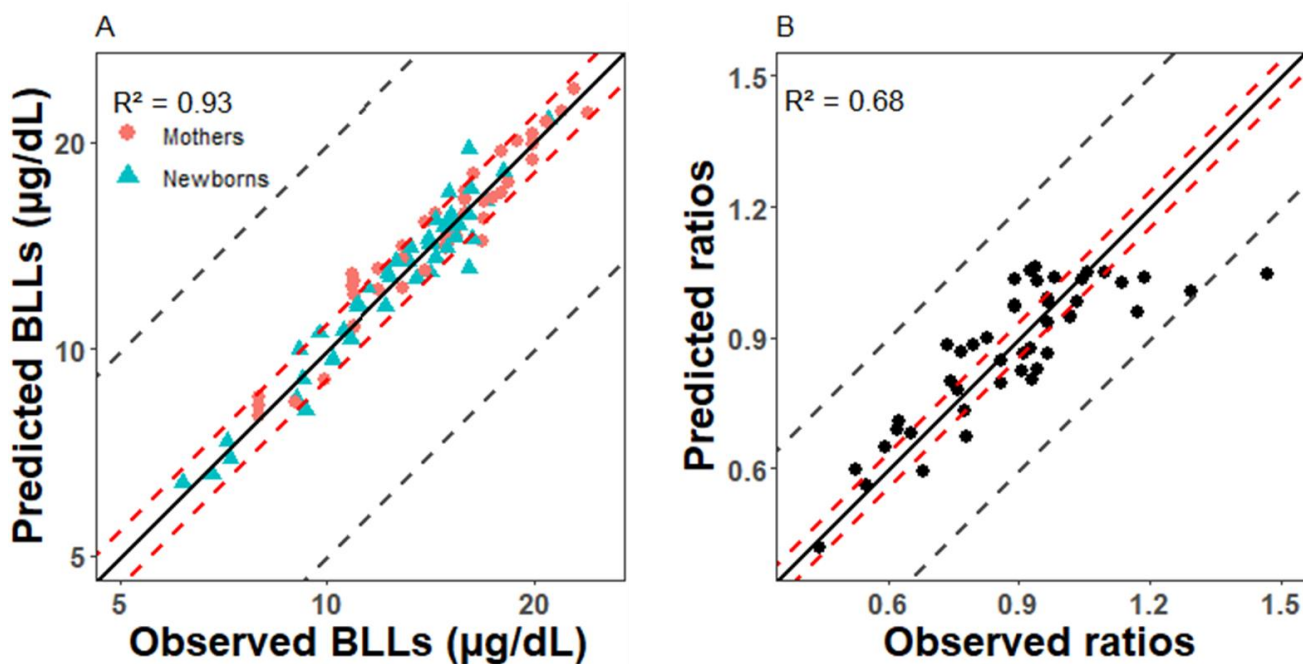


Figure 39: *p*-PBPK model calibration results for 45 mother-newborn pairs (Nashashibi et al., 1999): A) Predicted vs. observed blood lead levels (BLLs) at delivery in maternal blood and umbilical cord blood, logarithmic scale. B) Observed versus predicted ratios between umbilical and maternal venous BLLs at delivery and interval of predictions. The black solid lines represent  $x=y$  and the dashed lines represent a 1.1 (red) or 2-fold error (grey) respectively.

### 3.2. Influence of model parameters on Pb kinetics

The 10 most influential parameters were selected after SA using the Morris method for each model output at the 3 trimesters of pregnancy which resulted in the selection of a total of 25 parameters for the global sensitivity analysis. The sensitivity of the blood concentrations in fetal brain (target organ) and the cord blood:mother ratio at the end of each trimester of pregnancy to the selected model parameters are represented in Figure 40. The SA of BLLs in fetus and mother are available in supplementary data (Figure S2). Parameters related to Pb binding to red blood cells (*i.e.*, *BIND* and *KBIND*) had an impact on Pb concentration in maternal blood (results shown in Figure S2) and cord blood:mother blood ratio all along pregnancy. The accumulation in maternal bones (*i.e.*, *VEXPO* and *WEXPO*) had an impact on Pb concentrations in maternal and fetal blood during pregnancy (results are shown in Figure S2 in supplementary data). All four model outputs are sensitive to the onset of additional bone remodeling, *STBR*, in the 2<sup>nd</sup> trimester which results in increased internal Pb exposure. Pb binding to fetal red blood cells (*BINDF* and *KBINDF*) impacts the BLLs in fetus and the cord blood:mother blood ratio but does not affect fetal Pb levels in brain at the 3 trimesters of pregnancy due to distribution by plasma. Fetal bone parameters (*VEXPOF*, *WEXPOF* and *RCORF*) impact the fetal Pb blood and brain concentrations at the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimester when the formation of bone tissue begins in fetus. Pb is then stored in the fetal bones. Other mechanisms such as the transfer of Pb across the placenta (*KD<sub>pl</sub>* and *T<sub>scr</sub>R*) influence the fetal concentration of Pb during the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters. Pb in the fetal brain is sensitive to the partition coefficient in the brain (*pImv\_BRF*) and to the Pb burden in maternal and fetal bones (*VEXPO*, *WEXPO*, *VEXPOF* and *WEXPOF*). However, the model's outputs are relatively insensitive to the parameters listed in Table 2 (*KD<sub>pl</sub>*, *STBR*, *CABR*). This could explain the large uncertainty and variability on *KD<sub>pl</sub>* and *CABR* represented in the *posterior* distributions and means

that the mother-newborn data do not contribute greatly to the estimation of *STBR* which was influent only during the 2<sup>nd</sup> trimester. There was no difference between the FOI and TOI sensitivity indices.

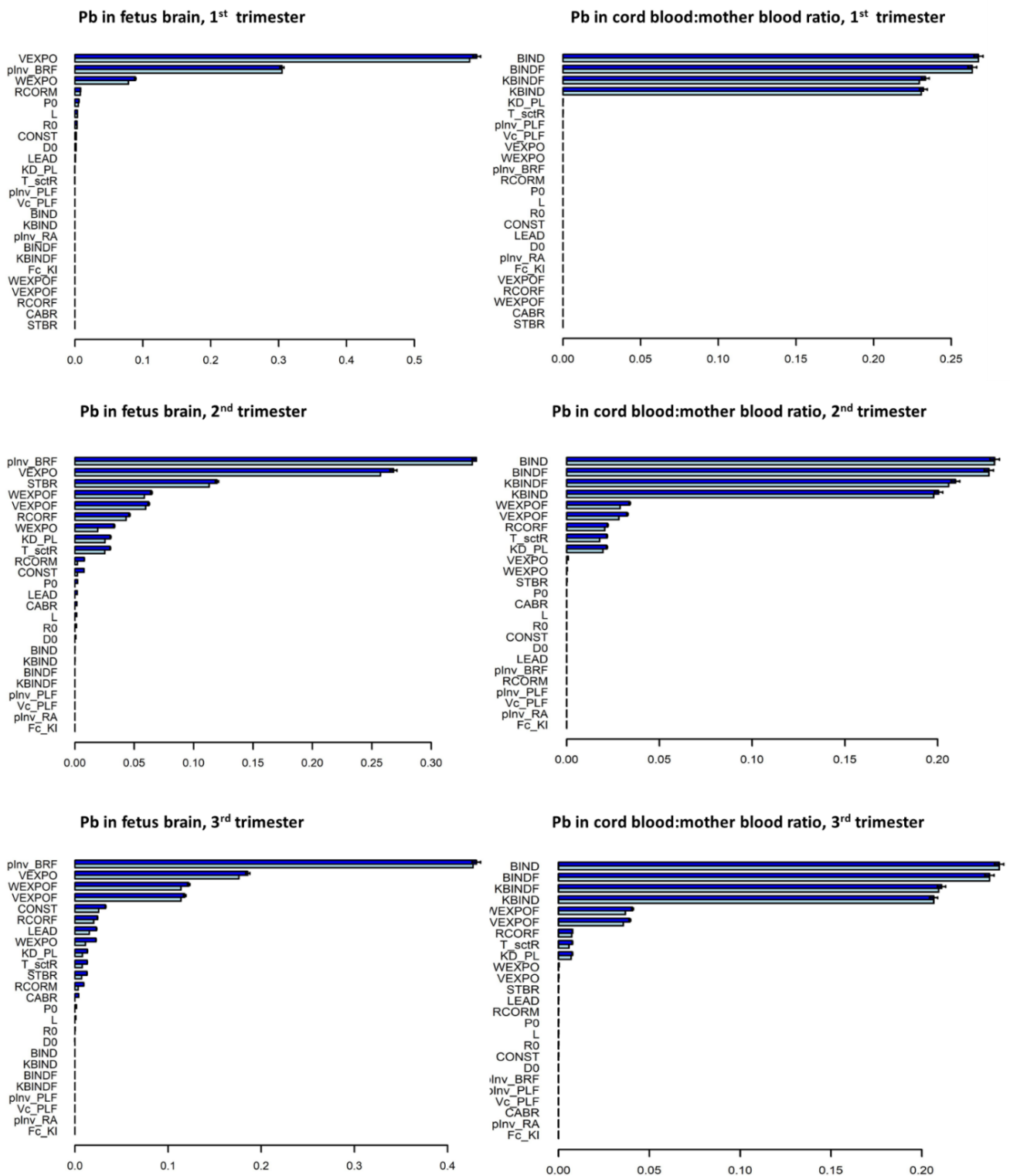


Figure 40: First order indices (FOI in light blue) and total order indices (TOI in blue) from the Sobol sensitivity analysis: Pb Levels in the fetus brain and cord blood:mother blood ratio at the 1st, 2nd and 3rd trimesters of pregnancy.

### 3.3. Evaluation of the calibrated model

Results from 3,000 MC simulations for women with a beginning of pregnancy at age 29 and a gestation duration of 39 weeks are presented in Figure 41A and Figure 42. The exposure dose of  $3.9 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  corresponded to the average dose of the women included in the Nashashibi *et al.* study (Nashashibi *et al.*, 1999). The predicted ratios of cord blood:maternal blood at delivery were 0.92 and 0.88 after exposure to a dose of  $0.39 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  and  $39 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  respectively. Figure 41 shows the median of the cord blood:mother blood ratio throughout pregnancy with the 95% of CI (Figure 41A), as well as the distribution of the observed ratios reported in five studies (Figure 41B) (Alemam *et al.*, 2022; Gulson, Mizon, *et al.*, 2016; J. Ladele *et al.*, 2019; Ong *et al.*, 1985; Yazbeck *et al.*, 2007). The median ratio was estimated to be 1 at the end of pregnancy according to the p-PBPK model. The median values for Alemam *et al.* (Alemam *et al.*, 2022), Gulson *et al.* (Gulson, Mizon, *et al.*, 2016), Ladele *et al.* (J. Ladele *et al.*, 2019), Ong *et al.* (Ong *et al.*, 1985), and Yazbec *et al.* (Yazbeck *et al.*, 2007) were observed to be 0.79, 0.82, 0.82, 0.81, and 0.98, respectively. In the study of Ladele *et al.* (J. Ladele *et al.*, 2019), ratios were highly variable compared to our credibility interval. In their paper, the authors reported that 18% of the samples had higher BLLs in the cord than in the mother resulting in ratios greater than 1. 29% of the cord blood:mother blood ratios were greater than 1, for all studies combined, which is not the case with our current p-PBPK model predictions.

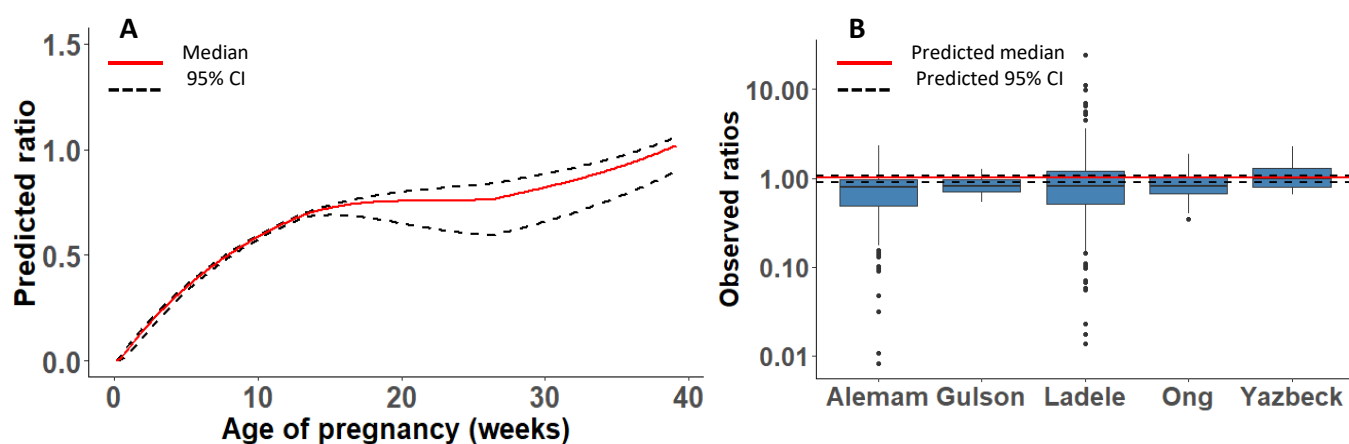


Figure 41: Predicted cord blood:mother blood ratios during pregnancy and observed ratios at delivery. A) The solid red curve represents the median of predicted ratios, and the black dashed curves represent the 95% CI of predicted ratios by the p-PBPK model for 3,000 MC simulations. B) The boxplots represent the distribution of ratios computed with measured concentrations reported in five studies (Alemam *et al.*, 2022; Gulson, Mizon, *et al.*, 2016; J. Ladele *et al.*, 2019; Ong *et al.*, 1985; Yazbeck *et al.*, 2007) and the dashed line the predicted ratio at delivery by our p-PBPK model.

The results of MC simulations on bone formation rate, Pb concentrations in fetal bones, blood and brain are presented in Figure 42. The bone formation rate in the fetus is set to zero until the end of the 1<sup>st</sup> trimester (13 weeks of *FA*) and then varies as pregnancy progresses (Figure 42A). During the 3<sup>rd</sup> trimester, the rate of bone formation decreases: the ratio between the rate of change of bone volume and the fetal body weight decreases while bone Pb levels continue to increase. The kinetics of Pb in fetal bones (Figure 42B), blood (Figure 42C) and organs such as brain (Figure 42D) are different but characterized by three phases hence the importance of modelling them. This difference in the kinetic profile of Pb levels in blood and other organs (*e.g.*, brain) can be explained by the fact that fetal hematocrit is very low at the start of pregnancy and that Pb levels in organs reflect the plasma kinetics rather than the blood kinetics. The first phase

is due to the small volumes of fetus and the absence of bone tissues resulting to high Pb concentrations in fetal blood and brain. At the beginning of the 2<sup>nd</sup> trimester, cartilage turns into bone tissue which allows the incorporation of Pb and thus the decrease of BLLs in the fetus since the bone formation drags Pb out of the plasma faster than the rate of incoming Pb by placental transfer. The onset of additional maternal bone remodeling around week 20 leads to Pb release in maternal blood and an increase in fetal exposure during the 3<sup>rd</sup> trimester.

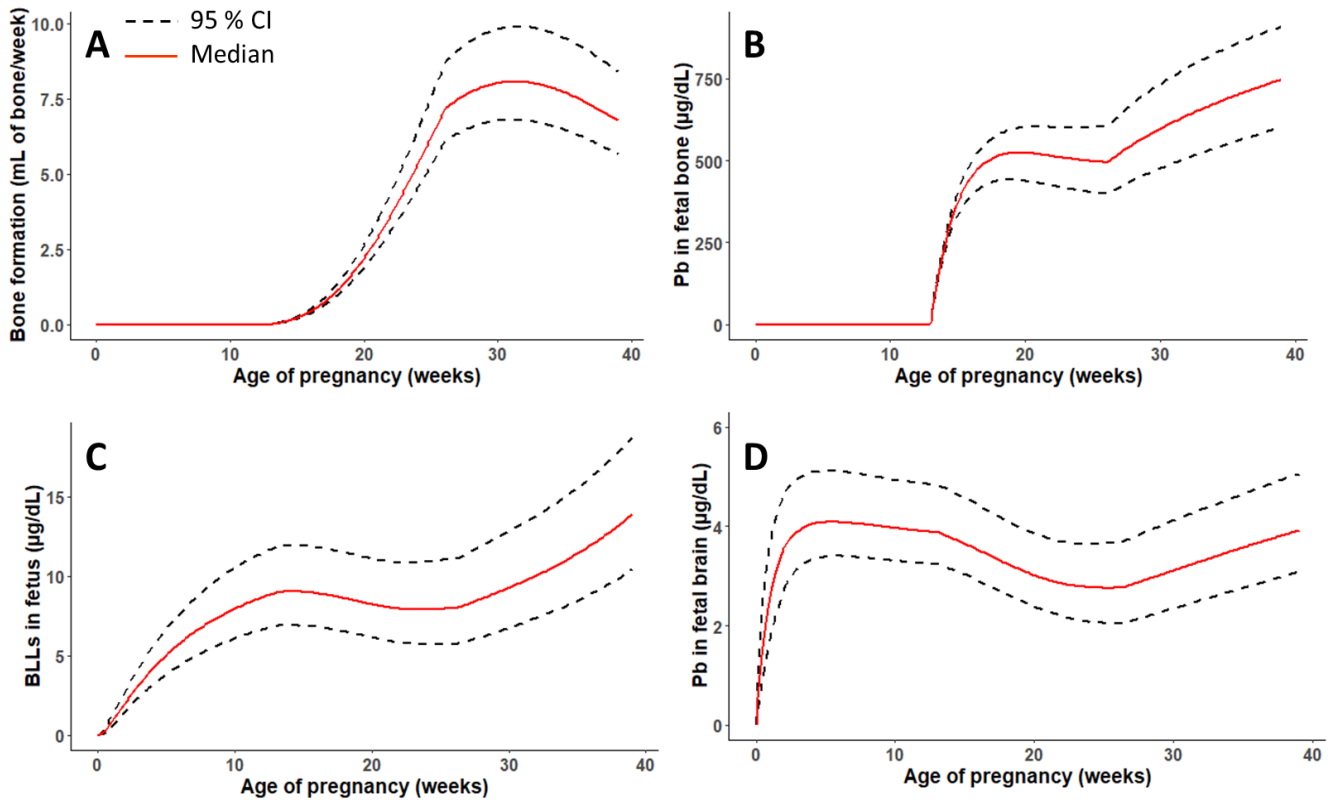


Figure 42: Kinetics predicted using Monte Carlo simulations and the p-PBPK model for women constantly exposed to  $3.9 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  of Pb per day since birth. 95% of IC were calculated on a random sample of 3,000 simulations: A) bone formation rate of in the fetus, B) Pb concentrations in the fetal bones, C) in the fetal blood and D) in the fetal brain.

## 4. Discussion

A p-PBPK model was developed to predict the kinetics of Pb in pregnant women and their fetuses throughout pregnancy. The O'Flaherty model developed for children and adults was extended to incorporate maternal physiological and anatomical changes, and fetus growth during pregnancy. The structure of the p-PBPK model integrates different compartments and physiological mechanisms such as additional bone remodeling to describe fetus exposure through feto-maternal exchanges via the placenta. The bone compartment in the fetus was modeled to incorporate Pb as soon as bone tissue appears.

The present p-PBPK model includes the distribution of Pb in cortical and trabecular bones in the mother and fetus. The metal is primarily distributed to the metabolically active bone region in the mother and diffuses into the deeper layers (O'Flaherty, 1998). Additional bone remodeling was implemented in the maternal model to describe Pb release from bone to maternal blood during pregnancy. This release is mainly explained by the physiological maternal adaptation regarding calcium metabolism to meet the fetus needs. The sensitivity analysis shows that both maternal and fetal kinetics are sensitive to the bone Pb burden accumulated over time and to the time of onset of additional bone remodeling. As a consequence, the maternal BLLs simulated with our model show a characteristic U-shape curve as observed in several studies (Ettinger *et al.*, 2009; Gulson, 2000; Hu *et al.*, 2006). Our model predicts an increase of 23% in maternal BLL between the start of additional bone remodeling and the end of pregnancy. The predicted increase is similar to observations. For instance, In the Ettinger *et al.*'s study (Ettinger *et al.*, 2009), the BLL value reported at 6 months of pregnancy was 22% higher than the value reported at 8 months. In the study by Hu *et al.* (Hu *et al.*, 2006), the value of BLL at delivery was 19% higher than the one measured during the 2<sup>nd</sup> trimester.

The Pb kinetics in the fetus evolve during pregnancy due to variations in the maternal internal exposure, to fetus growth especially ossification, and to the Pb placental transfers that depend on the placental physiology. Fetal kinetics are characterized by a peak in blood levels at the end of the 1<sup>st</sup> trimester followed by a slight decrease until the end of the 2<sup>nd</sup> trimester, and then by an increase until the end of pregnancy. Several p-PBPK models have been developed for predicting the fetal kinetics throughout pregnancy for environmental contaminants. In their study, Gentry *et al.* (Gentry *et al.*, 2003) predicted the fetal kinetics of six compounds (isopropanol, vinyl chloride, methylene chloride, perchloroethylene, nicotine, and TCDD) and showed that the characteristics of compounds influence the fetal kinetics (Gentry *et al.*, 2003). In the fetus, the levels of isopropanol and its metabolite (acetone) were influenced by the levels in the mother's bloodstream. Toward the end of the 1<sup>st</sup> trimester, fetal levels of isopropanol sharply decreased because of fetal alcohol dehydrogenase metabolism. However, acetone came from the mother's bloodstream because the enzyme CYP2E1 responsible for the metabolism of isopropanol was not present during prenatal life. The blood levels of vinyl chloride and methylene chloride remain relatively constant during gestation. Perchloroethylene, nicotine, and TCDD present a concentration peak at the start of the pregnancy and remain relatively constant because of changes in tissue composition in the mother and fetus during pregnancy. In summary, all these factors contribute to the complexity of chemical exposure during the gestation period.

While our p-PBPK model is a valuable tool for simulating fetal exposure, it is essential to acknowledge its limitations and uncertainties when interpreting its predictions for risk assessment purposes. Assessing the predictability of a p-

PBPK model is a difficult task because there is only a small amount of data available about fetal toxicokinetics to build and verify such models (Thépaut et al., 2023; Verscheijden et al., 2020). The p-PBPK model for Pb was evaluated using the ratios between Pb levels in the umbilical cord and maternal blood at delivery, as usually done for p-PBPK models (Brochot et al., 2019). However, for obvious ethical reasons, it would not be possible to acquire such data at other times of the pregnancy. To overcome the limitation of evaluating the p-PBPK model on time-course concentration data, it is necessary to provide confidence in parameter values used for describing the ADME processes. Regarding the biological plausibility, the most up to date studies were used for assigning the physiological and anatomical parameter values of the fetus (Abduljalil et al., 2012; Abduljalil et al., 2021; Dallmann et al., 2017; ICRP, 2002). Further research and data collection could help in refining other parameters that highly influence the blood levels and the Pb concentrations in target tissues. Adult values were assigned for several of these parameters, as binding parameters in blood (*BIND* and *KBIND*), accumulation in bones (*LEAD*) or tissue's affinity. For that latter, a way to refine their values could be to dose Pb and environmental contaminants in aborted fetuses (Cao et al., 2012; Mamsen et al., 2019).

Some uncertainties remain in the placental transfer rates during the early stages of pregnancy because of a lack of knowledge. To calibrate those rates, the only data available are usually the cord blood concentrations at delivery (as in our study). Radioactive tracer studies were conducted on rodents (Fuentes et al., 1996) but, due to differences in the placenta's structure, extrapolation of placental transfers between animals and humans is not straightforward. The placenta grows throughout pregnancy and provides a large surface for maternal-fetal exchanges. The villi are in the intervillous space and provide contact area with maternal blood. Their number increases during pregnancy leading to a reduction of the between distance the maternal and fetal blood circulation (Goyer, 1990; Griffiths & Campbell, 2014). In our model, the Pb diffusion constant was linked to the placental physiology, (*i.e.*, to the thickness and the surface area of the syncytiotrophoblast). That assumption on evolving placental transfers has an influence on the Pb fetal kinetics, as shown by the results of the sensitivity analyses and by two p-PBPK models for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) (Brochot et al., 2019; Loccisano et al., 2013). Loccisano *et al.* (Loccisano et al., 2013) predicted that the PFOA and PFOS concentrations in fetus blood follow the same trend as the mother's ones that decrease as the pregnancy progresses. In that model, the transfer rates were scaled to the fetal body weight. In their study, Brochot *et al.* 2019 (Brochot et al., 2019) predicted an increase of fetus exposure throughout pregnancy with the placental transfer rate scaled to the placenta volume. These two studies highlight the importance of assumptions made to model the placental transfers. Using a model for the placental transfer rates based on the physiology of the placenta should lead to an improved characterization of the fetal internal exposure especially during the early months of pregnancy when no kinetic data is available.

At delivery, our p-PBPK model estimates a mean ratio of newborn BLL over mother BLL of  $1.01 \pm 0.04$  under a constant exposure scenario, highlighting that our model is not built to predict a higher Pb accumulation in fetus' blood than in mother's blood. Indeed, Pb is assumed to be distributed to the fetus by bidirectional passive diffusion in the placenta. Several studies have measured the Pb concentration in cord blood and maternal blood. In the studies conducted by Alemam *et al.* [65], Gulson *et al.* [9], Ladele *et al.* [18], Ong *et al.* [63] and Yazbec *et al.* [64], the respective median values of cord blood:mother blood ratios were observed to be 0.79, 0.82, 0.82, 0.81, and 0.98. Among the five studies examined, approximately 71% of the pairs had ratios less than 1. Other mechanisms in placental transfer than

passive diffusion, could be involved and may explain the higher Pb blood concentration of the mother compared to the cord blood concentration. For instance, active diffusion via transporters might occur. The role of the divalent metal transporter 1 (DMT1) has been demonstrated in the intestinal uptake of Pb (Bressler et al., 2004) and DMT1 is expressed in the human placenta (Chong et al., 2005). However, to date, no evidence has been found about the transfer of Pb across the placenta by the DMT1 transporter.

The Pb concentration in the placenta evolves during pregnancy and follows the same pattern as the Pb concentration in maternal plasma. At delivery, the median placenta blood:maternal blood ratio was estimated at 1.6 with the p-PBPK model. This value is 3 times higher than the ratio calculated (0.48) in the study by Schramel *et al.* (Schramel et al., 1988), in which the Pb level measured in fresh placentae ( $18.7 \pm 7.3 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ ) was about a half of the value measured in the maternal blood ( $39 \pm 14 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ ). In our model, the placenta:plasma partition coefficient was set to the same value as richly perfused tissues (50). This value could be refined if new data become available on the partition between the plasma and the placenta in pregnant women. However, this uncertainty in this value is expected to have a small impact on the model predictions in the mother and in the fetus since the placental transfer rates have been estimated for measured concentrations in our study.

In the p-PBPK model, intake and elimination of Pb in the fetus occur only through the placenta. Several studies have reported measured Pb concentrations in the meconium (Cassoulet et al., 2019; Michelsen-Correa et al., 2021) and the amniotic fluid (Kocylowski et al., 2019; Neamtu et al., 2022; Siegers et al., 1983). In our p-PBPK model, the Pb elimination by meconium was assumed to be negligible and was therefore not considered. This assumption was supported by the fact that measured meconium concentrations indicated a rather limited contamination of the meconium samples. For instance, a Canadian study analyzed 396 meconium samples and reported a median of  $0.022 \mu\text{g}$  of Pb per gram of meconium and a maximum concentration of  $0.35 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  (Cassoulet et al., 2019). Comparing these values with the MC simulations presented in the Results section where a body burden of  $757 \pm 80 \mu\text{g}$  of Pb was estimated for a fetus of 3.3 kg under a constant realistic exposure of the mother to  $3.9 \mu\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ , the median measured amount in meconium (assuming a weight of 100 g) is less than 1% of the total fetal body burden. The exposures were not necessarily similar, but both were realistic and allowed a simple comparison of their magnitudes. The same rationale was applied for the amniotic fluid. Siegers *et al.* (Siegers et al., 1983) reported Pb levels in amniotic fluid of  $24.0 \pm 9.41 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$  (*i.e.*,  $0.019 \pm 0.075 \mu\text{g}$  for 800 ml of amniotic fluid), and the Pb levels were reported to be lower in maternal serum than in the amniotic fluid. Other studies reported similar ranges (Kocylowski et al., 2019; Neamtu et al., 2022). When comparing to the fetal body burden simulated in our study, the measured Pb amount in amniotic fluid corresponds to only 0 to 0.3%.

Numerous experimental and epidemiological studies have shown that Pb can induce neurodevelopmental effects and direct effects on brain (Thomason et al., 2013; Thomason et al., 2019). For instance, experimental studies provide evidence of a cellular mechanism and a molecular target of Pb leading to neurodevelopmental effects (Neal & Guilarte, 2013; Neal et al., 2010; Neal et al., 2011a). The mechanism is dependent on the temporal and regional emergence of critical developmental processes (*i.e.*, neurulation, neurogenesis, microglia entry, synaptogenesis, apoptosis, gliogenesis, and myelination) (Neal et al., 2011a; Rice & Barone, 2000). Evidence points to the direct interaction between Pb and



the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAr) located in the postsynaptic cells (Guilarte, 1997; Neal et al., 2010; Neal et al., 2011a): these receptors play a central role in plasticity, learning, and memory. In our p-PBPK model, the brain compartment structure is quite simple and assumes an instantaneous and homogeneous Pb distribution in all the brain regions. This structure could be improved to study the Pb exposure in the central nervous system (CNS) and to account for the blood-brain barrier (BBB). That latter limits the diffusion of molecules including heavy metals through the presence of tight junctions or efflux proteins (Ballabh et al., 2004) but Pb has been shown to inhibit capillary-like structure formation in *in vitro* models of CNS, leading to increased permeability of the BBB (Lattera et al., 1992). Some mechanistic models for CNS with various structural differences are available in the literature (Ball et al., 2013; Bloomingdale et al., 2021; Sánchez-Dengra et al., 2021; Verscheijden et al., 2019). In the simplest model, the CNS was summarized as plasma and brain tissues linked by uptake and efflux clearances (Ball et al., 2013). In more complex models, the physiological structures such as the extracellular fluid, the cerebrospinal fluid (CSF), and the blood-cerebrospinal fluid barrier are integrated (Bloomingdale et al., 2021; Verscheijden et al., 2019). The application of these sophisticated brain models is often limited by the absence of *in vivo* data for model calibration and validation.

Our p-PBPK model could become a useful tool for risk assessors to simulate the fetal exposure to Pb. As part of prenatal exposure assessment and the optimization of prevention strategies, the p-PBPK model can be used to evaluate the effectiveness of various prevention strategies during pregnancy on fetal Pb levels, as well as management strategies to reduce exposure in women already exposed. The use of such models can thus contribute to improved decision-making in public health and risk management for pregnant women and their fetuses. P-PBPK models can also be applied to assess the chemical risk for the fetus. Recently, two studies have applied p-PBPK models to make the link between *in vivo* exposure and *in vitro* effect data for developmental (neuro)toxicity (Algharably et al., 2023; Maass et al., 2023). Both studies examined the effects of prenatal exposure to pesticides (chlorpyrifos and deltamethrin) using a quantitative *in vitro-in vivo* extrapolation (QIVIVE) approach based on a p-PBPK model. Algharably *et al.*'s (Algharably et al., 2023) predicted the oral maternal exposure during pregnancy corresponding to the active *in vitro* concentration in neuronal stem cells. Their results showed that the daily intake doses predicted from the *in vitro* data were several orders of magnitude higher than exposures estimated from measured chlorpyrifos concentrations in mothers, indicating an absence of risk for the neurotoxic responses captured by their *in vitro* test battery. In the second study, Maass *et al.* (Maass et al., 2023) have compared p-PBPK model predictions for deltamethrin in fetal target organs to active *in vitro* exposure related to effects on developmental neurotoxicity. Their results indicated that the deltamethrin concentrations in the human fetal brain are unlikely to reach the *in vitro* active concentrations indicating.

Beyond elucidating the fetal Pb kinetics, the p-PBPK model can help in better characterizing the relationship between the active exposure in the target tissue at a critical time window and the onset of adverse effects. El-Masri *et al.* (El-Masri et al., 2016) have developed an integrative and quantitative approach to assess the potential risk of chemicals on fetal development. In their approach, the p-PBPK model was used to estimate maternal exposures that produced fetal blood levels equivalent to the chemical concentrations that altered the activity of toxicity tests linked to the most sensitive adverse outcome pathway (AOP) for vasculogenesis and angiogenesis in fetus. Predicted maternal exposures were compared with potential exposure levels, using literature data or exposure models, to derive AOP-based margins of exposures. Coupling of the p-PBPK/AOP model enabled to determine whether maternal exposure levels to chemicals

were likely to induce effects such as those observed *in vitro*, considering the critical developmental stages linked to fetal vasculargenesis and angiogenesis. An extension of our work could be to couple the p-PBPK model to dose-effect relationships (as quantitative AOP) to develop a predictive model of the Pb effects on the child neurodevelopmental system during early life. There are several qualitative AOPs related to brain development, including AOP 13 from AOP Wiki, which describes the chronic binding of an antagonist to NMDA receptors during synapse formation (Bal-Price & Meek, 2017). Inhibition of these receptors triggers a sequence of key events that lead to the emergence of adverse effects, as described in AOP 13, such as learning and memory deficits.

## 5. Conclusion

We presented a p-PBPK model to describe the disposition of Pb in a pregnant woman and her fetus. The model integrates pregnancy-related physiological changes such as additional bone remodeling, glomerular filtration, cardiac output, and the increase in volumes and blood flows. The time-dependent profile of Pb predicted by the model in the mother is consistent with literature data. Furthermore, Pb levels in maternal and fetal blood at delivery are well predicted. The p-PBPK model proposed here can be used to assess prenatal Pb exposure. Model predictions showed that internal exposure of the fetal organs vary during the fetus development, with a peak of exposure at the end of the 1<sup>st</sup> trimester and another peak at delivery. To our best knowledge, this is the first time that a p-PBPK model integrates bone compartments in a fetal model and offers new opportunities to describe the kinetics of compounds that are likely to accumulate in bones.

## **Acknowledgments**

This study was financially supported by the European Union co-funded project European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals (PARC) under Grant Agreement No 1010570 and by the French Ministry in charge of Ecology within Programme 190.

## **Supplementary Information**

The supplementary information is available.

The model code is available with an example simulation file at <https://doi.org/10.5281/zenodo.8032483>.

## **Declaration**

The authors declare no conflict of interest.

## Bibliographie

- Abduljalil, K., Furness, P., Johnson, T. N., Rostami-Hodjegan, A., & Soltani, H. (2012). Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(6), 365-396. <https://doi.org/10.2165/11597440-000000000-00000>
- Abduljalil, K., Pan, X., Clayton, R., Johnson, T. N., & Jamei, M. (2021). Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on Fetal Cardiac Output and Its Distribution to Different Organs during Development. *Clin Pharmacokinet*, 60(6), 741-757. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00973-0>
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., & Rabah, A. (2014). Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(2-3), 205-218. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.04.009>
- Alemam, H., Enattah, N., Fellah, A., Elftisi, E., Akarem, A., & Bashein, A. (2022). Correlation between maternal and fetal umbilical cord blood lead concentrations in Libya. *East Mediterr Health J*, 28(5), 345-351. <https://doi.org/10.26719/emhj.22.020>
- Algharably, E. A., Di Consiglio, E., Testai, E., Pistollato, F., Bal-Price, A., Najjar, A., Kreutz, R., & Gundert-Remy, U. (2023). Prediction of in vivo prenatal chlorpyrifos exposure leading to developmental neurotoxicity in humans based on in vitro toxicity data by quantitative in vitro-in vivo extrapolation. *Front Pharmacol*, 14, 1136174. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1136174>
- ANSES. (2013). Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L. *l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*.
- ANSES. (2019). Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel : Le plomb et ses composés inorganiques. *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Rapport d'expertise collective*.
- ATSDR. (2017). Case Studies in Environmental Medicine: Lead Toxicity [Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine]. *U.S. Department of Health and Human Services ; Division of Toxicology and Human Health Sciences ; Environmental Medicine Branch*. [https://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/CSEM-Lead\\_toxicity\\_508.pdf](https://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/CSEM-Lead_toxicity_508.pdf)
- ATSDR. (2020). Toxicological Profile for Lead [Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine]. *U.S. Department of Health and Human Services ; Division of Toxicology and Human Health Sciences ; Environmental Medicine Branch*.
- Bal-Price, A., & Meek, M. E. B. (2017). Adverse outcome pathways: Application to enhance mechanistic understanding of neurotoxicity. *Pharmacology & therapeutics*, 179, 84-95. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.006>
- Ball, K., Bouzom, F., Scherrmann, J. M., Walther, B., & Declèves, X. (2013). Physiologically based pharmacokinetic modelling of drug penetration across the blood-brain barrier--towards a mechanistic IVIVE-based approach. *Aaps j*, 15(4), 913-932. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9496-0>
- Ballabh, P., Braun, A., & Nedergaard, M. (2004). The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis*, 16(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.12.016>
- Barltrop, D., & Meek, F. (1979). Effect of particle size on lead absorption from the gut. *Arch Environ Health*, 34(4), 280-285. <https://doi.org/10.1080/00039896.1979.10667414>
- Barry, P. S. (1975). A comparison of concentrations of lead in human tissues. *British journal of industrial medicine*, 32(2), 119-139. <https://doi.org/10.1136/oem.32.2.119>
- Beaudouin, R., Micallef, S., & Brochot, C. (2010). A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan. *Regul Toxicol Pharmacol*, 57(1), 103-116. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.01.005>
- Bellinger, D. C. (2008). Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*, 20(2), 172-177. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f4f97b>

- Black, A. J., Topping, J., Durham, B., Farquharson, R. G., & Fraser, W. D. (2000). A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res*, *15*(3), 557-563. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.3.557>
- Bloomingdale, P., Bakshi, S., Maass, C., van Maanen, E., Pichardo-Almarza, C., Yadav, D. B., van der Graaf, P., & Mehrotra, N. (2021). Minimal brain PBPK model to support the preclinical and clinical development of antibody therapeutics for CNS diseases. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, *48*(6), 861-871. <https://doi.org/10.1007/s10928-021-09776-7>
- Bois, F. Y. (2009). GNU MCSim: Bayesian statistical inference for SBML-coded systems biology models. *Bioinformatics*, *25*(11), 1453-1454. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp162>
- Breeland G, S. M., Menezes RG. (2022). Embryology, Bone Ossification. *n: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.*
- Bressler, J. P., Olivi, L., Cheong, J. H., Kim, Y., & Bannona, D. (2004). Divalent metal transporter 1 in lead and cadmium transport. *Ann N Y Acad Sci*, *1012*, 142-152. <https://doi.org/10.1196/annals.1306.011>
- Brochot, C., Casas, M., Manzano-Salgado, C., Zeman, F. A., Schettgen, T., Vrijheid, M., & Bois, F. Y. (2019). Prediction of maternal and foetal exposures to perfluoroalkyl compounds in a Spanish birth cohort using toxicokinetic modelling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *379*, 114640. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114640>
- Brown, R. P., Delp, M. D., Lindstedt, S. L., Rhomberg, L. R., & Beliles, R. P. (1997). Physiological Parameter Values for Physiologically Based Pharmacokinetic Models. *Toxicology and Industrial Health*, *13*(4), 407-484. <https://doi.org/10.1177/074823379701300401>
- Cao, X.-L., Zhang, J., Goodyer, C. G., Hayward, S., Cooke, G. M., & Curran, I. H. A. (2012). Bisphenol A in human placental and fetal liver tissues collected from Greater Montreal area (Quebec) during 1998–2008. *Chemosphere*, *89*(5), 505-511. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.05.003>
- Caserta, D., Graziano, A., Lo Monte, G., Bordi, G., & Moscarini, M. (2013). Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *17*(16), 2198-2206. <Go to ISI>://WOS:000325204300011
- Cassoulet, R., Haroune, L., Abdelouahab, N., Gillet, V., Baccarelli, A. A., Cabana, H., Takser, L., & Bellenger, J. P. (2019). Monitoring of prenatal exposure to organic and inorganic contaminants using meconium from an Eastern Canada cohort. *Environ Res*, *171*, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.044>
- Chong, W. S., Kwan, P. C., Chan, L. Y., Chiu, P. Y., Cheung, T. K., & Lau, T. K. (2005). Expression of divalent metal transporter 1 (DMT1) isoforms in first trimester human placenta and embryonic tissues. *Hum Reprod*, *20*(12), 3532-3538. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei246>
- Codaccioni, M., & Brochot, C. (2020). Assessing the impacts on fetal dosimetry of the modelling of the placental transfers of xenobiotics in a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *409*, 115318. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115318>
- Coppola, P., Kerwash, E., & Cole, S. (2021). Physiologically Based Pharmacokinetics Model in Pregnancy: A Regulatory Perspective on Model Evaluation. *Front Pediatr*, *9*, 687978. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.687978>
- Da Costa, C. P., & Sigel, H. (1999). Stabilities of complexes formed between lead(II) and simple phosphonate or phosphate monoester ligands including some pyrimidine-nucleoside 5'-monophosphates (CMP2-, UMP2-, dTMP2-). *J Biol Inorg Chem*, *4*(4), 508-514. <https://doi.org/10.1007/s007750050336>
- Dalili, H., Shariat, M., Kavyani, Z., Fazel, M., Raji, F., Jamali, F., & Ghorban-Sabagh, V. (2019). Correlation between Lead in Maternal Blood, Umbilical Cord Blood, and Breast Milk with Newborn Anthro-pometric Characteristics. *Iranian Journal of Neonatology*, *10*(4), 6-11. <https://doi.org/10.22038/ijn.2019.38763.1610>
- Dallmann, A., Ince, I., Meyer, M., Willmann, S., Eissing, T., & Hempel, G. (2017b). Gestation-Specific Changes in the Anatomy and Physiology of Healthy Pregnant Women: An Extended Repository of Model Parameters for Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, *56*(11), 1303-1330. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0539-z>

- Dallmann, A., Liu, X. I., Burckart, G. J., & van den Anker, J. (2019). Drug Transporters Expressed in the Human Placenta and Models for Studying Maternal-Fetal Drug Transfer. *J Clin Pharmacol*, 59 Suppl 1(Suppl 1), S70-s81. <https://doi.org/10.1002/jcph.1491>
- DGS. (2012). Sites potentiellement pollués par le plomb : retours d'expérience et recommandations. *Direction générale de la santé*.
- El-Masri, H., Kleinstreuer, N., Hines, R. N., Adams, L., Tal, T., Isaacs, K., Wetmore, B. A., & Tan, Y.-M. (2016). Integration of Life-Stage Physiologically Based Pharmacokinetic Models with Adverse Outcome Pathways and Environmental Exposure Models to Screen for Environmental Hazards. *Toxicological Sciences*, 152(1), 230-243. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw082>
- EPA, U. S. (2014). Users Guide for the FORTRAN Version of the All Ages Lead Model. *U.S. Environmental Protection Agency*.
- Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., Téllez-Rojo, M. M., Mercado-García, A., Peterson, K. E., Schwartz, J., Hu, H., & Hernández-Avila, M. (2009). Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Environ Health Perspect*, 117(1), 26-31. <https://doi.org/10.1289/ehp.11868>
- Fuentes, M., Torregrosa, A., Mora, R., Götzens, V., Corbella, J., & Domingo, J. L. (1996). Placental effects of lead in mice. *Placenta*, 17(5), 371-376. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(96\)90063-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0143-4004(96)90063-6)
- Garnier, R. (2005). Toxicité du plomb et de ses dérivés. *EMC - Toxicologie-Pathologie*, 2(2), 67-88. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.emctp.2004.10.004>
- Gentry, P. R., Covington, T. R., & Clewell, H. J. (2003). Evaluation of the potential impact of pharmacokinetic differences on tissue dosimetry in offspring during pregnancy and lactation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 38(1), 1-16. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0273-2300\(03\)00047-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0273-2300(03)00047-3)
- Goyer, R. A. (1990). Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect*, 89, 101-105. <https://doi.org/10.1289/ehp.9089101>
- Griffiths, S. K., & Campbell, J. P. (2014). Placental structure, function and drug transfer. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 15(2), 84-89. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mku013>
- Guilarte, T. R. (1997). Pb<sup>2+</sup> inhibits NMDA receptor function at high and low affinity sites: developmental and regional brain expression. *Neurotoxicology*, 18(1), 43-51.
- Gulson, B., Mizon, K., Korsch, M., & Taylor, A. (2016). Revisiting mobilisation of skeletal lead during pregnancy based on monthly sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placental transfer of lead. *Arch Toxicol*, 90(4), 805-816. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1515-8>
- Gulson, B., Taylor, A., & Eisman, J. (2016). Bone remodeling during pregnancy and post-partum assessed by metal lead levels and isotopic concentrations. *Bone*, 89, 40-51. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.05.005>
- Gulson, B. L. (2000). Revision of estimates of skeletal contribution to blood during pregnancy and postpartum period. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 136(3), 250-251. <https://doi.org/https://doi.org/10.1067/mlc.2000.108752>
- Gulson, B. L., Mizon, K. J., Korsch, M. J., Palmer, J. M., & Donnelly, J. B. (2003). Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation--a summary of long-term research. *Sci Total Environ*, 303(1-2), 79-104. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(02\)00355-8](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(02)00355-8)
- Gundacker, C., & Hengstschläger, M. (2012). The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 162(9), 201-206. <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0074-3>
- HAS. (2003). Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte : Prévention et prise en charge médico-sociale. *Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé*.
- HCSP. (2014). Détermination de nouveaux objectifs de gestion des expositions au plomb : Synthèse et recommandations [Avis et Rapports ]. *Haut Conseil de la Santé Publique*.

- Hsieh, N. H., Reisfeld, B., Bois, F. Y., & Chiu, W. A. (2018). Applying a Global Sensitivity Analysis Workflow to Improve the Computational Efficiencies in Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling. *Front Pharmacol*, 9, 588. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00588>
- Hu, H., Téllez-Rojo, M. M., Bellinger, D., Smith, D., Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., Schwartz, J., Schnaas, L., Mercado-García, A., & Hernández-Avila, M. (2006). Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ Health Perspect*, 114(11), 1730-1735. <https://doi.org/10.1289/ehp.9067>
- Huwaldt, J. A. (2014). Plot Digitizer, version 2.6.9. <http://plotdigitizer.sourceforge.net>.
- ICRP. (2002). Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. ICRP Publication 89. *Ann ICRP*, 32(3-4), 5-265.
- Jeffery, N., & Spoor, F. (2004). Ossification and midline shape changes of the human fetal cranial base. *Am J Phys Anthropol*, 123(1), 78-90. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10292>
- Jusko, T. A., Henderson, C. R., Lanphear, B. P., Cory-Slechta, D. A., Parsons, P. J., & Canfield, R. L. (2008). Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect*, 116(2), 243-248. <https://doi.org/10.1289/ehp.10424>
- Kim, S., Eom, S., Kim, H. J., Lee, J. J., Choi, G., Choi, S., Kim, S., Kim, S. Y., Cho, G., Kim, Y. D., Suh, E., Kim, S. K., Kim, S., Kim, G. H., Moon, H. B., Park, J., Kim, S., Choi, K., & Eun, S. H. (2018). Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age- CHECK cohort study. *Science of The Total Environment*, 624, 377-384. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.058>
- Kocylowski, R., Grzesiak, M., Gaj, Z., Lorenc, W., Bakinowska, E., Baralkiewicz, D., von Kaisenberg, C. S., & Suliburska, J. (2019). Evaluation of Essential and Toxic Elements in Amniotic Fluid and Maternal Serum at Birth. *Biological Trace Element Research*, 189(1), 45-54. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1471-2>
- Kuepfer, L., Niederal, C., Wendl, T., Schlender, J. F., Willmann, S., Lippert, J., Block, M., Eissing, T., & Teutonico, D. (2016). Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 5(10), 516-531. <https://doi.org/10.1002/psp4.12134>
- Ladele, J., Fajolu, I., & Ezeaka, C. (2019). Determination of lead levels in maternal and umbilical cord blood at birth at the Lagos University Teaching Hospital, Lagos. *PloS one*, 14, e0211535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211535>
- Lamadrid-Figueroa, H., Téllez-Rojo, M. M., Hernández-Cadena, L., Mercado-García, A., Smith, D., Solano-González, M., Hernández-Avila, M., & Hu, H. (2006). Biological markers of fetal lead exposure at each stage of pregnancy. *J Toxicol Environ Health A*, 69(19), 1781-1796. <https://doi.org/10.1080/15287390600630195>
- Lattera, J., Bressler, J. P., Indurta, R. R., Belloni-Olivi, L., & Goldstein, G. W. (1992). Inhibition of astroglia-induced endothelial differentiation by inorganic lead: a role for protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(22), 10748-10752. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.22.10748>
- Leggett, R. W. (1993). An age-specific kinetic model of lead metabolism in humans. *Environ Health Perspect*, 101(7), 598-616. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101598>
- Loccisano, A. E., Longnecker, M. P., Campbell, J. L., Jr., Andersen, M. E., & Clewell, H. J., 3rd. (2013). Development of PBPK models for PFOA and PFOS for human pregnancy and lactation life stages. *J Toxicol Environ Health A*, 76(1), 25-57. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.722523>
- Lu, G., Abduljalil, K., Jamei, M., Johnson, T. N., Soltani, H., & Rostami-Hodjegan, A. (2012). Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models for assessing the kinetics of xenobiotics during pregnancy: achievements and shortcomings. *Curr Drug Metab*, 13(6), 695-720. <https://doi.org/10.2174/138920012800840374>
- Luecke, R. H., Wosilait, W. D., Pearce, B. A., & Young, J. F. (1994). A physiologically based pharmacokinetic computer model for human pregnancy. *Teratology*, 49(2), 90-103. <https://doi.org/10.1002/tera.1420490205>



- Maass, C., Schaller, S., Dallmann, A., Bothe, K., & Müller, D. (2023). Considering developmental neurotoxicity in vitro data for human health risk assessment using physiologically-based kinetic modeling: deltamethrin case study. *Toxicological Sciences*, 192(1), 59-70. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad007>
- Mamsen, L. S., Björvang, R. D., Mucs, D., Vinnars, M. T., Papadogiannakis, N., Lindh, C. H., Andersen, C. Y., & Damdimopoulou, P. (2019). Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environ Int*, 124, 482-492. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.010>
- Manton, W. I., Angle, C. R., Stanek, K. L., Reese, Y. R., & Kuehnemann, T. J. (2000). Acquisition and retention of lead by young children. *Environ Res*, 82(1), 60-80. <https://doi.org/10.1006/enrs.1999.4003>
- Markowitz, M. (2000). Lead poisoning: a disease for the next millennium. *Curr Probl Pediatr*, 30(3), 62-70. <https://doi.org/10.1067/mps.2000.104053>
- Maszle, D., & Bois, F. (1997). MCSim: A Monte Carlo Simulation Program. *Journal of Statistical Software*, 02. <https://doi.org/10.18637/jss.v002.i09>
- Michelsen-Correa, S., Martin, C. F., & Kirk, A. B. (2021). Evaluation of Fetal Exposures to Metals and Metalloids through Meconium Analyses: A Review. *Int J Environ Res Public Health*, 18(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph18041975>
- Morris, M. D. (1991). Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Quality Engineering*, 37, 307-310.
- Nashashibi, N., Cardamakis, E., Bolbos, G., & Tzingounis, V. (1999). Investigation of kinetic of lead during pregnancy and lactation. *Gynecol Obstet Invest*, 48(3), 158-162. <https://doi.org/10.1159/000010164>
- Naylor, K. E., Iqbal, P., Fledelius, C., Fraser, R. B., & Eastell, R. (2000). The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res*, 15(1), 129-137. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.129>
- Neal, A. P., & Guilarte, T. R. (2013). Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicology research*, 2(2), 99-114. <https://doi.org/10.1039/C2TX20064C>
- Neal, A. P., Stansfield, K. H., Worley, P. F., Thompson, R. E., & Guilarte, T. R. (2010). Lead exposure during synaptogenesis alters vesicular proteins and impairs vesicular release: potential role of NMDA receptor-dependent BDNF signaling. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 116(1), 249-263. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq111>
- Neal, A. P., Worley, P. F., & Guilarte, T. R. (2011). Lead exposure during synaptogenesis alters NMDA receptor targeting via NMDA receptor inhibition. *Neurotoxicology*, 32(2), 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.013>
- Neamtu, R. I., Craina, M., Dahma, G., Popescu, A. V., Erimescu, A. G., Citu, I., Dobrescu, A., Horhat, F. G., Vulcanescu, D. D., Gorun, F., Bernad, E. S., Motoc, A., & Citu, I. C. (2022). Heavy metal ion concentration in the amniotic fluid of preterm and term pregnancies from two cities with different industrial output. *Exp Ther Med*, 23(2), 111. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11034>
- O'Flaherty, E. J. (1991a). Physiologically based models for bone-seeking elements: I. Rat skeletal and bone growth. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111(2), 299-312. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X\(91\)90032-A](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X(91)90032-A)
- O'Flaherty, E. J. (1991b). Physiologically based models for bone-seeking elements: II. Kinetics of lead disposition in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111(2), 313-331. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X\(91\)90033-B](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X(91)90033-B)
- O'Flaherty, E. J. (1991c). Physiologically based models for bone-seeking elements: III. Human skeletal and bone growth. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111(2), 332-341. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X\(91\)90034-C](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X(91)90034-C)
- O'Flaherty, E. J. (1998). A physiologically based kinetic model for lead in children and adults. *Environ Health Perspect*, 106 Suppl 6(Suppl 6), 1495-1503. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s61495>
- O'Flaherty, E. J. (2000). Modeling normal aging bone loss, with consideration of bone loss in osteoporosis. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 55(1), 171-188. <https://doi.org/10.1093/toxsci/55.1.171>

- Ong, C. N., Phoon, W. O., Law, H. Y., Tye, C. Y., & Lim, H. H. (1985). Concentrations of lead in maternal blood, cord blood, and breast milk. *Arch Dis Child*, 60(8), 756-759. <https://doi.org/10.1136/adc.60.8.756>
- R Core Team. (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. *Computing, Vienna, Austria*. <http://www.R-project.org/>
- Rabinowitz, M. B. (1991). Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect*, 91, 33-37. <https://doi.org/10.1289/ehp.919133>
- Rabinowitz, M. B., Wetherill, G. W., & Kopple, J. D. (1976). Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *The Journal of clinical investigation*, 58(2), 260-270. <https://doi.org/10.1172/JCI108467>
- Rice, D., & Barone, S., Jr. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3(Suppl 3), 511-533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Rothenberg, S. J., Karchmer, S., Schnaas, L., Perroni, E., Zea, F., & Fernández Alba, J. (1994). Changes in serial blood lead levels during pregnancy. *Environ Health Perspect*, 102(10), 876-880. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102876>
- Rudge, C. V., Rollin, H. B., Nogueira, C. M., Thomassen, Y., Rudge, M. C., & Odland, J. O. (2009). The placenta as a barrier for toxic and essential elements in paired maternal and cord blood samples of South African delivering women. *Journal of Environmental Monitoring*, 11(7), 1322-1330. <https://doi.org/10.1039/b903805a>
- Sánchez-Dengra, B., Gonzalez-Alvarez, I., Bermejo, M., & Gonzalez-Alvarez, M. (2021). Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling for Predicting Brain Levels of Drug in Rat. *Pharmaceutics*, 13(9), 1402. <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/9/1402>
- Schramel, P., Hasse, S., & Ovcár-Pavlu, J. (1988). Selenium, cadmium, lead, and mercury concentrations in human breast milk, in placenta, maternal blood, and the blood of the newborn. *Biological Trace Element Research*, 15(1), 111-124. <https://doi.org/10.1007/BF02990130>
- Shahtaheri, S. M., Aaron, J. E., Johnson, D. R., & Purdie, D. W. (1999). Changes in trabecular bone architecture in women during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 106(5), 432-438. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08296.x>
- Siegers, C. P., Jungblut, J. R., Klink, F., & Oberheuser, F. (1983). Effect of smoking on cadmium and lead concentrations in human amniotic fluid. *Toxicology Letters*, 19(3), 327-331. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-4274\(83\)90138-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-4274(83)90138-8)
- Sobol', I. M. (2001). Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates. *Mathematics and Computers in Simulation*, 55(1), 271-280. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4754\(00\)00270-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4754(00)00270-6)
- Sy, M., Eleftheriadou, D., Jung, C., Lindtner, O., Karakitsios, S., Sarigiannis, D., Weber, T., Kolossa-Gehring, M., & Greiner, M. (2023). Assessment of the Long-Term Exposure to Lead in Four European Countries Using PBPK Modeling. *Exposure and Health*. <https://doi.org/10.1007/s12403-023-00535-2>
- Szigeti, T. (2019). HBM4EU, Prioritised substance group: Lead. *National Public Health Institutes*.
- Tebby, C., Caudeville, J., Fernandez, Y., & Brochot, C. (2022). Mapping blood lead levels in French children due to environmental contamination using a modeling approach. *Science of The Total Environment*, 808, 152149. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152149>
- Tellez-Rojo, M. M., Bautista-Arredondo, L. F., Richardson, V., Estrada-Sanchez, D., Avila-Jimenez, L., Rios, C., Cantoral-Preciado, A., Romero-Martinez, M., Flores-Pimentel, D., Melo-Zurita, M. D., Romero-Ramirez, A., Leon-Mazon, M. A., Montes, S., Fuller, R., & Hernandez-Avila, M. (2017). Lead poisoning and marginalization in newborns of Morelos, Mexico. *Salud Publica De Mexico*, 59(3), 218-226. <https://doi.org/10.21149/8045>
- Thépat, E., Brochot, C., Chardon, K., Personne, S., & Zeman, F. A. (2023). Pregnancy-PBPK models: How are biochemical and physiological processes integrated? *Computational Toxicology*, 27, 100282. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.comtox.2023.100282>

- Thomason, M. E., Dassanayake, M. T., Shen, S., Katkuri, Y., Alexis, M., Anderson, A. L., Yeo, L., Mody, S., Hernandez-Andrade, E., Hassan, S. S., Studholme, C., Jeong, J. W., & Romero, R. (2013). Cross-hemispheric functional connectivity in the human fetal brain. *Sci Transl Med*, 5(173), 173ra124. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004978>
- Thomason, M. E., Hect, J. L., Rauh, V. A., Trentacosta, C., Wheelock, M. D., Eggebrecht, A. T., Espinoza-Heredia, C., & Burt, S. A. (2019). Prenatal lead exposure impacts cross-hemispheric and long-range connectivity in the human fetal brain. *NeuroImage*, 191, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.017>
- Turco, M. Y., & Moffett, A. (2019). Development of the human placenta. *Development*, 146(22). <https://doi.org/10.1242/dev.163428>
- Verscheijden, L. F. M., Koenderink, J. B., de Wildt, S. N., & Russel, F. G. M. (2019). Development of a physiologically-based pharmacokinetic pediatric brain model for prediction of cerebrospinal fluid drug concentrations and the influence of meningitis. *PLoS Comput Biol*, 15(6), e1007117. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007117>
- Verscheijden, L. F. M., Koenderink, J. B., Johnson, T. N., de Wildt, S. N., & Russel, F. G. M. (2020). Physiologically-based pharmacokinetic models for children: Starting to reach maturation? *Pharmacology & therapeutics*, 211, 107541. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107541>
- Wang, G. Y., Tang, W. Y., Ji, H. K., & Wang, X. B. (2021). Prenatal exposure to mercury and precocious puberty: a prospective birth cohort study. *Human Reproduction*, 36(3), 712-720. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa315>
- WHO. (2021). Guideline for clinical management of exposure to lead: executive summary. *Geneva: World Health Organization, Preventing disease through healthy environments, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.*
- Yang, X. F., Li, Y. Y., Li, J. X., Bao, S. S., Zhou, A. F., Xu, S. Q., & Xia, W. (2020). Associations between exposure to metal mixtures and birth weight. *Environmental Pollution*, 263, Article 114537. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114537>
- Yazbeck, C., Cheymol, J., Dandres, A. M., & Barbéry-Courcoux, A. L. (2007). Intoxication au plomb chez la femme enceinte et le nouveau-né: bilan d'une enquête de dépistage. *Archives de Pédiatrie*, 14(1), 15-19. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.09.016>
- Yoon, M., & Clewell, H. J., 3rd. (2016). Addressing Early Life Sensitivity Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and In Vitro to In Vivo Extrapolation. *Toxicological research*, 32(1), 15-20. <https://doi.org/10.5487/TR.2016.32.1.015>
- Yoon, M., Ring, C., Van Landingham, C. B., Suh, M., Song, G., Antonijevic, T., Gentry, P. R., Taylor, M. D., Keene, A. M., Andersen, M. E., & Clewell, H. J. (2019). Assessing children's exposure to manganese in drinking water using a PBPK model. *Toxicol Appl Pharmacol*, 380, 114695. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114695>
- Zhang, Z., Imperial, M. Z., Patilea-Vrana, G. I., Wedagedera, J., Gaohua, L., & Unadkat, J. D. (2017a). Development of a Novel Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model I: Insights into Factors that Determine Fetal Drug Exposure through Simulations and Sensitivity Analyses. *Drug Metab Dispos*, 45(8), 920-938. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.075192>
- Zhang, Z., & Unadkat, J. D. (2017b). Development of a Novel Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model II: Verification of the model for passive placental permeability drugs. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 45(8), 939-946. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.073957>



---

*CHAPITRE 3 : APPLICATION DU MODÈLE  $p$ -PBPK PLOMB À DES DONNÉES DE  
BIOSURVEILLANCE ISSUES DE LA COHORTE ELFE*

---

## CHAPITRE 3 : APPLICATION DU MODÈLE p-PBPK PLOMB À DES DONNÉES DE BIOSURVEILLANCE, ANALYSE DES DONNÉES DE LA COHORTE ELFE

### Résumé

Le Pb altère la fonction cognitive des enfants en entraînant une baisse du QI, des problèmes d'apprentissage et des troubles de la mémoire. Les études épidémiologiques montrent une association entre l'exposition prénatale au Pb et l'altération de la fonction cognitive. Habituellement, l'exposition prénatale est évaluée lors des campagnes de biosurveillance en mesurant la concentration de Pb dans le sang du cordon ombilical à l'accouchement. Pour des considérations éthiques, il est impossible de mesurer l'exposition interne au Pb chez le fœtus pendant la grossesse. Ainsi, nous avons développé un modèle p-PBPK pour le Pb en tenant compte de la physiologie de la grossesse, du renouvellement supplémentaire de l'os maternel, le passage transplacentaire du Pb et la croissance du tissu osseux fœtal. Dans ce chapitre, le modèle p-PBPK pour le Pb a été appliqué à des données de biosurveillance issues de la cohorte française Elfe pour simuler les expositions internes des fœtus pendant toute la période de la grossesse. Le but est de caractériser les niveaux de concentrations de Pb dans le cerveau des fœtus à des doses d'exposition environnementale actuelles en France. Le modèle a été appliqué en dosimétrie inverse en utilisant les concentrations de Pb dans le sang de cordon ombilical pour estimer les doses journalières d'exposition (DJE) des mères. Cette état de dosimétrie inverse permet de décrire la relation entre le biomarqueur d'exposition et l'exposition externe en tenant compte de la voie et la durée de l'exposition. Les DJE des mères ont été utilisés par la suite pour simuler les expositions internes des fœtus Elfe dans le sang et le cerveau. Les concentrations prédites dans le cerveau ont été comparées aux concentrations utilisées en *in vitro* et *ex vivo* et qui avaient mis en évidence des effets sur le neurodéveloppement. La valeur moyenne de la DJE des mères a été estimée à  $0,22 \pm 0,19 \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  avec une forte variabilité. Les expositions internes des fœtus Elfe varient au cours de la grossesse. Les concentrations de Pb dans le cerveau des fœtus à la fin de la grossesse sont comprises entre  $0,05 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  et  $3,02 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ . 44 % des fœtus de la cohorte présentent des concentrations de Pb dans le cerveau à la fin de la grossesse capable d'altérer *in vitro* et *ex vivo* les processus du développement cérébral. Les différents effets biologiques observés *in vitro* et *ex vivo* étaient inclus dans les AOP 12 et 13 en tant qu'événements clés. En conclusion, les niveaux d'exposition actuels en France sont susceptibles d'induire des effets sur le neurodéveloppement chez les enfants.

# L'exposition précoce à des faibles concentrations au plomb peut être préjudiciable au développement du cerveau : estimation des niveaux de plomb dans le cerveau des fœtus humains de la cohorte française Elfe à l'aide d'un modèle p-PBPK

## 1. Introduction

Le plomb (Pb) est une neurotoxine puissante avec des effets néfastes chez les fœtus, les nouveau-nés et les enfants en raison de leur développement incomplet (ATSDR, 2020). Chez cette population sensible, les effets à l'exposition au Pb se concentrent sur le développement du système nerveux central (SNC) (ATSDR, 2020).

Chez les fœtus, l'exposition *in utero* au Pb augmente le taux de naissance prématurée, de faible poids à la naissance et accroît l'occurrence des retards de croissance intra-utérine (ATSDR, 2020). Par ailleurs, des études ont apporté des preuves qu'une exposition au Pb pendant la période prénatale est associée à des effets sur le neurodéveloppement des enfants (Bellinger et al., 1990; Hu et al., 2006; Lin et al., 2013a, 2013b). L'exposition *in utero* a été corrélée à une altération de la fonction cognitive qui se traduit par des troubles du comportement, des difficultés d'apprentissage et une baisse du quotient intellectuel (QI) (ANSES, 2013; ATSDR, 2020). Des études épidémiologiques ont montré que même à des faibles concentrations (i.e.  $< 5 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ) le Pb est associé à une altération de la fonction cognitive (Bellinger et al., 1991; Bellinger, 2008; Canfield et al., 2003; Jusko et al., 2008; Lanphear et al., 2005). Ces effets peuvent persister jusqu'à l'âge adulte (Mazumdar et al., 2011).

L'exposition au Pb est particulièrement préoccupante pendant la grossesse, car le Pb est capable de traverser la barrière placentaire et d'induire une exposition du fœtus (Goyer, 1990; Gundacker & Hengstschläger, 2012). Par ailleurs, l'augmentation du renouvellement (i.e. remodelage) supplémentaire de l'os chez les femmes enceintes entraîne une libération du Pb dans le sang maternel participant ainsi à l'augmentation de l'exposition interne de la mère et du fœtus (Gulson, Mizon, et al., 2016; Gulson et al., 2003; Rothenberg et al., 1994; Rothenberg et al., 2000).

Différentes mesures ont été prises par les gouvernements, notamment en France pour faire baisser les niveaux de Pb dans la population générale. L'abandon définitif du Pb dans l'essence en 2000 a entraîné une baisse des émissions de Pb dans l'aire (Citepa, 2023) qui se traduit par une baisse de l'exposition au Pb de la population générale. La définition du saturnisme infantile à  $5 \mu\text{g.dL}^{-1}$  permet d'identifier les enfants les plus exposés et mettre en place des mesures de suppression des sources de Pb (HCSP, 2014). Il n'en demeure pas moins que le Pb reste un enjeu de santé publique avec des coûts sanitaires et économiques comparables à ceux de la pollution atmosphérique aux PM<sub>2,5</sub> (Larsen & Sánchez-Triana). La perte du QI globale dans le monde chez les enfants de moins de 5 ans a été estimée à 765 millions (IC à 95 % 443 - 1 098 millions) de points de QI en 2019 (Larsen & Sánchez-Triana). Dont 95,3 % soit 729 millions de points de

QI ont été perdus chez les enfants qui habitent les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire (Larsen & Sánchez-Triana).

Malgré les préoccupations concernant l'exposition au Pb, un certain nombre de questions ont été soulevées sur l'exposition prénatale par l'initiative européenne de biosurveillance humaine (HBM4EU) notamment sur le passage placentaire du Pb (Szigeti, 2019). Grâce à la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie de la grossesse (p-PBPK), une première avancée a été réalisée pour caractériser les expositions internes dans différents organes et tissus du fœtus tout au long de la grossesse après avoir estimé le transfert placentaire du Pb par inférence bayésienne (Ali Daoud et al., 2023). Cette approche a permis de mieux comprendre l'exposition chez le fœtus pendant la période prénatale. En particulier, ce modèle a permis de montrer que les expositions internes dans les organes et tissus fœtaux varient au cours du développement du fœtus, avec un pic d'exposition à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre et un autre pic à l'accouchement. Ces pics de concentrations apparaissent à des périodes du développement du SNC (e.g. neurogenèse et synaptogenèse) et pourraient être en lien avec les effets neurotoxiques du Pb. Ces résultats préliminaires ouvrent la voie à de futures recherches visant à faire le lien entre les expositions au Pb et l'apparition d'effets sur le développement cérébral.

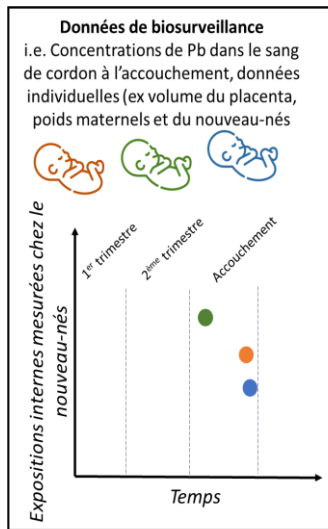
Le développement du SNC débute dès la période embryonnaire et continue jusqu'à l'âge adulte chez les humains (Stiles & Jernigan, 2010). L'émergence temporelle et régionale des différents processus du développement du SNC (i.e. la neurulation, la neurogenèse, la synaptogenèse, la myélinisation et l'apoptose) constitue des périodes vulnérables sensibles aux agressions environnementales (Rice & Barone, 2000). Par exemple, le Pb est capable de franchir la barrière hématoencéphalique (BHE) en altérant les jonctions serrées (López-Larrubia & Cauli, 2011; Struzyńska et al., 1997). Cependant, le mécanisme par lequel le Pb pénètre dans les cellules cibles n'est pas très bien compris. À ce jour, il existe plusieurs hypothèses pour expliquer l'absorption du Pb dans les cellules cibles. Et l'une de ces hypothèses est que le Pb pourrait utiliser le mimétisme ionique (Bridges & Zalups, 2005). Des preuves solides existent sur l'interaction du Pb est les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au niveau de l'hippocampe, siège de la fonction cognitive (Gundacker et al., 2021; Neal & Guilarte, 2013). Les récepteurs NMDA sont des acteurs majeurs de la potentialisation à long terme (PLT) des cellules neuronales lors de la synaptogenèse. Chez l'humain, la mise en place du processus de la synaptogenèse débute pendant la période prénatale.

L'exposition prénatale au Pb peut être déterminée dans des matrices biologiques représentant des biomarqueurs d'exposition, telles que les cheveux, le sang du cordon ombilical, le méconium et le placenta (Al-Saleh, Shinwari, Mashhour, Mohamed, et al., 2011; Asmus et al., 2020; Aziz et al., 2017; Dereumeaux et al., 2016). Le sang du cordon ombilical est la matrice la plus utilisée pour estimer l'exposition prénatale au Pb. Il est généralement collecté pendant l'accouchement et ne représente aucun danger pour la mère ou le nouveau-né. Pour autant, l'interprétation des données de concentrations pour les composés persistant, tels que le Pb comporte des limites. Dans le cadre de l'évaluation de l'exposition prénatale, les concentrations des composés persistants mesurées dans le sang du cordon ombilical reflètent les niveaux d'exposition

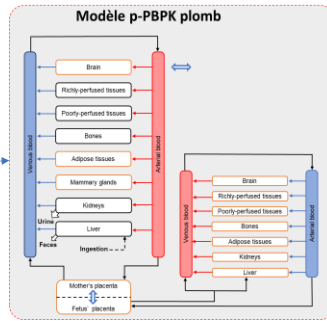


pendant les dernières semaines de la grossesse et non pendant toute la période de la grossesse. Le Pb est un composé persistant dont l'exposition prénatale a été évaluée dans le cadre de l'étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe) (Dereumeaux et al., 2016). L'exposition prénatale a été faite à partir d'une seule mesure de la concentration de Pb dans le sang de cordon ombilical à l'accouchement donnant l'information pendant les dernières semaines de la grossesse. Pour estimer l'exposition pendant toute la période de la grossesse, la modélisation p-PBPK peut être utilisée en dosimétrie inverse pour interpréter les données de biosurveillance (Brochot et al., 2019; Sharma et al., 2018; Zeman et al., 2013).

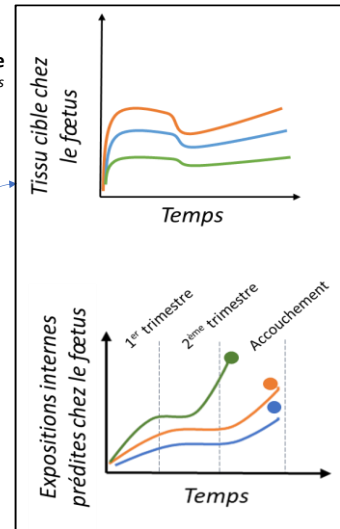
L'objectif principal de cette étude est de simuler par le biais de la modélisation p-PBPK les concentrations de Pb dans le cerveau des fœtus à partir de données de biosurveillance de la cohorte Elfe. Notre démarche consistera à appliquer, dans un premier temps, le modèle p-PBPK en dosimétrie inverse pour estimer les doses journalières d'exposition orale (DJE) au Pb des femmes enceintes à partir des concentrations de Pb mesurées dans le sang de cordon ombilical des nouveau-nés de la cohorte Elfe. Cette étape est nécessaire, car le Pb s'accumule essentiellement dans les os et peut se retrouver dans le sang lorsque l'os est remodelé. Dans un second temps, les DJE seront utilisés dans le modèle p-PBPK pour simuler les expositions internes des fœtus par dosimétrie directe. L'étude de la toxicocinétique prénatale du Pb chez le fœtus permettra de comprendre comment le Pb se comporte dans l'organisme notamment de comprendre les processus ADME chez le fœtus et d'identifier à quel moment et à quelle intensité le Pb atteint le cerveau du fœtus. Les différentes étapes de ce travail sont présentées dans la Figure 43. Finalement, les concentrations de Pb prédites dans le cerveau des fœtus seront ensuite comparées aux concentrations associées à des effets observés sur le neurodéveloppement dans des études *in vitro* et *ex vivo*. Cette étude a pour but de mieux caractériser les niveaux de concentrations dans le cerveau des fœtus à des doses d'exposition environnementale actuelles en France.



**1) Dosimétrie inverse**  
Simulations probabilistes (Monte Carlo)



**2) Dosimétrie directe**  
Simulations déterministiques



*Figure 43 : Les différentes étapes pour simuler les concentrations de Pb dans le cerveau du fœtus à partir de données de biosurveillance. 1) les données sur les concentrations de Pb dans le sang de cordon sont utilisées comme paramètres d'entrée du modèle p-PBPK pour simuler en dosimétrie inverse les DJE des femmes et 2) utiliser les DJE pour simuler les concentrations internes dans les organes du fœtus.*

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1. Cohorte Elfe

Les données utilisées dans cette étude sont issues de la cohorte française Elfe dont le design de l'étude est décrit de manière détaillée dans des précédents articles (Dereumeaux et al., 2016; Vandentorren et al., 2009). La cohorte Elfe est une étude longitudinale Française depuis l'enfance lancée en 2011 et qui intègre plus de 18 000 enfants. Les participants ont été recrutés au hasard dans 211 maternités sélectionnées parmi 542 maternités françaises en fonction de leur statut (i.e. privé ou public), le nombre de naissances par an et leur région (Dereumeaux et al., 2016). Les enfants sont suivis depuis la naissance, et ce suivi se poursuivra jusqu'à l'âge adulte. Des entretiens par questionnaires ont été menés et des prélèvements ont été recueillis chez les femmes enceintes et leur nouveau-né à la naissance et à différents stades de leur enfance. Au moment de la grossesse, les femmes étaient âgées d'au moins 18 ans et leur consentement a été obtenu pour réaliser les prélèvements biologiques.

Le Pb a été mesuré dans le sang de cordon ombilical tout de suite après la naissance. La concentration dans le sang de cordon ombilical a été mesurée pour 1 670 nouveau-nés. Le Pb a été mesuré par spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) dont la limite de quantification était de  $0,2 \mu\text{g.dL}^{-1}$  et la limite de détection à  $0,06 \mu\text{g.dL}^{-1}$  (Dereumeaux et al., 2016). Parmi les échantillons, 10 étaient en dessous de la limite de quantification (LOQ) et n'ont pas été inclus dans cette étude, et un sujet a abandonné l'étude avec demande explicite de destruction rétrospective de ces données. Pour notre étude, 1 659 mesures de concentration de Pb étaient disponibles. Les caractéristiques de la population pour le dosage du Pb sont rapportées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques de la population pour le dosage de Pb dans la cohorte E1fe.

	N (%)	Moyenne $\pm$ SD
<b>Mères</b>		
<b>Age (années)</b>	<b>1650</b>	<b>30,0 <math>\pm</math> 5</b>
$\leq 18$	0,0 (0,0 %)	
$> 18$ et $\leq 30$	861 (52,2 %)	
$> 30$ et $\leq 40$	746 (45,2 %)	
$> 40$	43 (2,6 %)	
<b>Age de gestation (semaines)</b>	<b>1303</b>	<b>39,8 <math>\pm</math> 1,3</b>
$< 37$	34 (2,6 %)	
$\geq 37$ et $< 40$	655 (50,3 %)	
$\geq 40$	614 (47,1 %)	
<b>Poids avant grossesse (kg)</b>	<b>1639</b>	<b>65,3 <math>\pm</math> 14,3</b>
<b>Nouveau-nés</b>		
<b>Sexe</b>	<b>1658</b>	
Masculin	815 (49,2 %)	
Féminin	843 (50,8 %)	
<b>Poids à la naissance (g)</b>	<b>1627</b>	<b>3379 <math>\pm</math> 447,8</b>
$\leq 2000$	4 (0,2 %)	
$> 2000$ et $\leq 3000$	315 (19,4 %)	
$> 3000$	1308 (80,4 %)	
<b>Pb dans le sang de cordon (<math>\mu\text{g.dL}^{-1}</math>)</b>	<b>1659</b>	<b>0,906 <math>\pm</math> 0,717</b>
$\leq 1$	1214 (73,2 %)	
$< 1$ et $< 5$	435 (26,2 %)	
$\geq 5$	10 (0,6 %)	

La distribution de la plombémie des nouveau-nés est présentée dans la Figure 44. Les concentrations de Pb étaient comprises entre 0,205  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  et 10,7  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  avec une moyenne à 0,906  $\pm$  0,717  $\mu\text{g.dL}^{-1}$ . 95 % des nouveau-nés avaient des concentrations comprises entre 0,303  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  et 2,53  $\mu\text{g.dL}^{-1}$ .

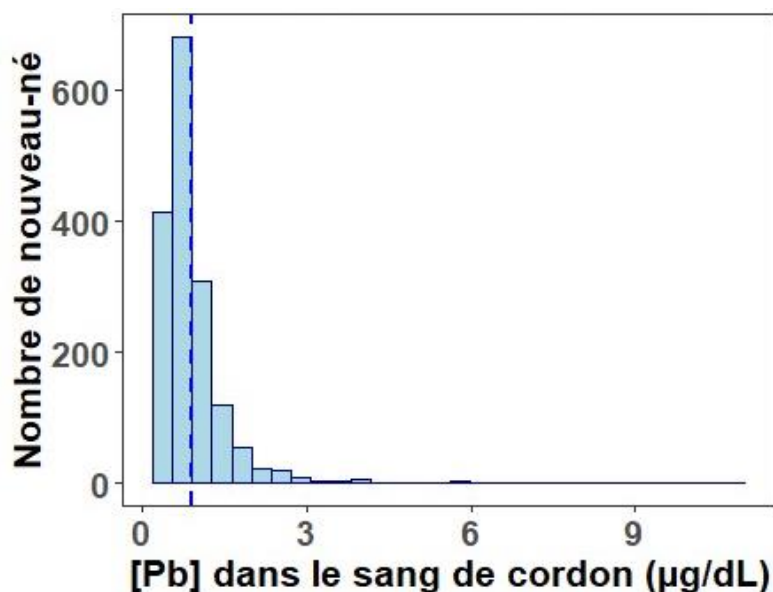


Figure 44 : Distribution de la plombémie des nouveau-nés dans la cohorte Elfe. La concentration de Pb a été mesurée dans 1 659 échantillons de sangs de cordon ombilical tout de suite après l'accouchement. Le pointillé en bleu indique la moyenne de la plombémie.

## 2.2. Modèle p-PBPK pour le Pb

Le développement et l'évaluation du modèle p-PBPK pour le Pb ont été décrits dans un précédent article (Ali Daoud et al., 2023) et dans le chapitre 2 de ce manuscrit. Le modèle décrit la disposition du Pb chez la femme enceinte et son fœtus pendant toute la période de la grossesse. La partie maternelle du modèle est composée de 9 compartiments de même que pour la partie fœtale du modèle. L'absorption du Pb se fait par voie orale et l'élimination se fait à 70 % dans les urines et à 30 % dans les fèces. Le transfert du Pb de la mère à son fœtus se fait par diffusion passive du Pb dans le compartiment placentaire. Par ailleurs, tous les paramètres du modèle sont restés inchangés par rapport à la version du modèle publiée (Ali Daoud et al., 2023). Les paramètres du renouvellement supplémentaire de l'os (i.e. début et magnitude du renouvellement) et la constante de transfert placentaire ont été fixés aux valeurs estimées lors de la calibration du modèle p-PBPK (Ali Daoud et al., 2023). Le début et la magnitude du renouvellement supplémentaire ont été fixés respectivement à 19,4 semaines de grossesse et à 0,532 (sans unité). Quant à la constante de transfert au niveau du placenta, elle a été fixée à  $0,0531 \text{ L}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{dm}^{-2}$ .

Le modèle a été adapté à la physiologie de chaque femme enceinte en tenant compte du poids des femmes au démarrage de la grossesse, du poids des nouveau-nés et du poids du placenta. Cela a permis de tenir compte de la variabilité inter-individuelle au sein de la cohorte Elfe.

## 2.3. Prédiction de l'exposition prénatale par modélisation p-PBPK

### 2.3.1. Reconstitution de l'exposition des femmes enceintes par dosimétrie inverse

La demi-vie du Pb dans les os s'étend sur environ 10 à 20 ans, ce qui conduit à une fluctuation de la charge corporelle en Pb tout au long de la vie. Par conséquent, l'utilisation de la méthode de la dosimétrie inverse avec modélisation PBPK est nécessaire pour estimer les DJE chez les femmes, depuis leur naissance

jusqu'à la fin de leur grossesse. Les DJE de toutes les femmes enceintes ont été estimées par dosimétrie inverse comme décrit par Brochot et al. (2019) en utilisant la méthode d'inférence bayésienne. Les concentrations de Pb mesurées dans le sang de cordon ombilical de 1 659 nouveau-nés inclus dans la cohorte Elfe ont été utilisées pour estimer la DJE de chaque femme enceinte en supposant une exposition orale constante par unité de poids corporel des femmes depuis leur naissance jusqu'à la fin de la grossesse. Une distribution *a priori* uniforme entre  $10^{-08}$  et  $10^{-02}$   $\mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  a été assignée aux DJE individuelles. Le modèle d'erreur des concentrations mesurées de Pb dans le sang de cordon ombilical a été défini comme une distribution log normal avec une erreur de 10 %. Trois chaînes MCMC indépendantes ont été lancées avec 20 000 itérations chacune. Pour chaque femme, seule la MVP de DJE calculé sur les 5 000 dernières itérations a été retenue pour les simulations suivantes. L'indice de Gelman,  $\hat{R}$ , a été utilisé pour évaluer la convergence, supposée atteinte lorsque  $\hat{R}$  est inférieur à 1,1.

### 2.3.2. Simulation de l'exposition prénatale par dosimétrie directe

Les DJE des femmes, estimées par dosimétrie inverse, ont été utilisés en dosimétrie directe comme paramètre d'entrée du modèle p-PBPK pour simuler les concentrations de Pb dans les différents organes et tissus du fœtus. De plus, le poids de la femme au début de la grossesse, le poids du nouveau-né, la durée de la grossesse, l'âge de début de grossesse variaient pour chaque femme. Pour toutes les femmes enceintes, les valeurs des paramètres de renouvellement supplémentaire de l'os étaient fixées à 0,532 (sans unité) pour la magnitude et 19,4 semaines pour le début du renouvellement osseux. Quant à la valeur du transfert placentaire, elle a été fixée à  $0,0531 \text{ L}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{dm}^{-2}$ . Pour chaque femme, on a supposé une exposition constante de l'âge de 10 ans à la fin de la grossesse de la mère. Des simulations, dont les résultats ne sont pas présentés ici, avaient indiqué qu'il n'y avait aucune de différence dans les niveaux de plombémie lorsque l'exposition débutait à la naissance ou à 10 ans, ce phénomène s'expliquant par l'absence du tissu osseux mature chez les enfants.

## 2.4. Comparaison des concentrations prédites dans le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe avec des concentrations actives utilisées dans des études *in vitro* et *ex vivo* sur les effets neurotoxiques du Pb

Dans notre étude, nous nous intéressons aux effets sur le neurodéveloppement des enfants exposés à de faibles concentrations de Pb dans le cerveau. Les étapes essentielles du SNC présentent des similitudes entre le développement cérébral chez les êtres humains et celui observé chez des rongeurs comme le rat et la souris. Cependant, ces événements se produisent à des échelles de temps sensiblement différents (Rice & Barone, 2000). Les rongeurs présentent une plus grande immaturité du SNC à la naissance et un développement postnatal accéléré comparé à l'humain (Semple et al., 2013).

Nous avons mené une recherche bibliographique sur Web of Science et PubMed sur les effets observés sur le neurodéveloppement dans des études *in vitro* et *ex vivo*. Pour simplifier notre recherche, nous avons utilisé l'abréviation « Pb » ou « Pb2+ » en association avec d'autres mots clé tels que « DNA

*methylation* », « *glutamate* », « *BDNF* », « *CREB* », « *calcium* », « *synaptogenesis* » et « *neurogenesis* ». Nous n'avons pas utilisé le terme « *lead* », car il aurait récupéré toutes les publications contenant le verbe « *lead* ». Nous avons considéré uniquement les publications avec des plages de concentration prédites chez les fœtus de la cohorte Elfe.

Pour toutes les études *in vitro* et *ex vivo* sélectionnées, une solution aqueuse de Pb acétate a été utilisée pour exposer le matériel biologique. Les concentrations d'exposition ont été exprimées soit en parties par million (ppm), soit en  $\mu\text{M}$ . Des conversions ont été effectuées pour les adapter aux unités utilisées par notre modèle p-PBPK. Nous avons considéré que 1 ppm équivaut à  $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ , soit  $0,1 \mu\text{g.dL}^{-1}$ . Pour les unités en  $\mu\text{M}$ , nous avons tenu compte de la masse molaire du Pb qui est de  $207,7 \text{ g.mol}^{-1}$ . Ainsi,  $1 \mu\text{M}$  est égale à  $207,7 \mu\text{g.L}^{-1}$  soit  $20,7 \mu\text{g.dL}^{-1}$ .

## 2.5. Logiciel

Les simulations du modèle p-PBPK en dosimétrie inverse et directe ont été réalisées avec le logiciel GNU MCSim (Bois, 2009; Maszle & Bois, 1997) version v6.2.0. Les représentations graphiques ont été réalisées en utilisant R version 4.2.2 (R Core Team, 2022).



### 3. Résultats

#### 3.1. Dosimétrie inverse

##### 3.1.1. Evaluation de la dosimétrie inverse

Les valeurs du critère de convergence  $\hat{R}$  étaient toutes en dessous de 1,1 pour les trois chaînes MCMC, suggérant que tous les paramètres avaient atteint la convergence. La Figure 45 présente le graphique de qualité de l'ajustement pour les concentrations de Pb observées dans le sang de cordon ombilical chez les nouveau-nés inclus dans la cohorte Elfe par rapport aux concentrations prédites par le modèle p-PBPK dans le sang veineux à la fin de la grossesse. Toutes les concentrations ont été prédites dans une fourchette d'erreur de 1,1 fois et le coefficient de corrélation,  $R^2$ , est égal à 1, ce qui indique une bonne concordance des prédictions avec les observations.

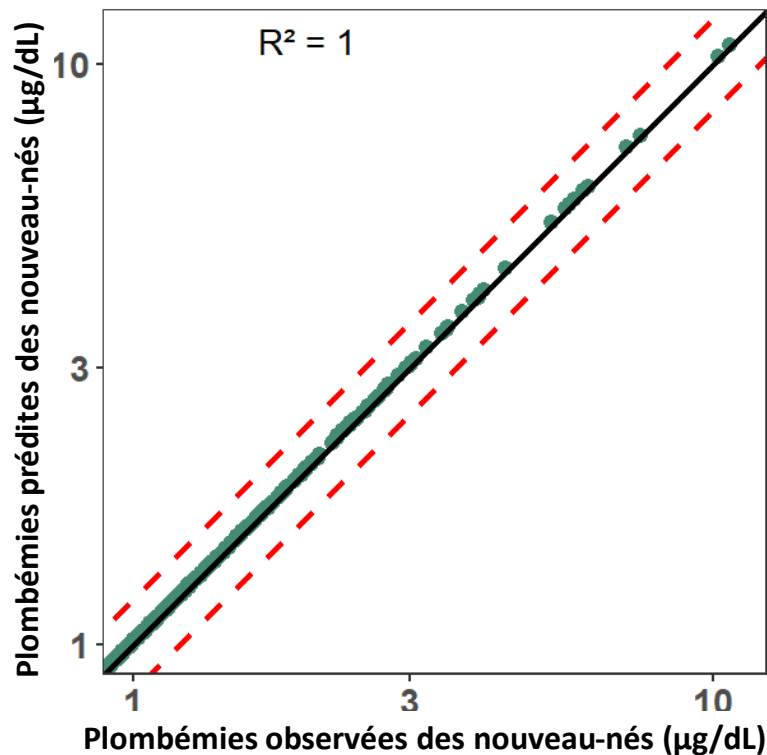


Figure 45 : Résultats de l'ajustement après simulations en dosimétrie inverse du modèle p-PBPK. Les valeurs de plombémie prédites dans le sang veineux par rapport aux valeurs de plombémie observées dans le sang de cordon de 1 659 nouveau-nés au moment de l'accouchement. Les résultats sont présentés sur une échelle logarithmique. La ligne noire pleine représente  $x = y$  et les lignes pointillées en rouges représentent une erreur de 1,1.

##### 3.1.2. Estimation des doses journalières d'exposition des femmes enceintes par dosimétrie inverse

La Figure 46 présente la distribution des DJE des femmes enceintes estimés par dosimétrie inverse à partir des concentrations de Pb dans le sang de cordon ombilical. Les statistiques descriptives qui sont rattachées à la distribution sont rapportées dans le

Tableau 9. La moyenne des DJE chez les femmes enceintes participant à la cohorte Elfe a été estimée à  $0,22 \pm 0,19 \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Cette estimation se rapproche de celle obtenue dans l'étude EAT2, qui est d'environ

0,20  $\mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ , avec un IC 95 % compris entre 0,17 et 0,29  $\mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  (ANSES, 2011a). La valeur de la médiane des DJE n'était pas très différente de la moyenne. 95 % des femmes enceintes avaient une médiane de DJE comprise entre 0,068  $\mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  et 0,62  $\mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Visuellement, la distribution des DJE semble être uniforme (les résultats ne sont pas montrés ici). Cependant, il y a une forte variabilité entre les valeurs des DJE prédites chez les femmes avec une valeur minimale à 0,036  $\mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  et une valeur maximale cent fois supérieure et égale à 3,2  $\mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

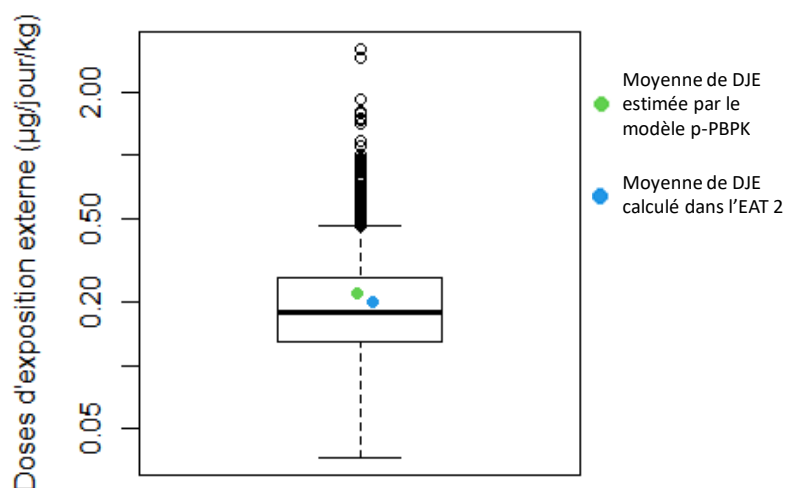


Figure 46 : Distribution des DJE de 1 659 femmes enceintes de la cohorte Elfe estimées par dosimétrie inverse

Tableau 9 : Statistiques descriptives du paramètre d'exposition, DJE, en  $\mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  estimées par dosimétrie inverse chez 1 659 femmes

	Moyenne $\pm$ SD	P1	P2,5	P5	P50	P95	P97,5	P99
Dose journalière d'exposition	0,22 $\pm$ 0,19	0,055	0,068	0,078	0,18	0,48	0,62	0,89

### 3.2. Simulations des concentrations de Pb dans le sang et le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe par dosimétrie directe

Pour chaque femme, plusieurs valeurs de DJE ont été estimées et la médiane de DJE pour chaque femme a été calculée à partir des 5 000 dernières itérations. Les médianes estimées des DJE des femmes ont été utilisées comme paramètres d'entrée dans le modèle p-PBPK pour simuler les expositions internes des fœtus de la cohorte Elfe. La médiane des concentrations de Pb et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % sont présentés pour le sang (Figure 47A) et le cerveau du fœtus (Figure 47B). Toutes les simulations ont été réalisées pour toute la période de la grossesse. La durée de la grossesse variant d'une femme à l'autre, cela entraînait des courbes moins régulières vers la fin lors du calcul de la médiane et de l'IC 95 % des

concentrations au fil du temps. Afin d'atténuer ce phénomène, les représentations graphiques ont été tracées jusqu'à la 39<sup>ème</sup> semaine de la grossesse.

Les concentrations prédites dans le sang et dans le cerveau des fœtus ne sont pas linéaires (Figure 47). Les courbes présentent trois phases dues aux mécanismes physiologiques pris en compte dans le modèle p-PBPK pour le Pb. La première phase est caractérisée par une augmentation des concentrations de Pb dans le sang et dans le cerveau du fait de l'absence de tissu osseux qui ne permet pas la fixation du Pb. La deuxième phase est caractérisée par une diminution des concentrations de Pb dans le sang et dans le cerveau due à la calcification du tissu osseux qui permet la fixation du Pb dans les os. Et enfin, la troisième phase est caractérisée par une re-augmentation des niveaux de Pb dans le sang et dans le cerveau qui s'explique par l'augmentation de l'exposition maternelle due au renouvellement supplémentaire de l'os chez les femmes enceintes.

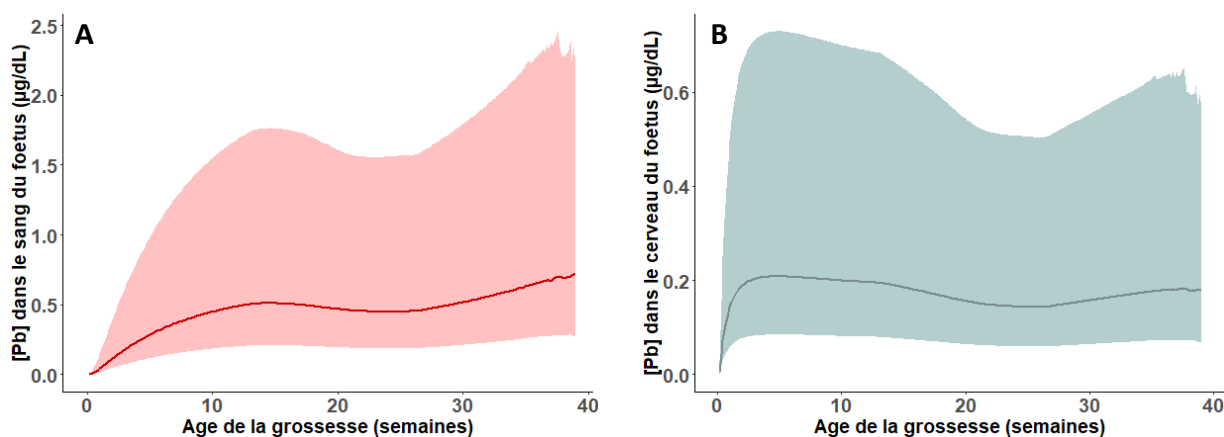


Figure 47 : Simulations des concentrations de Pb de la conception jusqu'à la 39<sup>ème</sup> semaine de grossesse dans (A) le sang et (B) le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe. Les courbes représentent les médianes des concentrations et l'aire colorée représente l'IC à 95 % sur un échantillon de 1 659 fœtus.

Les médianes et les IC 95 % des concentrations prédites dans le sang et dans le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe sont rapportées dans le Tableau 10. La médiane de la concentration dans le sang des fœtus de la cohorte Elfe était de 0,718 µg.dL<sup>-1</sup> avec un IC à 95 % comprise entre 0,274 et 2,23 µg.dL<sup>-1</sup>. La médiane des concentrations prédites dans le cerveau était 3,5 fois plus faible avec une valeur à 0,205 µg.dL<sup>-1</sup> et une IC à 95 % comprise entre 0,0833 et 0,719 µg.dL<sup>-1</sup>. Les concentrations dans le sang du fœtus et dans le cerveau à la fin de la grossesse étaient fortement corrélées (les résultats ne sont pas montrés ici) avec un coefficient de corrélation,  $R^2 = 1$  et  $p\text{-value} < 0,005$ ) indiquant que le sang est un bon prédicteur des concentrations dans le cerveau.

Tableau 10 : Statistique descriptive de la distribution des concentrations médianes de Pb dans le sang et le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe à la fin de la grossesse (39 semaines).

Compartiment	Médiane (µg.dL <sup>-1</sup> )	IC à 95 % (µg.dL <sup>-1</sup> )
Sang	0,718	0,274 – 2,23
Cerveau	0,205	0,0833 – 0,719

La Figure 48 représente la distribution des aires sous la courbe (AUC) dans le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe pour les trois trimestres de la grossesse. Ce paramètre fournit une indication de l'exposition dans le tissu cérébral sur une période donnée. Selon les résultats de la Figure 48, les AUC augmentent au cours des trois trimestres de la grossesse. Au 1<sup>er</sup> trimestre, la médiane de l'AUC est de 17,3  $\mu\text{g}\cdot\text{jour}\cdot\text{dL}^{-1}$  puis augmente jusqu'à 33,2  $\mu\text{g}\cdot\text{jour}\cdot\text{dL}^{-1}$  pour le 2<sup>nd</sup> et enfin au 3<sup>ème</sup> trimestre l'exposition au Pb est maximale avec une AUC médiane à 44,4  $\mu\text{g}\cdot\text{jour}\cdot\text{dL}^{-1}$ .

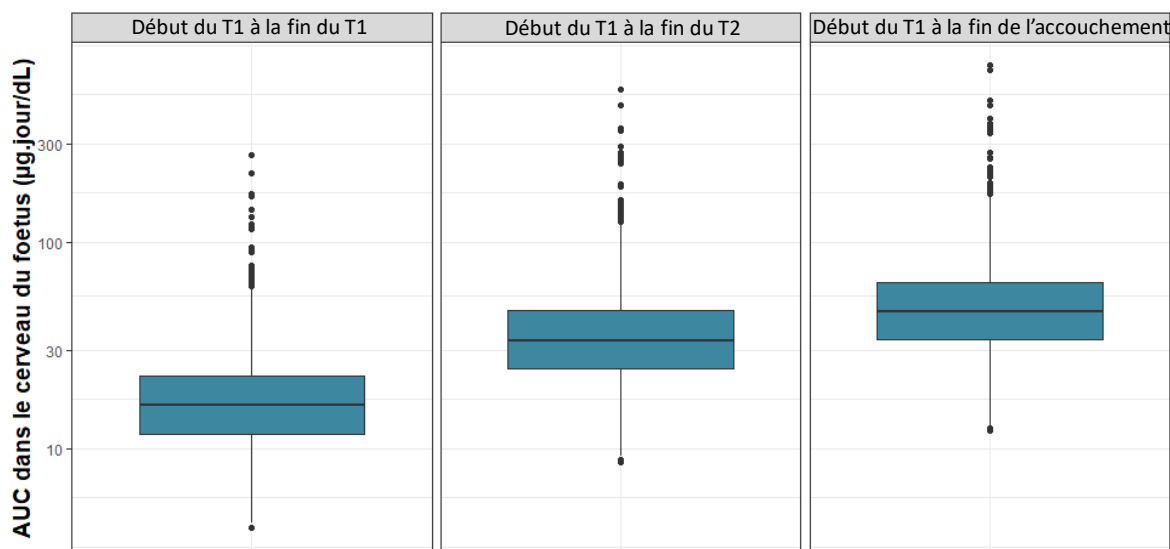


Figure 48 : Évolution de l'AUC dans le cerveau de 1 659 fœtus pendant les trois trimestres de la grossesse, T1 et T2 représente respectivement le premier et le second trimestre de la grossesse.

### 3.3. Comparaison des concentrations de Pb prédites dans le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe avec des concentrations actives utilisées dans les études *in vitro* et *ex vivo* et mise en perspective avec des AOP

Le Tableau 11 rapporte les études tirées de la littérature, cette liste est non-exhaustive. Nous avons considéré autant les études réalisées sur les lignées cellulaires d'origine humaine que des études réalisées sur du matériel biologique provenant de rongeurs, car le développement du SNC dans ces deux espèces est assez similaire (Rice & Barone, 2000; Zeiss, 2021). Les deux espèces partagent les processus clés (Figure 49) tels que la neurogenèse, la myélinisation, la synaptogenèse, l'apoptose ainsi que l'élagage neuronal et synaptique. Généralement, les rongeurs présentent une immaturité plus marquée du SNC à la naissance et un développement postnatal accéléré par rapport aux humains (Zeiss, 2021).

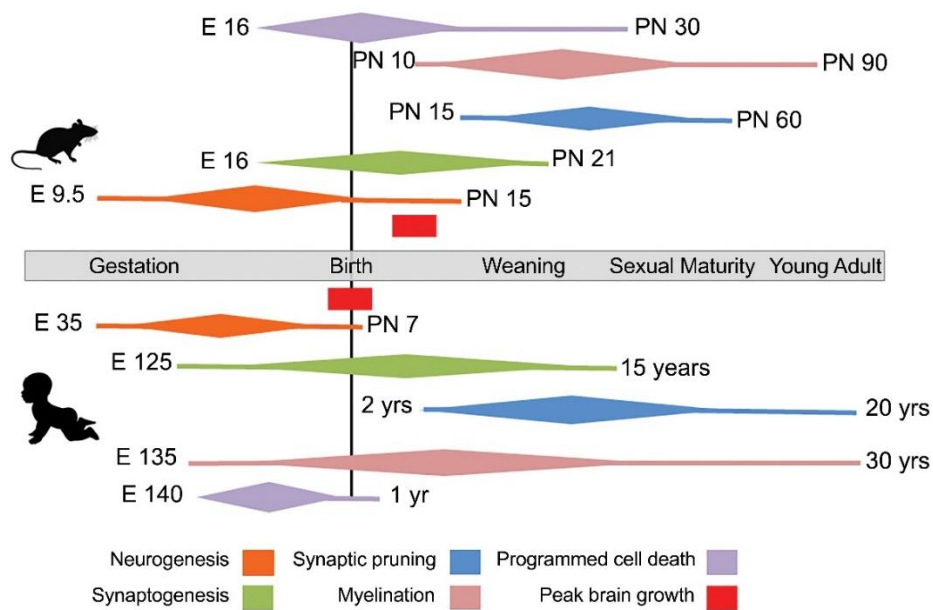


Figure 49 : Les principaux processus du développement du SNC chez les rongeurs et les humains (Zeiss, 2021)

Deux types d'études sont rapportés dans le Tableau 11 : *in vitro* et *ex vivo*. Les études *in vitro* se déroulent en dehors de l'organisme vivant dans un environnement contrôlé (Chetty et al., 2005; Jadhav et al., 2000; Wagner et al., 2017) tandis que les études *ex vivo* (i.e. cultures primaires de cellules) utilisent des échantillons biologiques prélevés chez les organismes vivants (i.e. rat et souris) pour les étudier hors de leur contexte biologique naturel (Dou et al., 2019; Hu et al., 2014; Verina et al., 2007). Les cultures primaires ne reproduisent pas la complexité d'un organisme entier, mais elles présentent l'avantage de maintenir les caractéristiques et les fonctionnalités des tissus dont elles dérivent (dans notre cas, l'hippocampe). D'autres études ont utilisé des lignées cellulaires pour l'étude des effets neurotoxiques du Pb (Chetty et al., 2005; Jadhav et al., 2000; Wagner et al., 2017). Deux de ces lignées étaient humaines : la première était caractérisée par un phénotype tumoral (Chetty et al., 2005) et la deuxième lignée était issue de cellules-souches embryonnaires neurales (Wagner et al., 2017). La troisième lignée cellulaire était issue du rat (Jadhav et al., 2000). Bien que les études aient été réalisées à partir de cultures primaires de cellules neuronales de rongeurs ou de lignées cellulaires humaines, il n'est pas attendu une corrélation parfaite avec des effets sur le neurodéveloppement chez les enfants.

Environ une vingtaine d'étude ont été examinées, mais seulement 11 d'entre elles ont été retenues, car les concentrations de Pb utilisées se situaient dans la même fourchette de concentrations prédites dans le sang des fœtus par le modèle p-PBPK. Les concentrations de Pb prédites dans le cerveau des fœtus à la fin de la grossesse étaient comprises entre 0,05  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  et 3,02  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  tandis que les concentrations utilisées dans les études rapportées dans le Tableau 11 étaient comprises entre 0,207  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  et 2,07  $\mu\text{g.dL}^{-1}$ . Les résultats des prédictions montrent que 44 % des fœtus de la cohorte Elfe ont des concentrations de Pb dans le cerveau à la fin de la grossesse comprises entre 0,207  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  et 2,07  $\mu\text{g.dL}^{-1}$ . Cette gamme de concentration a montré des effets sur le neurodéveloppement. Parmi les études présentées ici, l'hippocampe

était la structure cérébrale la plus représentée concernant les effets du Pb sur le neurodéveloppement. L'étude de l'altération de la synaptogenèse était le processus physiologique le plus étudié.

Les effets du Pb ont été retrouvés au niveau génétique avec l'hyperméthylation du gène *Ankdd1b* impliqué dans les troubles de dépression majeur et l'hypométhylation du gène *Cdh24*, famille de la cadhérine de type 3, exprimée majoritairement dans le cerveau, notamment au niveau de l'hippocampe où il intervient dans la formation des connexions synaptiques et la différenciation synaptique (Dou et al., 2019). Les cellules-souches embryonnaires neurales WA09 ont été exposées à 2,07  $\mu\text{g.dL}^{-1}$  de Pb acétate pendant 3 jours (Wagner et al., 2017). Cette exposition au Pb a entraîné une expression accrue de la phosphoprotéine 1 sécrétée (*SPP1*), qui est connue pour avoir des effets neuroprotecteurs. De plus, la région régulatrice de *SPP1* a montré une association statistiquement significative avec l'indice du développement cognitif chez les enfants de 24 mois de la cohorte ELEMENT (Wagner et al., 2017).

D'autres effets sont observés plutôt au niveau moléculaire lors de la synaptogenèse avec une diminution de la libération du neurotransmetteur tels que le glutamate ou le GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) (Braga et al., 2004; Braga et al., 1999; Neal et al., 2010) et une diminution de l'expression des récepteurs NMDA (Neal et al., 2011b) et de leur phosphorylation dans les neurones de l'hippocampe (Xu et al., 2007). L'altération de la signalisation cellulaire dépendant des récepteurs NMDA a été observé à la plus faible concentration d'exposition (i.e. 0,207  $\mu\text{g.dL}^{-1}$ ) et avait entraîné une altération de la PLT. La PLT est un mécanisme clé de la plasticité synaptique qui permet au cerveau de renforcer ses connexions synaptiques entre les neurones en réponse à l'activité neuronale et à l'apprentissage. Par ailleurs, dans les neurones de l'hippocampe, le Pb bloque les courants post-synaptiques inhibiteurs et excitateurs déclenchés par l'acétylcholine (Ach) (Braga et al., 2004; Braga et al., 1999). La plus faible concentration d'exposition utilisée dans ces études a entraîné une augmentation du stress oxydant et une augmentation de l'apoptose médié par la caspase-3 (Chetty et al., 2005; Jadhav et al., 2000). Les effets du Pb sur le neurodéveloppement se traduisent aussi par une altération de la morphologie des neurones (Verina et al., 2007) et une diminution du nombre d'épines dendritiques sur la zone CA1 de l'hippocampe (Hu et al., 2014). Pris ensemble ces études mettent en évidence les effets du Pb sur le développement cérébral à des faibles concentrations d'expositions.

Tableau 11 : Les Effets *in vitro* et *ex vivo* du Pb sur le neurodéveloppement à des faibles doses d'exposition

Organisme modèle	Dose ( $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ )	Durée d'exposition	Effets observés	Effets neurotoxiques du Pb	Référence
Noyau des neurones du cortex cérébral (Souris C57BL/6j)	0,210	2 semaines avant l'accouchement et jusqu'au sevrage	Hyperméthylation du gène <i>Ankdd1b</i> et hypométhylation de <i>Cdh24</i> (cadhérine 24).	Les neurones peuvent être porteuses de changements épigénétiques à long terme induites au cours du développement.	(Dou et al., 2019)
Cultures primaires de neurones de l'hippocampe (fœtus de rat Sprague Dawley E18)	0,207 et 2,07	5 jours, entre le 7 <sup>ème</sup> jour de la culture cellulaire et le 12 <sup>ème</sup> jour	Réduction des niveaux protéiques de la synaptophysine (Syn) et de la synaptobrevine (Syb) dans la zone présynaptique dépendant de la concentration.	L'exposition au Pb pendant la synaptogenèse altère la libération du neurotransmetteur.	(Neal et al., 2010)
Cultures primaires de neurones de l'hippocampe (fœtus de rat Sprague Dawley E18)	0,207 et 2,07	5 jours, entre le 7 <sup>ème</sup> jour de la culture cellulaire et le 12 <sup>ème</sup> jour	Diminution des récepteurs NMDA contenant NR2A au niveau des synapses établies.	L'inhibition du récepteur NMDA par le Pb au cours de la synaptogenèse altère le développement des synapses NMDA, ce qui pourraient entraîner des conséquences durables sur la signalisation en aval.	(Neal et al., 2011b)
Cellules SH-SY5Y (lignée cellulaire humaine de neuroblastome)	0,207 et 2,07	48 heures	Inhibition de la prolifération cellulaire concentration dépendante. Changement de morphologie avec une perte des neurites, perte de la forme des cellules et lyse cellulaire.	L'exposition au Pb induit un stress oxydant en baissant le glutathion et en activant l'activité de la capsase-3 et en augmentant la quantité de prostaglandine E2 libre.	(Chetty et al., 2005)
Cellules PC12 (lignée cellulaire de phéochromocytome de rat)	0,207, 1,04 et 2,07	24 heures	L'exposition au Pb avec 0,207 $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ augmente l'activité de la protéine kinase C (PKC). L'exposition au Pb avec 0,207 $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ simule l'augmentation du $\text{Ca}^{2+}$ libre cytosolique cependant l'effet contraire est observé avec des concentrations beaucoup plus fortes (207,2 $\mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ ).	Alteration de la survie des neurones due à l'apoptose. La modulation de la PKC et du calcium intracellulaire joue un rôle important dans l'augmentation de la formation d'espèces oxydantes médiée par les récepteurs du glutamate et dans la mort cellulaire.	(Jadhav et al., 2000)
Cultures primaires de neurones de l'hippocampe (fœtus de rat Sprague Dawley E18)	0,207	16 jours	Diminution de l'expression du gène codant pour le récepteur métabotropique du glutamate 1 (mGluR1).	Altération de la phosphorylation de des récepteurs NMDA et in fine à la transmission synaptique.	(Xu et al., 2007)

Cultures primaires de neurones de l'hippocampe (fœtus de rat Sprague Dawley E16 à E18)	0,207	Perfusion des cellules pendant de 2 à 3 secondes	Simulation de l'expression du mGluR3 et mGluR7.  Réduction de la fréquence et de l'amplitude des courants post-synaptiques inhibiteurs (IPSC) et excitateurs (EPSC).	Altération de la potentialisation à long terme médiée par les récepteurs NMDA  Les effets spontanés des IPSC et EPSC sont médiés par les interactions du Pb avec un récepteurs extracellulaire.  Le Pb bloque la libération du glutamate et de GABA par les neurones de l'hippocampe.	(Braga et al., 1999)
Cultures primaires de neurones de l'hippocampe (fœtus de rat Sprague Dawley E16 à E18)	0,207 et 2,07	Perfusion des cellules pendant 10 à 20 minutes	Pb <sup>2+</sup> bloque les courants post-synaptiques inhibiteurs et excitateurs déclenché par l'acétylcholine (Ach) dans les neurones de l'hippocampe.  Le Pb <sup>2+</sup> bloque la libération du glutamate	Altération de la synaptogenèse dans les neurones de l'hippocampe.	(Braga et al., 2004)
Cellules WA09 (lignée de cellules souches neurales humaines)	2,07	3 jours	Expression de <i>SPP1</i> (phosphoprotéine 1 sécrétée), qui a des effets neuroprotecteurs connus.	Association statistiquement significative entre la région régulatrice de <i>SPP1</i> avec l'indice du développement cognitif chez les enfants de la cohorte ELEMENT	(Wagner et al., 2017)
Cultures primaires de neurones de l'hippocampe (rat Sprague Dawley)	2,07	Exposition dès la période embryonnaire et jusqu'à P14 et P21 (lactation)	Accumulation de Pb <sup>2+</sup> dans l'hippocampe.  Diminution du nombre d'épines dendritiques sur la zone CA1 de l'hippocampe.  Diminution de l'expression de la protéine Wnt7a dans la zone CA1 de l'hippocampe.	Altération des épines dendritiques des neurones pyramidaux dans l'hippocampe lors du développement.  Altération de la voie de Wnt dans les neurones de l'hippocampe lors de la synaptogenèse.	(Hu et al., 2014)
Cultures primaires de neurones de l'hippocampe (rat Sprague Dawley)	1,28	Exposition pendant toute la gestation et jusqu'au sevrage PN21 puis même régime alimentaire que la mère jusqu'à PN 50	22,7 % de réduction de cellules de rats nouveau-nés.  Diminution de 13 % de cellules dans le gyrus denté.  Cellules granulaires immatures présentent une morphologie aberrante des dendrites.	Altération de la neurogenèse et de la morphologie des cellules granulaires dans l'hippocampe du rat.	(Verina et al., 2007)

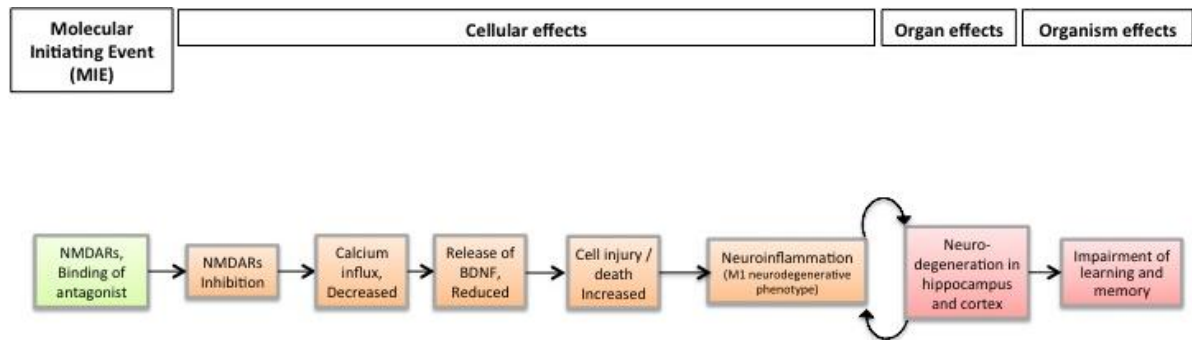


Les études rapportées dans le Tableau 11 : Les Effets *in vitro* et *ex vivo* du Pb sur le neurodéveloppement à des faibles doses d'exposition peuvent être mis en relation avec des chemins d'effet néfaste (AOP pour *Adverse Outcome Pathway*) sur le neurodéveloppement. Une recherche basée sur les déficits d'apprentissage et de mémoire a permis de répertorier 17 AOP sur <https://aopwiki.org/>. Sur les 17 AOP, 1 AOP est en cours de développement et 6 ont été approuvés par le groupe de travail des coordinateurs nationaux du programme des lignes directrices pour les tests et le groupe de travail sur l'évaluation des risques. Finalement, l'AOP 12 (Tschudi-Monnet, 2023) et l'AOP 13 (Bal-Price & Meek, 2017) ont été sélectionnés selon deux critères : le facteur de stress capable d'initier le premier événement qui est généralement moléculaire et le stade de la vie pour lequel l'AOP est connu comme étant applicable. L'AOP 12 et 13 s'appuient sur différentes études et proposent une origine précoce des déficits d'apprentissage et de mémoire plus tard dans la vie et ont été validés par les deux groupes de travail cités précédemment.

L'AOP 12 et 13 Figure 50 sont assez similaires puisque l'événement initiateur (MIE) correspond à la liaison chronique d'un antagoniste avec les récepteurs NMDA des neurones au cours de la synaptogenèse dans l'hippocampe. De plus, ils partagent un certain nombre d'événements clé (KE) tels que l'inhibition des récepteurs NMDA, la diminution de l'afflux de calcium intracellulaire, la réduction des niveaux de BDNF et des lésions et la mort cellulaire. L'AOP 12 introduit deux autres KE : la neuroinflammation et la neurodégénérescence de l'hippocampe et du cortex impliquées dans plusieurs maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer qui est caractérisé par des troubles de l'apprentissage et de la mémoire (Tschudi-Monnet, 2023). L'AOP 13 concerne elle aussi la neurotoxicité développementale et introduit quatre KE supplémentaires qui conduisent à une altération de la synaptogenèse et à diminution du fonctionnement du réseau neuronal. Cependant, l'AOP 13 s'applique uniquement pendant la synaptogenèse (Bal-Price & Meek, 2017).

Le Pb est un antagoniste des récepteurs NMDA et correspond à l'événement initiateur de l'AOP 12 et 13. Au regard des études présentées dans le Tableau 11, une exposition chronique au Pb conduit à une diminution de l'expression des récepteurs NMDA (Neal et al., 2011b) et à des modifications de la phosphorylation de ces récepteurs (Xu et al., 2007). Ces altérations contribuent à l'inhibition des récepteurs, ce qui constitue le premier KE dans l'AOP 12 et 13. Le deuxième KE concernant la diminution du calcium intracellulaire est décrit par l'étude de Jadhav (2000) mais à des concentrations de Pb dans le cerveau beaucoup plus importantes que celles prédites dans la cohorte Elfe. Aucune des études présentées dans le Tableau 11 faisait état d'une diminution des niveaux de BDNF, or que ce dernier était associé à l'apparition de lésions et la mort cellulaire dans l'AOP 12 et 13. Toutefois, le stress oxydant causé par l'exposition au Pb et l'augmentation de l'activité de la caspase-3 entraîne la mort cellulaire par apoptose (Chetty et al., 2005). Par ailleurs, la réduction des niveaux de BDNF conduit à une réduction de la libération présynaptique du neurotransmetteur et une altération de la morphologie des dendrites dans l'AOP 13. Ces deux KE sont rapportés dans les études de Braga (1999), Neal (2010) et Hu (2014) et sont directement liés à une altération de la synaptogenèse puis à une baisse du fonctionnement du réseau neuronal *in fine* à l'apparition de déficits d'apprentissage et de la mémoire.

## A) AOP 12



## B) AOP 13

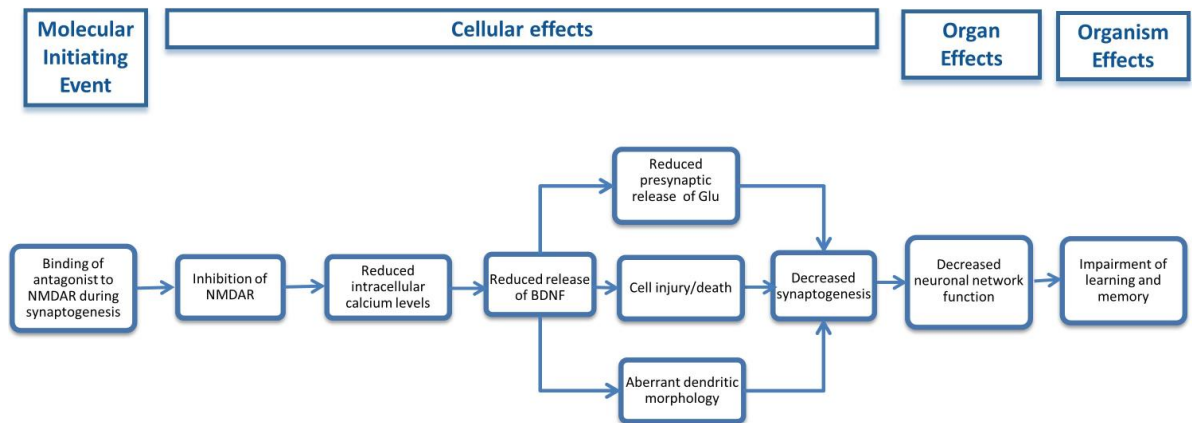


Figure 50 : Liaison chronique de l'antagoniste aux récepteurs NMDA au cours du développement cérébral, illustrations tirées de AOP-wiki, A) AOP 12 (Tschudi-Monnet, 2023) et B) AOP 13 (Bal-Price & Meek, 2017).

## 4. Discussion

L'étude que nous proposons ici a permis d'évaluer l'exposition au Pb chez le fœtus pendant toute la période prénatale, par modélisation mécanistique, en utilisant des données de biosurveillance humaine de la concentration de Pb dans le cordon ombilical de 1 659 nouveau-nés inclus dans la cohorte française Elfe. Un modèle p-PBPK pour le Pb a été développé précédemment par notre équipe (chapitre 2, page 121) pour décrire la distribution du Pb chez la femme enceinte et son fœtus pendant la grossesse (Ali Daoud et al., 2023). Le modèle a été utilisé en dosimétrie inverse pour estimer les DJE des femmes enceintes à partir des concentrations de Pb dans le sang de cordon. Par la suite, les DJE ont été utilisées pour estimer les expositions internes de fœtus de la cohorte Elfe.

La moyenne des DJE chez les femmes enceintes a été estimée à  $0,22 \pm 0,19 \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  (min = 0,036 ; max = 3,2). Une valeur de référence de  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  a été proposée par l'EFSA et rapportée par l'ANSES pour les enfants, les femmes enceintes et en âge de procréer pour fixer des niveaux d'exposition au Pb tolérable en rapport avec les effets sur le neurodéveloppement (ANSES, 2011b). Dans le cas de la cohorte Elfe, toutes les femmes présentaient une valeur de DJE inférieure à  $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Pour autant, la valeur moyenne de DJE prédite par notre modèle p-PBPK est quasi-identique à celle de l'exposition moyenne de la population française qui a été estimée à  $0,20 \mu\text{g}\cdot\text{jour}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$  avec un IC 95 % [0,17 ; 0,29] (ANSES, 2011b). Cette valeur a été estimée lors de l'étude sur l'alimentation totale aux contaminants inorganiques tels que le Pb (ANSES, 2011b).

Les expositions internes prénatales au Pb varient pendant la grossesse (Ali Daoud et al., 2023). Ces variations sont dues aux processus physiologiques tels que l'évolution du passage transplacentaire pendant la grossesse, la croissance du tissu osseux chez le fœtus et l'apparition du renouvellement supplémentaire de l'os chez la mère (Ali Daoud et al., 2023; Black et al., 2000; Naylor et al., 2000; Rothenberg et al., 1994). Jusqu'ici, l'exposition prénatale était estimée par la mesure d'une seule concentration obtenue dans le sang de cordon ombilical à la naissance. La demi-vie du Pb dans le sang étant courte (environ 40 jours), la mesure de la concentration dans le sang de cordon donne une indication de l'exposition sur les dernières semaines de grossesse. Grâce à notre modèle p-PBPK pour le Pb, on est en mesure de simuler l'exposition au Pb pendant toute la période de la grossesse (Ali Daoud et al., 2023). Cette exposition n'est pas linéaire mais caractérisée par une courbe en trois phases, avec un pic au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse suivi d'un second pic au 3<sup>ème</sup> trimestre. L'utilisation du modèle p-PBPK pour élucider la toxicocinétique prénatale du Pb fournit plusieurs valeurs de concentration de Pb dans le sang et les tissus fœtaux, notamment le cerveau, à différents stades de la grossesse. Ces valeurs peuvent être exploitées pour étudier les corrélations entre la concentration de Pb dans le cerveau et les résultats des échelles de développement du nourrisson et du jeune enfant de Bayley, ainsi que de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour les enfants. Par ailleurs, les valeurs peuvent être utilisées pour formuler des recommandations et des interventions visant à réduire les niveaux d'exposition des femmes enceintes et à protéger le développement cérébral des fœtus. Bien que notre modèle ait été

calibré et évalué des incertitudes persistent notamment sur des paramètres tels que le coefficient de partage du Pb entre le cerveau et le sang.

Les niveaux de Pb dans le sang des nouveau-nés étaient presque trois fois plus faibles que ceux mesurés dans le sang de cordon de nouveau-né rapporté par Yazbeck (2007) et dont la moyenne était de  $2,32 \pm 2,43 \mu\text{g.dL}^{-1}$ . Les mesures ont été réalisées dans trois maternités du département du Nord (Hauts-de-France) 3 à 4 ans après l'interdiction du Pb dans l'essence en 2000. La comparaison des concentrations de Pb de la cohorte Elfe avec celles de Yazbeck (2007) montre une réduction des expositions au Pb.

Dans le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe, la médiane des concentrations de Pb dans le cerveau à la fin de la grossesse était estimée à  $0,205 \mu\text{g.dL}^{-1}$  avec un IC 95 % [0,0833 – 0,719] et 44,4 % des nouveau-nés présentaient des concentrations dans le cerveau comprises entre  $0,207 \mu\text{g.dL}^{-1}$  et  $2,07 \mu\text{g.dL}^{-1}$ . Les études *in vitro* et *ex vivo* ont montré des effets de l'exposition au Pb sur l'hippocampe tout particulièrement lors du processus de la synaptogénèse, même à des faibles concentrations (i.e. comprises entre  $0,207 \mu\text{g.dL}^{-1}$  et  $2,07 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ) (Braga et al., 2004; Braga et al., 1999; Chetty et al., 2005; Dou et al., 2019; Geman & Geman, 1984; Hu et al., 2014; Jadhav et al., 2000; Neal et al., 2010; Neal et al., 2011b; Verina et al., 2007; Xu et al., 2007). Il est intéressant de noter que les concentrations prédites dans le cerveau des fœtus sont capables d'induire *in vitro* et *ex vivo* des effets sur le neurodéveloppement. Par ailleurs chez les fœtus humain, l'exposition se fait de manière continue pendant toute la période de la grossesse ce qui n'est pas comparable au temps d'exposition *in vitro* et *ex vivo* où les cellules sont exposées dans un laps de temps très court. Pour autant, la comparaison des concentrations prédites dans le cerveau des fœtus par notre modèle avec les études *in vitro* et *ex vivo* est un premier pas pour caractériser les effets du Pb sur le neurodéveloppement à des faibles concentrations.

Bien que le mécanisme de neurotoxicité du Pb soit mal connu, des études expérimentales fournissent des preuves de l'existence d'une cible moléculaire du Pb sur les neurones de l'hippocampe (Neal & Guilarte, 2013; Neal et al., 2010; Neal et al., 2011b). Ce mécanisme dépend de l'émergence temporelle et régionale de processus de développement critiques (c'est-à-dire la neurulation, la neurogenèse, l'entrée de la microglie, la synaptogénèse, l'apoptose, la gliogénèse et la myélinisation) (Rice & Barone, 2000; Semple et al., 2013). Des éléments de preuve indiquent une interaction directe entre le Pb et les récepteurs NMDA situés sur les cellules postsynaptiques (Neal & Guilarte, 2013). Le blocage de ces récepteurs pendant la synaptogénèse perturbe la formation du réseau neuronal et la PLT, entraînant une altération des processus d'apprentissage et de la mémoire.

Une revue de la littérature a été réalisée sur les biomarqueurs associés aux effets du Pb sur le neurodéveloppement, en particulier à de faibles niveaux d'exposition (Gundacker et al., 2021). Le facteur neurotrophique dérivée du cerveau (BDNF) avait retenu l'attention pour son rôle dans le développement cérébral et la plasticité neuronale. Le précurseur pro-BDNF est synthétisé par les neurones et stocké dans les dendrites et axones. Une fois en dans le milieu extracellulaire, le pro-BDNF se lie aux récepteurs de la neurotrophine p75 et entraîne la mort de la cellule par apoptose. Le BDNF mature active les récepteurs de

la tyrosine kinase (Trkb) située sur les neurones présynaptiques pour favoriser la survie cellulaire et la plasticité synaptique. Le BDNF a été proposé comme biomarqueur d'effet sur le neurodéveloppement après que des études ont eu rapporté des perturbations dans le schéma de synthèse du BDNF après une exposition au Pb (Gundacker et al., 2021). Par ailleurs, l'AOP 12 13 qui traite de la liaison chronique de l'antagoniste aux récepteurs NMDA au cours du développement cérébral induit une altération des capacités d'apprentissage et de mémoire (Bal-Price & Meek, 2017; Tschudi-Monnet, 2023).

## 5. Conclusion

Nous avons développé précédemment un modèle p-PBPK que nous avons utilisé pour estimer les expositions prénatales au Pb pendant la grossesse dans une cohorte française. Les concentrations de Pb estimées dans le cerveau par le modèle p-PBPK sont très faibles. Cependant, les études *in vitro* et *ex vivo* qui ont utilisé ces gammes de concentration montrent des effets sur le neurodéveloppement. Cette étude comporte plusieurs limitations, mais a le mérite de nous questionner sur l'impact des faibles concentrations sur le neurodéveloppement. Les enfants de la cohorte Elfe sont suivis de manière longitudinale et des questionnaires ont été menés pour évaluer le développement de la fonction cognitive de ces enfants au moyen de tests sur le QI. Des premières corrélations peuvent être réalisées pour faire le lien entre les concentrations prédites dans le cerveau par le modèle p-PBPK et l'altération de la fonction cognitive. Il existe un chemin AOP dont l'événement initiateur est l'interaction du Pb avec les récepteurs NMDA. Cet AOP est particulièrement intéressante, car elle est applicable à une période précise du développement du SNC, la synaptogenèse. L'altération de la synaptogenèse est associée à des problèmes d'apprentissage et de mémoire (Bal-Price & Meek, 2017).

---

*CHAPITRE 4 : DISCUSSION GÉNÉRALE*

---

## CHAPITRE 4 : DISCUSSION GÉNÉRALE

### 1. Synthèses des objectifs, démarche utilisée et principaux résultats

Dans le cadre de cette thèse, l'objectif était de développer un modèle p-PBPK tenant compte des modifications physiologiques de la grossesse afin de mieux comprendre la distribution du Pb chez la femme enceinte et son fœtus. Par la suite, le modèle a été utilisé en dosimétrie pour simuler les expositions internes du fœtus à partir de données de biosurveillance. La finalité de la thèse est de fournir un outil robuste utilisable en ERS, notamment pour simuler les expositions internes du fœtus afin de les mettre en regard d'effets néfastes du Pb sur des individus en développement.

Le Pb est un neurotoxique bien connu avec des effets néfastes sur le développement cérébral des enfants, notamment sur la fonction cognitive (Canfield et al., 2003; Desrochers-Couture et al., 2018; Jusko et al., 2008; Lanphear et al., 2005). Dans ce contexte, il est crucial de comprendre comment évoluent les concentrations de Pb dans le cerveau d'un organisme en développement tel que le fœtus. Au cours de leur vie, les femmes sont exposées au Pb dont la majorité est stockée dans les os et s'y accumule au fil du temps. La grossesse est un état particulier caractérisé par la modification de divers mécanismes physiologiques, tels que l'augmentation de volumes d'organes et tissus (i.e. seins, tissu adipeux, placenta, utérus), du débit cardiaque, de l'hématocrite et du renouvellement de l'os maternel (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017). Le renouvellement de l'os maternel est en réponse aux besoins accrus en calcium pour le développement du fœtus (Kovacs, 2005, 2016). Il est caractérisé par une phase de formation de l'os et une phase de résorption de l'os qui entraîne la libération du Pb stocké dans les minéraux de l'os. Cela a pour conséquence d'entraîner une augmentation de la plombémie maternelle à partir du 2<sup>nd</sup> trimestre de grossesse (Gulson, Mizon, et al., 2016; Rothenberg et al., 1994). Le Pb circulant dans le sang maternel est capable de traverser la barrière placentaire pour induire une exposition précoce du fœtus (Goyer, 1990; Gundacker & Hengstschläger, 2012). Actuellement, l'évaluation de l'exposition prénatale est réalisée à l'accouchement avec une seule mesure de la concentration de Pb dans le sang du cordon ombilical. Cette mesure renseigne sur les niveaux d'exposition au cours des dernières semaines de la grossesse plutôt que sur l'ensemble de la période de grossesse. Comme les mesures directes de Pb chez le fœtus pendant la grossesse sont impossibles, une approche alternative est de développer un modèle p-PBPK pour simuler les concentrations de Pb dans différents organes et tissus fœtaux.

Dans un premier temps, nous avons développé un modèle p-PBPK pour le Pb (Ali Daoud et al., 2023) à partir d'un modèle PBPK adulte préexistant (O'Flaherty, 2000). Le modèle p-PBPK tient compte des modifications physiologiques de la grossesse, mais aussi de la croissance du fœtus. Le modèle a été adapté à la grossesse en ajoutant le processus de renouvellement supplémentaire de l'os maternel, de la croissance du fœtus et un compartiment placentaire pour les échanges bidirectionnels entre la mère et le fœtus. La paramétrisation du processus de renouvellement supplémentaire de l'os et de la diffusion passive du Pb à travers le placenta a été effectuée par inférence bayésienne à partir des données de la littérature (Nashashibi et al., 1999; Rothenberg et al., 1994). L'intégration du mécanisme physiologique du



renouvellement supplémentaire de l'os maternel et du passage placentaire du Pb dans notre modèle a permis d'évaluer l'impact de ces deux processus sur la TK du Pb chez la femme enceinte et son fœtus. Les prédictions du modèle p-PBPK ont montré un bon ajustement avec les données observées. L'analyse de sensibilité du modèle pendant les trois trimestres de la grossesse a mis en évidence l'impact de la liaison du Pb aux érythrocytes, l'accumulation du Pb dans les os et le coefficient de partage dans le cerveau sur les expositions internes du fœtus.

Dans un second temps, nous avons utilisé le modèle p-PBPK pour simuler les concentrations de Pb dans le cerveau des fœtus de la cohorte française Elfe à partir de données de biosurveillance afin de les mettre en regard d'effets du Pb sur le neurodéveloppement. Les concentrations de Pb dans le cerveau des fœtus de la cohorte Elfe ont été comparées aux concentrations utilisées dans des études *in vitro* et *ex vivo* qui avaient montré des effets sur le neurodéveloppement. Pour finir, les différents effets observés *in vitro* et *ex vivo* ont été mis en lien avec des AOP qualitatifs sur le neurodéveloppement. Les résultats de simulations de la cohorte Elfe montrent que les concentrations de Pb prédites dans le cerveau des fœtus variaient au cours de la grossesse. Près de la moitié des fœtus de la cohorte Elfe présentaient des concentrations prédites dans le cerveau à la fin de la grossesse capable d'altérer *in vitro* et *ex vivo* le processus de synaptogenèse, d'activer l'apoptose, d'induire des modifications génétiques et d'altérer la morphologie cellulaire des neurones. Les différents effets biologiques observés *in vitro* et *ex vivo* étaient inclus dans les AOP 12 et 13 dont l'événement initiateur est la liaison du Pb aux récepteurs NMDA.

## 2. Développement du modèle p-PBPK pour le Pb

### 2.1. Développement du modèle

L'augmentation des volumes d'organes ou tissus (i.e. tissu adipeux et les glandes mammaires), l'augmentation des flux sanguins notamment aux reins, au tissu adipeux, aux glandes mammaires, l'augmentation du débit cardiaque, la variation de l'hématocrite et le renouvellement supplémentaire de l'os maternel, la croissance du fœtus et les échanges entre la mère et le fœtus via le placenta ont été intégrés dans le modèle p-PBPK pour décrire la cinétique du Pb chez la femme enceinte et son fœtus. Afin d'accomplir cela, nous avons intégré dans le modèle soit des équations mathématiques provenant des méta-analyses effectuées par Abduljalil et al. (2012) et Dallmann et al. (2017), soit des équations que nous avons spécifiquement développées pour décrire ces changements physiologiques. Ces derniers ont été bien modélisés, mais des problèmes d'intégration sont apparus en partie à cause de discontinuités entre les équations utilisées dans le modèle sans grossesse et celles utilisées dans le modèle avec grossesse. Pour résoudre ces problèmes, nous avons mis en place différentes stratégies, telles que l'ajout de conditions dans les équations, la réduction de la tolérance relative et absolue et la diminution du pas de temps. Bien que GNU MCSim offre la possibilité d'utiliser trois intégrateurs différents (i.e. Lsodes, Cvodes et Euler), le développement de notre modèle a été basé uniquement sur Lsodes qui est préconisé par les développeurs du logiciel dans le cadre de développement d'un modèle mécanistique tels que les modèles PBPK faisant

appel à un système d'équations différentielles. De plus, l'utilisation de Lsodes permet de spécifier une valeur de tolérance relative et absolue pour chaque étape d'intégration.

Outre les problèmes d'intégration, la disponibilité des données a constitué un défi lors du développement du modèle p-PBPK pour l'attribution de valeurs au processus de renouvellement supplémentaire de l'os maternel, à la constante de transfert placentaire et aux paramètres fœtaux tels que les coefficients de partage tissu:plasma chez le fœtus, la liaison sanguine du Pb dans les érythrocytes et l'accumulation du Pb dans les os. Les données brutes n'étaient pas disponibles pour caractériser le processus de renouvellement supplémentaire et la constante de transfert placentaires. Dans ce cas, nous avons digitalisé les données à partir d'une courbe sur la cinétique moyenne du Pb chez les femmes enceintes (Rothenberg et al., 1994) et un graphique sur les concentrations appariées de Pb dans le sang de cordon et dans le sang maternel (Nashashibi et al., 1999). La cinétique moyenne du Pb a été obtenue à partir de l'observation d'une centaine de femme enceinte et le Pb a été mesuré à 5 moments distincts de la grossesse. Cela a permis d'estimer, par inférence bayésienne, des valeurs pour les deux paramètres du renouvellement supplémentaire de l'os (début et magnitude du renouvellement). Cependant, afin de décrire la variabilité interindividuelle au sein de ces paramètres, l'accès à des cinétiques individuelles chez les femmes enceintes tout au long de la grossesse aurait été approprié. Les études sur les concentrations de Pb chez les femmes enceintes sont bien présentes dans la littérature, mais elles sont généralement présentées sous forme de moyennes et en règle générale, trois observations sont effectuées tout au long de la grossesse, avec une observation par trimestre (Ettinger et al., 2009; Hu et al., 2006; Lamadrid-Figueroa et al., 2006). Dans le cadre de ces études, il serait bénéfique d'ajouter des points d'observation supplémentaires au début et au milieu de chaque trimestre, assurant ainsi un plus grand nombre de points pour une meilleure estimation des valeurs des paramètres grâce à la méthode de l'inférence bayésienne.

Les données spécifiques aux paramètres fœtaux tels que les coefficients de partage tissu:plasma et la liaison sanguine du Pb dans les érythrocytes n'étaient pas disponibles. Les valeurs des paramètres des mères ont donc été utilisées. Ce principe a déjà été appliqué dans d'autres modèles p-PBPK humain pour le bisphénol A (Sharma et al., 2018). Dans ce modèle, les coefficients de partage étaient générés *in vitro* ou *in vivo* chez les rongeurs ou les singes (Fisher et al., 2011; Kawamoto et al., 2007). Bien que cette façon de faire soit assez répandue lorsque aucune information n'est disponible, l'utilisation de valeurs manquantes de la mère pour les paramètres fœtaux introduit généralement des incertitudes dans le modèle. Dans ce cas, les résultats de simulations doivent être interprétés en gardant à l'esprit ces incertitudes. Dans la mesure du possible, l'obtention de données spécifiques au fœtus *in vitro* ou *in vivo* suivie d'une mise à l'échelle chez l'humain peut contribuer à améliorer la précision et la validité des modèles p-PBPK. Dans le cadre du Pb, la présence de la barrière hémato-encéphalique qui régule le passage du Pb dans le cerveau pourrait impacter le coefficient de partage tissu:plasma dans le cerveau. L'immaturation de la barrière et les changements dans son intégrité peuvent affecter la perméabilité du Pb dans le cerveau ainsi que le coefficient de partage (Engelhardt, 2003; Struzyńska et al., 1997). Le Pb se fixe sur l'acide delta-aminolévulinique déshydratase ( $\delta$ -ALAD ou ALAD). Le niveau d'inhibition du Pb sur ALAD est différent chez la mère et le nouveau-né

(Kuhnert et al., 1977). De plus, le niveau d'activité de ALAD mesuré dans les érythrocytes issus du sang de cordon des nouveau-nés est significativement plus élevé que dans les érythrocytes maternels. Les mêmes résultats ont été trouvés dans l'étude de Hayashi (1983).

Les rapports entre la plombémie du nouveau-né et la plombémie maternelle à l'accouchement ont permis d'estimer le transfert placentaire du Pb, mais aussi une évaluation du modèle p-PBPK. Pour des questions éthiques, il n'est pas question de faire des prélèvements chez les fœtus en cours de grossesse sauf pour des raisons médicales. Ainsi, l'utilisation des rapports de plombémie entre les nouveau-nés et les mères permet d'évaluer les prédictions du modèle p-PBPK pour le Pb à la fin de la grossesse et non pendant toute la période de la grossesse. Cependant, pour fournir un outil fiable pour l'ERS, l'évaluation des modèles p-PBPK peut être complétée par une analyse de sensibilité, de la variabilité et de l'incertitude des paramètres. Dans le cas du modèle p-PBPK pour le Pb, certains paramètres se sont révélés plus influents que d'autres sur l'exposition fœtale notamment les paramètres de liaison sanguine du Pb aux érythrocytes (BIND et KBIND) après une analyse de sensibilité globale sur les trois trimestres de la grossesse. L'information sur ces paramètres comporte des incertitudes.

## 2.2. Les limites du modèles p-PBPK pour le Pb

Les résultats de l'analyse de sensibilité réalisée dans le cadre du développement du modèle p-PBPK pour le Pb (chapitre 2) ont montré que l'exposition prénatale était dépendante à la fois de paramètres fœtaux et maternels. Parce que le développement d'un modèle p-PBPK est dépendant des connaissances scientifiques disponibles, des incertitudes existent sur certains paramètres notamment ceux relatifs à l'exposition prénatale. Nous allons voir dans cette section les limites de notre modèle ainsi que des pistes d'amélioration.

### **Incertitudes sur les paramètres fœtaux**

Les résultats de l'analyse de sensibilité pendant les trois trimestres de la grossesse ont révélé l'impact de la liaison du Pb aux érythrocytes et du coefficient de partage dans le cerveau sur les expositions fœtales. Pour ces paramètres, les valeurs utilisées étaient celles proposées pour la mère et les enfants dans le modèle de O'Flaherty (2000), car les données chez le fœtus sont manquantes. Cela crée des incertitudes au niveau de ces paramètres que nous discutons dans la suite.

#### ***La liaison du Pb aux érythrocytes***

La relation entre le Pb dans le sang et le Pb dans le plasma est décrite par deux paramètres : BIND la capacité maximale des sites des érythrocytes à fixer le Pb, et KBIND la concentration de Pb à laquelle la moitié des sites de fixation sont occupés. La description de la relation entre le Pb dans le sang et le plasma est centrale dans les modèles sur le Pb (EPA, 1994; Leggett, 1993; O'Flaherty, 1998). Les valeurs de BIND et KBIND ont été modifiées au fil du temps, à mesure que les données étaient disponibles et du développement des modèles sur le Pb (Bergdahl et al., 1997; Bergdahl et al., 1998; MacMillan et al., 2015; Sommar et al., 2014). Malgré cela, la relation entre le Pb dans le sang et dans le plasma prédite par O'Flaherty

(2000) reste appropriée, notamment pour des concentrations élevées comme la souligné Tebby et al. (2022). Cependant, la relation pourrait surestimer les niveaux de Pb inférieurs à 2 µg.dL<sup>-1</sup>. Les concentrations inhibitrices du Pb (KBIND) peuvent varier selon les individus ce qui peut expliquer les surestimations du modèle dans les plages de concentrations faibles.

La fixation du Pb dans les érythrocytes est un processus complexe qui dépend de la concentration de Pb dans le sang ainsi que de la capacité des sites de fixation au niveau de ALAD situé dans les érythrocytes (ATSDR, 2020). La protéine ALAD est impliquée dans la synthèse de l'hème qui est ensuite incorporé dans la structure de l'hémoglobine et pourrait potentiellement influencer la TK et l'affinité du Pb envers les tissus et les organes (Smith et al., 1995). L'étude de Kuhnert et al. (1977) a examiné l'activité de ALAD dans les érythrocytes et les taux de Pb érythrocytaire chez les mères et les nouveau-nés vivant dans une zone urbaine. Leurs résultats ont montré que le niveau moyen d'inhibition de ALAD par le Pb est plus important chez les mères (28 %) que chez les nouveau-nés (12 %). Après avoir normalisé leurs résultats sur l'activité de ALAD par le nombre d'érythrocytes, des différences significatives ont été observées entre l'activité de ALAD non-activée chez les mères et les fœtus, ainsi qu'entre l'activité de ALAD activée chez les mères et les fœtus (Kuhnert et al., 1977). Les érythrocytes fœtaux avaient des niveaux d'ALAD activés significativement plus élevés que les érythrocytes maternels. Cependant, lorsque les auteurs prennent en compte la différence sur le volume cytoplasmique (environ 16 % plus élevés dans les érythrocytes fœtaux), les niveaux d'activité de ALAD activée ne sont plus significativement différents. Il semble que le volume cellulaire élevé des érythrocytes fœtaux permette une quantité plus importante de ALAD dans le cytoplasme (Kuhnert et al., 1977). Ces différences dans les érythrocytes fœtaux par rapport aux érythrocytes maternels pourraient avoir leur importance dans les valeurs de BIND et KBIND que nous utilisons dans notre modèle p-PBPK. Elles pourraient augmenter la fixation du Pb par ALAD dans les érythrocytes fœtaux.

La concentration de demi-saturation de cette fixation peut varier d'un individu à l'autre en fonction de leur exposition au Pb, mais aussi de leur génétique (Hu et al., 2001; Qader et al., 2021). ALAD présente un polymorphisme génétique qui comprend deux allèles : ALAD-1 et ALAD-2, qui génèrent trois phénotypes distincts ALAD1-1, ALAD1-2 et ALAD2-2 (Qader et al., 2021). La fréquence du phénotype et du génotype varie en fonction des régions géographiques (Kelada et al., 2001). La prévalence de l'allèle ALAD-2 varie de 0 à 20 % selon les populations. En général, la population caucasienne présente la fréquence la plus élevée de l'allèle ALAD-2, avec environ 18 % de la population caucasienne étant des hétérozygotes ALAD1-2 et 1 % étant des homozygotes ALAD2-2. En revanche, les populations africaines et asiatiques ont des fréquences faibles de l'allèle ALAD-2, avec peu ou pas d'homozygotes ALAD-2 dans ces populations (Kelada et al., 2001). Les phénotypes ALAD1-1 et ALAD1-2 présentent une plus forte liaison avec le Pb par rapport au phénotype ALAD2-2 (Qader et al., 2021; Smith et al., 1995). Cependant, l'information sur l'impact du polymorphisme de ALAD sur les paramètres de fixation n'est pas disponible.

### ***Distribution du Pb dans le cerveau***

Le cerveau du fœtus est un compartiment d'intérêt en raison des effets du Pb dans le développement des fonctions cognitives et sensorimotrices. Dans notre modèle p-PBPK pour le Pb, le cerveau est considéré comme un seul compartiment dans lequel le Pb se distribue de manière homogène limitée par la perfusion sanguine et un coefficient de partage entre le sang et le tissu cérébral. Cette description est généralement adaptée aux tissus ayant un débit sanguin élevé et dont les membranes sont hautement perméables aux substances par diffusion passive (EPA, 2006). Le cerveau est une structure complexe qui est composée non seulement de tissus cérébraux, mais également de deux barrières, qui sont généralement sélectives aux substances exogènes : la barrière hématoencéphalique et le liquide céphalo-rachidien. Ces structures sont hétérogènes en termes de types cellulaires, de débit de flux sanguin, de récepteurs, ou encore de transporteurs (Engelhardt, 2003; Engelhardt & Sorokin, 2009). Modéliser un organe ou tissu en le divisant en plusieurs sous-compartiments nécessite des paramètres supplémentaires tels que des constantes d'efflux ou influx. Dans ce cas, des données *in silico*, *in vivo* ou *in vitro* sont nécessaires pour soutenir une description plus complexe du compartiment cérébral.

Le manganèse est un métal qui présente une toxicité pour les tissus cérébraux et dont la distribution est régulée par des transporteurs d'efflux ou d'influx qui sont distribués dans différentes régions du cerveau (Aschner et al., 2007). Un modèle PBPK développé pour le rat adulte puis extrapolé au singe puis à l'humain a été utilisé pour estimer les concentrations de manganèse dans les tissus cérébraux (Ramoju et al., 2017). Dans ce modèle, le cerveau est divisé en quatre sous-compartiments représentant le globus pallidus, le cervelet, l'hypophyse et le bulbe olfactif. Les constantes de vitesse de diffusion de l'influx et de l'efflux ( $k_{in}$  et  $k_{out}$ ) et les constantes de liaison tissulaire ( $B_{max}$ ,  $k_a$ ,  $k_d$ ) pour les différentes régions du cerveau ont été utilisées pour décrire la distribution différentielle des niveaux de manganèse dans le cerveau observé dans diverses conditions expérimentales (Ramoju et al., 2017). Les valeurs des constantes de vitesse de diffusion cérébrale ont été déterminées à partir de données TK dans le cerveau de rat et mises à l'échelle pour le modèle humain en considérant le poids corporel (Taylor et al., 2012). Pour les constantes de liaison tissulaire, les valeurs étaient différentes de celles utilisées dans le modèle rat et singe sans que la modification apportée ne soit précisée (Taylor et al., 2012). Bien que le cerveau soit divisé en quatre sous-compartiments, seules les concentrations dans le globus pallidus étaient représentées, justifiées par le fait que le globus pallidus constitue le principal site d'augmentation de la concentration de manganèse.

Il existe d'autres modèles plus complexes du cerveau notamment sur les substances pharmacologiques ou des anticorps (Bloomington et al., 2021; Chang et al., 2019). Dans le modèle de Chang (2019), une description anatomique et physiologique du cerveau est faite en tenant compte de la barrière hématoencéphalique et du liquide céphalo-rachidien pour la disposition cérébrale des anticorps monoclonaux chez la souris, le rat, le singe et l'humain. La distribution de l'anticorps dans le compartiment cérébral avait nécessité pas moins de cinq paramètres : des constantes d'association ( $k_{on}$ ) et de dissociation ( $k_{off}$ ), une fraction recyclée ( $FR$ ), une constante de dégradation, un coefficient de réflexion vasculaire et une clairance médiée par la pinocytose ( $CL_{np}$ ). Dans l'étude Chang et al. (2019), les données pharmacocinétiques

chez le rat ont été utilisées pour le développement du modèle PBPK tandis que les données issues des autres espèces ont été utilisées pour valider les prédictions.

Les valeurs de paramètres au niveau du cerveau humain peuvent être générées de différentes manières soit à partir de prédictions *in silico* (i.e. QSAR) et par extrapolation *in vitro-in vivo* (IVIVE), ou bien être estimés en ajustant le modèle aux données *in vivo* (Ball et al., 2013). Ainsi, le développement d'un modèle physiologique complexe pour le cerveau est possible à condition d'avoir des données suffisantes pour calibrer les paramètres. Dans le cas où les données *in vivo* sont manquantes pour certains compartiments, des données de substitution ou des approches de modélisation appropriées peuvent être utilisées (Ball et al., 2013). Ainsi, dans le domaine du développement du médicament, le prélèvement de liquide céphalorachidien était communément considéré comme une méthode fournissant une estimation des concentrations dans le liquide interstitiel pour les médicaments du SNC qui sont transportés de manière passive à travers la barrière hémato-encéphalique. Aujourd'hui, la technique de la microdialyse intra-cérébrale permet de mesurer directement les concentrations de médicaments dans le liquide interstitiel lors des études précliniques permettant ainsi la validation des prédictions dans ces compartiments.

Les données sur la distribution du Pb dans le compartiment cérébral sont inexistantes. La technique de microdialyse est assez maîtrisée et on peut penser qu'elle pourrait être mise en place dans le cadre de l'étude du Pb dans le cerveau. L'acquisition de données supplémentaires dans le cerveau ouvrira la possibilité de s'orienter vers un modèle plus complexe qu'un modèle à un seul compartiment.

### **Les échanges entre le fœtus le liquide amniotique**

Le liquide amniotique n'est pas intégré dans le modèle p-PBPK et l'absorption et l'élimination du Pb chez le fœtus se font uniquement à travers le placenta. Le liquide amniotique correspond au liquide protecteur entourant le fœtus à l'intérieur du sac amniotique et joue un rôle essentiel dans le développement du fœtus. Ces rôles, entre autres, consistent à fournir une protection physique (i.e. protéger le fœtus de la pression externe ou des mouvements brusques, assurer une température optimale) et à fournir des anticorps (Beall et al., 2007). Le sac amniotique est composé d'une paire fine de membranes transparentes : la membrane interne, l'amnios, contient le liquide amniotique et le fœtus et la membrane externe, le chorion, enveloppe l'amnios et fait partie du placenta (Murphy & Atala, 2013). À l'origine, le liquide amniotique est isotonique (i.e. sa concentration en solutés est similaire à celle du sérum maternel ou fœtal) au fur et à mesure de la croissance du fœtus, l'urine et les fluides sécrétés par les poumons fœtaux augmentent son volume et changent sa composition (Beall et al., 2007).

Le volume du liquide amniotique évolue au cours de la grossesse, passant de 20 ml à la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse à 770 ml à la 28<sup>ème</sup> semaine (Brace & Wolf, 1989). Des équations mathématiques existent et peuvent être intégrées dans les modèles p-PBPK pour décrire cette évolution (Abduljalil et al., 2012; Dallmann et al., 2017). Pour réguler le volume du liquide amniotique, plusieurs types d'échanges ont lieu entre le fœtus et le liquide amniotique, après la kératinisation de la peau fœtale vers la 20<sup>ème</sup> semaine de la

grossesse (Beall et al., 2007). Parmi elles, la sécrétion de fluide pulmonaire, l'excrétion d'urine, la déglutition et le flux intramembranaire. Pour développer les voies respiratoires et les alvéoles, les poumons secrètent environ  $100 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{jour}^{-1}$  de fluide dont la moitié est secrétée dans le liquide amniotique et l'autre moitié est avalée par le fœtus (Beall et al., 2007). Le liquide secrété par les poumons représente à terme environ un sixième du volume du liquide amniotique total. Le fœtus ingère en moyenne  $210 \text{ à } 760 \text{ ml.jour}^{-1}$  ce qui est beaucoup moins que la production d'urine à terme qui a été estimée à environ  $1\ 000 \text{ ml.jour}^{-1}$  (Beall et al., 2007). Parce que la quantité de fluide ingérée par le fœtus n'est pas équivalente à la quantité de fluide produite par les reins et les poumons, un troisième type d'échange existe et consiste en l'absorption directe du fluide amniotique à travers la membrane amniotique et pénètre dans le système circulatoire du fœtus. On parle alors d'échange intramembranaire et dont le flux a été estimé entre 200 et  $500 \text{ ml.jour}^{-1}$ .

Des compartiments amniotiques sont intégrés dans certains modèles p-PBPK (De Sousa Mendes et al., 2017; Loccisano et al., 2013). Dans le modèle de De Sousa Mendes et al. (2017), les auteurs se sont basés sur des données physiologiques publiées par Underwood et al. (2005) pour assigner des valeurs de paramètres chez le fœtus de sécrétion pulmonaire, d'échange intramembranaire et d'absorption orale depuis le liquide amniotique. L'excrétion rénale du fœtus a été calibrée à partir du rapport des débits de filtration glomérulaire de la mère et du fœtus. Dans le modèle de Loccisano et al. (2013), les valeurs des paramètres d'échanges entre le liquide amniotique et le « reste du corps du fœtus » étaient identiques à celles estimées chez le rongeur. Selon les résultats des analyses de sensibilité réalisés par Loccisano et al. (2013), les échanges entre le liquide amniotique et le fœtus n'impactaient pas les expositions fœtales. Ainsi, la fiabilité des prédictions concernant les concentrations de substances dans le liquide amniotique est limitée en raison de la variabilité entre les individus, mais aussi de l'incertitude qui subsiste sur les paramètres fœtaux.

Des concentrations de métaux lourds notamment le Pb ont été mesurées dans le liquide amniotique par amniocentèse (Caserta et al., 2011; Kocylowski et al., 2019; Lewis et al., 1992; Neamtu et al., 2022; Siegers et al., 1983). Ces données pourraient servir à évaluer les prédictions dans le compartiment amniotique après avoir préalablement ajouté un compartiment pour décrire l'évolution du liquide amniotique. Cependant, il faudra tenir compte des niveaux d'exposition qui ne sont pas les mêmes entre les études. L'intégration d'un compartiment avec le liquide amniotique dans le modèle p-PBPK pour le Pb pourrait avoir un impact sur la modélisation des expositions internes chez le fœtus. La présence d'un tel compartiment pourrait influencer l'absorption du Pb par le fœtus, mais aussi sa distribution dans les différents organes et tissus du fœtus. Par ailleurs, la quantité de liquide peut varier d'une femme enceinte à l'autre. La prise en compte de cette variabilité dans le modèle p-PBPK pour le Pb permet une meilleure représentation de la diversité des cinétiques du Pb.

### 3. Apport du modèle p-PBPK Pb pour l'ERS

Jusqu'ici, l'exposition fœtale du Pb ne pouvait être évaluée qu'après la naissance pour des raisons éthiques évidentes. À l'accouchement, l'évaluation de l'imprégnation du fœtus se limitait à une mesure de la concentration de Pb dans le sang de cordon. Cette mesure était rapportée sous la forme d'un ratio de

concentration dans le sang de cordon par rapport à la concentration maternelle au même moment. Cependant, ce rapport ne reflète pas l'étendue de l'exposition pendant toute la période de la grossesse notamment la concentration maximale du Pb dans les différents organes et tissu fœtaux. Cette concentration maximale est d'autant plus importante qu'elle peut être liée aux effets toxiques du Pb. Afin d'aider à la compréhension de l'exposition fœtale du Pb, nous avons développé une approche mécanistique basée sur la modélisation physiologique pour développer un modèle p-PBPK pour le Pb. À travers notre modèle p-PBPK spécifique au Pb, nous sommes capables de simuler les concentrations de Pb dans les organes et les tissus fœtaux tout au long de la grossesse. Bien que dans tous les compartiments fœtaux, l'évolution du Pb soit caractérisée par des courbes en trois phases, le motif diffère entre les compartiments sanguin, ceux richement perfusé et osseux. Dans tous les organes et tissus fœtaux, la concentration de Pb atteint deux maxima, un premier pic au cours du 1<sup>er</sup> trimestre et un deuxième pic au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Ce modèle décrit la TK différentielle du Pb dans des compartiments clés, ce qui, dans l'état actuel, semble contribuer significativement à la compréhension de la TK du Pb chez le fœtus.

L'interprétation des données de biosurveillance pour évaluer les risques sur la santé peut être compliquée en particulier dans le cas où une seule mesure sur l'exposition est disponible. C'est le cas de l'exposition prénatale au Pb. Ainsi, comprendre le lien entre les biomarqueurs de l'exposition au Pb mesurées en biosurveillance et les niveaux d'exposition internes est primordial pour évaluer le risque sur la santé des fœtus. Le modèle p-PBPK pour le Pb permet de simuler les expositions internes des fœtus à partir des données de biosurveillance mesurées dans le sang de cordon ombilical d'un grand nombre d'individus à l'accouchement. L'application de l'échantillonnage de Monte Carlo par Chaînes de Markov permet de générer une distribution des expositions des femmes enceintes au Pb qui sont cohérentes avec les concentrations mesurées dans le sang de cordon à l'accouchement. En plus des différents processus physiologiques, les caractéristiques individuelles telles que le poids des enfants et des mères, l'âge, le volume du placenta, la durée de la grossesse, permettent d'individualiser les concentrations internes de Pb dans la cohorte Elfe. La prise en compte des caractéristiques individuelles permet de simuler la variabilité entre les individus sur la cinétique du Pb dans le sang ou tout autres organes.

Des travaux similaires ont été réalisés, notamment pour simuler les expositions internes au BPA du fœtus humain pendant la grossesse à partir d'un modèle p-PBPK (Sharma et al., 2018). Le modèle a été développé en tenant compte des changements physiologiques de la grossesse et la croissance du fœtus. Le métabolisme du BPA chez les femmes enceintes et le fœtus ont été intégré dans le modèle p-PBPK. Les deux paramètres de la cinétique métabolique à savoir la vitesse maximale de réaction ( $V_{max}$ ) et l'affinité du substrat pour l'enzyme ( $K_m$ ), pour la mère et le fœtus ont été extraits d'études *in vitro* et adaptés pour refléter les conditions *in vivo*. Chez les femmes enceintes, la vitesse maximale de réaction pour le processus de glucuronidation (i.e. addition d'acide glucuronique activé) et de sulfatation (i.e. transfert d'un groupement sulfate) a été ajustée en fonction du poids corporel avant la grossesse. Quant au fœtus, les données de métabolisme du BPA ont été ajustées en tenant en compte de la quantité de protéines microsomales, ainsi que le volume du foie et le poids corporel du fœtus. Cette étude a permis d'évaluer l'importance de la



glucuronidation et la déglucuronidation dans le foie et le placenta de la mère et du fœtus sur la TK du BPA. Par ailleurs, une forte variabilité a été observée au niveau des concentrations de BPA en fonction du temps dû à son absorption rapide et à sa courte demi-vie dans l'organisme.

L'utilisation des approches mécanistiques pour l'ERS a été encouragée par l'initiative européenne de biosurveillance humaine (HBM4EU), entre 2017 et 2021, et qui avait pour but d'améliorer la compréhension de l'exposition humaine aux substances chimiques (HBM4EU, 2020). Le projet HBM4EU a impliqué la collaboration de 30 pays de l'UE, de l'Agence européenne pour l'environnement et de la Commission européenne. Dans le groupe de travail « Du HBM à l'exposition », l'objectif principal était d'améliorer l'interprétation des données de biosurveillance humaine pour comprendre l'exposition aux substances en identifiant le lien entre les données de biosurveillance, de la surveillance environnementale et de la modélisation de l'exposition externe (HBM4EU, 2020). Les travaux devaient déterminer les niveaux d'exposition externe en utilisant une approche de dosimétrie inverse dans la modélisation PBPK par la suite utiliser ces estimations pour simuler les expositions internes au niveau des organes et tissus cibles, mais aussi des matrices de biosurveillance. Dans le cadre du projet HBM4EU (2020), une liste de substances prioritaires a été établie, incluant le Pb. À cette époque, des questions ont été soulevées concernant le passage placentaire du Pb. Le partenariat européen pour l'évaluation des risques liés aux substances chimiques (projet PARC), lancé en 2022 fait suite à HBM4EU. Le projet PARC « vise à développer une évaluation des risques des substances chimiques de nouvelle génération pour protéger la santé humaine et l'environnement ». L'objectif déclaré par le projet est de créer une nouvelle génération de méthodes d'évaluation des risques liés aux substances chimiques en développant les compétences scientifiques nécessaires pour relever les défis actuels et futurs en matière de sécurité chimique. Cette initiative vise à renforcer les réseaux rassemblant les acteurs spécialisés dans les divers domaines scientifiques contribuant à l'évaluation des risques. De plus, le projet vise à fournir aux évaluateurs et aux gestionnaires des risques, en charge de l'exposition aux substances chimiques, des nouvelles données, méthodes et des outils.

## 4. Ouverture et perspectives pour de nouvelles recherches, applications

Le modèle p-PBPK pour le Pb peut être utilisé comme un outil pour la gestion de l'exposition au Pb chez les femmes enceintes. Il peut être utilisé pour évaluer l'impact de différents scénarios d'exposition et évaluer l'impact des mesures de prévention en faveur de la baisse de la plombémie maternelle. Des recommandations individuelles peuvent être faites en tenant compte dans le modèle de l'âge de la mère, de son poids au démarrage de la grossesse et de la durée de l'âge gestationnel.

Par ailleurs, le modèle peut être utilisé pour simuler les concentrations de Pb dans le cerveau des fœtus humain. Ces dernières pourraient servir de base à de futures études épidémiologiques visant à mieux comprendre les relations entre l'exposition au Pb pendant la grossesse et les effets sur le neurodéveloppement chez les enfants. Pour examiner les effets neurologiques du Pb chez les enfants après

une exposition prénatale, les études épidémiologiques évaluent le lien entre les concentrations mesurées dans le sang de cordon à la naissance et la fonction cognitive mesurée chez les enfants (i.e. QI, langage, la mémoire, et l'apprentissage). Grâce à la modélisation p-PBPK, on est en mesure de simuler les concentrations de Pb dans le cerveau du fœtus à différents trimestres de grossesse. Ces simulations peuvent être utilisées dans des modèles de corrélation pour identifier des fenêtres de sensibilité tout en tenant compte des facteurs confondants tels que l'âge de la mère ou le niveau d'étude. En outre, ces résultats peuvent informer les décideurs de la santé publique dans l'élaboration de stratégies visant à réduire l'exposition au Pb chez les femmes enceintes, contribuant ainsi à la préservation du bon développement des enfants à naître.

Les résultats de cette thèse ont ouvert la voie à de nouvelles perspectives de recherche et d'applications potentielles du modèle p-PBPK pour le Pb. Outre le fait que le modèle puisse être utilisé pour simuler les expositions prénatales, notre modèle p-PBPK peut être adapté pour étudier d'autres substances environnementales ou toxiques qui présentent les mêmes caractéristiques que le Pb (i.e. accumulation dans les os ou passage placentaire et distribution dans les tissus fœtaux). L'os agit comme un réservoir pour certaines substances telles que le fluorure. Le fluorure est la forme ionique de l'élément fluor chargé négativement ( $F^-$ ) qui est ajouté dans les produits d'hygiène dentaire (i.e. dentifrices, bains de bouche, gommages à mâcher, vernis et gels fluorés) pour aider à prévenir la formation de caries en renforçant l'émail des dents, en réduisant la quantité d'acide dans la bouche et en restaurant les minéraux qui rendent les dents plus résistantes (Pollick, 2018). Cependant, à des concentrations élevées, le fluorure est associé à des effets sur la santé tels que la fluorose dentaire et squelettique. La fluorose dentaire est une affection qui change l'apparence de l'émail des dents en raison d'une exposition excessive au fluorure pendant la formation des dents. Cette affection concerne souvent les enfants même si les adultes peuvent être touchés. Quant à la fluorose squelettique, elle entraîne un durcissement des os et des articulations. Un modèle PBPK humain existe déjà pour le fluorure (Rao et al., 1995). Le compartiment osseux est divisé en deux sous-compartiments : un petit compartiment osseux superficiel avec des échanges rapides et limité par le flux sanguin et un compartiment osseux interne, pratiquement avec peu d'échange, contenant la quasi-totalité de la charge corporelle du fluor (99 %). La description du compartiment osseux dans ce modèle est inspirée du modèle d'O'Flaherty (1991c) même-si elle est plus simple. Le fluorure est capable de traverser la barrière placentaire au cours du 2<sup>nd</sup> pour se lier à la dentine en formation (Forestier et al., 1990). Le modèle PBPK pour le fluorure peut être adapté à la physiologie de la grossesse et la croissance du fœtus pour étudier l'exposition interne du fœtus au fluorure pendant toute la grossesse.

L'évaluation des effets associés à l'exposition au Pb des enfants se fait au moyen de campagnes de biosurveillance, mais aussi par la modélisation mécanistique qui prône le développement d'approches plus prédictives telles que les AOP. Ces approches peuvent être complémentaires dans la recherche de lien entre l'exposition à des substances chimiques et l'apparition d'un effet indésirable. Comme, nous l'avons déjà évoqué, les AOP reposent sur le principe selon lequel la toxicité sur un organisme est le résultat de

l'interaction d'une substance avec des biomolécules (e.g. récepteurs) impliquées dans des voies physiologiques critiques (Ankley et al., 2010). Les AOPS sont des outils clés dans l'ERS et la toxicologie prédictive, car ils permettent de faire le lien entre les expositions et l'apparition d'effets néfastes sur un organisme. Notre modèle p-PBPK pour le Pb peut être couplé à une AOP pour prédire les effets du Pb sur la fonction cognitive des enfants. Il existe une AOP qualitative sur le développement cérébral dont le déclencheur est la liaison d'un antagoniste sur les récepteurs NMDA (Bal-Price & Meek, 2017). Nous avons vu dans le chapitre 3 que les faibles concentrations *in vitro* et *ex vivo* sont capables de se lier aux récepteurs NMDA lors de la synaptogenèse représentant au passage le premier événement initiateur de l'AOP. De plus, plusieurs événements clés de cette AOP étaient activés par l'exposition au Pb. Néanmoins, le couplage du modèle p-PBPK avec une AOP quantitative se révèle être une tâche complexe en termes de données à utiliser. Prédire les effets sur le développement cérébral des enfants nécessite d'avoir accès à des jeux de données suffisantes pour décrire la relation quantitative entre les événements clés. Par ailleurs, la nature des données est importante, car il n'est pas possible d'utiliser des données issues de rongeurs pour faire le lien entre les effets sur le développement cérébral chez les humains.

Une approche intégrée combinant un modèle PBPK adapté aux différentes étapes de la vie (enfant en croissance, conception, grossesse, fœtus et nouveau-né) avec un AOP sur la vasculogenèse et l'angiogenèse fœtale a été mise en place par El-Masri et al. (2016) pour évaluer les risques liés à l'exposition à des substances chimiques dans l'environnement. L'objectif final de l'étude est de filtrer et de hiérarchiser les substances chimiques en fonction des estimations des marges d'exposition (MOE). Quatre substances étaient étudiées : l'acide perfluorooctanesulfonique (PFOS), le triclosan, le pyridabène et le Fluazinam. Dans un premier temps, les auteurs ont relié l'activité chimique détectée lors de criblage de la toxicité à haut débit (HTS) avec des événements biologiques décrits dans un AOP sur la vasculogenèse et l'angiogenèse fœtale. Par la suite, les doses mesurées *in vitro* ont été extrapolées en utilisant l'approche IVIVE en des doses d'exposition interne qui ont par la suite été comparées aux niveaux d'exposition potentiels pour dériver des MOE. Parallèlement, un modèle PBPK pour décrire la distribution des substances chimiques au cours des différents stades de la vie. Le modèle a été utilisé pour estimer les expositions maternelles susceptibles de produire l'exposition interne du fœtus équivalents à la concentration chimique modifiant l'activité *in vitro* des tests HTS. Les expositions maternelles ont été ensuite comparées aux données de la littérature ou de modèles d'exposition pour dériver des MOE basées sur l'AOP.

## RÉFÉRENCES

- Abdel Moneim, A. E., Dkhil, M. A., & Al-Quraishy, S. (2011). Effects of flaxseed oil on lead acetate-induced neurotoxicity in rats. *Biol Trace Elem Res*, 144(1-3), 904-913. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9055-4>
- Abduljalil, K., Furness, P., Johnson, T. N., Rostami-Hodjegan, A., & Soltani, H. (2012). Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(6), 365-396. <https://doi.org/10.2165/11597440-000000000-00000>
- Abduljalil, K., Jamei, M., & Johnson, T. N. (2019). Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on the Growth and Composition of Fetal Organs. *Clin Pharmacokinet*, 58(2), 235-262. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0685-y>
- Abduljalil, K., Jamei, M., & Johnson, T. N. (2020). Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on Fetal Blood Components and Binding Proteins. *Clin Pharmacokinet*, 59(5), 629-642. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00836-3>
- Abduljalil, K., Johnson, T. N., & Rostami-Hodjegan, A. (2018). Fetal Physiologically-Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on Fetal Biometry and Gross Composition. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(9), 1149-1171. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0618-1>
- Abduljalil, K., Pan, X., Clayton, R., Johnson, T. N., & Jamei, M. (2021). Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on Fetal Cardiac Output and Its Distribution to Different Organs during Development. *Clin Pharmacokinet*, 60(6), 741-757. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00973-0>
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., Mohamed, G. E., & Rabah, A. (2011). Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women [Article]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214(2), 79-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.10.001>
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., Mohamed Gel, D., & Rabah, A. (2011). Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. *Int J Hyg Environ Health*, 214(2), 79-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.10.001>
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., & Rabah, A. (2014). Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(2-3), 205-218. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.04.009>
- Alemam, H., Enattah, N., Fellah, A., Elftisi, E., Akarem, A., & Bashein, A. (2022). Correlation between maternal and fetal umbilical cord blood lead concentrations in Libya. *East Mediterr Health J*, 28(5), 345-351. <https://doi.org/10.26719/emhj.22.020>
- Algharably, E. A., Di Consiglio, E., Testai, E., Pistollato, F., Bal-Price, A., Najjar, A., Kreutz, R., & Gundert-Remy, U. (2023). Prediction of in vivo prenatal chlorpyrifos exposure leading to developmental neurotoxicity in humans based on in vitro toxicity data by quantitative in vitro-in vivo extrapolation. *Front Pharmacol*, 14, 1136174. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1136174>
- Ali Daoud, Y., Tebby, C., Beaudouin, R., & Brochot, C. (2023). Development of a physiologically based toxicokinetic model for lead in pregnant women: The role of bone tissue in the maternal and fetal internal exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 116651. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116651>
- Anderson, G. D. (2010). Developmental pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol*, 17(4), 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2010.10.002>
- Angerer, J., Bird, M. G., Burke, T. A., Doerrer, N. G., Needham, L., Robison, S. H., Sheldon, L., & Zenick, H. (2006). Strategic biomonitoring initiatives: moving the science forward. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 93(1), 3-10. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl042>

- Ankley, G. T., Bennett, R. S., Erickson, R. J., Hoff, D. J., Hornung, M. W., Johnson, R. D., Mount, D. R., Nichols, J. W., Russom, C. L., Schmieder, P. K., Serrano, J. A., Tietge, J. E., & Villeneuve, D. L. (2010). Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem*, 29(3), 730-741. <https://doi.org/10.1002/etc.34>
- ANSES. (2011a). Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1 : Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes.
- ANSES. (2011b). Étude de l'alimentation totale française, Tome 1 : Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*.
- ANSES. (2013). Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L. *l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*.
- ANSES. (2014). Exposition agrégée au plomb : prise en compte des différentes voies d'exposition [Rapport d'appui scientifique et technique]. *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*.
- ANSES. (2019). Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel : Le plomb et ses composés inorganiques. *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Rapport d'expertise collective*.
- Anzenbacher, P., & Anzenbacherová, E. (2001). Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci*, 58(5-6), 737-747. <https://doi.org/10.1007/pl00000897>
- AOP-Wiki. <https://aopwiki.org/aops/13>
- Araki, S., Aono, H., Yokoyama, K., & Murata, K. (1986). Filterable plasma concentration, glomerular filtration, tubular balance, and renal clearance of heavy metals and organic substances in metal workers. *Arch Environ Health*, 41(4), 216-221. <https://doi.org/10.1080/00039896.1986.9938336>
- ARS. (2022). Point de situation sur MetalEurop. *Agence régionale de santé des Hauts-de-France*. <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/point-de-situation-sur-metaleurop>
- Aschner, M., Guilarte, T. R., Schneider, J. S., & Zheng, W. (2007). Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 221(2), 131-147. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.03.001>
- Asmus, C., Barbosa, A. P., Meyer, A., Damasceno, N., Rosa, A. C. S., Medronho, R., Cunha, A., Moreira, J. C., Fernandes, T., Martins, M., Luiz, R. R., & Camara, V. D. (2020). Rio Birth Cohort Study on Environmental Exposure and Childhood Development - PIPA Project. *Annals of Global Health*, 86(1), Article 59. <https://doi.org/10.5334/aogh.2709>
- ATSDR. (2007). Case Studies in Environmental Medicine: Toxicological Profile for Lead [Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profiles]. *U.S. Department of Health and Human Services ; Division of Toxicology and Human Health Sciences ; Environmental Medicine Branch* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049859/>
- ATSDR. (2010). Case Studies in Environmental Medicine: Lead Toxicity [Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine ]. *U.S. Department of Health and Human Services ; Division of Toxicology and Human Health Sciences ; Environmental Medicine Branch* <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/lead.pdf>
- ATSDR. (2017). Case Studies in Environmental Medicine: Lead Toxicity [Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine ]. *U.S. Department of Health and Human Services ; Division of Toxicology and Human Health Sciences ; Environmental Medicine Branch*. [https://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/CSEM-Lead\\_toxicity\\_508.pdf](https://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/CSEM-Lead_toxicity_508.pdf)
- ATSDR. (2020). Toxicological Profile for Lead [Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine ]. *U.S. Department of Health and Human Services ; Division of Toxicology and Human Health Sciences ; Environmental Medicine Branch*.
- Azar, A., Snee, R. D., & Habibi, K. (1975). An epidemiologic approach to community air lead exposure using personal air samplers. *Environ Qual Saf Suppl*, 2, 254-290.

- Aziz, S., Ahmed, S., Karim, S. A., Tayyab, S., & Shirazi, A. (2017). Toxic metals in maternal blood, cord blood and meconium of newborn infants in Pakistan. *East Mediterr Health J*, 23(10), 678-687. <https://doi.org/10.26719/2017.23.10.678>
- Baghurst, P. A., McMichael, A. J., Tong, S., Wigg, N. R., Vimpani, G. V., & Robertson, E. F. (1995). Exposure to environmental lead and visual-motor integration at age 7 years: the Port Pirie Cohort Study. *Epidemiology*, 6(2), 104-109. <https://doi.org/10.1097/00001648-199503000-00003>
- Bal-Price, A., & Meek, M. E. B. (2017). Adverse outcome pathways: Application to enhance mechanistic understanding of neurotoxicity. *Pharmacology & therapeutics*, 179, 84-95. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.006>
- Ball, K., Bouzom, F., Scherrmann, J. M., Walther, B., & Declèves, X. (2013). Physiologically based pharmacokinetic modelling of drug penetration across the blood-brain barrier--towards a mechanistic IVIVE-based approach. *Aaps j*, 15(4), 913-932. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9496-0>
- Ballabh, P., Braun, A., & Nedergaard, M. (2004). The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis*, 16(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.12.016>
- Baranowska-Bosiacka, I., Gutowska, I., Rybicka, M., Nowacki, P., & Chlubek, D. (2012). Neurotoxicity of lead. Hypothetical molecular mechanisms of synaptic function disorders. *Neurol Neurochir Pol*, 46(6), 569-578. <https://doi.org/10.5114/ninp.2012.31607>
- Barker, A. J., & Ullian, E. M. (2010). Astrocytes and synaptic plasticity. *Neuroscientist*, 16(1), 40-50. <https://doi.org/10.1177/1073858409339215>
- Barkur, R. R., & Bairy, L. K. (2016). Histological study on hippocampus, amygdala and cerebellum following low lead exposure during prenatal and postnatal brain development in rats. *Toxicol Ind Health*, 32(6), 1052-1063. <https://doi.org/10.1177/0748233714545624>
- Bartrop, D., & Meek, F. (1979). Effect of particle size on lead absorption from the gut. *Arch Environ Health*, 34(4), 280-285. <https://doi.org/10.1080/00039896.1979.10667414>
- Barry, P. S. (1975). A comparison of concentrations of lead in human tissues. *British journal of industrial medicine*, 32(2), 119-139. <https://doi.org/10.1136/oem.32.2.119>
- Bayley, N. (2006). Bayley scales of infant and toddler development.
- Beall, M. H., van den Wijngaard, J. P. H. M., van Gemert, M. J. C., & Ross, M. G. (2007). Amniotic Fluid Water Dynamics. *Placenta*, 28(8), 816-823. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.placenta.2006.11.009>
- Beaudouin, R., Micallef, S., & Brochot, C. (2010). A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan. *Regul Toxicol Pharmacol*, 57(1), 103-116. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.01.005>
- Bellinger, D., Leviton, A., & Sloman, J. (1990). Antecedents and correlates of improved cognitive performance in children exposed in utero to low levels of lead. *Environ Health Perspect*, 89, 5-11. <https://doi.org/10.1289/ehp.90895>
- Bellinger, D., Sloman, J., Leviton, A., Rabinowitz, M., Needleman, H. L., & Wateraux, C. (1991). Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics*, 87(2), 219-227.
- Bellinger, D. C. (2008). Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*, 20(2), 172-177. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f4f97b>
- Bendayan, R. (1996). Renal drug transport: a review. *Pharmacotherapy*, 16(6), 971-985.
- Bergdahl, I. A., Schütz, A., Gerhardsson, L., Jensen, A., & Skerfving, S. (1997). Lead concentrations in human plasma, urine and whole blood. *Scand J Work Environ Health*, 23(5), 359-363. <https://doi.org/10.5271/sjweh.232>
- Bergdahl, I. A., Sheveleva, M., Schütz, A., Artamonova, V. G., & Skerfving, S. (1998). Plasma and blood lead in humans: capacity-limited binding to delta-aminolevulinic acid dehydratase and other

- lead-binding components. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 46(2), 247-253. <https://doi.org/10.1006/toxs.1998.2535>
- Bergdahl, I. A., Vahter, M., Counter, S. A., Schütz, A., Buchanan, L. H., Ortega, F., Laurell, G., & Skerfving, S. (1999). Lead in Plasma and Whole Blood from Lead-Exposed Children. *Environ Res*, 80(1), 25-33. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3880>
- Besozzi, R. (2016). Le plomb dans les bâtiments Obligations et responsabilité du propriétaire d'immeuble et du donneur d'ordre. *Direction de la Maîtrise d'ouvrage et des Politiques patrimoniales*.
- Black, A. J., Topping, J., Durham, B., Farquharson, R. G., & Fraser, W. D. (2000). A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res*, 15(3), 557-563. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.3.557>
- Bloomingtondale, P., Bakshi, S., Maass, C., van Maanen, E., Pichardo-Almarza, C., Yadav, D. B., van der Graaf, P., & Mehrotra, N. (2021). Minimal brain PBPK model to support the preclinical and clinical development of antibody therapeutics for CNS diseases. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 48(6), 861-871. <https://doi.org/10.1007/s10928-021-09776-7>
- Bois, F. Y. (2000). Statistical analysis of Clewell et al. PBPK model of trichloroethylene kinetics. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 2(Suppl 2), 307-316. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s2307>
- Bois, F. Y. (2009). GNU MCSim: Bayesian statistical inference for SBML-coded systems biology models. *Bioinformatics*, 25(11), 1453-1454. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp162>
- Borja-Aburto, V. H., Hertz-Picciotto, I., Rojas Lopez, M., Farias, P., Rios, C., & Blanco, J. (1999). Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol*, 150(6), 590-597. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010057>
- Brace, R. A., & Wolf, E. J. (1989). Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 161(2), 382-388. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90527-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90527-9)
- Braga, M. F., Pereira, E. F., Mike, A., & Albuquerque, E. X. (2004). Pb<sup>2+</sup> via protein kinase C inhibits nicotinic cholinergic modulation of synaptic transmission in the hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther*, 311(2), 700-710. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.070466>
- Braga, M. F. M., Pereira, E. F. R., & Albuquerque, E. X. (1999). Nanomolar concentrations of lead inhibit glutamatergic and GABAergic transmission in hippocampal neurons. *Brain Research*, 826(1), 22-34. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01194-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01194-4)
- Braga, M. F. M., Pereira, E. F. R., & Albuquerque, E. X. (1999a). Nanomolar concentrations of lead inhibit glutamatergic and GABAergic transmission in hippocampal neurons. *Brain Research*, 826(1), 22-34. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01194-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01194-4)
- Bredesen, D. E. (1995). Neural apoptosis. *Ann Neurol*, 38(6), 839-851. <https://doi.org/10.1002/ana.410380604>
- Breeland G, S. M., Menezes RG. (2022). Embryology, Bone Ossification. *n: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
- Bressler, J. P., & Goldstein, G. W. (1991). Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem Pharmacol*, 41(4), 479-484. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(91\)90617-e](https://doi.org/10.1016/0006-2952(91)90617-e)
- Bressler, J. P., Olivi, L., Cheong, J. H., Kim, Y., & Bannona, D. (2004). Divalent metal transporter 1 in lead and cadmium transport. *Ann N Y Acad Sci*, 1012, 142-152. <https://doi.org/10.1196/annals.1306.011>
- Bressler, J. P., Olivi, L., Cheong, J. H., Kim, Y., Maerten, A., & Bannan, D. (2007). Metal transporters in intestine and brain: their involvement in metal-associated neurotoxicities. *Hum Exp Toxicol*, 26(3), 221-229. <https://doi.org/10.1177/0960327107070573>
- Bridges, C. C., & Zalups, R. K. (2005). Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204(3), 274-308. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.09.007>
- Brochot, C. (2018). Éléments pour l'établissement d'un guide sur l'élaboration d'indicateurs de dose interne sommant les expositions par la modélisation toxicocinétique. *Rapport d'étude, DRC-18-163633-00533B, INERIS*.

- Brochot, C., & Bois, F. Y. (2005). Use of a chemical probe to increase safety for human volunteers in toxicokinetic studies. *Risk Anal*, 25(6), 1559-1571. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00682.x>
- Brochot, C., Casas, M., Manzano-Salgado, C., Zeman, F. A., Schettgen, T., Vrijheid, M., & Bois, F. Y. (2019). Prediction of maternal and foetal exposures to perfluoroalkyl compounds in a Spanish birth cohort using toxicokinetic modelling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 379, 114640. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114640>
- Brown, R. P., Delp, M. D., Lindstedt, S. L., Rhomberg, L. R., & Beliles, R. P. (1997). Physiological Parameter Values for Physiologically Based Pharmacokinetic Models. *Toxicology and Industrial Health*, 13(4), 407-484. <https://doi.org/10.1177/074823379701300401>
- Buss, R. R., Sun, W., & Oppenheim, R. W. (2006). Adaptive roles of programmed cell death during nervous system development. *Annu Rev Neurosci*, 29, 1-35. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112800>
- Cameron, H. A., & Glover, L. R. (2015). Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annu Rev Psychol*, 66, 53-81. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015006>
- Campbell, J., Van Landingham, C., Crowell, S., Gentry, R., Kaden, D., Fiebelkorn, S., Loccisano, A., & Clewell, H. (2015). A preliminary regional PBPK model of lung metabolism for improving species dependent descriptions of 1,3-butadiene and its metabolites. *Chem Biol Interact*, 238, 102-110. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.05.025>
- Campolongo, F., Cariboni, J., & Saltelli, A. (2007). An effective screening design for sensitivity analysis of large models. *Environmental Modelling & Software*, 22(10), 1509-1518. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2006.10.004>
- Campolongo, F., & Saltelli, A. (1997). Sensitivity analysis of an environmental model: an application of different analysis methods. *Reliability Engineering & System Safety*, 57(1), 49-69. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0951-8320\(97\)00021-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0951-8320(97)00021-5)
- Canfield, R. L., Henderson, C. R., Jr., Cory-Slechta, D. A., Cox, C., Jusko, T. A., & Lanphear, B. P. (2003). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med*, 348(16), 1517-1526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022848>
- Cao, X.-L., Zhang, J., Goodyer, C. G., Hayward, S., Cooke, G. M., & Curran, I. H. A. (2012). Bisphenol A in human placental and fetal liver tissues collected from Greater Montreal area (Quebec) during 1998–2008. *Chemosphere*, 89(5), 505-511. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.05.003>
- Caserta, D., Graziano, A., Lo Monte, G., Bordi, G., & Moscarini, M. (2013). Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(16), 2198-2206. <Go to ISI>://WOS:000325204300011
- Caserta, D., Mantovani, A., Ciardo, F., Fazi, A., Baldi, M., Sessa, M. T., la Rocca, C., Ronchi, A., Moscarini, M., & Minoia, C. (2011). Heavy metals in human amniotic fluid: a pilot study. *Prenat Diagn*, 31(8), 792-796. <https://doi.org/10.1002/pd.2768>
- Cassoulet, R., Haroune, L., Abdelouahab, N., Gillet, V., Baccarelli, A. A., Cabana, H., Takser, L., & Bellenger, J. P. (2019). Monitoring of prenatal exposure to organic and inorganic contaminants using meconium from an Eastern Canada cohort. *Environ Res*, 171, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.044>
- Catala, M. (2021). Overview of Secondary Neurulation. *J Korean Neurosurg Soc*, 64(3), 346-358. <https://doi.org/10.3340/jkns.2020.0362>
- Caudeville, J., Bonnard, R., Boudet, C., Denys, S., Govaert, G., & Cicolella, A. (2012). Development of a spatial stochastic multimedia exposure model to assess population exposure at a regional scale. *Sci Total Environ*, 432, 297-308. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.06.001>
- Chanel, O., Catherine Dollfus, Jean-Marie Haguenoer, Philippe Hartemann, Guy Huel. (1999). Plomb dans l'environnement : quels risques pour la santé ?. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). .



- Chang, H. Y., Wu, S., Meno-Tetang, G., & Shah, D. K. (2019). A translational platform PBPK model for antibody disposition in the brain. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 46(4), 319-338. <https://doi.org/10.1007/s10928-019-09641-8>
- Chappard, D. (2013). Modelage et remodelage au cours de l'ostéo-intégration. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*, 114(3), 159-165. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.revsto.2013.01.017>
- Chetty, C., Vemuri, M., Campbell, K., & Challa, S. (2005). Lead-induced cell death of human neuroblastoma cells involves GSH deprivation. *Cellular & molecular biology letters*, 10, 413-423.
- Chioldo, L. M., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*, 26(3), 359-371. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.01.010>
- Chong, W. S., Kwan, P. C., Chan, L. Y., Chiu, P. Y., Cheung, T. K., & Lau, T. K. (2005). Expression of divalent metal transporter 1 (DMT1) isoforms in first trimester human placenta and embryonic tissues. *Hum Reprod*, 20(12), 3532-3538. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei246>
- Ciffroy, P., Alfonso, B., Altenpohl, A., Banjac, Z., Bierkens, J., Brochot, C., Critto, A., De Wilde, T., Fait, G., Fierens, T., Garratt, J., Giubilato, E., Grange, E., Johansson, E., Radomyski, A., Reschwann, K., Suci, N., Tanaka, T., Tediosi, A., . . . Verdonck, F. (2016). Modelling the exposure to chemicals for risk assessment: a comprehensive library of multimedia and PBPK models for integration, prediction, uncertainty and sensitivity analysis - the MERLIN-Expo tool. *Sci Total Environ*, 568, 770-784. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.191>
- Citepa. (2023). Gaz à effet de serre et polluants atmosphériques. Bilan des émissions en France de 1990 à 2022. *Rapport Secten éd. 2023*.
- Clewell, H. J., 3rd, Gentry, P. R., Gearhart, J. M., Covington, T. R., Banton, M. I., & Andersen, M. E. (2001). Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 63(2), 160-172. <https://doi.org/10.1093/toxsci/63.2.160>
- Clewell, H. J., Tan, Y. M., Campbell, J. L., & Andersen, M. E. (2008). Quantitative interpretation of human biomonitoring data. *Toxicol Appl Pharmacol*, 231(1), 122-133. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.04.021>
- Clyde, Ç.-R., Rundel, Banks, Chai, Huang. (2022). An Introduction to Bayesian Thinking. A Companion to the Statistics with R Course. *GitHub*. <https://statswithr.github.io/book/>
- Codaccioni, M., Bois, F., & Brochot, C. (2019). Placental transfer of xenobiotics in pregnancy physiologically-based pharmacokinetic models: Structure and data. *Computational Toxicology*, 12, 100111. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.100111>
- Codaccioni, M., & Brochot, C. (2020). Assessing the impacts on fetal dosimetry of the modelling of the placental transfers of xenobiotics in a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 409, 115318. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115318>
- Coppola, P., Kerwash, E., & Cole, S. (2021). Physiologically Based Pharmacokinetics Model in Pregnancy: A Regulatory Perspective on Model Evaluation. *Front Pediatr*, 9, 687978. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.687978>
- Cuadros, M. A., & Navascués, J. (1998). The origin and differentiation of microglial cells during development. *Prog Neurobiol*, 56(2), 173-189. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(98\)00035-5](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(98)00035-5)
- Cui, C., Valerie Sia, J. E., Tu, S., Li, X., Dong, Z., Yu, Z., Yao, X., Hatley, O., Li, H., & Liu, D. (2021). Development of a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) population model for Chinese elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 87(7), 2711-2722. <https://doi.org/10.1111/bcp.14609>
- Da Costa, C. P., & Sigel, H. (1999). Stabilities of complexes formed between lead(II) and simple phosphonate or phosphate monoester ligands including some pyrimidine-nucleoside 5'-monophosphates (CMP2-, UMP2-, dTMP2-). *J Biol Inorg Chem*, 4(4), 508-514. <https://doi.org/10.1007/s007750050336>

- Dalili, H., Shariat, M., Kavyani, Z., Fazel, M., Raji, F., Jamali, F., & Ghorban-Sabagh, V. (2019). Correlation between Lead in Maternal Blood, Umbilical Cord Blood, and Breast Milk with Newborn Anthropometric Characteristics. *Iranian Journal of Neonatology*, 10(4), 6-11. <https://doi.org/10.22038/ijn.2019.38763.1610>
- Dallmann, A., Ince, I., Meyer, M., Willmann, S., Eissing, T., & Hempel, G. (2017). Gestation-Specific Changes in the Anatomy and Physiology of Healthy Pregnant Women: An Extended Repository of Model Parameters for Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(11), 1303-1330. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0539-z>
- Dallmann, A., Liu, X. I., Burckart, G. J., & van den Anker, J. (2019). Drug Transporters Expressed in the Human Placenta and Models for Studying Maternal-Fetal Drug Transfer. *J Clin Pharmacol*, 59 Suppl 1(Suppl 1), S70-s81. <https://doi.org/10.1002/jcph.1491>
- Darnell, D., & Gilbert, S. F. (2017). Neuroembryology. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 6(1). <https://doi.org/10.1002/wdev.215>
- Davidovics, Z., & DiCicco-Bloom, E. (2005). Moderate lead exposure elicits neurotrophic effects in cerebral cortical precursor cells in culture. *J Neurosci Res*, 80(6), 817-825. <https://doi.org/10.1002/jnr.20539>
- Dawes, M., & Chowienzyk, P. J. (2001). Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 15(6), 819-826. <https://doi.org/10.1053/beog.2001.0231>
- De Sousa Mendes, M., Hirt, D., Vinot, C., Valade, E., Lui, G., Pressiat, C., Bouazza, N., Foissac, F., Blanche, S., Lê, M. P., Peytavin, G., Treluyer, J.-M., Urien, S., & Benaboud, S. (2016). Prediction of human fetal pharmacokinetics using ex vivo human placenta perfusion studies and physiologically based models. *British journal of clinical pharmacology*, 81(4), 646-657. <https://doi.org/10.1111/bcp.12815>
- De Sousa Mendes, M., Lui, G., Zheng, Y., Pressiat, C., Hirt, D., Valade, E., Bouazza, N., Foissac, F., Blanche, S., Treluyer, J. M., Urien, S., & Benaboud, S. (2017). A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Predict Human Fetal Exposure for a Drug Metabolized by Several CYP450 Pathways. *Clin Pharmacokinet*, 56(5), 537-550. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0457-5>
- Deane, R., & Bradbury, M. W. (1990). Transport of lead-203 at the blood-brain barrier during short cerebrovascular perfusion with saline in the rat. *J Neurochem*, 54(3), 905-914. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1990.tb02337.x>
- Deepika, D., Sharma, R. P., Schuhmacher, M., & Kumar, V. (2021). Risk Assessment of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) using Dynamic Age Dependent Physiologically based Pharmacokinetic Model (PBPK) across Human Lifetime. *Environ Res*, 199, 111287. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111287>
- Dereumeaux, C., Saoudi, A., Pecheux, M., Berat, B., de Crouy-Chanel, P., Zaros, C., Brunel, S., Delamaire, C., le Tertre, A., Lefranc, A., Vandentorren, S., & Guldner, L. (2016). Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment International*, 97, 56-67. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.013>
- Després, C., Beuter, A., Richer, F., Poitras, K., Veilleux, A., Ayotte, P., Dewailly, É., Saint-Amour, D., & Muckle, G. (2005). Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(2), 245-257. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.12.001>
- Desrochers-Couture, M., Oulhote, Y., Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Séguin, J. R., Ouellet, E., Forget-Dubois, N., Ayotte, P., Boivin, M., Lanphear, B. P., & Muckle, G. (2018). Prenatal, concurrent, and sex-specific associations between blood lead concentrations and IQ in preschool Canadian children. *Environment International*, 121, 1235-1242. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.043>
- DGS. (2012). Sites potentiellement pollués par le plomb : retours d'expérience et recommandations. *Direction générale de la santé*.

- Di Cristo, G., & Chattopadhyaya, B. (2020). Development of neuronal circuits: From synaptogenesis to synapse plasticity. *Handb Clin Neurol*, 173, 43-53. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64150-2.00005-8>
- Dietrich, K. N., Succop, P. A., Bornschein, R. L., Krafft, K. M., Berger, O., Hammond, P. B., & Buncher, C. R. (1990). Lead exposure and neurobehavioral development in later infancy. *Environ Health Perspect*, 89, 13-19. <https://doi.org/10.1289/ehp.908913>
- Dou, J. F., Farooqui, Z., Faulk, C. D., Barks, A. K., Jones, T., Dolinoy, D. C., & Bakulski, K. M. (2019). Perinatal Lead (Pb) Exposure and Cortical Neuron-Specific DNA Methylation in Male Mice. *Genes (Basel)*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/genes10040274>
- Dressman, J. B., & Fleisher, D. (1986). Mixing-tank model for predicting dissolution rate control or oral absorption. *J Pharm Sci*, 75(2), 109-116. <https://doi.org/10.1002/jps.2600750202>
- El-Masri, H., Kleinstreuer, N., Hines, R. N., Adams, L., Tal, T., Isaacs, K., Wetmore, B. A., & Tan, Y.-M. (2016). Integration of Life-Stage Physiologically Based Pharmacokinetic Models with Adverse Outcome Pathways and Environmental Exposure Models to Screen for Environmental Hazards. *Toxicological Sciences*, 152(1), 230-243. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw082>
- Elfe. (2023a). Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance. <https://www.elfe-france.fr/>
- Elfe. (2023b). Les grandes étapes. <https://elfe-france.fr/fr/l-etude/le-suivi-en-pratique/grandes-etapes/>
- Engelhardt, B. (2003). Development of the blood-brain barrier. *Cell Tissue Res*, 314(1), 119-129. <https://doi.org/10.1007/s00441-003-0751-z>
- Engelhardt, B., & Sorokin, L. (2009). The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Semin Immunopathol*, 31(4), 497-511. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0177-0>
- EPA, U. S. (1994). Guidance Manual for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children. *United States of Environmental Protection Agency*.
- EPA, U. S. (1994a). Guidance manual for the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. *U.S. Environmental Protection Agency. EPA540R93081. PB93963510*.
- EPA, U. S. (1994b). Technical support document: Parameters and equations used in integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children (v0.99d). *Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. EPA540R94040. PB94963505*.
- EPA, U. S. (2006). Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment. *National Center for Environmental Assessment, Washington, DC; EPA/600/R-05/043F. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA, and online at <http://epa.gov/ncea>*.
- EPA, U. S. (2014). Users Guide for the FORTRAN Version of the All Ages Lead Model. *U.S. Environmental Protection Agency*.
- EPA, U. S. (2019). All-Ages Lead Model (AALM). *Version 2.0 (External Review Draft, 2019). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-19/011, 2019*.
- Etchevers, A., Lecoffre, C., Le Tertre, A., Le Strat, Y., Launay, C., Bérat, B., Bidondo, M. L., Pascal, M., Fréry, N., De, C., de Crouy-Chanel, P., Stempfelet, M., Salomez, J. L., & Bretin, P. (2010). Imprégnation des enfants par le plomb en France en 2008-2009, Enquête Saturn-Inf 2008-2009, Enquête nationale de prévalence du saturnisme chez les enfants de 6 mois à 6 ans. *BEHWeb*, 2, 1-8.
- Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., Téllez-Rojo, M. M., Mercado-García, A., Peterson, K. E., Schwartz, J., Hu, H., & Hernández-Avila, M. (2009). Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Environ Health Perspect*, 117(1), 26-31. <https://doi.org/10.1289/ehp.11868>
- Ettinger, A. S., Téllez-Rojo, M. M., Amarasiwardena, C., Peterson, K. E., Schwartz, J., Aro, A., Hu, H., & Hernández-Avila, M. (2006). Influence of maternal bone lead burden and calcium intake on levels of lead in breast milk over the course of lactation. *Am J Epidemiol*, 163(1), 48-56. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj010>

- Fàbrega, F., Nadal, M., Schuhmacher, M., Domingo, J. L., & Kumar, V. (2016). Influence of the uncertainty in the validation of PBPK models: A case-study for PFOS and PFOA. *Regul Toxicol Pharmacol*, 77, 230-239. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.03.009>
- Fabrégat, S. (2010). Les métaux lourds : une pollution de long terme. <https://www.actu-environnement.com/ae/dossiers/air/metaux-lourds.php4>
- Fan, J., & de Lannoy, I. A. (2014). Pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol*, 87(1), 93-120. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.09.007>
- Feghali, M., Venkataramanan, R., & Caritis, S. (2015). Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*, 39(7), 512-519. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.003>
- Fergusson, J. E. (1986). Lead: petrol lead in the environment and its contribution to human blood lead levels. *Sci Total Environ*, 50, 1-54. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(86\)90350-5](https://doi.org/10.1016/0048-9697(86)90350-5)
- Fierens, T., Van Holderbeke, M., Standaert, A., Cornelis, C., Brochot, C., Ciffroy, P., Johansson, E., & Bierkens, J. (2016). Multimedia & PBPK modelling with MERLIN-Expo versus biomonitoring for assessing Pb exposure of pre-school children in a residential setting. *Sci Total Environ*, 568, 785-793. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.194>
- Fisher, J. W., Twaddle, N. C., Vanlandingham, M., & Doerge, D. R. (2011). Pharmacokinetic modeling: prediction and evaluation of route dependent dosimetry of bisphenol A in monkeys with extrapolation to humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, 257(1), 122-136. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.08.026>
- Fisher, J. W., Whittaker, T. A., Taylor, D. H., Clewell, H. J., 3rd, & Andersen, M. E. (1989). Physiologically based pharmacokinetic modeling of the pregnant rat: a multiroute exposure model for trichloroethylene and its metabolite, trichloroacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, 99(3), 395-414. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(89\)90149-x](https://doi.org/10.1016/0041-008x(89)90149-x)
- Fogel, A. I., & Biederer, T. (2009). SynCAMs. In L. R. Squire (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 823-828). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01352-8>
- Forestier, F., Daffos, F., Said, R., Brunet, C. M., & Guillaume, P. N. (1990). [The passage of fluoride across the placenta. An intra-uterine study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 19(2), 171-175. (Passage transplacentaire du fluor. Etude in utero.)
- Fréry, N., Fillol, C., Garnier, R., Falq, G., Bidondo, M.-L., Guldner, L., & Zeghnoun, A. (2017). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement – Étude ENNS 2006–2007. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 29(4), 441-482. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2017.06.002>
- Fuentes, M., Torregrosa, A., Mora, R., Götzens, V., Corbellla, J., & Domingo, J. L. (1996). Placental effects of lead in mice. *Placenta*, 17(5), 371-376. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(96\)90063-6](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(96)90063-6)
- Gabrielsson, J. L., & Paalzow, L. K. (1983). A physiological pharmacokinetic model for morphine disposition in the pregnant rat. *J Pharmacokinet Biopharm*, 11(2), 147-163. <https://doi.org/10.1007/bf01061846>
- Gargas, M. L., Tyler, T. R., Sweeney, L. M., Corley, R. A., Weitz, K. K., Mast, T. J., Paustenbach, D. J., & Hays, S. M. (2000). A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol*, 165(1), 53-62. <https://doi.org/10.1006/taap.2000.8928>
- Garnier, R. (2005). Toxicité du plomb et de ses dérivés. *EMC - Toxicologie-Pathologie*, 2(2), 67-88. <https://doi.org/10.1016/j.emctp.2004.10.004>
- Gąssowska, M., Baranowska-Bosiacka, I., Moczydłowska, J., Frontczak-Baniewicz, M., Gewartowska, M., Strużyńska, L., Gutowska, I., Chlubek, D., & Adamczyk, A. (2016). Perinatal exposure to lead (Pb) induces ultrastructural and molecular alterations in synapses of rat offspring. *Toxicology*, 373, 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.10.014>
- Gavazzo, P., Zanardi, I., Baranowska-Bosiacka, I., & Marchetti, C. (2008). Molecular determinants of Pb<sup>2+</sup> interaction with NMDA receptor channels. *Neurochem Int*, 52(1-2), 329-337. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.07.003>

- Gelman, A., Bois, F., & Jiang, J. (1996). Physiological Pharmacokinetic Analysis Using Population Modeling and Informative Prior Distributions. *Journal of the American Statistical Association*, 91(436), 1400-1412. <https://doi.org/10.1080/01621459.1996.10476708>
- Geman, S., & Geman, D. (1984). Stochastic relaxation, gibbs distributions, and the bayesian restoration of images. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 6(6), 721-741. <https://doi.org/10.1109/tpami.1984.4767596>
- Gentry, P. R., Covington, T. R., & Clewell, H. J. (2003). Evaluation of the potential impact of pharmacokinetic differences on tissue dosimetry in offspring during pregnancy and lactation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 38(1), 1-16. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0273-2300\(03\)00047-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0273-2300(03)00047-3)
- Genus, S. J. (2011). Elimination of persistent toxicants from the human body. *Hum Exp Toxicol*, 30(1), 3-18. <https://doi.org/10.1177/0960327110368417>
- George, B., Lumen, A., Nguyen, C., Wesley, B., Wang, J., Beitz, J., & Crensil, V. (2020). Application of physiologically based pharmacokinetic modeling for sertraline dosing recommendations in pregnancy. *npj Systems Biology and Applications*, 6(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41540-020-00157-3>
- Gilbert, M. E., Kelly, M. E., Samsam, T. E., & Goodman, J. H. (2005). Chronic developmental lead exposure reduces neurogenesis in adult rat hippocampus but does not impair spatial learning. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 86(2), 365-374. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi156>
- Gilbert, M. E., Mack, C. M., & Lasley, S. M. (1996). Chronic developmental lead exposure increases the threshold for long-term potentiation in rat dentate gyrus in vivo. *Brain Research*, 736(1), 118-124. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00665-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00665-8)
- Gliozzo, E., & Ionescu, C. (2021). Pigments—Lead-based whites, reds, yellows and oranges and their alteration phases. *Archaeological and Anthropological Sciences*, 14(1), 17. <https://doi.org/10.1007/s12520-021-01407-z>
- Glorennec, P., Laperche, V., & Guyonnet, D. (2007). Plomb et santé: importance de la spéciation.
- Goldstein, G. W. (1990). Lead poisoning and brain cell function. *Environ Health Perspect*, 89, 91-94. <https://doi.org/10.1289/ehp.908991>
- Goyer, R. A. (1990). Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect*, 89, 101-105. <https://doi.org/10.1289/ehp.9089101>
- Griffiths, S. K., & Campbell, J. P. (2014). Placental structure, function and drug transfer. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 15(2), 84-89. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mku013>
- Gu, H., Territo, P. R., Persohn, S. A., Bedwell, A. A., Eldridge, K., Speedy, R., Chen, Z., Zheng, W., & Du, Y. (2020). Evaluation of chronic lead effects in the blood brain barrier system by DCE-CT. *J Trace Elem Med Biol*, 62, 126648. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126648>
- Guibet, J.-C. (1999). L'apport de la chimie dans la préparation des carburants : De la Seconde Guerre mondiale aux années 2000. *Lettre des Sciences Chimiques du CNRS*.
- Guigou, C., Lalande, A., Millot, N., Belharet, K., & Bozorg Grayeli, A. (2021). Use of Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles as Drug Carriers in Brain and Ear: State of the Art and Challenges. *Brain Sciences*, 11, 358. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030358>
- Guilarte, T. R. (1997). Pb<sup>2+</sup> inhibits NMDA receptor function at high and low affinity sites: developmental and regional brain expression. *Neurotoxicology*, 18(1), 43-51.
- Gulson, B., Mizon, K., Korsch, M., & Taylor, A. (2016). Revisiting mobilisation of skeletal lead during pregnancy based on monthly sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placental transfer of lead. *Arch Toxicol*, 90(4), 805-816. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1515-8>
- Gulson, B., Taylor, A., & Eisman, J. (2016). Bone remodeling during pregnancy and post-partum assessed by metal lead levels and isotopic concentrations. *Bone*, 89, 40-51. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.05.005>

- Gulson, B. L. (2000). Revision of estimates of skeletal contribution to blood during pregnancy and postpartum period. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 136(3), 250-251. <https://doi.org/https://doi.org/10.1067/mlc.2000.108752>
- Gulson, B. L., Mizon, K. J., Korsch, M. J., Palmer, J. M., & Donnelly, J. B. (2003). Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation--a summary of long-term research. *Sci Total Environ*, 303(1-2), 79-104. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(02\)00355-8](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(02)00355-8)
- Gulson, B. L., Pounds, J. G., Mushak, P., Thomas, B. J., Gray, B., & Korsch, M. J. (1999). Estimation of cumulative lead releases (lead flux) from the maternal skeleton during pregnancy and lactation. *J Lab Clin Med*, 134(6), 631-640. [https://doi.org/10.1016/s0022-2143\(99\)90104-x](https://doi.org/10.1016/s0022-2143(99)90104-x)
- Gundacker, C., Forsthuber, M., Szigeti, T., Kakucs, R., Mustieles, V., Fernandez, M. F., Bengtsen, E., Vogel, U., Hougaard, K. S., & Saber, A. T. (2021). Lead (Pb) and neurodevelopment: A review on exposure and biomarkers of effect (BDNF, HDL) and susceptibility. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 238, 113855. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113855>
- Gundacker, C., & Hengstschläger, M. (2012). The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 162(9), 201-206. <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0074-3>
- Gyimesi, G., & Hediger, M. A. (2023). Transporter-Mediated Drug Delivery. *Molecules*, 28(3). <https://doi.org/10.3390/molecules28031151>
- Hadjidakis, D. J., & Androulakis, I. (2006). Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*, 1092, 385-396. <https://doi.org/10.1196/annals.1365.035>
- Halmo, L., & Nappe, T. M. (2021). Lead Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.
- Hartung, T. (2018). Perspectives on In Vitro to In Vivo Extrapolations. *Appl In Vitro Toxicol*, 4(4), 305-316. <https://doi.org/10.1089/aivt.2016.0026>
- HAS. (2003). Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte : Prevention et prise en charge médico-sociale. *Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé*.
- Hastings, W. K. (1970). Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications. *Biometrika*, 57(1), 97-109. <https://doi.org/10.1093/biomet/57.1.97>
- Hayashi, M. (1983). Lead toxicity in the pregnant rat. I. The effect of high-level lead on delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in maternal and fetal blood or tissues. *Environ Res*, 30(1), 152-160. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(83\)90174-3](https://doi.org/10.1016/0013-9351(83)90174-3)
- Hays, S. M., Becker, R. A., Leung, H. W., Aylward, L. L., & Pyatt, D. W. (2007). Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*, 47(1), 96-109. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.08.004>
- Hays, S. M., Elswick, B. A., Blumenthal, G. M., Welsch, F., Conolly, R. B., & Gargas, M. L. (2000). Development of a physiologically based pharmacokinetic model of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid disposition in pregnant rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 163(1), 67-74. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8836>
- HBM4EU. (2020). *Scoping documents for 2021 for the first and second second round HBM4EU priority substances* (Work package 4: Prioritisation and input to the annual work plan, Issue).
- HCSP. (2014). Détermination de nouveaux objectifs de gestion des expositions au plomb : Synthèse et recommandations [Avis et Rapports ]. *Haut Conseil de la Santé Publique*.
- He, B., Wang, L., Li, S., Cao, F., Wu, L., Chen, S., Pang, S., & Zhang, Y. (2022). Brain copper clearance by the blood-cerebrospinal fluid-barrier: Effects of lead exposure. *Neurosci Lett*, 768, 136365. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136365>
- Henderson, R. F., Bechtold, W. E., Bond, J. A., & Sun, J. D. (1989). The use of biological markers in toxicology. *Crit Rev Toxicol*, 20(2), 65-82. <https://doi.org/10.3109/10408448909017904>
- Henríquez-Hernández, L. A., Macías-Montes, A., Acosta-Dacal, A., Rial-Berriel, C., Duarte-Lopes, E., Lopes-Ribeiro, A. L., Alfama, P. M., Livramento, M., Zumbado, M., Díaz-Díaz, R., Bernal-Suárez,

- M. D. M., Serra-Majem, L., & Luzardo, O. P. (2022). Human biomonitoring of persistent and non-persistent pollutants in a representative sample of the general population from Cape Verde: Results from the PERVEMAC-II study. *Environ Pollut*, 306, 119331. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119331>
- Henríquez-Hernández, L. A., Ortiz-Andrelluchi, A., Álvarez-Pérez, J., Acosta-Dacal, A., Zumbado, M., Martínez-González, M. A., Boada, L. D., Salas-Salvadó, J., Luzardo, O. P., & Serra-Majem, L. (2021). Human biomonitoring of persistent organic pollutants in elderly people from the Canary Islands (Spain): A temporal trend analysis from the PREDIMED and PREDIMED-Plus cohorts. *Sci Total Environ*, 758, 143637. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143637>
- Hernández-Avila, M., Smith, D., Meneses, F., Sanin, L. H., & Hu, H. (1998). The influence of bone and blood lead on plasma lead levels in environmentally exposed adults. *Environ Health Perspect*, 106(8), 473-477. <https://doi.org/10.1289/ehp.106-1533211>
- Hertz-Picciotto, I., Schramm, M., Watt-Morse, M., Chantala, K., Anderson, J., & Osterloh, J. (2000). Patterns and Determinants of Blood Lead During Pregnancy. *Am J Epidemiol*, 152(9), 829-837. <https://doi.org/10.1093/aje/152.9.829>
- Hogan, K., Marcus, A., Smith, R., & White, P. (1998). Integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children: empirical comparisons with epidemiologic data. *Environ Health Perspect*, 106 Suppl 6(Suppl 6), 1557-1567. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s61557>
- Hoppin, J. A., Aro, A. C., Williams, P. L., Hu, H., & Ryan, P. B. (1995). Validation of K-XRF bone lead measurement in young adults. *Environ Health Perspect*, 103(1), 78-83. <https://doi.org/10.1289/ehp.9510378>
- Hori, N., Büsselberg, D., Matthews, M. R., Parsons, P. J., & Carpenter, D. O. (1993). Lead Blocks LTP by an Action Not at NMDA Receptors. *Experimental Neurology*, 119(2), 192-197. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/exnr.1993.1020>
- Hossain, M. A., Russell, J. C., Miknyoczki, S., Ruggeri, B., Lal, B., & Lattera, J. (2004). Vascular endothelial growth factor mediates vasogenic edema in acute lead encephalopathy. *Ann Neurol*, 55(5), 660-667. <https://doi.org/10.1002/ana.20065>
- Hsieh, N. H., Reisfeld, B., Bois, F. Y., & Chiu, W. A. (2018). Applying a Global Sensitivity Analysis Workflow to Improve the Computational Efficiencies in Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling. *Front Pharmacol*, 9, 588. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00588>
- Hu, F., Xu, L., Liu, Z. H., Ge, M. M., Ruan, D. Y., & Wang, H. L. (2014). Developmental lead exposure alters synaptogenesis through inhibiting canonical Wnt pathway in vivo and in vitro. *PloS one*, 9(7), e101894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101894>
- Hu, H., Rabinowitz, M., & Smith, D. (1998). Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environ Health Perspect*, 106(1), 1-8. <https://doi.org/10.1289/ehp.981061>
- Hu, H., Téllez-Rojo, M. M., Bellinger, D., Smith, D., Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., Schwartz, J., Schnaas, L., Mercado-García, A., & Hernández-Avila, M. (2006). Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ Health Perspect*, 114(11), 1730-1735. <https://doi.org/10.1289/ehp.9067>
- Hu, H., Wu, M. T., Cheng, Y., Sparrow, D., Weiss, S., & Kelsey, K. (2001). The delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism and bone and blood lead levels in community-exposed men: the Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*, 109(8), 827-832. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109827>
- Huwaldt, J. A. (2014). Plot Digitizer, version 2.6.9. <http://plotdigitizer.sourceforge.net>.
- ICRP. (2002). Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. ICRP Publication 89. *Ann ICRP*, 32(3-4), 5-265.
- Ineris. (2023). Etat de l'art pour l'évaluation des risques de substances à effets sans seuil pour les enfants. *Verneuil-en-Halatte : Ineris*, - 203525 - 2704768-v2.0, 19/01/2023.
- Inui, K. I., Masuda, S., & Saito, H. (2000). Cellular and molecular aspects of drug transport in the kidney. *Kidney Int*, 58(3), 944-958. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00251.x>

- Iooss, B. V., SD; Janon, A; Pujol, G; Broto, wcfB.; Boumhaout, K.; Delage, T.; Amri, RE.; Fruth, J.; Gilquin, L.; Guillaume, J.; Herin, M.; Idrissi, MI.; Le Gratiel, L.; Lemaitre, P.; Marrel, A.; Meynaoui, A.; Nelson, BL.; Monari, F.; Oomen, R.; Rakovec, O.; Ramos, B.; Roustant, O.; Sarazin, G.; Song, E.; Staum, J.; Sueur, R.; Touati, T.; Verges, V.; Weber, F. (2022). sensitivity: Global Sensitivity Analysis of Model Outputs. *R package version 1.28.0*. <https://CRAN.R-project.org/package=sensitivity>
- Jacquart, A., Brayner, R., El Hage Chahine, J. M., & Ha-Duong, N. T. (2017). Cd(2+) and Pb(2+) complexation by glutathione and the phytochelatins. *Chem Biol Interact*, 267, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.09.002>
- Jadhav, A. L., Ramesh, G. T., & Gunasekar, P. G. (2000). Contribution of protein kinase C and glutamate in Pb2+-induced cytotoxicity. *Toxicology Letters*, 115(2), 89-98. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(00\)00177-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4274(00)00177-6)
- Jain, R. B. (2013). Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17-39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010. *J Toxicol Environ Health A*, 76(2), 86-97. <https://doi.org/10.1080/15287394.2013.738171>
- James, H. M., Hilburn, M. E., & Blair, J. A. (1985). Effects of meals and meal times on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans. *Hum Toxicol*, 4(4), 401-407. <https://doi.org/10.1177/096032718500400406>
- Janakiraman, V., Ettinger, A., Mercado-Garcia, A., Hu, H., & Hernandez-Avila, M. (2003). Calcium supplements and bone resorption in pregnancy: A randomized crossover trial. *American Journal of Preventive Medicine*, 24(3), 260-264. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(02\)00641-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0749-3797(02)00641-4)
- Jancova, P., Anzenbacher, P., & Anzenbacherova, E. (2010). Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 154(2), 103-116. <https://doi.org/10.5507/bp.2010.017>
- Jedrychowski, W., Perera, F. P., Jankowski, J., Mrozek-Budzyn, D., Mroz, E., Flak, E., Edwards, S., Skarupa, A., & Lisowska-Miszczuk, I. (2009). Very low prenatal exposure to lead and mental development of children in infancy and early childhood: Krakow prospective cohort study. *Neuroepidemiology*, 32(4), 270-278. <https://doi.org/10.1159/000203075>
- Jeffery, N., & Spoor, F. (2004). Ossification and midline shape changes of the human fetal cranial base. *Am J Phys Anthropol*, 123(1), 78-90. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10292>
- Jeong, S. H., Jang, J. H., Cho, H. Y., & Lee, Y. B. (2020). Risk assessment for humans using physiologically based pharmacokinetic model of diethyl phthalate and its major metabolite, monoethyl phthalate. *Arch Toxicol*, 94(7), 2377-2400. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02748-9>
- Jiang, X., & Nardelli, J. (2016). Cellular and molecular introduction to brain development. *Neurobiol Dis*, 92(Pt A), 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.07.007>
- Johnson, T. N., Boussery, K., Rowland-Yeo, K., Tucker, G. T., & Rostami-Hodjegan, A. (2010). A semi-mechanistic model to predict the effects of liver cirrhosis on drug clearance. *Clin Pharmacokinet*, 49(3), 189-206. <https://doi.org/10.2165/11318160-000000000-00000>
- Johnson, T. N., Rostami-Hodjegan, A., & Tucker, G. T. (2006). Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet*, 45(9), 931-956. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645090-00005>
- Jonasson, M. E., & Afshari, R. (2018). Historical documentation of lead toxicity prior to the 20th century in English literature. *Hum Exp Toxicol*, 37(8), 775-788. <https://doi.org/10.1177/0960327117737146>
- Jones, H., & Rowland-Yeo, K. (2013). Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2(8), e63. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.41>
- Jusko, T. A., Henderson, C. R., Lanphear, B. P., Cory-Slechta, D. A., Parsons, P. J., & Canfield, R. L. (2008). Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect*, 116(2), 243-248. <https://doi.org/10.1289/ehp.10424>



- Kapraun, D. F., Wambaugh, J. F., Setzer, R. W., & Judson, R. S. (2019). Empirical models for anatomical and physiological changes in a human mother and fetus during pregnancy and gestation. *PLoS one*, *14*(5), e0215906-e0215906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215906>
- Karri, V., Schuhmacher, M., & Kumar, V. (2016). Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environ Toxicol Pharmacol*, *48*, 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.09.016>
- Kawamoto, Y., Matsuyama, W., Wada, M., Hishikawa, J., Chan, M. P., Nakayama, A., & Morisawa, S. (2007). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for bisphenol A in pregnant mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, *224*(2), 182-191. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.06.023>
- Kelada, S. N., Shelton, E., Kaufmann, R. B., & Khoury, M. J. (2001). Delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype and lead toxicity: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, *154*(1), 1-13. <https://doi.org/10.1093/aje/154.1.1>
- Khoury, C., Werry, K., Haines, D., Walker, M., & Malowany, M. (2018). Human biomonitoring reference values for some non-persistent chemicals in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2009-2013. *Int J Hyg Environ Health*, *221*(4), 684-696. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.03.003>
- Kim, S., Eom, S., Kim, H. J., Lee, J. J., Choi, G., Choi, S., Kim, S., Kim, S. Y., Cho, G., Kim, Y. D., Suh, E., Kim, S. K., Kim, S., Kim, G. H., Moon, H. B., Park, J., Kim, S., Choi, K., & Eun, S. H. (2018). Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age-CHECK cohort study. *Science of The Total Environment*, *624*, 377-384. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.058>
- Kim, S. J., Choi, E. J., Choi, G. W., Lee, Y. B., & Cho, H. Y. (2019). Exploring sex differences in human health risk assessment for PFNA and PFDA using a PBPK model. *Arch Toxicol*, *93*(2), 311-330. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2365-y>
- Kocylowski, R., Grzesiak, M., Gaj, Z., Lorenc, W., Bakinowska, E., Baratkiewicz, D., von Kaisenberg, C. S., & Suliburska, J. (2019). Evaluation of Essential and Toxic Elements in Amniotic Fluid and Maternal Serum at Birth. *Biological Trace Element Research*, *189*(1), 45-54. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1471-2>
- Komárek, M., Ettler, V., Chrastný, V., & Mihaljevič, M. (2008). Lead isotopes in environmental sciences: A review. *Environment International*, *34*(4), 562-577. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.10.005>
- Kovacs, C. S. (2005). Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, *10*(2), 105-118. <https://doi.org/10.1007/s10911-005-5394-0>
- Kovacs, C. S. (2016). Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev*, *96*(2), 449-547. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015>
- Krauss, M., Tappe, K., Schuppert, A., Kuepfer, L., & Goerlitz, L. (2015). Bayesian Population Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Approach for a Physiologically Realistic Characterization of Interindividual Variability in Clinically Relevant Populations. *PLoS one*, *10*.
- Krewski, D., Wang, Y., Bartlett, S., & Krishnan, K. (1995). Uncertainty, variability, and sensitivity analysis in physiological pharmacokinetic models. *J Biopharm Stat*, *5*(3), 245-271.
- Kuepfer, L., Niederalt, C., Wendl, T., Schlender, J. F., Willmann, S., Lippert, J., Block, M., Eissing, T., & Teutonico, D. (2016). Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, *5*(10), 516-531. <https://doi.org/10.1002/psp4.12134>
- Kuhn, H. G., Toda, T., & Gage, F. H. (2018). Adult Hippocampal Neurogenesis: A Coming-of-Age Story. *J Neurosci*, *38*(49), 10401-10410. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2144-18.2018>
- Kuhnert, P. M., Erhard, P., & Kuhnert, B. R. (1977). Lead and delta-aminolevulinic acid dehydratase in RBC's of urban mothers and fetuses. *Environ Res*, *14*(1), 73-80. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(77\)90068-8](https://doi.org/10.1016/0013-9351(77)90068-8)

- Ladele, J., Fajolu, I., & Ezeaka, C. (2019). Determination of lead levels in maternal and umbilical cord blood at birth at the Lagos University Teaching Hospital, Lagos. *PloS one*, *14*, e0211535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211535>
- Ladele, J. I., Fajolu, I. B., & Ezeaka, V. C. (2019). Determination of lead levels in maternal and umbilical cord blood at birth at the Lagos University Teaching Hospital, Lagos. *PloS one*, *14*(2), Article e0211535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211535>
- Lamadrid-Figueroa, H., Téllez-Rojo, M. M., Hernández-Cadena, L., Mercado-García, A., Smith, D., Solano-González, M., Hernández-Avila, M., & Hu, H. (2006). Biological markers of fetal lead exposure at each stage of pregnancy. *J Toxicol Environ Health A*, *69*(19), 1781-1796. <https://doi.org/10.1080/15287390600630195>
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., Canfield, R. L., Dietrich, K. N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S. J., Needleman, H. L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J., & Roberts, R. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*, *113*(7), 894-899. <https://doi.org/10.1289/ehp.7688>
- Larsen, B., & Sánchez-Triana, E. Global health burden and cost of lead exposure in children and adults: a health impact and economic modelling analysis. *The Lancet Planetary Health*. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00166-3](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00166-3)
- Larsen, B., & Sánchez-Triana, E. (2023). Global health burden and cost of lead exposure in children and adults: a health impact and economic modelling analysis. *Lancet Planet Health*, *7*(10), e831-e840. [https://doi.org/10.1016/s2542-5196\(23\)00166-3](https://doi.org/10.1016/s2542-5196(23)00166-3)
- Laterra, J., Bressler, J. P., Indurti, R. R., Belloni-Olivi, L., & Goldstein, G. W. (1992). Inhibition of astroglia-induced endothelial differentiation by inorganic lead: a role for protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *89*(22), 10748-10752. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.22.10748>
- Le, B. Q., Nurcombe, V., Cool, S. M., van Blitterswijk, C. A., de Boer, J., & LaPointe, V. L. S. (2017). The Components of Bone and What They Can Teach Us about Regeneration. *Materials (Basel)*, *11*(1). <https://doi.org/10.3390/ma11010014>
- Lee, D. Y., Kim, E., & Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep*, *48*(4), 209-216. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.4.275>
- Leggett, R. W. (1993). An age-specific kinetic model of lead metabolism in humans. *Environ Health Perspect*, *101*(7), 598-616. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101598>
- Leighton, P. A., & Mortensen, R. A. (1936). The Photolysis of Lead Tetramethyl and Lead Tetraphenyl. *Journal of the American Chemical Society*, *58*(3), 448-454. <https://doi.org/10.1021/ja01294a019>
- Lenntech. (2023). Lead and water: reaction mechanisms, environmental impact and health effects. <https://www.lenntech.com/periodic/water/lead/lead-and-water.htm#ixzz8CyWpgyQ2>
- Lewis, M., Worobey, J., Ramsay, D. S., & McCormack, M. K. (1992). Prenatal exposure to heavy metals: effect on childhood cognitive skills and health status. *Pediatrics*, *89*(6 Pt 1), 1010-1015.
- Li, C., Shi, L., Wang, Y., Peng, C., Wu, L., Zhang, Y., & Du, Z. (2021). High-fat diet exacerbates lead-induced blood-brain barrier disruption by disrupting tight junction integrity. *Environ Toxicol*, *36*(7), 1412-1421. <https://doi.org/10.1002/tox.23137>
- Li, Y., Hu, J., Wu, W., Liu, S., Li, M., Yao, N., Chen, J., Ye, L., Wang, Q., & Zhou, Y. (2016). Application of IEUBK model in lead risk assessment of children aged 61–84months old in central China. *Science of The Total Environment*, *541*, 673-682. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.103>
- Lin, C. C., Chen, Y. C., Su, F. C., Lin, C. M., Liao, H. F., Hwang, Y. H., Hsieh, W. S., Jeng, S. F., Su, Y. N., & Chen, P. C. (2013a). In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age. *Environ Res*, *123*, 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.003>
- Lin, C. C., Chen, Y. C., Su, F. C., Lin, C. M., Liao, H. F., Hwang, Y. H., Hsieh, W. S., Jeng, S. F., Su, Y. N., & Chen, P. C. (2013b). In utero exposure to environmental lead and manganese and

- neurodevelopment at 2 years of age. *Environ Res*, 123, 52-57. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.003>
- Lin, L., & Wong, H. (2017). Predicting Oral Drug Absorption: Mini Review on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models. *Pharmaceutics*, 9(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040041>
- Lin, Y.-J., Hsiao, J.-L., & Hsu, H.-T. (2020). Integration of biomonitoring data and reverse dosimetry modeling to assess population risks of arsenic-induced chronic kidney disease and urinary cancer. *Ecotoxicol Environ Saf*, 206, 111212. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111212>
- Liu, F., Wang, Z., Wei, Y., Liu, R., Jiang, C., Gong, C., Liu, Y., & Yan, B. (2021). The leading role of adsorbed lead in PM(2.5)-induced hippocampal neuronal apoptosis and synaptic damage. *J Hazard Mater*, 416, 125867. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125867>
- Liu, J., Chen, Y., Gao, D., Jing, J., & Hu, Q. (2014). Prenatal and postnatal lead exposure and cognitive development of infants followed over the first three years of life: a prospective birth study in the Pearl River Delta region, China. *Neurotoxicology*, 44, 326-334. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.07.001>
- Liu, J., Gao, D., Chen, Y., Jing, J., Hu, Q., & Chen, Y. (2014b). Lead exposure at each stage of pregnancy and neurobehavioral development of neonates. *Neurotoxicology*, 44, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.03.003>
- Loccisano, A. E., Longnecker, M. P., Campbell, J. L., Jr., Andersen, M. E., & Clewell, H. J., 3rd. (2013). Development of PBPK models for PFOA and PFOS for human pregnancy and lactation life stages. *J Toxicol Environ Health A*, 76(1), 25-57. <https://doi.org/10.1080/15287394.2012.722523>
- Loikkanen, J., Chvalova, K., Naarala, J., Vähäkangas, K. H., & Savolainen, K. M. (2003). Pb2+-induced toxicity is associated with p53-independent apoptosis and enhanced by glutamate in GT1-7 neurons. *Toxicology Letters*, 144(2), 235-246. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00220-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00220-0)
- López-Larrubia, P., & Cauli, O. (2011). Alterations of apparent diffusion coefficient (ADC) in the brain of rats chronically exposed to lead acetate. *Toxicology*, 281(1), 1-6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.12.009>
- Lu, G., Abduljalil, K., Jamei, M., Johnson, T. N., Soltani, H., & Rostami-Hodjegan, A. (2012). Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models for assessing the kinetics of xenobiotics during pregnancy: achievements and shortcomings. *Curr Drug Metab*, 13(6), 695-720. <https://doi.org/10.2174/138920012800840374>
- Lucas, J.-P. (2011). Historique de la réglementation relative à l'emploi de la céruse et des dérivés du plomb dans la peinture en France. *Environnement, Risques & Santé*, 10(4), 316-322. <https://doi.org/10.1684/ers.2011.0475>
- Lucas, J.-P., Le Bot, B., Glorennec, P., Etchevers, A., Bretin, P., Douay, F., Sébille, V., Bellanger, L., & Mandin, C. (2012). Lead contamination in French children's homes and environment. *Environ Res*, 116, 58-65. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.04.005>
- Luecke, R. H., Wosilait, W. D., Pearce, B. A., & Young, J. F. (1994). A physiologically based pharmacokinetic computer model for human pregnancy. *Teratology*, 49(2), 90-103. <https://doi.org/10.1002/tera.1420490205>
- Lyons, M. A., Yang, R. S., Mayeno, A. N., & Reifeld, B. (2008). Computational toxicology of chloroform: reverse dosimetry using Bayesian inference, Markov chain Monte Carlo simulation, and human biomonitoring data. *Environ Health Perspect*, 116(8), 1040-1046. <https://doi.org/10.1289/ehp.11079>
- Ma, J., Li, H., Spiess, R., Wilson, J., Yan, G., & Guo, S. (2016). Vapor intrusion risk of lead scavengers 1,2-dibromoethane (EDB) and 1,2-dichloroethane (DCA). *Environmental Pollution*, 213, 825-832. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.03.032>
- Maass, C., Schaller, S., Dallmann, A., Bothe, K., & Müller, D. (2023). Considering developmental neurotoxicity in vitro data for human health risk assessment using physiologically-based

- kinetic modeling: deltamethrin case study. *Toxicological Sciences*, 192(1), 59-70. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad007>
- MacMillan, J. W., Behinaein, S., Chettle, D. R., Inskip, M., McNeill, F. E., Manton, W. I., Healey, N., Fisher, M., Arbuckle, T. E., & Fleming, D. E. (2015). Physiologically based modeling of lead kinetics: a pilot study using data from a Canadian population. *Environ Sci Process Impacts*, 17(12), 2122-2133. <https://doi.org/10.1039/c5em00517e>
- Mah, V., & Jalilehvand, F. (2012). Lead(II) complex formation with glutathione. *Inorg Chem*, 51(11), 6285-6298. <https://doi.org/10.1021/ic300496t>
- Maharaj, A. R., Wu, H., Hornik, C. P., Arrieta, A., James, L., Bhatt-Mehta, V., Bradley, J., Muller, W. J., Al-Uzri, A., Downes, K. J., & Cohen-Wolkowicz, M. (2020). Use of normalized prediction distribution errors for assessing population physiologically-based pharmacokinetic model adequacy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 47(3), 199-218. <https://doi.org/10.1007/s10928-020-09684-2>
- Mahdi, A. A., Ansari, J. A., Chaurasia, P., Ahmad, M. K., Kunwar, S., McClean, S., & Yogarajah, P. (2022). A Study of Maternal and Umbilical Cord Blood Lead Levels in Pregnant Women. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. <https://doi.org/10.1007/s12291-022-01040-0>
- Mamsen, L. S., Björvang, R. D., Mucs, D., Vinnars, M. T., Papadogiannakis, N., Lindh, C. H., Andersen, C. Y., & Damdimopoulou, P. (2019). Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environ Int*, 124, 482-492. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.010>
- Manton, W. I., Angle, C. R., Stanek, K. L., Reese, Y. R., & Kuehnemann, T. J. (2000). Acquisition and retention of lead by young children. *Environ Res*, 82(1), 60-80. <https://doi.org/10.1006/enrs.1999.4003>
- Manton, W. I., & Cook, J. D. (1984). High accuracy (stable isotope dilution) measurements of lead in serum and cerebrospinal fluid. *British journal of industrial medicine*, 41(3), 313-319. <https://doi.org/10.1136/oem.41.3.313>
- Manton, W. I., & Malloy, C. R. (1983). Distribution of lead in body fluids after ingestion of soft solder. *British journal of industrial medicine*, 40(1), 51-57. <https://doi.org/10.1136/oem.40.1.51>
- Manton, W. I., Rothenberg, S. J., & Manalo, M. (2001). The lead content of blood serum. *Environ Res*, 86(3), 263-273. <https://doi.org/10.1006/enrs.2001.4271>
- Marcus, A. H. (1985a). Multicompartment kinetic models for lead. I. Bone diffusion models for long-term retention. *Environ Res*, 36(2), 441-458. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(85\)90037-4](https://doi.org/10.1016/0013-9351(85)90037-4)
- Marcus, A. H. (1985b). Multicompartment kinetic models for lead. II. Linear kinetics and variable absorption in humans without excessive lead exposures. *Environ Res*, 36(2), 459-472. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(85\)90038-6](https://doi.org/10.1016/0013-9351(85)90038-6)
- Marcus, A. H. (1985c). Multicompartment kinetic model for lead. III. Lead in blood plasma and erythrocytes. *Environ Res*, 36(2), 473-489. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(85\)90039-8](https://doi.org/10.1016/0013-9351(85)90039-8)
- Markowitz, M. (2000). Lead poisoning: a disease for the next millennium. *Curr Probl Pediatr*, 30(3), 62-70. <https://doi.org/10.1067/mps.2000.104053>
- Maszle, D., & Bois, F. (1997). MCSim: A Monte Carlo Simulation Program. *Journal of Statistical Software*, 02. <https://doi.org/10.18637/jss.v002.i09>
- Mazumdar, M., Bellinger, D. C., Gregas, M., Abanilla, K., Bacic, J., & Needleman, H. L. (2011). Low-level environmental lead exposure in childhood and adult intellectual function: a follow-up study. *Environ Health*, 10, 24. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-10-24>
- Mendola, P., Selevan, S. G., Gutter, S., & Rice, D. (2002). Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 8(3), 188-197. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10033>
- Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H., & Teller, E. (1953). Equation of state calculations by fast computing machines. *Journal of Chemical Physics*, 21, 1087-1092.
- Michelsen-Correa, S., Martin, C. F., & Kirk, A. B. (2021). Evaluation of Fetal Exposures to Metals and Metalloids through Meconium Analyses: A Review. *Int J Environ Res Public Health*, 18(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph18041975>

- Mielke, H. W. (2016). Nature and extent of metal-contaminated soils in urban environments (keynote talk). *Environmental Geochemistry and Health*, 38(4), 987-999. <https://doi.org/10.1007/s10653-016-9792-6>
- Mielke, H. W., Gonzales, C. R., Powell, E. T., & Egendorf, S. P. (2022). Lead in Air, Soil, and Blood: Pb Poisoning in a Changing World. *Int J Environ Res Public Health*, 19(15). <https://doi.org/10.3390/ijerph19159500>
- Miller, G., Martz, H. F., Little, T. T., & Guilmette, R. (2002). Bayesian internal dosimetry calculations using Markov Chain Monte Carlo. *Radiat Prot Dosimetry*, 98(2), 191-198. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a006709>
- Min, M. O., Singer, L. T., Kirchner, H. L., Minnes, S., Short, E., Hussain, Z., & Nelson, S. (2009). Cognitive development and low-level lead exposure in poly-drug exposed children. *Neurotoxicol Teratol*, 31(4), 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.03.002>
- Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci*, 13, 363. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
- Mohammed, A. M., Huuskonen, P., Juvonen, R., Sahlman, H., Repo, J., Myöhänen, K., Myllynen, P., Woo, C. J., Karttunen, V., & Vähäkangas, K. (2020). Activities of metabolizing enzymes in human placenta. *Toxicol Lett*, 326, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.02.014>
- Montero-Pedrazuela, A., Grijota-Martínez, C., Ausó, E., Báñez-López, S., & Guadaño-Ferraz, A. (2021). Chapter 8 - Endocrine aspects of development. Thyroid hormone actions in neurological processes during brain development. In C. R. Martin, V. R. Preedy, & R. Rajendram (Eds.), *Diagnosis, Management and Modeling of Neurodevelopmental Disorders* (pp. 85-97). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817988-8.00008-7>
- Mörk, A. K., Jonsson, F., & Johanson, G. (2009). Bayesian population analysis of a washin-washout physiologically based pharmacokinetic model for acetone. *Toxicol Appl Pharmacol*, 240(3), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.07.033>
- Morris, M. D. (1991). Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Quality Engineering*, 37, 307-310.
- Mousa, A. M. A., Elshahat, M. A., & Renno, W. M. (2018). Effect of developmental lead exposure on neurogenesis and cortical neuronal morphology in Wistar rats. *Toxicol Ind Health*, 34(10), 665-678. <https://doi.org/10.1177/0748233718781283>
- Mumtaz, M., Fisher, J., Blount, B., & Ruiz, P. (2012). Application of physiologically based pharmacokinetic models in chemical risk assessment. *J Toxicol*, 2012, 904603. <https://doi.org/10.1155/2012/904603>
- Murphy, S. V., & Atala, A. (2013). Amniotic fluid and placental membranes: unexpected sources of highly multipotent cells. *Semin Reprod Med*, 31(1), 62-68. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331799>
- Mushak, P. (1991). Gastro-Intestinal Absorption of Lead in Children and Adults: Overview of Biological and Biophysico-Chemical Aspects. *Chemical Speciation & Bioavailability*, 3(3-4), 87-104. <https://doi.org/10.1080/09542299.1991.11083160>
- Nadarajah, B., & Parnavelas, J. G. (2002). Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(6), 423-432. <https://doi.org/10.1038/nrn845>
- Nashashibi, N., Cardamakis, E., Bolbos, G., & Tzingounis, V. (1999). Investigation of kinetic of lead during pregnancy and lactation. *Gynecol Obstet Invest*, 48(3), 158-162. <https://doi.org/10.1159/000010164>
- Naylor, K. E., Iqbal, P., Fledelius, C., Fraser, R. B., & Eastell, R. (2000). The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res*, 15(1), 129-137. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.129>
- Neal, A. P., & Guilarte, T. R. (2013). Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicology research*, 2(2), 99-114. <https://doi.org/10.1039/C2TX20064C>
- Neal, A. P., Stansfield, K. H., Worley, P. F., Thompson, R. E., & Guilarte, T. R. (2010). Lead exposure during synaptogenesis alters vesicular proteins and impairs vesicular release: potential role of

- NMDA receptor-dependent BDNF signaling. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 116(1), 249-263. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq111>
- Neal, A. P., Worley, P. F., & Guilarte, T. R. (2011a). Lead exposure during synaptogenesis alters NMDA receptor targeting via NMDA receptor inhibition. *Neurotoxicology*, 32(2), 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.013>
- Neal, A. P., Worley, P. F., & Guilarte, T. R. (2011b). Lead exposure during synaptogenesis alters NMDA receptor targeting via NMDA receptor inhibition. *Neurotoxicology*, 32(2), 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.013>
- Neamtu, R. I., Craina, M., Dahma, G., Popescu, A. V., Erimescu, A. G., Citu, I., Dobrescu, A., Horhat, F. G., Vulcanescu, D. D., Gorun, F., Bernad, E. S., Motoc, A., & Citu, I. C. (2022). Heavy metal ion concentration in the amniotic fluid of preterm and term pregnancies from two cities with different industrial output. *Exp Ther Med*, 23(2), 111. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11034>
- Nestorov, I. A., Aarons, L. J., Arundel, P. A., & Rowland, M. (1998). Lumping of whole-body physiologically based pharmacokinetic models. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 26(1), 21-46. <https://doi.org/10.1023/a:1023272707390>
- Nie, H., Chettle, D. R., Webber, C. E., Brito, J. A. A., O'Meara, J. M., & McNeill, F. E. (2005). The study of age influence on human bone lead metabolism by using a simplified model and X-ray fluorescence data [10.1039/B507749D]. *Journal of Environmental Monitoring*, 7(11), 1069-1073. <https://doi.org/10.1039/B507749D>
- Nutton, G., Silburn, S., Arney, F., & Moss, B. (2011). *The first five years: Starting early. Early Childhood Series No. 2. 2011.*
- O'Flaherty, E. J. (1991a). Physiologically based models for bone-seeking elements: I. Rat skeletal and bone growth. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111(2), 299-312. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X\(91\)90032-A](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X(91)90032-A)
- O'Flaherty, E. J. (1991b). Physiologically based models for bone-seeking elements: II. Kinetics of lead disposition in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111(2), 313-331. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X\(91\)90033-B](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X(91)90033-B)
- O'Flaherty, E. J. (1991c). Physiologically based models for bone-seeking elements: III. Human skeletal and bone growth. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111(2), 332-341. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X\(91\)90034-C](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X(91)90034-C)
- O'Flaherty, E. J. (1993). Physiologically Based Models for Bone-Seeking Elements: IV. Kinetics of Lead Disposition in Humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 118(1), 16-29. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/taap.1993.1004>
- O'Flaherty, E. J. (1995). Physiologically Based Models for Bone-Seeking Elements: V. Lead Absorption and Disposition in Childhood. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 131(2), 297-308. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/taap.1995.1072>
- O'Flaherty, E. J. (1998). A physiologically based kinetic model for lead in children and adults. *Environ Health Perspect*, 106 Suppl 6(Suppl 6), 1495-1503. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s61495>
- O'Flaherty, E. J. (2000). Modeling normal aging bone loss, with consideration of bone loss in osteoporosis. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 55(1), 171-188. <https://doi.org/10.1093/toxsci/55.1.171>
- O'Flaherty, E. J., Scott, W., Schreiner, C., & Beliles, R. P. (1992). A physiologically based kinetic model of rat and mouse gestation: disposition of a weak acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, 112(2), 245-256. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(92\)90194-w](https://doi.org/10.1016/0041-008x(92)90194-w)
- O'Rahilly, R., & Müller, F. (1994). Neurulation in the normal human embryo. *Ciba Found Symp*, 181, 70-82; discussion 82-79. <https://doi.org/10.1002/9780470514559.ch5>
- Obeng-Gyasi, E. (2019). Sources of lead exposure in various countries. *Rev Environ Health*, 34(1), 25-34. <https://doi.org/10.1515/reveh-2018-0037>
- OECD. (2021). Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) models for regulatory purposes. *OECD Series on Testing and Assessment, No. 331, Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD.*

- Olanoff, L. S., & Anderson, J. M. (1980). Controlled release of tetracycline--III: A physiological pharmacokinetic model of the pregnant rat. *J Pharmacokinet Biopharm*, 8(6), 599-620. <https://doi.org/10.1007/bf01060056>
- Ong, C. N., & Lee, W. R. (1980). Distribution of lead-203 in human peripheral blood in vitro. *British journal of industrial medicine*, 37(1), 78-84. <https://doi.org/10.1136/oem.37.1.78>
- Ong, C. N., Phoon, W. O., Law, H. Y., Tye, C. Y., & Lim, H. H. (1985). Concentrations of lead in maternal blood, cord blood, and breast milk. *Arch Dis Child*, 60(8), 756-759. <https://doi.org/10.1136/adc.60.8.756>
- Paredes Alpaca, R. I., Forastiere, F., & Pirani, M. (2013). [Low exposure to lead and reproductive health: a cohort study of female workers in the ceramic industry of Emilia-Romagna (Northern Italy)]. *Epidemiol Prev*, 37(6), 367-375. (Bassa esposizione a piombo ed esiti della gravidanza: uno studio di coorte delle lavoratrici della ceramica in Emilia-Romagna.)
- Park, Y., Lee, A., Choi, K., Kim, H. J., Lee, J. J., Choi, G., Kim, S., Kim, S. Y., Cho, G. J., Suh, E., Kim, S. K., Eun, S. H., Eom, S., Kim, S., Kim, G. H., Moon, H. B., Kim, S., Choi, S., Kim, Y. D., . . . Park, J. (2018). Exposure to lead and mercury through breastfeeding during the first month of life: A CHECK cohort study. *Sci Total Environ*, 612, 876-883. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.079>
- Patrick, L. (2006). Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev*, 11(1), 2-22.
- Peng, Y., Cheng, Z., & Xie, F. (2021). Evaluation of Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: A Review of the Mechanisms, In Vitro and In Silico Approaches. *Metabolites*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/metabo11020075>
- Pilsner, J. R., Hu, H., Ettinger, A., Sánchez, B. N., Wright, R. O., Cantonwine, D., Lazarus, A., Lamadrid-Figueroa, H., Mercado-García, A., Téllez-Rojo, M. M., & Hernández-Avila, M. (2009). Influence of prenatal lead exposure on genomic methylation of cord blood DNA. *Environ Health Perspect*, 117(9), 1466-1471. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800497>
- Pirus, C., Bois, C., Dufourg, M.-N., Lanoë, J.-L., Vandentorren, S., Leridon, H., & Elfe, I. é. (2010). La construction d'une cohorte : l'expérience du projet français Elfe. *Population*, 65(4), 637-670. <https://doi.org/10.3917/popu.1004.0637>
- Pollick, H. (2018). The Role of Fluoride in the Prevention of Tooth Decay. *Pediatr Clin North Am*, 65(5), 923-940. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.05.014>
- Pouillot, R., Farakos, S. S., Spungen, J., Schaefer, H. R., Flannery, B. M., & Van Doren, J. M. (2022). Cadmium physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for forward and reverse dosimetry: Review, evaluation, and adaptation to the U.S. population. *Toxicol Lett*, 367, 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.07.812>
- Prévention., M. d. l. S. e. d. l. (2021). Eau et plomb. *Santé et Environnement*.
- Prins, J. M., Park, S., & Lurie, D. I. (2010). Decreased expression of the voltage-dependent anion channel in differentiated PC-12 and SH-SY5Y cells following low-level Pb exposure. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 113(1), 169-176. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp249>
- Qader, A., Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2021). Genetic susceptibility of  $\delta$ -ALAD associated with lead (Pb) intoxication: sources of exposure, preventive measures, and treatment interventions. *Environ Sci Pollut Res Int*, 28(33), 44818-44832. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15323-1>
- R Core Team. (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>
- Rabinowitz, M. B. (1991). Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect*, 91, 33-37. <https://doi.org/10.1289/ehp.919133>
- Rabinowitz, M. B., Wetherill, G. W., & Kopple, J. D. (1976). Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *The Journal of clinical investigation*, 58(2), 260-270. <https://doi.org/10.1172/JCI108467>

- Raggatt, L. J., & Partridge, N. C. (2010). Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling\*. *Journal of Biological Chemistry*, 285(33), 25103-25108. <https://doi.org/https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087>
- Rainhorn, J. (2019). Blanc de plomb. Histoire d'un poison légal. Judith Rainhorn, Presses de Sciences Po, 2019, ISBN : 978-272462-43-59. *Revue d'histoire de la protection sociale*, 14(1), 160-162. <https://doi.org/10.3917/rhps.014.0160>
- Ramírez Ortega, D., González Esquivel, D. F., Blanco Ayala, T., Pineda, B., Gómez Manzo, S., Marcial Quino, J., Carrillo Mora, P., & Pérez de la Cruz, V. (2021). Cognitive Impairment Induced by Lead Exposure during Lifespan: Mechanisms of Lead Neurotoxicity. *Toxics*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/toxics9020023>
- Ramoju, S. P., Mattison, D. R., Milton, B., McGough, D., Shilnikova, N., Clewell, H. J., Yoon, M., Taylor, M. D., Krewski, D., & Andersen, M. E. (2017). The application of PBPK models in estimating human brain tissue manganese concentrations. *Neurotoxicology*, 58, 226-237. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.12.001>
- Rao, H. V., Beliles, R. P., Whitford, G. M., & Turner, C. H. (1995). A physiologically based pharmacokinetic model for fluoride uptake by bone. *Regul Toxicol Pharmacol*, 22(1), 30-42. <https://doi.org/10.1006/rtph.1995.1065>
- Reddy, M., Yang, M. R. S., Andersen, M. E., & Clewell III, H. J. (2005). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Science and Applications. *John Wiley and Sons*.
- Reddy, M. B., Bolger, M. B., Fraczkiwicz, G., Del Frari, L., Luo, L., Lukacova, V., Mitra, A., Macwan, J. S., Mullin, J. M., Parrott, N., & Heikkinen, A. T. (2021). PBPK Modeling as a Tool for Predicting and Understanding Intestinal Metabolism of Uridine 5'-Diphospho-glucuronosyltransferase Substrates. *Pharmaceutics*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091325>
- Redzic, Z. (2011). Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences. *Fluids and Barriers of the CNS*, 8(1), 3. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-8-3>
- Rice, D., & Barone, S., Jr. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3(Suppl 3), 511-533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Rivas, S., Pham, L., & Nguyen, K. A. (2021). Modèle physiologique pharmacocinétique (PBPK) appliqué au paracétamol en condition de surdosage chez les enfants obèses : une revue systématique et un protocole d'étude. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 33(1), 39-40. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.toxac.2020.10.083>
- Roth, K. A., & D'Sa, C. (2001). Apoptosis and brain development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 7(4), 261-266. <https://doi.org/10.1002/mrdd.1036>
- Rothenberg, S. J., Karchmer, S., Schnaas, L., Perroni, E., Zea, F., & Fernández Alba, J. (1994). Changes in serial blood lead levels during pregnancy. *Environ Health Perspect*, 102(10), 876-880. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102876>
- Rothenberg, S. J., Khan, F., Manalo, M., Jiang, J., Cuellar, R., Reyes, S., Acosta, S., Jauregui, M., Diaz, M., Sanchez, M., Todd, A. C., & Johnson, C. (2000). Maternal bone lead contribution to blood lead during and after pregnancy. *Environ Res*, 82(1), 81-90. <https://doi.org/10.1006/enrs.1999.4007>
- Rowitch, D. H., & Kriegstein, A. R. (2010). Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. *Nature*, 468(7321), 214-222. <https://doi.org/10.1038/nature09611>
- Ruckart, P. Z., Jones, R. L., Courtney, J. G., LeBlanc, T. T., Jackson, W., Karwowski, M. P., Cheng, P. Y., Allwood, P., Svendsen, E. R., & Breyse, P. N. (2021). Update of the Blood Lead Reference Value - United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70(43), 1509-1512. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7043a4>
- Rudge, C. V., Rollin, H. B., Nogueira, C. M., Thomassen, Y., Rudge, M. C., & Odland, J. O. (2009). The placenta as a barrier for toxic and essential elements in paired maternal and cord blood samples of South African delivering women. *Journal of Environmental Monitoring*, 11(7), 1322-1330. <https://doi.org/10.1039/b903805a>



- Ruiz-Hernandez, A., Kuo, C. C., Rentero-Garrido, P., Tang, W. Y., Redon, J., Ordoñas, J. M., Navas-Acien, A., & Tellez-Plaza, M. (2015). Environmental chemicals and DNA methylation in adults: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Clin Epigenetics*, 7(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0055-7>
- Ruiz, P., & Fowler, B. A. (2015). Chapter 7 - Exposure Assessment, Forward and Reverse Dosimetry\*. In G. F. Nordberg, B. A. Fowler, & M. Nordberg (Eds.), *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)* (pp. 141-153). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59453-2.00007-X>
- Rujitanapanich, S., Kumpapan, P., & Wanjanoi, P. (2014). Synthesis of Hydroxyapatite from Oyster Shell via Precipitation. *Energy Procedia*, 56, 112-117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.egypro.2014.07.138>
- Rye, J. E., Ziegler, E. E., Nelson, S. E., & Fomon, S. J. (1983). Dietary intake of lead and blood lead concentration in early infancy. *Am J Dis Child*, 137(9), 886-891.
- Sadiq, S., Ghazala, Z., Chowdhury, A., & Büsselberg, D. (2012). Metal Toxicity at the Synapse: Presynaptic, Postsynaptic, and Long-Term Effects. *Journal of Toxicology*, 2012, 132671. <https://doi.org/10.1155/2012/132671>
- Saili, K. S., Zurlinden, T. J., Schwab, A. J., Silvín, A., Baker, N. C., Hunter, E. S., 3rd, Ginhoux, F., & Knudsen, T. B. (2017). Blood-brain barrier development: Systems modeling and predictive toxicology. *Birth Defects Res*, 109(20), 1680-1710. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1180>
- Sakai, T. (2000). Biomarkers of lead exposure. *Ind Health*, 38(2), 127-142. <https://doi.org/10.2486/indhealth.38.127>
- Sakai, T., Yanagihara, S., Kunugi, Y., & Ushio, K. (1982). Relationships between distribution of lead in erythrocytes in vivo and in vitro and inhibition of ALA-D. *British journal of industrial medicine*, 39(4), 382-387. <https://doi.org/10.1136/oem.39.4.382>
- Sánchez-Dengra, B., Gonzalez-Alvarez, I., Bermejo, M., & Gonzalez-Alvarez, M. (2021). Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling for Predicting Brain Levels of Drug in Rat. *Pharmaceutics*, 13(9), 1402. <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/9/1402>
- Sanders, T., Liu, Y., Buchner, V., & Tchounwou, P. B. (2009). Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Rev Environ Health*, 24(1), 15-45. <https://doi.org/10.1515/reveh.2009.24.1.15>
- Sauvé, S., McBride, M. B., & Hendershot, W. H. (1997). Speciation of Lead in Contaminated Soils. *Environmental Pollution*, 98(2), 149-155. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(97\)00139-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0269-7491(97)00139-5)
- Schramel, P., Hasse, S., & Ovcár-Pavlu, J. (1988). Selenium, cadmium, lead, and mercury concentrations in human breast milk, in placenta, maternal blood, and the blood of the newborn. *Biological Trace Element Research*, 15(1), 111-124. <https://doi.org/10.1007/BF02990130>
- Schuhmacher, M., Domingo, J. L., Llobet, J. M., & Corbella, J. (1991). Lead in children's hair, as related to exposure in Tarragona Province, Spain. *Science of The Total Environment*, 104(3), 167-173. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0048-9697\(91\)90070-U](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0048-9697(91)90070-U)
- Semple, B. D., Blomgren, K., Gimlin, K., Ferriero, D. M., & Noble-Haeusslein, L. J. (2013). Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol*, 106-107, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>
- Settle, D. M., & Patterson, C. C. (1980). Lead in albacore: guide to lead pollution in Americans. *Science*, 207(4436), 1167-1176. <https://doi.org/10.1126/science.6986654>
- Shahtaheri, S. M., Aaron, J. E., Johnson, D. R., & Purdie, D. W. (1999). Changes in trabecular bone architecture in women during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 106(5), 432-438. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08296.x>
- Sharma, M., Maheshwari, M., & Morisawa, S. (2005). Dietary and inhalation intake of lead and estimation of blood lead levels in adults and children in Kanpur, India. *Risk Anal*, 25(6), 1573-1588. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00683.x>

- Sharma, R. P., Schuhmacher, M., & Kumar, V. (2018). The development of a pregnancy PBPK Model for Bisphenol A and its evaluation with the available biomonitoring data. *Science of The Total Environment*, 624, 55-68. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.023>
- Shi, L. Z., & Zheng, W. (2007). Early lead exposure increases the leakage of the blood-cerebrospinal fluid barrier, in vitro. *Hum Exp Toxicol*, 26(3), 159-167. <https://doi.org/10.1177/0960327107070560>
- Shik Kim, D., Hwan Sung, J., & Lee, J. M. (2013). Parameter Estimation for Physiologically Based Pharmacokinetics Model Using Bayesian Inference. *IFAC Proceedings Volumes*, 46(32), 637-642. <https://doi.org/10.3182/20131218-3-IN-2045.00064>
- Siegers, C. P., Jungblut, J. R., Klink, F., & Oberheuser, F. (1983). Effect of smoking on cadmium and lead concentrations in human amniotic fluid. *Toxicology Letters*, 19(3), 327-331. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(83\)90138-8](https://doi.org/10.1016/0378-4274(83)90138-8)
- Simons, J. H., McNamee, R. W., & Hurd, C. D. (1932). The Thermal Decomposition of Tetramethyl Lead. *The Journal of Physical Chemistry*, 36(3), 939-948. <https://doi.org/10.1021/j150333a015>
- Skjørringe, T., Burkhart, A., Johnsen, K. B., & Moos, T. (2015). Divalent metal transporter 1 (DMT1) in the brain: implications for a role in iron transport at the blood-brain barrier, and neuronal and glial pathology. *Front Mol Neurosci*, 8, 19. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00019>
- Smith, C. M., Wang, X., Hu, H., & Kelsey, K. T. (1995). A polymorphism in the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene may modify the pharmacokinetics and toxicity of lead. *Environ Health Perspect*, 103(3), 248-253. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103248>
- Smith, D., Hernandez-Avila, M., Téllez-Rojo, M. M., Mercado, A., & Hu, H. (2002). The relationship between lead in plasma and whole blood in women. *Environ Health Perspect*, 110(3), 263-268. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110263>
- Sobol, I. M. (2001). Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates. *Mathematics and Computers in Simulation*, 55(1), 271-280. [https://doi.org/10.1016/S0378-4754\(00\)00270-6](https://doi.org/10.1016/S0378-4754(00)00270-6)
- Sobol', I. M., Tarantola, S., Gatelli, D., Kucherenko, S. S., & Mauntz, W. (2007). Estimating the approximation error when fixing unessential factors in global sensitivity analysis. *Reliability Engineering & System Safety*, 92(7), 957-960. <https://doi.org/10.1016/j.ress.2006.07.001>
- Sohn, M. D., McKone, T. E., & Blancato, J. N. (2004). Reconstructing population exposures from dose biomarkers: inhalation of trichloroethylene (TCE) as a case study. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 14(3), 204-213. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500314>
- Sommar, J. N., Hedmer, M., Lundh, T., Nilsson, L., Skerfving, S., & Bergdahl, I. A. (2014). Investigation of lead concentrations in whole blood, plasma and urine as biomarkers for biological monitoring of lead exposure. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 24(1), 51-57. <https://doi.org/10.1038/jes.2013.4>
- Song, H., Zheng, G., Liu, Y., Shen, X. F., Zhao, Z. H., Aschner, M., Luo, W. J., & Chen, J. Y. (2016). Cellular uptake of lead in the blood-cerebrospinal fluid barrier: Novel roles of Connexin 43 hemichannel and its down-regulations via Erk phosphorylation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 297, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.02.021>
- Song, H., Zheng, G., Shen, X. F., Liu, X. Q., Luo, W. J., & Chen, J. Y. (2014). Reduction of brain barrier tight junctional proteins by lead exposure: role of activation of nonreceptor tyrosine kinase Src via chaperon GRP78. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 138(2), 393-402. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu007>
- Specht, A. J., Lin, Y., Weisskopf, M., Yan, C., Hu, H., Xu, J., & Nie, L. H. (2016). XRF-measured bone lead (Pb) as a biomarker for Pb exposure and toxicity among children diagnosed with Pb poisoning. *Biomarkers*, 21(4), 347-352. <https://doi.org/10.3109/1354750x.2016.1139183>
- Stansfield, K. H., Pilsner, J. R., Lu, Q., Wright, R. O., & Guilarte, T. R. (2012). Dysregulation of BDNF-TrkB signaling in developing hippocampal neurons by Pb(2+): implications for an environmental basis of neurodevelopmental disorders. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 127(1), 277-295. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs090>

- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychol Rev*, 20(4), 327-348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- Struzyńska, L., Walski, M., Gadamski, R., Dabrowska-Bouta, B., & Rafałowska, U. (1997). Lead-induced abnormalities in blood-brain barrier permeability in experimental chronic toxicity. *Mol Chem Neuropathol*, 31(3), 207-224. <https://doi.org/10.1007/bf02815125>
- Sweatt, J. D. (2004). Hippocampal function in cognition. *Psychopharmacology*, 174(1), 99-110. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1795-9>
- Sy, M., Eleftheriadou, D., Jung, C., Lindtner, O., Karakitsios, S., Sarigiannis, D., Weber, T., Kolossa-Gehring, M., & Greiner, M. (2023). Assessment of the Long-Term Exposure to Lead in Four European Countries Using PBPK Modeling. *Exposure and Health*. <https://doi.org/10.1007/s12403-023-00535-2>
- Szigeti, T. (2019). HBM4EU, Prioritised substance group: Lead. *National Public Health Institutes*.
- Tasneem, S., Farrell, K., Lee, M. Y., & Kothapalli, C. R. (2016). Sensitivity of neural stem cell survival, differentiation and neurite outgrowth within 3D hydrogels to environmental heavy metals. *Toxicol Lett*, 242, 9-22. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.11.021>
- Taylor, M. D., Clewell, H. J., 3rd, Andersen, M. E., Schroeter, J. D., Yoon, M., Keene, A. M., & Dorman, D. C. (2012). Update on a Pharmacokinetic-Centric Alternative Tier II Program for MMT-Part II: Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Manganese Risk Assessment. *J Toxicol*, 2012, 791431. <https://doi.org/10.1155/2012/791431>
- Tebby, C., Caudeville, J., Fernandez, Y., & Brochot, C. (2022). Mapping blood lead levels in French children due to environmental contamination using a modeling approach. *Science of The Total Environment*, 808, 152149. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152149>
- Tellez-Rojo, M. M., Bautista-Arredondo, L. F., Richardson, V., Estrada-Sanchez, D., Avila-Jimenez, L., Rios, C., Cantoral-Preciado, A., Romero-Martinez, M., Flores-Pimentel, D., Melo-Zurita, M. D., Romero-Ramirez, A., Leon-Mazon, M. A., Montes, S., Fuller, R., & Hernandez-Avila, M. (2017). Lead poisoning and marginalization in newborns of Morelos, Mexico. *Salud Publica De Mexico*, 59(3), 218-226. <https://doi.org/10.21149/8045>
- Téllez-Rojo, M. M., Bellinger, D. C., Arroyo-Quiroz, C., Lamadrid-Figueroa, H., Mercado-García, A., Schnaas-Arrieta, L., Wright, R. O., Hernández-Avila, M., & Hu, H. (2006). Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics*, 118(2), e323-330. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-3123>
- Téllez-Rojo, M. M., Hernández-Avila, M., Lamadrid-Figueroa, H., Smith, D., Hernández-Cadena, L., Mercado, A., Aro, A., Schwartz, J., & Hu, H. (2004). Impact of bone lead and bone resorption on plasma and whole blood lead levels during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 160(7), 668-678. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh271>
- Thangarajan, S., Vedagiri, A., Somasundaram, S., Sakthimanogaran, R., & Murugesan, M. (2018). Neuroprotective effect of morin on lead acetate- induced apoptosis by preventing cytochrome c translocation via regulation of Bax/Bcl-2 ratio. *Neurotoxicol Teratol*, 66, 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.01.006>
- Thépaud, E., Brochot, C., Chardon, K., Personne, S., & Zeman, F. A. (2023). Pregnancy-PBPK models: How are biochemical and physiological processes integrated? *Computational Toxicology*, 27, 100282. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.comtox.2023.100282>
- Thomason, M. E., Dassanayake, M. T., Shen, S., Katkuri, Y., Alexis, M., Anderson, A. L., Yeo, L., Mody, S., Hernandez-Andrade, E., Hassan, S. S., Studholme, C., Jeong, J. W., & Romero, R. (2013). Cross-hemispheric functional connectivity in the human fetal brain. *Sci Transl Med*, 5(173), 173ra124. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004978>
- Thomason, M. E., Hect, J. L., Rauh, V. A., Trentacosta, C., Wheelock, M. D., Eggebrecht, A. T., Espinoza-Heredia, C., & Burt, S. A. (2019). Prenatal lead exposure impacts cross-hemispheric and long-range connectivity in the human fetal brain. *NeuroImage*, 191, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.017>

- Thompson, M. D., & Beard, D. A. (2011). Development of appropriate equations for physiologically based pharmacokinetic modeling of permeability-limited and flow-limited transport. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 38(4), 405-421. <https://doi.org/10.1007/s10928-011-9200-x>
- Tschudi-Monnet, F. (2023). Chronic binding of antagonist to N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) during brain development leads to neurodegeneration with impairment in learning and memory in aging. <https://aopwiki.org/aops/12>
- Tsien, J. Z., Huerta, P. T., & Tonegawa, S. (1996). The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 87(7), 1327-1338. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81827-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81827-9)
- Turco, M. Y., & Moffett, A. (2019). Development of the human placenta. *Development*, 146(22). <https://doi.org/10.1242/dev.163428>
- Underwood, M. A., Gilbert, W. M., & Sherman, M. P. (2005). Amniotic fluid: not just fetal urine anymore. *J Perinatol*, 25(5), 341-348. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211290>
- Vandentorren, S., Bois, C., Pirus, C., Sarter, H., Salines, G., & Leridon, H. (2009). Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr*, 9, 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-58>
- Verina, T., Rohde, C. A., & Guilarte, T. R. (2007). Environmental lead exposure during early life alters granule cell neurogenesis and morphology in the hippocampus of young adult rats. *Neuroscience*, 145(3), 1037-1047. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.12.040>
- Verner, M. A., Charbonneau, M., López-Carrillo, L., & Haddad, S. (2008). Physiologically based pharmacokinetic modeling of persistent organic pollutants for lifetime exposure assessment: a new tool in breast cancer epidemiologic studies. *Environ Health Perspect*, 116(7), 886-892. <https://doi.org/10.1289/ehp.10917>
- Verscheijden, L. F. M., Koenderink, J. B., de Wildt, S. N., & Russel, F. G. M. (2019). Development of a physiologically-based pharmacokinetic pediatric brain model for prediction of cerebrospinal fluid drug concentrations and the influence of meningitis. *PLoS Comput Biol*, 15(6), e1007117. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007117>
- Verscheijden, L. F. M., Koenderink, J. B., Johnson, T. N., de Wildt, S. N., & Russel, F. G. M. (2020). Physiologically-based pharmacokinetic models for children: Starting to reach maturation? *Pharmacology & therapeutics*, 211, 107541. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107541>
- von Lindern, I., Spalinger, S., Petroysan, V., & von Braun, M. (2003). Assessing remedial effectiveness through the blood lead:soil/dust lead relationship at the Bunker Hill Superfund Site in the Silver Valley of Idaho. *Sci Total Environ*, 303(1-2), 139-170. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(02\)00352-2](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(02)00352-2)
- von Lindern, I., Spalinger, S., Stifelman, M. L., Stanek, L. W., & Bartrem, C. (2016). Estimating Children's Soil/Dust Ingestion Rates through Retrospective Analyses of Blood Lead Biomonitoring from the Bunker Hill Superfund Site in Idaho. *Environ Health Perspect*, 124(9), 1462-1470. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510144>
- Wagner, P. J., Park, H. R., Wang, Z., Kirchner, R., Wei, Y., Su, L., Stanfield, K., Guilarte, T. R., Wright, R. O., Christiani, D. C., & Lu, Q. (2017). In Vitro Effects of Lead on Gene Expression in Neural Stem Cells and Associations between Up-regulated Genes and Cognitive Scores in Children. *Environ Health Perspect*, 125(4), 721-729. <https://doi.org/10.1289/ehp265>
- Wang, G. Y., Tang, W. Y., Ji, H. K., & Wang, X. B. (2021). Prenatal exposure to mercury and precocious puberty: a prospective birth cohort study. *Human Reproduction*, 36(3), 712-720. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa315>
- Wang, S. S., Xu, X., Lu, A. X., Li, W. H., Liu, J. X., Liu, C., & Yan, C. H. (2022). Amelioration of cholesterol sulfate for lead-induced CTX cell apoptosis based on BDNF signaling pathway mediated cholesterol metabolism. *Ecotoxicol Environ Saf*, 248, 114307. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114307>
- Wang, T., Guan, R. L., Liu, M. C., Shen, X. F., Chen, J. Y., Zhao, M. G., & Luo, W. J. (2016). Lead Exposure Impairs Hippocampus Related Learning and Memory by Altering Synaptic Plasticity and

- Morphology During Juvenile Period. *Mol Neurobiol*, 53(6), 3740-3752. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9312-1>
- Wechsler, D. (2003). Wechsler intelligence scale for children—Fourth Edition (WISC-IV). (*No Title*).
- White, P. D., Van Leeuwen, P., Davis, B. D., Maddaloni, M., Hogan, K. A., Marcus, A. H., & Elias, R. W. (1998). The conceptual structure of the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. *Environ Health Perspect*, 106 Suppl 6(Suppl 6), 1513-1530. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s61513>
- WHO-IPCS. (2010). Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. *World Health Organization, Harmonization Project Document No. 9*.
- WHO. (2015). *Human biomonitoring: facts and figures*. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/164588>
- WHO. (2021a). Exposure to lead: a major public health concern. *World Health Organization, Preventing disease through healthy environments*.
- WHO. (2021b). Guideline for clinical management of exposure to lead: executive summary. *Geneva: World Health Organization, Preventing disease through healthy environments, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO*.
- Wilkinson, G. R. (1987). Clearance approaches in pharmacology. *Pharmacol Rev*, 39(1), 1-47.
- Willemin, M.-E. (2014). Modélisation de la toxicocinétique des isomères cis et trans de la perméthrine et de ses métabolites chez le rat et de leur métabolisme sur hépatocytes humains. *Biomécanique [physics.med-ph]. Université de Technologie de Compiègne, 2014. Français. NNT:2014COMP2149. tel-01127586*
- Wood, J. H., & Thakker, K. M. (1982). Michaelis-Menten absorption kinetics in drugs: - examples and implications. *Eur J Clin Pharmacol*, 23(2), 183-188. <https://doi.org/10.1007/bf00545976>
- Wu, S., Hivert, M. F., Cardenas, A., Zhong, J., Rifas-Shiman, S. L., Agha, G., Colicino, E., Just, A. C., Amarasiwardena, C., Lin, X., Litonjua, A. A., DeMeo, D. L., Gillman, M. W., Wright, R. O., Oken, E., & Baccarelli, A. A. (2017). Exposure to Low Levels of Lead in Utero and Umbilical Cord Blood DNA Methylation in Project Viva: An Epigenome-Wide Association Study. *Environ Health Perspect*, 125(8), 087019. <https://doi.org/10.1289/ehp1246>
- Wu, W., Ke, M., Ye, L., & Lin, C. (2021). Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predict the pharmacokinetics of telavancin in obesity with renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*, 77(7), 989-998. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03072-y>
- Xu, J., Yan, C.-H., Wu, S.-H., Yu, X.-D., Yu, X.-G., & Shen, X.-M. (2007). Developmental lead exposure alters gene expression of metabotropic glutamate receptors in rat hippocampal neurons. *Neuroscience Letters*, 413(3), 222-226. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.10.070>
- Yamamura, Y., Arai, F., & Yamauchi, H. (1981). Urinary excretion pattern of triethyllead, diethyllead and inorganic lead in the tetraethyllead poisoning. *Ind Health*, 19(2), 125-131. <https://doi.org/10.2486/indhealth.19.125>
- Yanatori, I., & Kishi, F. (2019). DMT1 and iron transport. *Free Radical Biology and Medicine*, 133, 55-63. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.020>
- Yang, X. F., Li, Y. Y., Li, J. X., Bao, S. S., Zhou, A. F., Xu, S. Q., & Xia, W. (2020). Associations between exposure to metal mixtures and birth weight. *Environmental Pollution*, 263, Article 114537. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114537>
- Yau, E., Olivares-Morales, A., Ogungbenro, K., Aarons, L., & Gertz, M. (2023). Investigation of simplified physiologically-based pharmacokinetic models in rat and human. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 12(3), 333-345. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/psp4.12911>
- Yazbeck, C., Cheymol, J., Dandres, A. M., & Barbéry-Courcoux, A. L. (2007). Intoxication au plomb chez la femme enceinte et le nouveau-né: bilan d'une enquête de dépistage. *Archives de Pédiatrie*, 14(1), 15-19. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.09.016>
- Yoon, M., & Clewell, H. J., 3rd. (2016). Addressing Early Life Sensitivity Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and In Vitro to In Vivo Extrapolation. *Toxicological research*, 32(1), 15-20. <https://doi.org/10.5487/TR.2016.32.1.015>

- Yoon, M., Efremenko, A., Blaauboer, B. J., & Clewell, H. J. (2014). Evaluation of simple in vitro to in vivo extrapolation approaches for environmental compounds. *Toxicol In Vitro*, 28(2), 164-170. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.10.023>
- Yoon, M., Ring, C., Van Landingham, C. B., Suh, M., Song, G., Antonijevic, T., Gentry, P. R., Taylor, M. D., Keene, A. M., Andersen, M. E., & Clewell, H. J. (2019). Assessing children's exposure to manganese in drinking water using a PBPK model. *Toxicol Appl Pharmacol*, 380, 114695. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114695>
- Yu, L. X., Crison, J. R., & Amidon, G. L. (1996). Compartmental transit and dispersion model analysis of small intestinal transit flow in humans. *International Journal of Pharmaceutics*, 140(1), 111-118. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173\(96\)04592-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173(96)04592-9)
- Zare Jeddi, M., Hopf, N. B., Viegas, S., Price, A. B., Paini, A., van Thriel, C., Benfenati, E., Ndaw, S., Bessems, J., Behnisch, P. A., Leng, G., Duca, R. C., Verhagen, H., Cubadda, F., Brennan, L., Ali, I., David, A., Mustieles, V., Fernandez, M. F., . . . Pasanen-Kase, R. (2021). Towards a systematic use of effect biomarkers in population and occupational biomonitoring. *Environ Int*, 146, 106257. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106257>
- Zeiss, C. J. (2021). Comparative Milestones in Rodent and Human Postnatal Central Nervous System Development. *Toxicol Pathol*, 49(8), 1368-1373. <https://doi.org/10.1177/01926233211046933>
- Zeman, F. A., Boudet, C., Tack, K., Floch Barneaud, A., Brochot, C., Péry, A. R. R., Oleko, A., & Vandentorren, S. (2013). Exposure assessment of phthalates in French pregnant women: Results of the ELFE pilot study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 216(3), 271-279. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.12.005>
- Zhang, W., Zhang, G. G., He, H. Z., & Bolt, H. M. (1994). Early health effects and biological monitoring in persons occupationally exposed to tetraethyl lead. *Int Arch Occup Environ Health*, 65(6), 395-399. <https://doi.org/10.1007/bf00383250>
- Zhang, Y., Zhang, N., & Niu, Z. (2018). Health risk assessment of trihalomethanes mixtures from daily water-related activities via multi-pathway exposure based on PBPK model. *Ecotoxicol Environ Saf*, 163, 427-435. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.07.073>
- Zhang, Z., Imperial, M. Z., Patilea-Vrana, G. I., Wedagedera, J., Gaohua, L., & Unadkat, J. D. (2017a). Development of a Novel Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model I: Insights into Factors that Determine Fetal Drug Exposure through Simulations and Sensitivity Analyses. *Drug Metab Dispos*, 45(8), 920-938. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.075192>
- Zhang, Z., & Unadkat, J. D. (2017b). Development of a Novel Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model II: Verification of the model for passive placental permeability drugs. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 45(8), 939-946. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.073957>
- Zhao, Q., Slavkovich, V., & Zheng, W. (1998). Lead exposure promotes translocation of protein kinase C activities in rat choroid plexus in vitro, but not in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol*, 149(1), 99-106. <https://doi.org/10.1006/taap.1997.8352>
- Zhao, Z. H., Zheng, G., Wang, T., Du, K. J., Han, X., Luo, W. J., Shen, X. F., & Chen, J. Y. (2018). Low-level Gestational Lead Exposure Alters Dendritic Spine Plasticity in the Hippocampus and Reduces Learning and Memory in Rats. *Sci Rep*, 8(1), 3533. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21521-8>
- Zheng, W. (2001). Toxicology of choroid plexus: special reference to metal-induced neurotoxicities. *Microscopy research and technique*, 52(1), 89-103. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20010101\)52:1<89::AID-JEMT11>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20010101)52:1<89::AID-JEMT11>3.0.CO;2-2)
- Zheng, W., Aschner, M., & Ghersi-Egea, J.-F. (2003). Brain barrier systems: a new frontier in metal neurotoxicological research. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 192(1), 1-11. [https://doi.org/10.1016/s0041-008x\(03\)00251-5](https://doi.org/10.1016/s0041-008x(03)00251-5)
- Ziegler, E. E., Edwards, B. B., Jensen, R. L., Mahaffey, K. R., & Fomon, S. J. (1978). Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res*, 12(1), 29-34. <https://doi.org/10.1203/00006450-197801000-00008>



# ANNEXES

## Annexe 1 : Valorisation scientifique des travaux de thèse

### *Article scientifique publié*

Ali Daoud Y, Tebby C, Beaudouin R, Brochot C. Development of a physiologically based toxicokinetic model for lead in pregnant women: The role of bone tissue in the maternal and fetal internal exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2023 Oct 1;476:116651. doi: 10.1016/j.taap.2023.116651. Epub 2023 Aug 6. PMID: 37549741.

### *Communication orale*

Société francophone de santé et environnement (SFSE) (Valence, Novembre 2022).  
Développement d'un modèle plomb (Pb) pharmacocinétique basé sur la physiologie de la femme enceinte et son fœtus (p-PBPK).

Ali Daoud Y, Tebby C, Halluin S, Brochot C.

DOHaD Canada (Montebello, Canada, Mai 2023).

Development of a pregnancy physiologically based pharmacokinetic (p-PBPK) model for lead: estimation of the prenatal internal exposure of a French cohort.

Ali Daoud Y, Tebby C, Halluin S, Beaudouin R, Zeman F, Brochot C.

Journée des doctorants Ineris (Verneuil-en-Halatte, Septembre 2023)

Une Approche quantitative de l'exposition fœtale au plomb : développement d'un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie de la grossesse (p-PBPK) et application aux données de biosurveillance

Ali Daoud Y, Tebby C, Beaudouin R, Brochot C.

### *Communication affichée*

Poster Les journées Abies (Palaiseau, Avril 2023)

Development of a pregnancy physiologically based pharmacokinetic (p-PBPK) model for lead: Pb release into maternal blood and deposition in the fetal bones.

Ali Daoud Y, Tebby C, Beaudouin R, Brochot C.



## Annexe 2 : Matériel supplémentaire du chapitre 2

# Development of a physiologically based toxicokinetic model for lead in pregnant women: the role of bone tissue in the maternal and fetal internal exposure

Ali Daoud Y<sup>1,2</sup>, Tebby C<sup>1\*</sup>, Beaudouin R<sup>1,3</sup> and Brochot C<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Experimental toxicology and modeling unit (MIV/TEAM), Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, 60550 Verneuil-en-Halatte, France

<sup>2</sup>Péritox, UMR-I 01, University of Picardie Jules Verne, 80025 Amiens, France

<sup>3</sup>Sebio, Experimental and modeling unit, UMR-I 02

<sup>4</sup>Certara UK Ltd, Simcyp Division, Sheffield, UK

\*Corresponding author: cleo.bodin@ineris.fr

## Table of contents

<a href="#">1. Physiological parameters in mother and fetus</a> .....	226
<a href="#">2. Volumes of fetal organs</a> .....	228
<a href="#">3. Structure of bones in adult and fetus</a> .....	230
<a href="#">4. Parameters used for the sensitivity analysis by the Morris method</a> .....	232
<a href="#">5. Distribution of parameters used for Monte Carlo simulations</a> .....	233
<a href="#">6. Distribution of parameters used for Monte Carlo simulations</a> .....	234
<a href="#">7. Correlation of parameters in the p-PBPK model for lead</a> .....	235

## Physiological parameters in mother and fetus

Table S 1: Maternal parameters related to anatomical and physiological changes during pregnancy.

Parameters	Unit	Equations <sup>d</sup>
Hematocrit	$HCT_m$ (%) <sup>a</sup>	$HCT_0 + 0.000401 \times FA^3 - 0.0180 \times FA^2 + 0.0299 \times FA$
Cardiac output	$QCG_{mp}$ (L.day <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	$QCG_{m0} + 6.09 - \exp(-\exp(-0.352 \times \log(FA) + 1.36)) \times 24.0 \times 60.0$ if $FA < 14$ , $(-0.000294FA^4 + 0.0245FA^3 - 0.716FA^2 + 8.73FA) \times 0.001 \times 60.0$
Glomerular filtration rate	$GFR$ (L.day <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	$\times 24.0 + 0.113$ if $FA \geq 14$ , $0.150 \times 60.0 \times 24.0$
Placental exchange surface	$S_{sct}$ (dm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	$(20.3 \times (-0.0710 \times FA)) - 0.00659) \times 100$
Syncytiotrophoblast volume	$V_{sct}$ (L) <sup>b</sup>	$(-6.83 + 0.6503) \times GA + 0.03697 \times GA^2) \times 0.001$
Syncytiotrophoblast Thickness	$T_{sct}$ (dm) <sup>b</sup>	$\{0.0000195 \times FA, GA < 10.91 \frac{V_{sct}}{S_{sct}}, GA \geq 10.91$
Volume of total blood	$V_{BL}$ (L) <sup>b</sup>	$0.067 \times BWO_m + (-0.0000817 \times FA^3 + 0.003952 \times FA^2 + 0.0000841 \times FA)$
Volume of mammary glands	$V_{MG}$ (L) <sup>b</sup>	$0.0123 \times e^{0.011 \times FA}$
Volume of adipose tissue	$V_{AT}$ (L) <sup>b</sup>	$0.351 \times BWO_m + 0.125 \times FA$
Volume of Placenta	$V_{pla}$ (L) <sup>b</sup>	$0.937 \times e^{-6.19 \times e^{-0.0813 \times FA}} - 0.00211$
Blood flow to kidneys	$F_{KI}$ (L.day <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	$\frac{QCG_{m0} \times 0.17 + (-0.0000 \times FA^4 + 0.000223 \times FA^3 - 0.00644 \times FA^2 + 0.746 \times FA) \times 24.0}{1 - HCT_m}$
Blood flow to breast	$V_{MG}$ (L.day <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	$QCG_{mp} \times (0.000816 \times FA + 0.004)$
Blood flow to placenta	$F_{PLM}$ (L.day <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	$QCG_{m0} \times 0.005 + (0.207 \times GA + 0.0841 \times GA^2 - 0.0015 \times GA^3) \times 24$

<sup>a</sup> Equations were from Dallmann *et al.* (Dallmann *et al.*, 2017).

<sup>b</sup> Equations were from Zhang *et al.* (Zhang & Unadkat, 2017b).

<sup>c</sup>  $QCG_{m0}$  and  $BWO_m$  is the cardiac output and the body weight respectively for non-pregnant woman and were calculated according to the equations of O'Flaherty (O'Flaherty, 2000).  $HCT_0$  is the hematocrit in adult and was set to 45%.  $FA$  is the fetal age in weeks,  $GA$  is the gestational age in weeks since the last day of the period ( $FA + 2$  weeks).

Table S 2: Fetal parameters related to physiological changes during pregnancy.

Parameters	Symbols	Equations
Hematocrit	$HCT_f$ (%) <sup>a</sup>	$0.0022GA^3 - 0.163GA^2 + 4.27GA$
Cardiac output	$QCG_f$ (L.h <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	$204.043 \times \left( \frac{0.002329}{204.053} \right)^{\exp(-0.070221FA)}$
<b>Blood flows in the fetus<sup>b</sup></b>		
Umbilical cord	$F_{UVF}$ (L.h <sup>-1</sup> )	$QCG_f \times \left( \frac{32.46133 - 0.439082FA}{100} \right)$
Ductus venous	$F_{DVF}$ (L.h <sup>-1</sup> )	$F_{UV} \times \left( \frac{80.393 - 3.8122FA + 0.060133FA^2}{100} \right)$
Hepatic sinus	$F_{HSF}$ (L.h <sup>-1</sup> )	$F_{UVF} - F_{DVF}$
Liver	$F_{LIF}$ (L.h <sup>-1</sup> )	$F_{HAF} + F_{PVF}$
Kidneys	$F_{KIF}$ (L.h <sup>-1</sup> )	$QCG_f \times \left( \frac{10.3213 - 0.12383FA}{100} \right)$
Brain	$F_{BRF}$ (L.h <sup>-1</sup> )	$QCG_f \times \left( \frac{10 * \exp(-0.5*FA) + 4.6920FA^{0.36183}}{100} \right)$

$GA$  is the gestation age in weeks, the time since the last day of the period, and  $FA$  the fetal age in a week. The fraction of cardiac output to the hepatic artery was set to 1%.

<sup>a</sup> Equations were from Zhang *et al.* (Zhang & Unadkat, 2017b).

<sup>b</sup> Equations were from Abduljalil *et al.* (Abduljalil *et al.*, 2021).

## Volumes of fetal organs

The volumes of fetal organs are scaled to the corresponding fraction of mass, which is defined as a normalization to the relative proportion of tissues at birth and at the end of pregnancy. As the total volume proportion of all the organs under consideration is equal to 92%, we also assumed that the fraction of the non-perfused volume is 7.98%. Fraction of mass for adrenals, brain, heart, skeletal muscle, pancreas, spleen, thyroid, kidneys, lung and liver were calculated using the following equation 2.

$$V_{organ\_fetus} = Frac_{organ\_fetus} \times WBody_{fetus} \quad \text{Eq. 1}$$

$$Frac_{organ\_fetus} = Frac_{organ\_fetus\_at\_birth} \times \frac{Frac_{organ\_fetus\_at\_birth}}{Frac_{organ\_fetus\_end\_pregnancy}} \quad \text{Eq. 2}$$

Where  $V_{organ\_fetus}$  is the volume of organs in fetus in L.  $Frac_{organ\_fetus}$ ,  $Frac_{organ\_fetus\_at\_birth}$ , and  $Frac_{organ\_fetus\_end\_pregnancy}$  is the relative organ volume at birth and the end of pregnancy reported in Table S3. Volumes of adipose, bone and non-perfused bones are corrected by the density (Brown et al., 1997; O'Flaherty, 2000).

Table S 3: Fraction of mass of fetal organs at the end of pregnancy.

Organs or tissue	Fraction of mass	Organs or tissue	Fraction of mass
Adipose tissue	$0.92 - \sum(V_{\text{other tissues}})$	Bone marrow <sup>b</sup>	0.0138
Brain	$0.347/BW_{\text{foetus\_endpgy}}$ <sup>d</sup>	Sexual organs <sup>b</sup>	1.338E-3
Blood	0.0771 <sup>b</sup>	Pancreas <sup>b</sup>	0.002
Bone	0.0486 <sup>b</sup>	Spleen <sup>c</sup>	0.00330
Liver	0.04366 <sup>c</sup>	Thyroid <sup>c</sup>	0.00057
Kidneys	0.00865 <sup>c</sup>	Urinary tract <sup>b</sup>	0.0010
Skin <sup>a</sup>	0.061 <sup>c</sup>	Lung <sup>c</sup>	0.01746
Skeletal muscle <sup>a</sup>	0.207 <sup>b</sup>	Gut <sup>c</sup>	0.02607
Adrenals	0.00266 <sup>c</sup>	Stomach	0.0034
Mammary glands	$3.2E-15$ <sup>b</sup>	Non-perfused bone <sup>b</sup>	0.0857
Heart	0.00661 <sup>c</sup>	<b>Total</b>	<b>0.92</b>

<sup>a</sup> Organs lumped in the slowly-perfused compartment.

<sup>b</sup> Values set from the ICRP 2002 (ICRP, 2002).

<sup>c</sup> Values set from the Abduljalil *et al.* (Abduljalil et al., 2018).

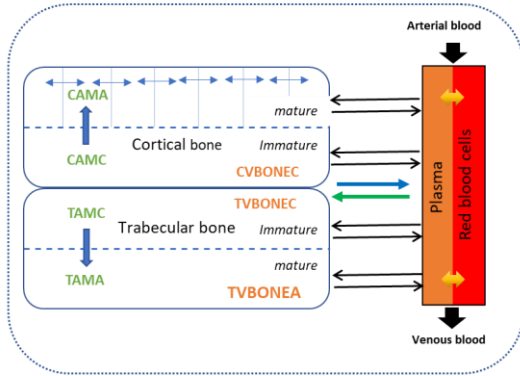
<sup>d</sup> adapted from Luecke *et al.* (Luecke et al., 1994).  $BW_{\text{foetus\_endpgy}}$ : foetal body weight at the end of pregnancy (kg)

Table S 4: Partition coefficients used in the p-PBPK mode based on the values from the O'Flaherty model (O'Flaherty, 2000).

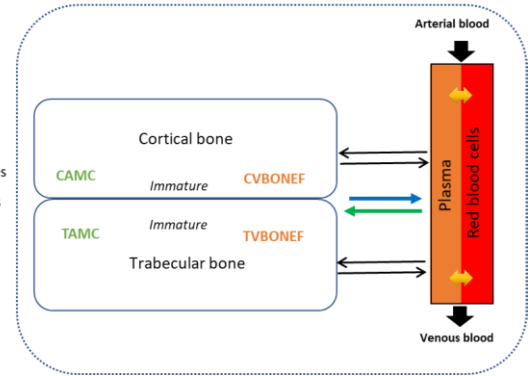
Organs	Partition coefficients	Organs	Partition coefficients
Kidneys	0.02	Adipose tissue	0.5
Liver	0.02	Mammary glands	0.5
Brain	0.02	Placenta	0.5
Richly perfused tissues	0.02	Slowly perfused tissues	0.5

## Structure of bones in adult and fetus

### Modeling bone growth from childhood to adulthood



### Modeling bone growth in the fetus



- Blood flows in bones
- Return of Pb to blood
- Deposition of Pb in bones
- ↔ Blood-plasma exchanges
- ↔ Amount of Pb
- ↔ Volume of bones

Figure S 1: Structure of bone compartments in children-adults (from birth to adulthood) and in the fetus during prenatal life.

Modeling bone growth from childhood to adulthood was based on O'Flaherty's (O'Flaherty, 2000) model for lead. However, some assumptions were made according to the literature information. The skeletal development in the fetus starts at the embryonic period and retained our attention for a better description of lead kinetic in the blood fetus. All bones in the fetus start as cartilage or membranes that hardens into bone (ossification process). At about 7-13 weeks of pregnancy, bone tissues start to harden under the action of calcium and phosphate. Intramembranous ossification produces the flat bones of the skull and vertebral column while endochondral ossification product the long bones of arms and legs.

Equation 5 describes the total bone formation rate during *in utero* life:

$$RVBONEF = WcBOF \times \frac{RWBODYF \times DBOF - RDBOF \times BW_f}{DBOF^2} \quad (Eq. 2)$$

$$BFRF = \left(1 + \frac{\left(\frac{FBFRF \times VBOF_{endP}}{RVBONEXO} - 1\right)}{GD}\right) \times FA \times RVBONEF \quad (Eq. 3)$$

Where  $RVBONEF$  in  $L \cdot day^{-1}$  is the derivative of bone volume in the fetus and describes the rate of change of bone volume during *in utero* life.  $RWBODYF$  is the rate of change of body weight in the fetus in  $kg \cdot day^{-1}$ .  $WcBOF$  is the fraction of bone weight in the fetus during gestation.  $RDBOF$  and  $DBOF$  are the rate of change of bone density in  $kg \cdot day^{-1} \cdot L^{-1}$  and the bone density in the fetus respectively.  $BW_f$  is the body weight of the fetus in  $kg$ .  $FBFRF$  is the fraction of fetal bone formed per unit of time, set to  $1642 \text{ day}^{-1}$ , the value at birth from the O'Flaherty model.  $VBOF_{endP}$  is the volume of total bone in the fetus at the end of

pregnancy (L). *RVBONEXO* and *RVBONEF* in L.day<sup>-1</sup> are the rates of change of bone in newborns and fetuses respectively. *GD* and *FA* are the gestation duration and fetal age in weeks.



## Parameters used for the sensitivity analysis by the Morris method

Table S 5: Description of parameters included in the sensitivity analysis.

Parameters	Values	Units	Signification
BIND	2.6	mg/L	Maximum capacity of sites in red cells to bind lead
KBIND	0.006	mg/L	Half-saturation concentration of lead for binding by sites in red
G	1.2		Ratio of unbound erythrocyte lead concentration to plasma lead concentration
PO	0.015	cm/day/unit distance	Permeability constant from canaliculi to bone
DO	1,00E-07	cm/day/unit distance	Diffusion constant in bone
RO	1,00E-07	cm/day/unit distance	Permeability constant from bone to canalicule
S	0.000126	dm <sup>2</sup> /dm	Specific canalicule surface
L	6950604555.0	cm/L of bone	Specific total canalicule length
LEAD	15000	L plasma /L bone formed	Clearance of Pb from blood to bone
CONST	0.65		Fraction of bone modeling or remodeling activity associated with trabecular bone
EXPO	0.6		Used to calculate bone volumes
VEXPO	1.188		Allometric exponent to calculate bone volume
WEXPO	1.21		Allometric exponent to calculate bone weight
HCT	0.45		Heamtoctrit in adults
QCC	124100	L/year/Kg of BW	Cardiac output in adults
Fc_LI	0.25		Fractional blood flow to Liver
Fc_KI	0.17		Kidneys
Fc_SL	0.086		Slowly perfused tissues
Fc_BO	0.05		Bone
Fc_MG	0.004		Mammary glands
Fc_BR	0.12		Brain
Fc_AT	0.085		Adipose tissues
Fc_PLM	0.005		Maternal placenta
plnv_LI	0.02		Plasma:tissue partition coefficients for : liver
plnv_KI	0.02		Kidneys
plnv_RA	0.02		Richly-perfused tissues
plnv_PL	0.02		Placenta
plnv_BR	0.02		Brain
plnv_SL	0.5		Slowly-perfused tissues
plnv_MG	0.5		Mammary glands
plnv_AT	0.5		Adipose tissues
Vc_LI	0.0576	L/kg BW	Fractional tissue volume in adult of: liver
Vc_BLWP	0.025	L/kg BW	Blood in well-perfused tissues
Vc_KI	0.0085	L/kg BW	Kidneys
Vc_BL	0.067	L/kg BW	Blood
Vc_WP	0.16	L/kg BW	Well_perfused tissues
Vc_MG	0.0123	L/kg BW	Mammary glands
Vc_BR	0.0217	L/kg BW	Brain
Vc_AT	0.351	L/kg BW	Adipose tissues
Vc_SM	0.2917	L/kg BW	Skeletal muscle
Vc_SK	0.0383	L/kg BW	Skin
Vc_BO	0.0667	L/kg BW	Bone
Vc_RA	0.0458	L/kg BW	Richly-perfused tissues
Vc_NB	0.015	L/kg BW	Non-perfused bone
Vc_PLM	0.15159	L/kg BW	Maternal placenta
Vc_PLF	0.535	L/kg BW	Fetal placenta
Vc_IVS	0.31341	L/kg BW	Intervillous space
RCORM	0.8		Proportion of cortical bone in mother
T_sctR	0.00009	dm	Thickness of syncytiotrophoblast in placenta
KD_PL	0.01	L/dm/day	Rate of diffusion in placenta
STBR	21.5	weeks	Start of bone turnover during pregnancy
BRRP_input	0.89		Coefficient of bone turnover during pregnancy
BINDF	2.6	mg/L	Maximum capacity of sites in red cells to bind lead in fetus
KBINDF	0.006	mg/L	Half-saturation concentration of lead for binding by sites in red in fetus
GF	1.2		ratio of unbound erythrocyte lead concentration to plasma lead concentration in fetus
LEADF	15000	L plasma /L bone formed	Clearance of Pb from blood to bone in fetus
CONSTF	0.65		Fraction of bone modeling or remodeling activity associated with trabecular bone
VEXPOF	1.188		Allometric exponent to bone density in fetus
WEXPOF	1.21		Allometric exponent to bone density in fetus
Fc_HAF	0.01		Fractional blood flow in fetus: to hepatic artery
Fc_ATF	0.05		Adipose tissues
Fc_BOF	0.05		Bone
Fc_SMF	0.06		Skeletal muscle
Fc_SKF	0.01		Skin
plnv_LIF	0.02		plasma:tissue partition coefficients in fetus for: liver
plnv_KIF	0.02		Kidneys
plnv_RAF	0.02		Richly-perfused tissues
plnv_PLF	0.02		Placenta
plnv_BRF	0.02		Brain
plnv_SLF	0.5		Slowly-perfused tissues
plnv_ATF	0.5		Adipose tissues
RCORF	0.8		proportion of cortical bone in total bone

## Distribution of parameters used for Monte Carlo simulations

Table S 6: Parameters of the *p*-PBPK model for Pb used in the Monte Carlo simulations.

Parameters		Distribution	Bound (min, max)
<i>CABR</i>	~	Gamma (9.21,11.44)	-
<i>STBR</i>	~	Gamma (183.36, 8.93)	-
<i>KD<sub>pl</sub></i>	~	LogNormal (0.0308, 3.25)	10 <sup>-4</sup> – 0.5
<i>DI</i>	~	Uniform <sup>a</sup>	10 <sup>-4</sup> – 1
<i>BIND<sup>c</sup></i>	~	Normal (2.6, 0.26)	1.3 – 5.2
<i>KBIND<sup>c</sup></i>	~	Normal (0.006, 6 × 10 <sup>-4</sup> )	0.003 – 0.012
<i>CONST</i>	~	Normal (0.65, 0.065)	0.1 – 0.9
<i>LEAD</i>	~	Normal (15000, 1500)	7500 - 30000
<i>RCORM</i>	~	Normal (0.8, 0.08)	0.1 – 0.9
<i>T<sub>scR</sub></i>	~	Normal (9 × 10 <sup>-5</sup> , 9 × 10 <sup>-6</sup> )	4.5 × 10 <sup>-5</sup> – 0.00018
<i>pInV<sub>BRF</sub></i>	~	Normal (0.02, 0.002)	0.01 – 0.04
<i>RCORF</i>	~	Normal (0.8, 0.08)	0.1 – 0.9
<i>VBONE<sub>var</sub></i>	~	Normal (1, 0.1) <sup>b</sup>	0.8 – 1.2
<i>WBONE<sub>var</sub></i>	~	Normal ( <i>VBONE<sub>var</sub></i> , 0.05) <sup>b</sup>	0.5 – 1.5

<sup>a</sup>The distribution were used only to provide prediction interval for the predicted fetal blood:maternal ratio. Otherwise, the *DI* was fixed to 3.9 µg.day<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>.

<sup>b</sup>New parameters introduced to describe variability in the volume and weight of bones in the mother and fetus.

<sup>c</sup>For Monte Carlo simulations *BIND* and *KBIND* were equal to *BINDF* and *KBINDF*.

## Distribution of parameters used for Monte Carlo simulations

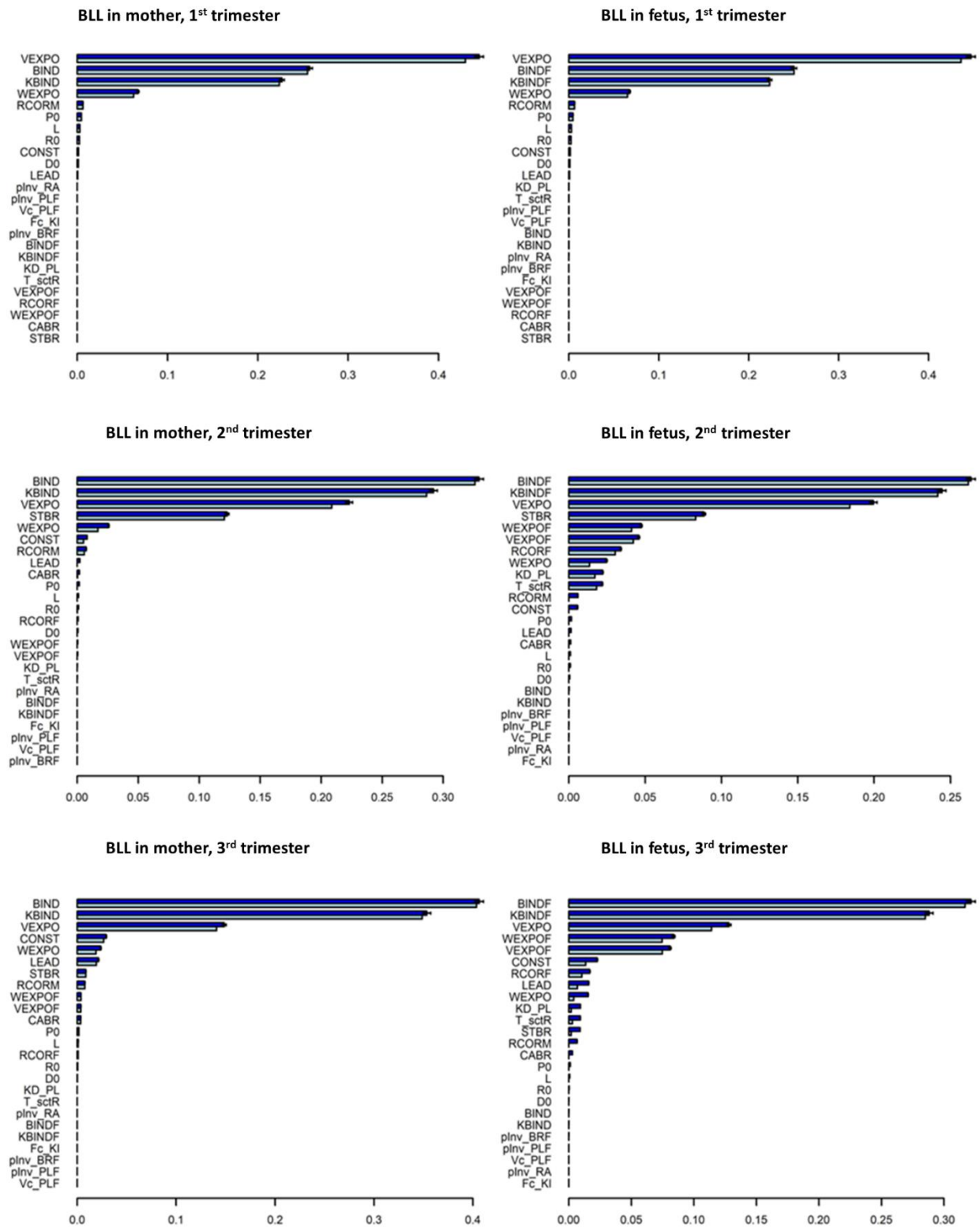


Figure S 2: FOI (light blue) and TOI (blue) from the Sobol sensitivity analysis: Pb Levels in the fetus blood and mother blood at the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy.

## Correlation of parameters in the p-PBPK model for lead

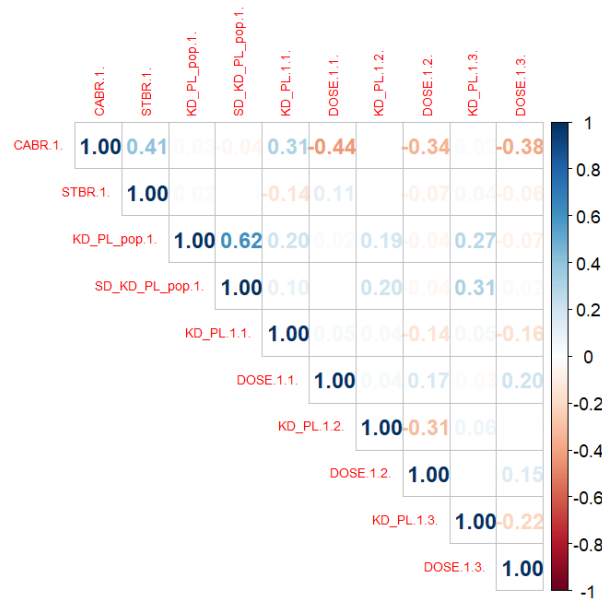


Figure S 3: Matrix of correlation coefficients for all estimated parameters by calibration.

Table S 7: Correlation of parameters after calibration

Row	Column	Correlation coefficient	p-value
<i>CABR.1</i>	<i>STBR.1</i>	0,406	0,0000
<i>CABR.1</i>	<i>KD_PL_pop.1</i>	0,030	0,1014
<i>STBR.1</i>	<i>KD_PL_pop.1</i>	0,022	0,2281
<i>CABR.1</i>	<i>SD_KD_PL_pop.1</i>	-0,044	0,0156
<i>STBR.1</i>	<i>SD_KD_PL_pop.1</i>	0,010	0,5974
<i>KD_PL_pop.1</i>	<i>SD_KD_PL_pop.1</i>	0,619	0,0000
<i>CABR.1</i>	<i>KD_PL.1.1</i>	0,315	0,0000
<i>STBR.1</i>	<i>KD_PL.1.1</i>	-0,142	0,0000
<i>KD_PL_pop.1</i>	<i>KD_PL.1.1</i>	0,205	0,0000
<i>SD_KD_PL_pop.1</i>	<i>KD_PL.1.1</i>	0,100	0,0000
<i>CABR.1</i>	<i>DOSE.1.1</i>	-0,439	0,0000
<i>STBR.1</i>	<i>DOSE.1.1</i>	0,112	0,0000
<i>KD_PL_pop.1</i>	<i>DOSE.1.1</i>	0,022	0,2208
<i>SD_KD_PL_pop.1</i>	<i>DOSE.1.1</i>	-0,002	0,9165
<i>KD_PL.1.1</i>	<i>DOSE.1.1</i>	0,047	0,0093
<i>CABR.1</i>	<i>KD_PL.1.2</i>	-0,004	0,8084

<i>STBR.1</i>	<i>KD_PL.1.2.</i>	-0,002	0,9317
<i>KD_PL_pop.1.</i>	<i>KD_PL.1.2.</i>	0,189	0,0000
<i>SD_KD_PL_pop.1.</i>	<i>KD_PL.1.2.</i>	0,201	0,0000
<i>KD_PL.1.1.</i>	<i>KD_PL.1.2.</i>	0,038	0,0390
<i>DOSE.1.1.</i>	<i>KD_PL.1.2.</i>	0,044	0,0158
<i>CABR.1.</i>	<i>DOSE.1.2.</i>	-0,342	0,0000
<i>STBR.1.</i>	<i>DOSE.1.2.</i>	-0,067	0,0003
<i>KD_PL_pop.1.</i>	<i>DOSE.1.2.</i>	-0,042	0,0227
<i>SD_KD_PL_pop.1.</i>	<i>DOSE.1.2.</i>	-0,037	0,0426
<i>KD_PL.1.1.</i>	<i>DOSE.1.2.</i>	-0,143	0,0000
<i>DOSE.1.1.</i>	<i>DOSE.1.2.</i>	0,169	0,0000
<i>KD_PL.1.2.</i>	<i>DOSE.1.2.</i>	-0,313	0,0000
<i>CABR.1.</i>	<i>KD_PL.1.3.</i>	0,021	0,2414
<i>STBR.1.</i>	<i>KD_PL.1.3.</i>	0,038	0,0393
<i>KD_PL_pop.1.</i>	<i>KD_PL.1.3.</i>	0,273	0,0000
<i>SD_KD_PL_pop.1.</i>	<i>KD_PL.1.3.</i>	0,312	0,0000
<i>KD_PL.1.1.</i>	<i>KD_PL.1.3.</i>	0,049	0,0069
<i>DOSE.1.1.</i>	<i>KD_PL.1.3.</i>	-0,028	0,1306
<i>KD_PL.1.2.</i>	<i>KD_PL.1.3.</i>	0,063	0,0006
<i>DOSE.1.2.</i>	<i>KD_PL.1.3.</i>	0,002	0,9277
<i>CABR.1.</i>	<i>DOSE.1.3.</i>	-0,381	0,0000
<i>STBR.1.</i>	<i>DOSE.1.3.</i>	-0,065	0,0004
<i>KD_PL_pop.1.</i>	<i>DOSE.1.3.</i>	-0,070	0,0001
<i>SD_KD_PL_pop.1.</i>	<i>DOSE.1.3.</i>	-0,025	0,1724
<i>KD_PL.1.1.</i>	<i>DOSE.1.3.</i>	-0,162	0,0000
<i>DOSE.1.1.</i>	<i>DOSE.1.3.</i>	0,203	0,0000
<i>KD_PL.1.2.</i>	<i>DOSE.1.3.</i>	-0,001	0,9682
<i>DOSE.1.2.</i>	<i>DOSE.1.3.</i>	0,150	0,0000
<i>KD_PL.1.3.</i>	<i>DOSE.1.3.</i>	-0,217	0,0000

## Bibliographie

- Abdel Moneim, A. E., Dkhil, M. A., & Al-Quraishy, S. (2011). Effects of flaxseed oil on lead acetate-induced neurotoxicity in rats. *Biol Trace Elem Res*, 144(1-3), 904-913. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9055-4>
- Abduljalil, K., Furness, P., Johnson, T. N., Rostami-Hodjegan, A., & Soltani, H. (2012). Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 51(6), 365-396. <https://doi.org/10.2165/11597440-000000000-00000>
- Abduljalil, K., Jamei, M., & Johnson, T. N. (2019). Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on the Growth and Composition of Fetal Organs. *Clin Pharmacokinet*, 58(2), 235-262. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0685-y>
- Abduljalil, K., Jamei, M., & Johnson, T. N. (2020). Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on Fetal Blood Components and Binding Proteins. *Clin Pharmacokinet*, 59(5), 629-642. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00836-3>
- Abduljalil, K., Johnson, T. N., & Rostami-Hodjegan, A. (2018). Fetal Physiologically-Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on Fetal Biometry and Gross Composition. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(9), 1149-1171. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0618-1>
- Abduljalil, K., Pan, X., Clayton, R., Johnson, T. N., & Jamei, M. (2021). Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Systems Information on Fetal Cardiac Output and Its Distribution to Different Organs during Development. *Clin Pharmacokinet*, 60(6), 741-757. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00973-0>
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., Mohamed, G. E., & Rabah, A. (2011). Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women [Article]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214(2), 79-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.10.001>
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., Mohamed Gel, D., & Rabah, A. (2011). Heavy metals (lead, cadmium and mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women. *Int J Hyg Environ Health*, 214(2), 79-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.10.001>
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., Mashhour, A., & Rabah, A. (2014). Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 217(2-3), 205-218. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.04.009>
- Alemam, H., Enattah, N., Fellah, A., Elftisi, E., Akarem, A., & Bashein, A. (2022). Correlation between maternal and fetal umbilical cord blood lead concentrations in Libya. *East Mediterr Health J*, 28(5), 345-351. <https://doi.org/10.26719/emhj.22.020>
- Algharably, E. A., Di Consiglio, E., Testai, E., Pistollato, F., Bal-Price, A., Najjar, A., Kreutz, R., & Gundert-Remy, U. (2023). Prediction of in vivo prenatal chlorpyrifos exposure leading to developmental neurotoxicity in humans based on in vitro toxicity data by quantitative in vitro-in vivo extrapolation. *Front Pharmacol*, 14, 1136174. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1136174>
- Ali Daoud, Y., Tebby, C., Beaudouin, R., & Brochot, C. (2023). Development of a physiologically based toxicokinetic model for lead in pregnant women: The role of bone tissue in the maternal and fetal internal exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 116651. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116651>
- Anderson, G. D. (2010). Developmental pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol*, 17(4), 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2010.10.002>
- Angerer, J., Bird, M. G., Burke, T. A., Doerrer, N. G., Needham, L., Robison, S. H., Sheldon, L., & Zenick, H. (2006). Strategic biomonitoring initiatives: moving the science forward. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 93(1), 3-10. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl042>
- Ankley, G. T., Bennett, R. S., Erickson, R. J., Hoff, D. J., Hornung, M. W., Johnson, R. D., Mount, D. R., Nichols, J. W., Russom, C. L., Schmieder, P. K., Serrano, J. A., Tietge, J. E., & Villeneuve, D. L.

- (2010). Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ Toxicol Chem*, 29(3), 730-741. <https://doi.org/10.1002/etc.34>
- ANSES. (2011a). Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2), Tome 1 : Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes.
- ANSES. (2011b). Étude de l'alimentation totale française, Tome 1 : Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*.
- ANSES. (2013). Expositions au plomb : effets sur la santé associés à des plombémies inférieures à 100 µg/L. *l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*.
- ANSES. (2014). Exposition agrégée au plomb : prise en compte des différentes voies d'exposition [Rapport d'appui scientifique et technique]. *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*.
- ANSES. (2019). Valeurs biologiques d'exposition en milieu professionnel : Le plomb et ses composés inorganiques. *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Rapport d'expertise collective*.
- Anzenbacher, P., & Anzenbacherová, E. (2001). Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci*, 58(5-6), 737-747. <https://doi.org/10.1007/pl00000897>
- AOP-Wiki. <https://aopwiki.org/aops/13>
- Araki, S., Aono, H., Yokoyama, K., & Murata, K. (1986). Filterable plasma concentration, glomerular filtration, tubular balance, and renal clearance of heavy metals and organic substances in metal workers. *Arch Environ Health*, 41(4), 216-221. <https://doi.org/10.1080/00039896.1986.9938336>
- ARS. (2022). Point de situation sur MetalEurop. *Agence régionale de santé des Hauts-de-France*. <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/point-de-situation-sur-metaleurop>
- Aschner, M., Guilarte, T. R., Schneider, J. S., & Zheng, W. (2007). Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 221(2), 131-147. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.03.001>
- Asmus, C., Barbosa, A. P., Meyer, A., Damasceno, N., Rosa, A. C. S., Medronho, R., Cunha, A., Moreira, J. C., Fernandes, T., Martins, M., Luiz, R. R., & Camara, V. D. (2020). Rio Birth Cohort Study on Environmental Exposure and Childhood Development - PIPA Project. *Annals of Global Health*, 86(1), Article 59. <https://doi.org/10.5334/aogh.2709>
- ATSDR. (2007). Case Studies in Environmental Medicine: Toxicological Profile for Lead [Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profiles]. *U.S. Department of Health and Human Services ; Division of Toxicology and Human Health Sciences ; Environmental Medicine Branch* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24049859/>
- ATSDR. (2010). Case Studies in Environmental Medicine: Lead Toxicity [Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine ]. *U.S. Department of Health and Human Services ; Division of Toxicology and Human Health Sciences ; Environmental Medicine Branch* <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/lead.pdf>
- ATSDR. (2017). Case Studies in Environmental Medicine: Lead Toxicity [Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine ]. *U.S. Department of Health and Human Services ; Division of Toxicology and Human Health Sciences ; Environmental Medicine Branch*. [https://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/CSEM-Lead\\_toxicity\\_508.pdf](https://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/CSEM-Lead_toxicity_508.pdf)
- ATSDR. (2020). Toxicological Profile for Lead [Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine ]. *U.S. Department of Health and Human Services ; Division of Toxicology and Human Health Sciences ; Environmental Medicine Branch*.
- Azar, A., Snee, R. D., & Habibi, K. (1975). An epidemiologic approach to community air lead exposure using personal air samplers. *Environ Qual Saf Suppl*, 2, 254-290.

- Aziz, S., Ahmed, S., Karim, S. A., Tayyab, S., & Shirazi, A. (2017). Toxic metals in maternal blood, cord blood and meconium of newborn infants in Pakistan. *East Mediterr Health J*, 23(10), 678-687. <https://doi.org/10.26719/2017.23.10.678>
- Baghurst, P. A., McMichael, A. J., Tong, S., Wigg, N. R., Vimpani, G. V., & Robertson, E. F. (1995). Exposure to environmental lead and visual-motor integration at age 7 years: the Port Pirie Cohort Study. *Epidemiology*, 6(2), 104-109. <https://doi.org/10.1097/00001648-199503000-00003>
- Bal-Price, A., & Meek, M. E. B. (2017). Adverse outcome pathways: Application to enhance mechanistic understanding of neurotoxicity. *Pharmacology & therapeutics*, 179, 84-95. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.006>
- Ball, K., Bouzom, F., Scherrmann, J. M., Walther, B., & Declèves, X. (2013). Physiologically based pharmacokinetic modelling of drug penetration across the blood-brain barrier--towards a mechanistic IVIVE-based approach. *Aaps j*, 15(4), 913-932. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9496-0>
- Ballabh, P., Braun, A., & Nedergaard, M. (2004). The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis*, 16(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.12.016>
- Baranowska-Bosiacka, I., Gutowska, I., Rybicka, M., Nowacki, P., & Chlubek, D. (2012). Neurotoxicity of lead. Hypothetical molecular mechanisms of synaptic function disorders. *Neurol Neurochir Pol*, 46(6), 569-578. <https://doi.org/10.5114/ninp.2012.31607>
- Barker, A. J., & Ullian, E. M. (2010). Astrocytes and synaptic plasticity. *Neuroscientist*, 16(1), 40-50. <https://doi.org/10.1177/1073858409339215>
- Barkur, R. R., & Bairy, L. K. (2016). Histological study on hippocampus, amygdala and cerebellum following low lead exposure during prenatal and postnatal brain development in rats. *Toxicol Ind Health*, 32(6), 1052-1063. <https://doi.org/10.1177/0748233714545624>
- Bartrop, D., & Meek, F. (1979). Effect of particle size on lead absorption from the gut. *Arch Environ Health*, 34(4), 280-285. <https://doi.org/10.1080/00039896.1979.10667414>
- Barry, P. S. (1975). A comparison of concentrations of lead in human tissues. *British journal of industrial medicine*, 32(2), 119-139. <https://doi.org/10.1136/oem.32.2.119>
- Bayley, N. (2006). Bayley scales of infant and toddler development.
- Beall, M. H., van den Wijngaard, J. P. H. M., van Gemert, M. J. C., & Ross, M. G. (2007). Amniotic Fluid Water Dynamics. *Placenta*, 28(8), 816-823. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.placenta.2006.11.009>
- Beaudouin, R., Micallef, S., & Brochot, C. (2010). A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan. *Regul Toxicol Pharmacol*, 57(1), 103-116. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.01.005>
- Bellinger, D., Leviton, A., & Sloman, J. (1990). Antecedents and correlates of improved cognitive performance in children exposed in utero to low levels of lead. *Environ Health Perspect*, 89, 5-11. <https://doi.org/10.1289/ehp.90895>
- Bellinger, D., Sloman, J., Leviton, A., Rabinowitz, M., Needleman, H. L., & Wateraux, C. (1991). Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics*, 87(2), 219-227.
- Bellinger, D. C. (2008). Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*, 20(2), 172-177. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f4f97b>
- Bendayan, R. (1996). Renal drug transport: a review. *Pharmacotherapy*, 16(6), 971-985.
- Bergdahl, I. A., Schütz, A., Gerhardsson, L., Jensen, A., & Skerfving, S. (1997). Lead concentrations in human plasma, urine and whole blood. *Scand J Work Environ Health*, 23(5), 359-363. <https://doi.org/10.5271/sjweh.232>
- Bergdahl, I. A., Sheveleva, M., Schütz, A., Artamonova, V. G., & Skerfving, S. (1998). Plasma and blood lead in humans: capacity-limited binding to delta-aminolevulinic acid dehydratase and other



- lead-binding components. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 46(2), 247-253. <https://doi.org/10.1006/toxs.1998.2535>
- Bergdahl, I. A., Vahter, M., Counter, S. A., Schütz, A., Buchanan, L. H., Ortega, F., Laurell, G., & Skerfving, S. (1999). Lead in Plasma and Whole Blood from Lead-Exposed Children. *Environ Res*, 80(1), 25-33. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3880>
- Besozzi, R. (2016). Le plomb dans les bâtiments Obligations et responsabilité du propriétaire d'immeuble et du donneur d'ordre. *Direction de la Maîtrise d'ouvrage et des Politiques patrimoniales*.
- Black, A. J., Topping, J., Durham, B., Farquharson, R. G., & Fraser, W. D. (2000). A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res*, 15(3), 557-563. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.3.557>
- Bloomingtondale, P., Bakshi, S., Maass, C., van Maanen, E., Pichardo-Almarza, C., Yadav, D. B., van der Graaf, P., & Mehrotra, N. (2021). Minimal brain PBPK model to support the preclinical and clinical development of antibody therapeutics for CNS diseases. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 48(6), 861-871. <https://doi.org/10.1007/s10928-021-09776-7>
- Bois, F. Y. (2000). Statistical analysis of Clewell et al. PBPK model of trichloroethylene kinetics. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 2(Suppl 2), 307-316. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s2307>
- Bois, F. Y. (2009). GNU MCSim: Bayesian statistical inference for SBML-coded systems biology models. *Bioinformatics*, 25(11), 1453-1454. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp162>
- Borja-Aburto, V. H., Hertz-Picciotto, I., Rojas Lopez, M., Farias, P., Rios, C., & Blanco, J. (1999). Blood lead levels measured prospectively and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol*, 150(6), 590-597. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010057>
- Brace, R. A., & Wolf, E. J. (1989). Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 161(2), 382-388. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90527-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90527-9)
- Braga, M. F., Pereira, E. F., Mike, A., & Albuquerque, E. X. (2004). Pb<sup>2+</sup> via protein kinase C inhibits nicotinic cholinergic modulation of synaptic transmission in the hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther*, 311(2), 700-710. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.070466>
- Braga, M. F. M., Pereira, E. F. R., & Albuquerque, E. X. (1999). Nanomolar concentrations of lead inhibit glutamatergic and GABAergic transmission in hippocampal neurons. *Brain Research*, 826(1), 22-34. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01194-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01194-4)
- Braga, M. F. M., Pereira, E. F. R., & Albuquerque, E. X. (1999a). Nanomolar concentrations of lead inhibit glutamatergic and GABAergic transmission in hippocampal neurons. *Brain Research*, 826(1), 22-34. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01194-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01194-4)
- Bredesen, D. E. (1995). Neural apoptosis. *Ann Neurol*, 38(6), 839-851. <https://doi.org/10.1002/ana.410380604>
- Breeland G, S. M., Menezes RG. (2022). Embryology, Bone Ossification. *n: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
- Bressler, J. P., & Goldstein, G. W. (1991). Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem Pharmacol*, 41(4), 479-484. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(91\)90617-e](https://doi.org/10.1016/0006-2952(91)90617-e)
- Bressler, J. P., Olivi, L., Cheong, J. H., Kim, Y., & Bannona, D. (2004). Divalent metal transporter 1 in lead and cadmium transport. *Ann N Y Acad Sci*, 1012, 142-152. <https://doi.org/10.1196/annals.1306.011>
- Bressler, J. P., Olivi, L., Cheong, J. H., Kim, Y., Maerten, A., & Bannan, D. (2007). Metal transporters in intestine and brain: their involvement in metal-associated neurotoxicities. *Hum Exp Toxicol*, 26(3), 221-229. <https://doi.org/10.1177/0960327107070573>
- Bridges, C. C., & Zalups, R. K. (2005). Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 204(3), 274-308. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.09.007>
- Brochot, C. (2018). Éléments pour l'établissement d'un guide sur l'élaboration d'indicateurs de dose interne sommant les expositions par la modélisation toxicocinétique. *Rapport d'étude, DRC-18-163633-00533B, INERIS*.

- Brochot, C., & Bois, F. Y. (2005). Use of a chemical probe to increase safety for human volunteers in toxicokinetic studies. *Risk Anal*, 25(6), 1559-1571. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00682.x>
- Brochot, C., Casas, M., Manzano-Salgado, C., Zeman, F. A., Schettgen, T., Vrijheid, M., & Bois, F. Y. (2019). Prediction of maternal and foetal exposures to perfluoroalkyl compounds in a Spanish birth cohort using toxicokinetic modelling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 379, 114640. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114640>
- Brown, R. P., Delp, M. D., Lindstedt, S. L., Rhomberg, L. R., & Beliles, R. P. (1997). Physiological Parameter Values for Physiologically Based Pharmacokinetic Models. *Toxicology and Industrial Health*, 13(4), 407-484. <https://doi.org/10.1177/074823379701300401>
- Buss, R. R., Sun, W., & Oppenheim, R. W. (2006). Adaptive roles of programmed cell death during nervous system development. *Annu Rev Neurosci*, 29, 1-35. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112800>
- Cameron, H. A., & Glover, L. R. (2015). Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annu Rev Psychol*, 66, 53-81. <https://doi.org/10.1146/annurev-psycho-010814-015006>
- Campbell, J., Van Landingham, C., Crowell, S., Gentry, R., Kaden, D., Fiebelkorn, S., Loccisano, A., & Clewell, H. (2015). A preliminary regional PBPK model of lung metabolism for improving species dependent descriptions of 1,3-butadiene and its metabolites. *Chem Biol Interact*, 238, 102-110. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.05.025>
- Campolongo, F., Cariboni, J., & Saltelli, A. (2007). An effective screening design for sensitivity analysis of large models. *Environmental Modelling & Software*, 22(10), 1509-1518. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envsoft.2006.10.004>
- Campolongo, F., & Saltelli, A. (1997). Sensitivity analysis of an environmental model: an application of different analysis methods. *Reliability Engineering & System Safety*, 57(1), 49-69. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0951-8320\(97\)00021-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0951-8320(97)00021-5)
- Canfield, R. L., Henderson, C. R., Jr., Cory-Slechta, D. A., Cox, C., Jusko, T. A., & Lanphear, B. P. (2003). Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med*, 348(16), 1517-1526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022848>
- Cao, X.-L., Zhang, J., Goodyer, C. G., Hayward, S., Cooke, G. M., & Curran, I. H. A. (2012). Bisphenol A in human placental and fetal liver tissues collected from Greater Montreal area (Quebec) during 1998–2008. *Chemosphere*, 89(5), 505-511. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2012.05.003>
- Caserta, D., Graziano, A., Lo Monte, G., Bordi, G., & Moscarini, M. (2013). Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(16), 2198-2206. <Go to ISI>://WOS:000325204300011
- Caserta, D., Mantovani, A., Ciardo, F., Fazi, A., Baldi, M., Sessa, M. T., la Rocca, C., Ronchi, A., Moscarini, M., & Minoia, C. (2011). Heavy metals in human amniotic fluid: a pilot study. *Prenat Diagn*, 31(8), 792-796. <https://doi.org/10.1002/pd.2768>
- Cassoulet, R., Haroune, L., Abdelouahab, N., Gillet, V., Baccarelli, A. A., Cabana, H., Takser, L., & Bellenger, J. P. (2019). Monitoring of prenatal exposure to organic and inorganic contaminants using meconium from an Eastern Canada cohort. *Environ Res*, 171, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.044>
- Catala, M. (2021). Overview of Secondary Neurulation. *J Korean Neurosurg Soc*, 64(3), 346-358. <https://doi.org/10.3340/jkns.2020.0362>
- Caudeville, J., Bonnard, R., Boudet, C., Denys, S., Govaert, G., & Cicolella, A. (2012). Development of a spatial stochastic multimedia exposure model to assess population exposure at a regional scale. *Sci Total Environ*, 432, 297-308. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.06.001>
- Chanel, O., Catherine Dollfus, Jean-Marie Haguenoer, Philippe Hartemann, Guy Huel. (1999). Plomb dans l'environnement : quels risques pour la santé ?. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). .

- Chang, H. Y., Wu, S., Meno-Tetang, G., & Shah, D. K. (2019). A translational platform PBPK model for antibody disposition in the brain. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 46(4), 319-338. <https://doi.org/10.1007/s10928-019-09641-8>
- Chappard, D. (2013). Modelage et remodelage au cours de l'ostéo-intégration. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*, 114(3), 159-165. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.revsto.2013.01.017>
- Chetty, C., Vemuri, M., Campbell, K., & Challa, S. (2005). Lead-induced cell death of human neuroblastoma cells involves GSH deprivation. *Cellular & molecular biology letters*, 10, 413-423.
- Chiodo, L. M., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2004). Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol*, 26(3), 359-371. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.01.010>
- Chong, W. S., Kwan, P. C., Chan, L. Y., Chiu, P. Y., Cheung, T. K., & Lau, T. K. (2005). Expression of divalent metal transporter 1 (DMT1) isoforms in first trimester human placenta and embryonic tissues. *Hum Reprod*, 20(12), 3532-3538. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei246>
- Ciffroy, P., Alfonso, B., Altenpohl, A., Banjac, Z., Bierkens, J., Brochot, C., Critto, A., De Wilde, T., Fait, G., Fierens, T., Garratt, J., Giubilato, E., Grange, E., Johansson, E., Radomyski, A., Reschwann, K., Suci, N., Tanaka, T., Tediosi, A., . . . Verdonck, F. (2016). Modelling the exposure to chemicals for risk assessment: a comprehensive library of multimedia and PBPK models for integration, prediction, uncertainty and sensitivity analysis - the MERLIN-Expo tool. *Sci Total Environ*, 568, 770-784. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.191>
- Citepa. (2023). Gaz à effet de serre et polluants atmosphériques. Bilan des émissions en France de 1990 à 2022. *Rapport Secten éd. 2023*.
- Clewell, H. J., 3rd, Gentry, P. R., Gearhart, J. M., Covington, T. R., Banton, M. I., & Andersen, M. E. (2001). Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 63(2), 160-172. <https://doi.org/10.1093/toxsci/63.2.160>
- Clewell, H. J., Tan, Y. M., Campbell, J. L., & Andersen, M. E. (2008). Quantitative interpretation of human biomonitoring data. *Toxicol Appl Pharmacol*, 231(1), 122-133. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.04.021>
- Clyde, Ç.-R., Rundel, Banks, Chai, Huang. (2022). An Introduction to Bayesian Thinking. A Companion to the Statistics with R Course. *GitHub*. <https://statswithr.github.io/book/>
- Codaccioni, M., Bois, F., & Brochot, C. (2019). Placental transfer of xenobiotics in pregnancy physiologically-based pharmacokinetic models: Structure and data. *Computational Toxicology*, 12, 100111. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.comtox.2019.100111>
- Codaccioni, M., & Brochot, C. (2020). Assessing the impacts on fetal dosimetry of the modelling of the placental transfers of xenobiotics in a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 409, 115318. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115318>
- Coppola, P., Kerwash, E., & Cole, S. (2021). Physiologically Based Pharmacokinetics Model in Pregnancy: A Regulatory Perspective on Model Evaluation. *Front Pediatr*, 9, 687978. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.687978>
- Cuadros, M. A., & Navascués, J. (1998). The origin and differentiation of microglial cells during development. *Prog Neurobiol*, 56(2), 173-189. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(98\)00035-5](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(98)00035-5)
- Cui, C., Valerie Sia, J. E., Tu, S., Li, X., Dong, Z., Yu, Z., Yao, X., Hatley, O., Li, H., & Liu, D. (2021). Development of a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) population model for Chinese elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 87(7), 2711-2722. <https://doi.org/10.1111/bcp.14609>
- Da Costa, C. P., & Sigel, H. (1999). Stabilities of complexes formed between lead(II) and simple phosphonate or phosphate monoester ligands including some pyrimidine-nucleoside 5'-monophosphates (CMP2-, UMP2-, dTMP2-). *J Biol Inorg Chem*, 4(4), 508-514. <https://doi.org/10.1007/s007750050336>

- Dalili, H., Shariat, M., Kavyani, Z., Fazel, M., Raji, F., Jamali, F., & Ghorban-Sabagh, V. (2019). Correlation between Lead in Maternal Blood, Umbilical Cord Blood, and Breast Milk with Newborn Anthropometric Characteristics. *Iranian Journal of Neonatology*, 10(4), 6-11. <https://doi.org/10.22038/ijn.2019.38763.1610>
- Dallmann, A., Ince, I., Meyer, M., Willmann, S., Eissing, T., & Hempel, G. (2017). Gestation-Specific Changes in the Anatomy and Physiology of Healthy Pregnant Women: An Extended Repository of Model Parameters for Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(11), 1303-1330. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0539-z>
- Dallmann, A., Liu, X. I., Burckart, G. J., & van den Anker, J. (2019). Drug Transporters Expressed in the Human Placenta and Models for Studying Maternal-Fetal Drug Transfer. *J Clin Pharmacol*, 59 Suppl 1(Suppl 1), S70-s81. <https://doi.org/10.1002/jcph.1491>
- Darnell, D., & Gilbert, S. F. (2017). Neuroembryology. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 6(1). <https://doi.org/10.1002/wdev.215>
- Davidovics, Z., & DiCicco-Bloom, E. (2005). Moderate lead exposure elicits neurotrophic effects in cerebral cortical precursor cells in culture. *J Neurosci Res*, 80(6), 817-825. <https://doi.org/10.1002/jnr.20539>
- Dawes, M., & Chowienzyk, P. J. (2001). Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 15(6), 819-826. <https://doi.org/10.1053/beog.2001.0231>
- De Sousa Mendes, M., Hirt, D., Vinot, C., Valade, E., Lui, G., Pressiat, C., Bouazza, N., Foissac, F., Blanche, S., Lê, M. P., Peytavin, G., Treluyer, J.-M., Urien, S., & Benaboud, S. (2016). Prediction of human fetal pharmacokinetics using ex vivo human placenta perfusion studies and physiologically based models. *British journal of clinical pharmacology*, 81(4), 646-657. <https://doi.org/10.1111/bcp.12815>
- De Sousa Mendes, M., Lui, G., Zheng, Y., Pressiat, C., Hirt, D., Valade, E., Bouazza, N., Foissac, F., Blanche, S., Treluyer, J. M., Urien, S., & Benaboud, S. (2017). A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Predict Human Fetal Exposure for a Drug Metabolized by Several CYP450 Pathways. *Clin Pharmacokinet*, 56(5), 537-550. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0457-5>
- Deane, R., & Bradbury, M. W. (1990). Transport of lead-203 at the blood-brain barrier during short cerebrovascular perfusion with saline in the rat. *J Neurochem*, 54(3), 905-914. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1990.tb02337.x>
- Deepika, D., Sharma, R. P., Schuhmacher, M., & Kumar, V. (2021). Risk Assessment of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) using Dynamic Age Dependent Physiologically based Pharmacokinetic Model (PBPK) across Human Lifetime. *Environ Res*, 199, 111287. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111287>
- Dereumeaux, C., Saoudi, A., Pecheux, M., Berat, B., de Crouy-Chanel, P., Zaros, C., Brunel, S., Delamaire, C., le Tertre, A., Lefranc, A., Vandentorren, S., & Guldner, L. (2016). Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environment International*, 97, 56-67. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.013>
- Després, C., Beuter, A., Richer, F., Poitras, K., Veilleux, A., Ayotte, P., Dewailly, É., Saint-Amour, D., & Muckle, G. (2005). Neuromotor functions in Inuit preschool children exposed to Pb, PCBs, and Hg. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(2), 245-257. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.12.001>
- Desrochers-Couture, M., Oulhote, Y., Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Séguin, J. R., Ouellet, E., Forget-Dubois, N., Ayotte, P., Boivin, M., Lanphear, B. P., & Muckle, G. (2018). Prenatal, concurrent, and sex-specific associations between blood lead concentrations and IQ in preschool Canadian children. *Environment International*, 121, 1235-1242. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.043>
- DGS. (2012). Sites potentiellement pollués par le plomb : retours d'expérience et recommandations. *Direction générale de la santé*.

- Di Cristo, G., & Chattopadhyaya, B. (2020). Development of neuronal circuits: From synaptogenesis to synapse plasticity. *Handb Clin Neurol*, 173, 43-53. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64150-2.00005-8>
- Dietrich, K. N., Succop, P. A., Bornschein, R. L., Krafft, K. M., Berger, O., Hammond, P. B., & Buncher, C. R. (1990). Lead exposure and neurobehavioral development in later infancy. *Environ Health Perspect*, 89, 13-19. <https://doi.org/10.1289/ehp.908913>
- Dou, J. F., Farooqui, Z., Faulk, C. D., Barks, A. K., Jones, T., Dolinoy, D. C., & Bakulski, K. M. (2019). Perinatal Lead (Pb) Exposure and Cortical Neuron-Specific DNA Methylation in Male Mice. *Genes (Basel)*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/genes10040274>
- Dressman, J. B., & Fleisher, D. (1986). Mixing-tank model for predicting dissolution rate control or oral absorption. *J Pharm Sci*, 75(2), 109-116. <https://doi.org/10.1002/jps.2600750202>
- EFSA. (2010). Scientific Opinion on Lead in Food. *EFSA Journal*, 8(4), 1570. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1570>
- El-Masri, H., Kleinstreuer, N., Hines, R. N., Adams, L., Tal, T., Isaacs, K., Wetmore, B. A., & Tan, Y.-M. (2016). Integration of Life-Stage Physiologically Based Pharmacokinetic Models with Adverse Outcome Pathways and Environmental Exposure Models to Screen for Environmental Hazards. *Toxicological Sciences*, 152(1), 230-243. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw082>
- Elfe. (2023a). Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance. <https://www.elfe-france.fr/>
- Elfe. (2023b). Les grandes étapes. <https://elfe-france.fr/fr/l-etude/le-suivi-en-pratique/grandes-etapes/>
- Engelhardt, B. (2003). Development of the blood-brain barrier. *Cell Tissue Res*, 314(1), 119-129. <https://doi.org/10.1007/s00441-003-0751-z>
- Engelhardt, B., & Sorokin, L. (2009). The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Semin Immunopathol*, 31(4), 497-511. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0177-0>
- EPA, U. S. (1994). Guidance Manual for the Integrated Exposure Uptake Biokinetic Model for Lead in Children. *United States of Environmental Protection Agency*.
- EPA, U. S. (1994a). Guidance manual for the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. *U.S. Environmental Protection Agency. EPA540R93081. PB93963510*.
- EPA, U. S. (1994b). Technical support document: Parameters and equations used in integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children (v0.99d). *Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. EPA540R94040. PB94963505*.
- EPA, U. S. (2006). Approaches for the Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Models and Supporting Data in Risk Assessment. *National Center for Environmental Assessment, Washington, DC; EPA/600/R-05/043F. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA, and online at <http://epa.gov/ncea>*.
- EPA, U. S. (2014). Users Guide for the FORTRAN Version of the All Ages Lead Model. *U.S. Environmental Protection Agency*.
- EPA, U. S. (2019). All-Ages Lead Model (AALM). *Version 2.0 (External Review Draft, 2019). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-19/011, 2019*.
- Etchevers, A., Lecoffre, C., Le Tertre, A., Le Strat, Y., Launay, C., Bérat, B., Bidondo, M. L., Pascal, M., Fréry, N., De, C., de Crouy-Chanel, P., Stempfelet, M., Salomez, J. L., & Bretin, P. (2010). Imprégnation des enfants par le plomb en France en 2008-2009, Enquête Saturn-Inf 2008-2009, Enquête nationale de prévalence du saturnisme chez les enfants de 6 mois à 6 ans. *BEHWeb.*, 2, 1-8.
- Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., Téllez-Rojo, M. M., Mercado-García, A., Peterson, K. E., Schwartz, J., Hu, H., & Hernández-Avila, M. (2009). Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Environ Health Perspect*, 117(1), 26-31. <https://doi.org/10.1289/ehp.11868>
- Ettinger, A. S., Téllez-Rojo, M. M., Amarasinghwardena, C., Peterson, K. E., Schwartz, J., Aro, A., Hu, H., & Hernández-Avila, M. (2006). Influence of maternal bone lead burden and calcium intake on

- levels of lead in breast milk over the course of lactation. *Am J Epidemiol*, 163(1), 48-56. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj010>
- Fàbrega, F., Nadal, M., Schuhmacher, M., Domingo, J. L., & Kumar, V. (2016). Influence of the uncertainty in the validation of PBPK models: A case-study for PFOS and PFOA. *Regul Toxicol Pharmacol*, 77, 230-239. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.03.009>
- Fabrégat, S. (2010). Les métaux lourds : une pollution de long terme. <https://www.actu-environnement.com/ae/dossiers/air/metaux-lourds.php4>
- Fan, J., & de Lannoy, I. A. (2014). Pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol*, 87(1), 93-120. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.09.007>
- Feghali, M., Venkataramanan, R., & Caritis, S. (2015). Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatal*, 39(7), 512-519. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.003>
- Fergusson, J. E. (1986). Lead: petrol lead in the environment and its contribution to human blood lead levels. *Sci Total Environ*, 50, 1-54. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(86\)90350-5](https://doi.org/10.1016/0048-9697(86)90350-5)
- Fierens, T., Van Holderbeke, M., Standaert, A., Cornelis, C., Brochet, C., Ciffroy, P., Johansson, E., & Bierkens, J. (2016). Multimedia & PBPK modelling with MERLIN-Expo versus biomonitoring for assessing Pb exposure of pre-school children in a residential setting. *Sci Total Environ*, 568, 785-793. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.194>
- Fisher, J. W., Twaddle, N. C., Vanlandingham, M., & Doerge, D. R. (2011). Pharmacokinetic modeling: prediction and evaluation of route dependent dosimetry of bisphenol A in monkeys with extrapolation to humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, 257(1), 122-136. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.08.026>
- Fisher, J. W., Whittaker, T. A., Taylor, D. H., Clewell, H. J., 3rd, & Andersen, M. E. (1989). Physiologically based pharmacokinetic modeling of the pregnant rat: a multiroute exposure model for trichloroethylene and its metabolite, trichloroacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, 99(3), 395-414. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(89\)90149-x](https://doi.org/10.1016/0041-008x(89)90149-x)
- Fogel, A. I., & Biederer, T. (2009). SynCAMs. In L. R. Squire (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 823-828). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01352-8>
- Forestier, F., Daffos, F., Said, R., Brunet, C. M., & Guillaume, P. N. (1990). [The passage of fluoride across the placenta. An intra-uterine study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 19(2), 171-175. (Passage transplacentaire du fluor. Etude in utero.)
- Fréry, N., Fillol, C., Garnier, R., Falq, G., Bidondo, M.-L., Guldner, L., & Zeghnoun, A. (2017). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement – Étude ENNS 2006–2007. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 29(4), 441-482. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2017.06.002>
- Fuentes, M., Torregrosa, A., Mora, R., Götzens, V., Corbelli, J., & Domingo, J. L. (1996). Placental effects of lead in mice. *Placenta*, 17(5), 371-376. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(96\)90063-6](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(96)90063-6)
- Gabrielsson, J. L., & Paalzow, L. K. (1983). A physiological pharmacokinetic model for morphine disposition in the pregnant rat. *J Pharmacokinet Biopharm*, 11(2), 147-163. <https://doi.org/10.1007/bf01061846>
- Gargas, M. L., Tyler, T. R., Sweeney, L. M., Corley, R. A., Weitz, K. K., Mast, T. J., Paustenbach, D. J., & Hays, S. M. (2000). A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol monomethyl ether (2-ME) and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for the pregnant rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol*, 165(1), 53-62. <https://doi.org/10.1006/taap.2000.8928>
- Garnier, R. (2005). Toxicité du plomb et de ses dérivés. *EMC - Toxicologie-Pathologie*, 2(2), 67-88. <https://doi.org/10.1016/j.emctp.2004.10.004>
- Gąssowska, M., Baranowska-Bosiacka, I., Moczyłowska, J., Frontczak-Baniewicz, M., Gewartowska, M., Strużyńska, L., Gutowska, I., Chlubek, D., & Adamczyk, A. (2016). Perinatal exposure to lead (Pb) induces ultrastructural and molecular alterations in synapses of rat offspring. *Toxicology*, 373, 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.10.014>

- Gavazzo, P., Zanardi, I., Baranowska-Bosiacka, I., & Marchetti, C. (2008). Molecular determinants of Pb<sup>2+</sup> interaction with NMDA receptor channels. *Neurochem Int*, 52(1-2), 329-337. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.07.003>
- Gelman, A., Bois, F., & Jiang, J. (1996). Physiological Pharmacokinetic Analysis Using Population Modeling and Informative Prior Distributions. *Journal of the American Statistical Association*, 91(436), 1400-1412. <https://doi.org/10.1080/01621459.1996.10476708>
- Geman, S., & Geman, D. (1984). Stochastic relaxation, gibbs distributions, and the bayesian restoration of images. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 6(6), 721-741. <https://doi.org/10.1109/tpami.1984.4767596>
- Gentry, P. R., Covington, T. R., & Clewell, H. J. (2003). Evaluation of the potential impact of pharmacokinetic differences on tissue dosimetry in offspring during pregnancy and lactation. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 38(1), 1-16. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0273-2300\(03\)00047-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0273-2300(03)00047-3)
- Genuis, S. J. (2011). Elimination of persistent toxicants from the human body. *Hum Exp Toxicol*, 30(1), 3-18. <https://doi.org/10.1177/0960327110368417>
- George, B., Lumen, A., Nguyen, C., Wesley, B., Wang, J., Beitz, J., & Crentsil, V. (2020). Application of physiologically based pharmacokinetic modeling for sertraline dosing recommendations in pregnancy. *npj Systems Biology and Applications*, 6(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41540-020-00157-3>
- Gilbert, M. E., Kelly, M. E., Samsam, T. E., & Goodman, J. H. (2005). Chronic developmental lead exposure reduces neurogenesis in adult rat hippocampus but does not impair spatial learning. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 86(2), 365-374. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi156>
- Gilbert, M. E., Mack, C. M., & Lasley, S. M. (1996). Chronic developmental lead exposure increases the threshold for long-term potentiation in rat dentate gyrus in vivo. *Brain Research*, 736(1), 118-124. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00665-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00665-8)
- Gliozzo, E., & Ionescu, C. (2021). Pigments—Lead-based whites, reds, yellows and oranges and their alteration phases. *Archaeological and Anthropological Sciences*, 14(1), 17. <https://doi.org/10.1007/s12520-021-01407-z>
- Glorennec, P., Laperche, V., & Guyonnet, D. (2007). Plomb et santé: importance de la spéciation.
- Goldstein, G. W. (1990). Lead poisoning and brain cell function. *Environ Health Perspect*, 89, 91-94. <https://doi.org/10.1289/ehp.908991>
- Goyer, R. A. (1990). Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect*, 89, 101-105. <https://doi.org/10.1289/ehp.9089101>
- Griffiths, S. K., & Campbell, J. P. (2014). Placental structure, function and drug transfer. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 15(2), 84-89. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mku013>
- Gu, H., Territo, P. R., Persohn, S. A., Bedwell, A. A., Eldridge, K., Speedy, R., Chen, Z., Zheng, W., & Du, Y. (2020). Evaluation of chronic lead effects in the blood brain barrier system by DCE-CT. *J Trace Elem Med Biol*, 62, 126648. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126648>
- Guibet, J.-C. (1999). L'apport de la chimie dans la préparation des carburants : De la Seconde Guerre mondiale aux années 2000. *Lettre des Sciences Chimiques du CNRS*.
- Guigou, C., Lalande, A., Millot, N., Belharet, K., & Bozorg Grayeli, A. (2021). Use of Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles as Drug Carriers in Brain and Ear: State of the Art and Challenges. *Brain Sciences*, 11, 358. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030358>
- Guilarte, T. R. (1997). Pb<sup>2+</sup> inhibits NMDA receptor function at high and low affinity sites: developmental and regional brain expression. *Neurotoxicology*, 18(1), 43-51.
- Gulson, B., Mizon, K., Korsch, M., & Taylor, A. (2016). Revisiting mobilisation of skeletal lead during pregnancy based on monthly sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placental transfer of lead. *Arch Toxicol*, 90(4), 805-816. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1515-8>

- Gulson, B., Taylor, A., & Eisman, J. (2016). Bone remodeling during pregnancy and post-partum assessed by metal lead levels and isotopic concentrations. *Bone*, 89, 40-51. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.05.005>
- Gulson, B. L. (2000). Revision of estimates of skeletal contribution to blood during pregnancy and postpartum period. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 136(3), 250-251. <https://doi.org/https://doi.org/10.1067/mlc.2000.108752>
- Gulson, B. L., Mizon, K. J., Korsch, M. J., Palmer, J. M., & Donnelly, J. B. (2003). Mobilization of lead from human bone tissue during pregnancy and lactation--a summary of long-term research. *Sci Total Environ*, 303(1-2), 79-104. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(02\)00355-8](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(02)00355-8)
- Gulson, B. L., Pounds, J. G., Mushak, P., Thomas, B. J., Gray, B., & Korsch, M. J. (1999). Estimation of cumulative lead releases (lead flux) from the maternal skeleton during pregnancy and lactation. *J Lab Clin Med*, 134(6), 631-640. [https://doi.org/10.1016/s0022-2143\(99\)90104-x](https://doi.org/10.1016/s0022-2143(99)90104-x)
- Gundacker, C., Forsthuber, M., Szigeti, T., Kakucs, R., Mustieles, V., Fernandez, M. F., Bengtsen, E., Vogel, U., Hougaard, K. S., & Saber, A. T. (2021). Lead (Pb) and neurodevelopment: A review on exposure and biomarkers of effect (BDNF, HDL) and susceptibility. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 238, 113855. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113855>
- Gundacker, C., & Hengstschläger, M. (2012). The role of the placenta in fetal exposure to heavy metals. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 162(9), 201-206. <https://doi.org/10.1007/s10354-012-0074-3>
- Gyimesi, G., & Hediger, M. A. (2023). Transporter-Mediated Drug Delivery. *Molecules*, 28(3). <https://doi.org/10.3390/molecules28031151>
- Hadjidakis, D. J., & Androulakis, I. (2006). Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*, 1092, 385-396. <https://doi.org/10.1196/annals.1365.035>
- Halmo, L., & Nappe, T. M. (2021). Lead Toxicity. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.
- Hartung, T. (2018). Perspectives on In Vitro to In Vivo Extrapolations. *Appl In Vitro Toxicol*, 4(4), 305-316. <https://doi.org/10.1089/aivt.2016.0026>
- HAS. (2003). Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte : Prévention et prise en charge médico-sociale. *Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé*.
- Hastings, W. K. (1970). Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications. *Biometrika*, 57(1), 97-109. <https://doi.org/10.1093/biomet/57.1.97>
- Hayashi, M. (1983). Lead toxicity in the pregnant rat. I. The effect of high-level lead on delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in maternal and fetal blood or tissues. *Environ Res*, 30(1), 152-160. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(83\)90174-3](https://doi.org/10.1016/0013-9351(83)90174-3)
- Hays, S. M., Becker, R. A., Leung, H. W., Aylward, L. L., & Pyatt, D. W. (2007). Biomonitoring equivalents: a screening approach for interpreting biomonitoring results from a public health risk perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*, 47(1), 96-109. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.08.004>
- Hays, S. M., Elswick, B. A., Blumenthal, G. M., Welsch, F., Conolly, R. B., & Gargas, M. L. (2000). Development of a physiologically based pharmacokinetic model of 2-methoxyethanol and 2-methoxyacetic acid disposition in pregnant rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 163(1), 67-74. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8836>
- HBM4EU. (2020). *Scoping documents for 2021 for the first and second second round HBM4EU priority substances* (Work package 4: Prioritisation and input to the annual work plan, Issue).
- HCSP. (2014). Détermination de nouveaux objectifs de gestion des expositions au plomb : Synthèse et recommandations [Avis et Rapports]. *Haut Conseil de la Santé Publique*.
- He, B., Wang, L., Li, S., Cao, F., Wu, L., Chen, S., Pang, S., & Zhang, Y. (2022). Brain copper clearance by the blood-cerebrospinal fluid-barrier: Effects of lead exposure. *Neurosci Lett*, 768, 136365. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136365>



- Henderson, R. F., Bechtold, W. E., Bond, J. A., & Sun, J. D. (1989). The use of biological markers in toxicology. *Crit Rev Toxicol*, 20(2), 65-82. <https://doi.org/10.3109/10408448909017904>
- Henríquez-Hernández, L. A., Macías-Montes, A., Acosta-Dacal, A., Rial-Berriel, C., Duarte-Lopes, E., Lopes-Ribeiro, A. L., Alfama, P. M., Livramento, M., Zumbado, M., Díaz-Díaz, R., Bernal-Suárez, M. D. M., Serra-Majem, L., & Luzardo, O. P. (2022). Human biomonitoring of persistent and non-persistent pollutants in a representative sample of the general population from Cape Verde: Results from the PERVEMAC-II study. *Environ Pollut*, 306, 119331. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119331>
- Henríquez-Hernández, L. A., Ortiz-Andrelluchi, A., Álvarez-Pérez, J., Acosta-Dacal, A., Zumbado, M., Martínez-González, M. A., Boada, L. D., Salas-Salvadó, J., Luzardo, O. P., & Serra-Majem, L. (2021). Human biomonitoring of persistent organic pollutants in elderly people from the Canary Islands (Spain): A temporal trend analysis from the PREDIMED and PREDIMED-Plus cohorts. *Sci Total Environ*, 758, 143637. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143637>
- Hernández-Avila, M., Smith, D., Meneses, F., Sanin, L. H., & Hu, H. (1998). The influence of bone and blood lead on plasma lead levels in environmentally exposed adults. *Environ Health Perspect*, 106(8), 473-477. <https://doi.org/10.1289/ehp.106-1533211>
- Hertz-Picciotto, I., Schramm, M., Watt-Morse, M., Chantala, K., Anderson, J., & Osterloh, J. (2000). Patterns and Determinants of Blood Lead During Pregnancy. *Am J Epidemiol*, 152(9), 829-837. <https://doi.org/10.1093/aje/152.9.829>
- Hogan, K., Marcus, A., Smith, R., & White, P. (1998). Integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children: empirical comparisons with epidemiologic data. *Environ Health Perspect*, 106 Suppl 6(Suppl 6), 1557-1567. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s61557>
- Hoppin, J. A., Aro, A. C., Williams, P. L., Hu, H., & Ryan, P. B. (1995). Validation of K-XRF bone lead measurement in young adults. *Environ Health Perspect*, 103(1), 78-83. <https://doi.org/10.1289/ehp.9510378>
- Hori, N., Büsselberg, D., Matthews, M. R., Parsons, P. J., & Carpenter, D. O. (1993). Lead Blocks LTP by an Action Not at NMDA Receptors. *Experimental Neurology*, 119(2), 192-197. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/exnr.1993.1020>
- Hossain, M. A., Russell, J. C., Miknyoczki, S., Ruggeri, B., Lal, B., & Laterra, J. (2004). Vascular endothelial growth factor mediates vasogenic edema in acute lead encephalopathy. *Ann Neurol*, 55(5), 660-667. <https://doi.org/10.1002/ana.20065>
- Hsieh, N. H., Reisfeld, B., Bois, F. Y., & Chiu, W. A. (2018). Applying a Global Sensitivity Analysis Workflow to Improve the Computational Efficiencies in Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling. *Front Pharmacol*, 9, 588. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00588>
- Hu, F., Xu, L., Liu, Z. H., Ge, M. M., Ruan, D. Y., & Wang, H. L. (2014). Developmental lead exposure alters synaptogenesis through inhibiting canonical Wnt pathway in vivo and in vitro. *PloS one*, 9(7), e101894. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101894>
- Hu, H., Rabinowitz, M., & Smith, D. (1998). Bone lead as a biological marker in epidemiologic studies of chronic toxicity: conceptual paradigms. *Environ Health Perspect*, 106(1), 1-8. <https://doi.org/10.1289/ehp.981061>
- Hu, H., Téllez-Rojo, M. M., Bellinger, D., Smith, D., Ettinger, A. S., Lamadrid-Figueroa, H., Schwartz, J., Schnaas, L., Mercado-García, A., & Hernández-Avila, M. (2006). Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ Health Perspect*, 114(11), 1730-1735. <https://doi.org/10.1289/ehp.9067>
- Hu, H., Wu, M. T., Cheng, Y., Sparrow, D., Weiss, S., & Kelsey, K. (2001). The delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) polymorphism and bone and blood lead levels in community-exposed men: the Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*, 109(8), 827-832. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109827>
- Huwaldt, J. A. (2014). Plot Digitizer, version 2.6.9. <http://plotdigitizer.sourceforge.net>.
- ICRP. (2002). Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. ICRP Publication 89. *Ann ICRP*, 32(3-4), 5-265.

- Ineris. (2023). Etat de l'art pour l'évaluation des risques de substances à effets sans seuil pour les enfants. *Verneuil-en-Halatte : Ineris, - 203525 - 2704768-v2.0, 19/01/2023.*
- Inui, K. I., Masuda, S., & Saito, H. (2000). Cellular and molecular aspects of drug transport in the kidney. *Kidney Int, 58*(3), 944-958. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00251.x>
- Iooss, B. V., SD; Janon, A; Pujol, G; Broto, wcfB.; Boumhaout, K.; Delage, T.; Amri, RE.; Fruth, J.; Gilquin, L.; Guillaume, J.; Herin, M.; Idrissi, MI.; Le Gratiel, L.; Lemaitre, P.; Marrel, A.; Meynaoui, A.; Nelson, BL.; Monari, F.; Oomen, R.; Rakovec, O.; Ramos, B.; Roustant, O.; Sarazin, G.; Song, E.; Staum, J.; Sueur, R.; Touati, T.; Verges, V.; Weber, F. (2022). sensitivity: Global Sensitivity Analysis of Model Outputs. *R package version 1.28.0.* <https://CRAN.R-project.org/package=sensitivity>
- Jacquart, A., Brayner, R., El Hage Chahine, J. M., & Ha-Duong, N. T. (2017). Cd(2+) and Pb(2+) complexation by glutathione and the phytochelatins. *Chem Biol Interact, 267*, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.09.002>
- Jadhav, A. L., Ramesh, G. T., & Gunasekar, P. G. (2000). Contribution of protein kinase C and glutamate in Pb2+-induced cytotoxicity. *Toxicology Letters, 115*(2), 89-98. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(00\)00177-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4274(00)00177-6)
- Jain, R. B. (2013). Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17-39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2010. *J Toxicol Environ Health A, 76*(2), 86-97. <https://doi.org/10.1080/15287394.2013.738171>
- James, H. M., Hilburn, M. E., & Blair, J. A. (1985). Effects of meals and meal times on uptake of lead from the gastrointestinal tract in humans. *Hum Toxicol, 4*(4), 401-407. <https://doi.org/10.1177/096032718500400406>
- Janakiraman, V., Ettinger, A., Mercado-Garcia, A., Hu, H., & Hernandez-Avila, M. (2003). Calcium supplements and bone resorption in pregnancy: A randomized crossover trial. *American Journal of Preventive Medicine, 24*(3), 260-264. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(02\)00641-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0749-3797(02)00641-4)
- Jancova, P., Anzenbacher, P., & Anzenbacherova, E. (2010). Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 154*(2), 103-116. <https://doi.org/10.5507/bp.2010.017>
- Jedrychowski, W., Perera, F. P., Jankowski, J., Mrozek-Budzyn, D., Mroz, E., Flak, E., Edwards, S., Skarupa, A., & Lisowska-Miszczuk, I. (2009). Very low prenatal exposure to lead and mental development of children in infancy and early childhood: Krakow prospective cohort study. *Neuroepidemiology, 32*(4), 270-278. <https://doi.org/10.1159/000203075>
- Jeffery, N., & Spoor, F. (2004). Ossification and midline shape changes of the human fetal cranial base. *Am J Phys Anthropol, 123*(1), 78-90. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10292>
- Jeong, S. H., Jang, J. H., Cho, H. Y., & Lee, Y. B. (2020). Risk assessment for humans using physiologically based pharmacokinetic model of diethyl phthalate and its major metabolite, monoethyl phthalate. *Arch Toxicol, 94*(7), 2377-2400. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02748-9>
- Jiang, X., & Nardelli, J. (2016). Cellular and molecular introduction to brain development. *Neurobiol Dis, 92*(Pt A), 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.07.007>
- Johnson, T. N., Boussey, K., Rowland-Yeo, K., Tucker, G. T., & Rostami-Hodjegan, A. (2010). A semi-mechanistic model to predict the effects of liver cirrhosis on drug clearance. *Clin Pharmacokinet, 49*(3), 189-206. <https://doi.org/10.2165/11318160-000000000-00000>
- Johnson, T. N., Rostami-Hodjegan, A., & Tucker, G. T. (2006). Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet, 45*(9), 931-956. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645090-00005>
- Jonasson, M. E., & Afshari, R. (2018). Historical documentation of lead toxicity prior to the 20th century in English literature. *Hum Exp Toxicol, 37*(8), 775-788. <https://doi.org/10.1177/0960327117737146>
- Jones, H., & Rowland-Yeo, K. (2013). Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2*(8), e63. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.41>

- Jusko, T. A., Henderson, C. R., Lanphear, B. P., Cory-Slechta, D. A., Parsons, P. J., & Canfield, R. L. (2008). Blood lead concentrations < 10 microg/dL and child intelligence at 6 years of age. *Environ Health Perspect*, 116(2), 243-248. <https://doi.org/10.1289/ehp.10424>
- Kapraun, D. F., Wambaugh, J. F., Setzer, R. W., & Judson, R. S. (2019). Empirical models for anatomical and physiological changes in a human mother and fetus during pregnancy and gestation. *PLoS one*, 14(5), e0215906-e0215906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215906>
- Karri, V., Schuhmacher, M., & Kumar, V. (2016). Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environ Toxicol Pharmacol*, 48, 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.09.016>
- Kawamoto, Y., Matsuyama, W., Wada, M., Hishikawa, J., Chan, M. P., Nakayama, A., & Morisawa, S. (2007). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for bisphenol A in pregnant mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 224(2), 182-191. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.06.023>
- Kelada, S. N., Shelton, E., Kaufmann, R. B., & Khoury, M. J. (2001). Delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype and lead toxicity: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 154(1), 1-13. <https://doi.org/10.1093/aje/154.1.1>
- Khoury, C., Werry, K., Haines, D., Walker, M., & Malowany, M. (2018). Human biomonitoring reference values for some non-persistent chemicals in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2009-2013. *Int J Hyg Environ Health*, 221(4), 684-696. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.03.003>
- Kim, S., Eom, S., Kim, H. J., Lee, J. J., Choi, G., Choi, S., Kim, S., Kim, S. Y., Cho, G., Kim, Y. D., Suh, E., Kim, S. K., Kim, S., Kim, G. H., Moon, H. B., Park, J., Kim, S., Choi, K., & Eun, S. H. (2018). Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age-CHECK cohort study. *Science of The Total Environment*, 624, 377-384. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.058>
- Kim, S. J., Choi, E. J., Choi, G. W., Lee, Y. B., & Cho, H. Y. (2019). Exploring sex differences in human health risk assessment for PFNA and PFDA using a PBPK model. *Arch Toxicol*, 93(2), 311-330. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2365-y>
- Kocylowski, R., Grzesiak, M., Gaj, Z., Lorenc, W., Bakinowska, E., Baratkiewicz, D., von Kaisenberg, C. S., & Suliburska, J. (2019). Evaluation of Essential and Toxic Elements in Amniotic Fluid and Maternal Serum at Birth. *Biological Trace Element Research*, 189(1), 45-54. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1471-2>
- Komárek, M., Ettler, V., Chrastný, V., & Mihaljevič, M. (2008). Lead isotopes in environmental sciences: A review. *Environment International*, 34(4), 562-577. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2007.10.005>
- Kovacs, C. S. (2005). Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 10(2), 105-118. <https://doi.org/10.1007/s10911-005-5394-0>
- Kovacs, C. S. (2016). Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev*, 96(2), 449-547. <https://doi.org/10.1152/physrev.00027.2015>
- Krauss, M., Tappe, K., Schuppert, A., Kuepfer, L., & Goerlitz, L. (2015). Bayesian Population Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Approach for a Physiologically Realistic Characterization of Interindividual Variability in Clinically Relevant Populations. *PLoS one*, 10.
- Krewski, D., Wang, Y., Bartlett, S., & Krishnan, K. (1995). Uncertainty, variability, and sensitivity analysis in physiological pharmacokinetic models. *J Biopharm Stat*, 5(3), 245-271.
- Kuepfer, L., Niederalt, C., Wendl, T., Schlender, J. F., Willmann, S., Lippert, J., Block, M., Eissing, T., & Teutonico, D. (2016). Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 5(10), 516-531. <https://doi.org/10.1002/psp4.12134>
- Kuhn, H. G., Toda, T., & Gage, F. H. (2018). Adult Hippocampal Neurogenesis: A Coming-of-Age Story. *J Neurosci*, 38(49), 10401-10410. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2144-18.2018>

- Kuhnert, P. M., Erhard, P., & Kuhnert, B. R. (1977). Lead and delta-aminolevulinic acid dehydratase in RBC's of urban mothers and fetuses. *Environ Res*, 14(1), 73-80. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(77\)90068-8](https://doi.org/10.1016/0013-9351(77)90068-8)
- Ladele, J., Fajolu, I., & Ezeaka, C. (2019). Determination of lead levels in maternal and umbilical cord blood at birth at the Lagos University Teaching Hospital, Lagos. *PloS one*, 14, e0211535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211535>
- Ladele, J. I., Fajolu, I. B., & Ezeaka, V. C. (2019). Determination of lead levels in maternal and umbilical cord blood at birth at the Lagos University Teaching Hospital, Lagos. *PloS one*, 14(2), Article e0211535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211535>
- Lamadrid-Figueroa, H., Téllez-Rojo, M. M., Hernández-Cadena, L., Mercado-García, A., Smith, D., Solano-González, M., Hernández-Avila, M., & Hu, H. (2006). Biological markers of fetal lead exposure at each stage of pregnancy. *J Toxicol Environ Health A*, 69(19), 1781-1796. <https://doi.org/10.1080/15287390600630195>
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., Canfield, R. L., Dietrich, K. N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S. J., Needleman, H. L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J., & Roberts, R. (2005). Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect*, 113(7), 894-899. <https://doi.org/10.1289/ehp.7688>
- Lanphear, B. P., Hornung, R., Khoury, J., Yolton, K., Baghurst, P., Bellinger, D. C., Canfield, R. L., Dietrich, K. N., Bornschein, R., Greene, T., Rothenberg, S. J., Needleman, H. L., Schnaas, L., Wasserman, G., Graziano, J., & Roberts, R. (2019). Erratum: "Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis". *Environ Health Perspect*, 127(9), 99001. <https://doi.org/10.1289/ehp5685>
- Larsen, B., & Sánchez-Triana, E. Global health burden and cost of lead exposure in children and adults: a health impact and economic modelling analysis. *The Lancet Planetary Health*. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00166-3](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00166-3)
- Larsen, B., & Sánchez-Triana, E. (2023). Global health burden and cost of lead exposure in children and adults: a health impact and economic modelling analysis. *Lancet Planet Health*, 7(10), e831-e840. [https://doi.org/10.1016/s2542-5196\(23\)00166-3](https://doi.org/10.1016/s2542-5196(23)00166-3)
- Laterra, J., Bressler, J. P., Indurti, R. R., Belloni-Olivi, L., & Goldstein, G. W. (1992). Inhibition of astroglia-induced endothelial differentiation by inorganic lead: a role for protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(22), 10748-10752. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.22.10748>
- Le, B. Q., Nurcombe, V., Cool, S. M., van Blitterswijk, C. A., de Boer, J., & LaPointe, V. L. S. (2017). The Components of Bone and What They Can Teach Us about Regeneration. *Materials (Basel)*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/ma11010014>
- Lee, D. Y., Kim, E., & Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep*, 48(4), 209-216. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.4.275>
- Leggett, R. W. (1993). An age-specific kinetic model of lead metabolism in humans. *Environ Health Perspect*, 101(7), 598-616. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101598>
- Leighton, P. A., & Mortensen, R. A. (1936). The Photolysis of Lead Tetramethyl and Lead Tetraphenyl. *Journal of the American Chemical Society*, 58(3), 448-454. <https://doi.org/10.1021/ja01294a019>
- Lenntech. (2023). Lead and water: reaction mechanisms, environmental impact and health effects. <https://www.lenntech.com/periodic/water/lead/lead-and-water.htm#ixzz8CyWpgyQ2>
- Lewis, M., Worobey, J., Ramsay, D. S., & McCormack, M. K. (1992). Prenatal exposure to heavy metals: effect on childhood cognitive skills and health status. *Pediatrics*, 89(6 Pt 1), 1010-1015.
- Li, C., Shi, L., Wang, Y., Peng, C., Wu, L., Zhang, Y., & Du, Z. (2021). High-fat diet exacerbates lead-induced blood-brain barrier disruption by disrupting tight junction integrity. *Environ Toxicol*, 36(7), 1412-1421. <https://doi.org/10.1002/tox.23137>
- Li, Y., Hu, J., Wu, W., Liu, S., Li, M., Yao, N., Chen, J., Ye, L., Wang, Q., & Zhou, Y. (2016). Application of IEUBK model in lead risk assessment of children aged 61–84months old in central China.

- Science of The Total Environment*, 541, 673-682.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.103>
- Lin, C. C., Chen, Y. C., Su, F. C., Lin, C. M., Liao, H. F., Hwang, Y. H., Hsieh, W. S., Jeng, S. F., Su, Y. N., & Chen, P. C. (2013a). In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age. *Environ Res*, 123, 52-57.  
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.003>
- Lin, C. C., Chen, Y. C., Su, F. C., Lin, C. M., Liao, H. F., Hwang, Y. H., Hsieh, W. S., Jeng, S. F., Su, Y. N., & Chen, P. C. (2013b). In utero exposure to environmental lead and manganese and neurodevelopment at 2 years of age. *Environ Res*, 123, 52-57.  
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.03.003>
- Lin, L., & Wong, H. (2017). Predicting Oral Drug Absorption: Mini Review on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models. *Pharmaceutics*, 9(4).  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040041>
- Lin, Y.-J., Hsiao, J.-L., & Hsu, H.-T. (2020). Integration of biomonitoring data and reverse dosimetry modeling to assess population risks of arsenic-induced chronic kidney disease and urinary cancer. *Ecotoxicol Environ Saf*, 206, 111212.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111212>
- Liu, F., Wang, Z., Wei, Y., Liu, R., Jiang, C., Gong, C., Liu, Y., & Yan, B. (2021). The leading role of adsorbed lead in PM(2.5)-induced hippocampal neuronal apoptosis and synaptic damage. *J Hazard Mater*, 416, 125867. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125867>
- Liu, J., Chen, Y., Gao, D., Jing, J., & Hu, Q. (2014). Prenatal and postnatal lead exposure and cognitive development of infants followed over the first three years of life: a prospective birth study in the Pearl River Delta region, China. *Neurotoxicology*, 44, 326-334.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.07.001>
- Liu, J., Gao, D., Chen, Y., Jing, J., Hu, Q., & Chen, Y. (2014b). Lead exposure at each stage of pregnancy and neurobehavioral development of neonates. *Neurotoxicology*, 44, 1-7.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.03.003>
- Loccisano, A. E., Longnecker, M. P., Campbell, J. L., Jr., Andersen, M. E., & Clewell, H. J., 3rd. (2013). Development of PBPK models for PFOA and PFOS for human pregnancy and lactation life stages. *J Toxicol Environ Health A*, 76(1), 25-57.  
<https://doi.org/10.1080/15287394.2012.722523>
- Loikkanen, J., Chvalova, K., Naarala, J., Vähäkangas, K. H., & Savolainen, K. M. (2003). Pb<sup>2+</sup>-induced toxicity is associated with p53-independent apoptosis and enhanced by glutamate in GT1-7 neurons. *Toxicology Letters*, 144(2), 235-246. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00220-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00220-0)
- López-Larrubia, P., & Cauli, O. (2011). Alterations of apparent diffusion coefficient (ADC) in the brain of rats chronically exposed to lead acetate. *Toxicology*, 281(1), 1-6.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.12.009>
- Lu, G., Abduljalil, K., Jamei, M., Johnson, T. N., Soltani, H., & Rostami-Hodjegan, A. (2012). Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models for assessing the kinetics of xenobiotics during pregnancy: achievements and shortcomings. *Curr Drug Metab*, 13(6), 695-720.  
<https://doi.org/10.2174/138920012800840374>
- Lucas, J.-P. (2011). Historique de la réglementation relative à l'emploi de la céruse et des dérivés du plomb dans la peinture en France. *Environnement, Risques & Santé*, 10(4), 316-322.  
<https://doi.org/10.1684/ers.2011.0475>
- Lucas, J.-P., Le Bot, B., Glorennec, P., Etchevers, A., Bretin, P., Douay, F., Sébille, V., Bellanger, L., & Mandin, C. (2012). Lead contamination in French children's homes and environment. *Environ Res*, 116, 58-65. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.04.005>
- Luecke, R. H., Wosilait, W. D., Pearce, B. A., & Young, J. F. (1994). A physiologically based pharmacokinetic computer model for human pregnancy. *Teratology*, 49(2), 90-103.  
<https://doi.org/10.1002/tera.1420490205>

- Lyons, M. A., Yang, R. S., Mayeno, A. N., & Reisfeld, B. (2008). Computational toxicology of chloroform: reverse dosimetry using Bayesian inference, Markov chain Monte Carlo simulation, and human biomonitoring data. *Environ Health Perspect*, 116(8), 1040-1046. <https://doi.org/10.1289/ehp.11079>
- Ma, J., Li, H., Spiese, R., Wilson, J., Yan, G., & Guo, S. (2016). Vapor intrusion risk of lead scavengers 1,2-dibromoethane (EDB) and 1,2-dichloroethane (DCA). *Environmental Pollution*, 213, 825-832. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.03.032>
- Maass, C., Schaller, S., Dallmann, A., Bothe, K., & Müller, D. (2023). Considering developmental neurotoxicity in vitro data for human health risk assessment using physiologically-based kinetic modeling: deltamethrin case study. *Toxicological Sciences*, 192(1), 59-70. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad007>
- MacMillan, J. W., Behinaein, S., Chettle, D. R., Inskip, M., McNeill, F. E., Manton, W. I., Healey, N., Fisher, M., Arbuckle, T. E., & Fleming, D. E. (2015). Physiologically based modeling of lead kinetics: a pilot study using data from a Canadian population. *Environ Sci Process Impacts*, 17(12), 2122-2133. <https://doi.org/10.1039/c5em00517e>
- Mah, V., & Jalilehvand, F. (2012). Lead(II) complex formation with glutathione. *Inorg Chem*, 51(11), 6285-6298. <https://doi.org/10.1021/ic300496t>
- Maharaj, A. R., Wu, H., Hornik, C. P., Arrieta, A., James, L., Bhatt-Mehta, V., Bradley, J., Muller, W. J., Al-Uzri, A., Downes, K. J., & Cohen-Wolkowicz, M. (2020). Use of normalized prediction distribution errors for assessing population physiologically-based pharmacokinetic model adequacy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 47(3), 199-218. <https://doi.org/10.1007/s10928-020-09684-2>
- Mahdi, A. A., Ansari, J. A., Chaurasia, P., Ahmad, M. K., Kunwar, S., McClean, S., & Yogarajah, P. (2022). A Study of Maternal and Umbilical Cord Blood Lead Levels in Pregnant Women. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. <https://doi.org/10.1007/s12291-022-01040-0>
- Mamsen, L. S., Björvang, R. D., Mucs, D., Vinnars, M. T., Papadogiannakis, N., Lindh, C. H., Andersen, C. Y., & Damdimopoulou, P. (2019). Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environ Int*, 124, 482-492. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.010>
- Manton, W. I., Angle, C. R., Stanek, K. L., Reese, Y. R., & Kuehnemann, T. J. (2000). Acquisition and retention of lead by young children. *Environ Res*, 82(1), 60-80. <https://doi.org/10.1006/enrs.1999.4003>
- Manton, W. I., & Cook, J. D. (1984). High accuracy (stable isotope dilution) measurements of lead in serum and cerebrospinal fluid. *British journal of industrial medicine*, 41(3), 313-319. <https://doi.org/10.1136/oem.41.3.313>
- Manton, W. I., & Malloy, C. R. (1983). Distribution of lead in body fluids after ingestion of soft solder. *British journal of industrial medicine*, 40(1), 51-57. <https://doi.org/10.1136/oem.40.1.51>
- Manton, W. I., Rothenberg, S. J., & Manalo, M. (2001). The lead content of blood serum. *Environ Res*, 86(3), 263-273. <https://doi.org/10.1006/enrs.2001.4271>
- Marcus, A. H. (1985a). Multicompartment kinetic models for lead. I. Bone diffusion models for long-term retention. *Environ Res*, 36(2), 441-458. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(85\)90037-4](https://doi.org/10.1016/0013-9351(85)90037-4)
- Marcus, A. H. (1985b). Multicompartment kinetic models for lead. II. Linear kinetics and variable absorption in humans without excessive lead exposures. *Environ Res*, 36(2), 459-472. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(85\)90038-6](https://doi.org/10.1016/0013-9351(85)90038-6)
- Marcus, A. H. (1985c). Multicompartment kinetic model for lead. III. Lead in blood plasma and erythrocytes. *Environ Res*, 36(2), 473-489. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(85\)90039-8](https://doi.org/10.1016/0013-9351(85)90039-8)
- Markowitz, M. (2000). Lead poisoning: a disease for the next millennium. *Curr Probl Pediatr*, 30(3), 62-70. <https://doi.org/10.1067/mps.2000.104053>
- Maszle, D., & Bois, F. (1997). MCSim: A Monte Carlo Simulation Program. *Journal of Statistical Software*, 02. <https://doi.org/10.18637/jss.v002.i09>

- Mazumdar, M., Bellinger, D. C., Gregas, M., Abanilla, K., Bacic, J., & Needleman, H. L. (2011). Low-level environmental lead exposure in childhood and adult intellectual function: a follow-up study. *Environ Health*, *10*, 24. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-10-24>
- Mendola, P., Selevan, S. G., Gutter, S., & Rice, D. (2002). Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, *8*(3), 188-197. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10033>
- Metropolis, N., Rosenbluth, A. W., Rosenbluth, M. N., Teller, A. H., & Teller, E. (1953). Equation of state calculations by fast computing machines. *Journal of Chemical Physics*, *21*, 1087-1092.
- Michelsen-Correa, S., Martin, C. F., & Kirk, A. B. (2021). Evaluation of Fetal Exposures to Metals and Metalloids through Meconium Analyses: A Review. *Int J Environ Res Public Health*, *18*(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph18041975>
- Mielke, H. W. (2016). Nature and extent of metal-contaminated soils in urban environments (keynote talk). *Environmental Geochemistry and Health*, *38*(4), 987-999. <https://doi.org/10.1007/s10653-016-9792-6>
- Mielke, H. W., Gonzales, C. R., Powell, E. T., & Egendorf, S. P. (2022). Lead in Air, Soil, and Blood: Pb Poisoning in a Changing World. *Int J Environ Res Public Health*, *19*(15). <https://doi.org/10.3390/ijerph19159500>
- Miller, G., Martz, H. F., Little, T. T., & Guilmette, R. (2002). Bayesian internal dosimetry calculations using Markov Chain Monte Carlo. *Radiat Prot Dosimetry*, *98*(2), 191-198. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a006709>
- Min, M. O., Singer, L. T., Kirchner, H. L., Minnes, S., Short, E., Hussain, Z., & Nelson, S. (2009). Cognitive development and low-level lead exposure in poly-drug exposed children. *Neurotoxicol Teratol*, *31*(4), 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2009.03.002>
- Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci*, *13*, 363. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
- Mohammed, A. M., Huuskonen, P., Juvonen, R., Sahlman, H., Repo, J., Myöhänen, K., Myllynen, P., Woo, C. J., Karttunen, V., & Vähäkangas, K. (2020). Activities of metabolizing enzymes in human placenta. *Toxicol Lett*, *326*, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.02.014>
- Montero-Pedrazuela, A., Grijota-Martínez, C., Ausó, E., Báñez-López, S., & Guadaño-Ferraz, A. (2021). Chapter 8 - Endocrine aspects of development. Thyroid hormone actions in neurological processes during brain development. In C. R. Martin, V. R. Preedy, & R. Rajendram (Eds.), *Diagnosis, Management and Modeling of Neurodevelopmental Disorders* (pp. 85-97). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817988-8.00008-7>
- Mörk, A. K., Jonsson, F., & Johanson, G. (2009). Bayesian population analysis of a washin-washout physiologically based pharmacokinetic model for acetone. *Toxicol Appl Pharmacol*, *240*(3), 423-432. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.07.033>
- Morris, M. D. (1991). Factorial sampling plans for preliminary computational experiments. *Quality Engineering*, *37*, 307-310.
- Mousa, A. M. A., Elshahat, M. A., & Renno, W. M. (2018). Effect of developmental lead exposure on neurogenesis and cortical neuronal morphology in Wistar rats. *Toxicol Ind Health*, *34*(10), 665-678. <https://doi.org/10.1177/0748233718781283>
- Mumtaz, M., Fisher, J., Blount, B., & Ruiz, P. (2012). Application of physiologically based pharmacokinetic models in chemical risk assessment. *J Toxicol*, *2012*, 904603. <https://doi.org/10.1155/2012/904603>
- Murphy, S. V., & Atala, A. (2013). Amniotic fluid and placental membranes: unexpected sources of highly multipotent cells. *Semin Reprod Med*, *31*(1), 62-68. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331799>
- Mushak, P. (1991). Gastro-Intestinal Absorption of Lead in Children and Adults: Overview of Biological and Biophysico-Chemical Aspects. *Chemical Speciation & Bioavailability*, *3*(3-4), 87-104. <https://doi.org/10.1080/09542299.1991.11083160>

- Nadarajah, B., & Parnavelas, J. G. (2002). Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(6), 423-432. <https://doi.org/10.1038/nrn845>
- Nashashibi, N., Cardamakis, E., Bolbos, G., & Tzingounis, V. (1999). Investigation of kinetic of lead during pregnancy and lactation. *Gynecol Obstet Invest*, 48(3), 158-162. <https://doi.org/10.1159/000010164>
- Naylor, K. E., Iqbal, P., Fledelius, C., Fraser, R. B., & Eastell, R. (2000). The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res*, 15(1), 129-137. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.1.129>
- Neal, A. P., & Guilarte, T. R. (2013). Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. *Toxicology research*, 2(2), 99-114. <https://doi.org/10.1039/C2TX20064C>
- Neal, A. P., Stansfield, K. H., Worley, P. F., Thompson, R. E., & Guilarte, T. R. (2010). Lead exposure during synaptogenesis alters vesicular proteins and impairs vesicular release: potential role of NMDA receptor-dependent BDNF signaling. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 116(1), 249-263. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq111>
- Neal, A. P., Worley, P. F., & Guilarte, T. R. (2011a). Lead exposure during synaptogenesis alters NMDA receptor targeting via NMDA receptor inhibition. *Neurotoxicology*, 32(2), 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.013>
- Neal, A. P., Worley, P. F., & Guilarte, T. R. (2011b). Lead exposure during synaptogenesis alters NMDA receptor targeting via NMDA receptor inhibition. *Neurotoxicology*, 32(2), 281-289. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.013>
- Neamtu, R. I., Craina, M., Dahma, G., Popescu, A. V., Erimescu, A. G., Citu, I., Dobrescu, A., Horhat, F. G., Vulcanescu, D. D., Gorun, F., Bernad, E. S., Motoc, A., & Citu, I. C. (2022). Heavy metal ion concentration in the amniotic fluid of preterm and term pregnancies from two cities with different industrial output. *Exp Ther Med*, 23(2), 111. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11034>
- Nestorov, I. A., Aarons, L. J., Arundel, P. A., & Rowland, M. (1998). Lumping of whole-body physiologically based pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Biopharm*, 26(1), 21-46. <https://doi.org/10.1023/a:1023272707390>
- Nie, H., Chettle, D. R., Webber, C. E., Brito, J. A. A., O'Meara, J. M., & McNeill, F. E. (2005). The study of age influence on human bone lead metabolism by using a simplified model and X-ray fluorescence data [10.1039/B507749D]. *Journal of Environmental Monitoring*, 7(11), 1069-1073. <https://doi.org/10.1039/B507749D>
- Nutton, G., Silburn, S., Arney, F., & Moss, B. (2011). *The first five years: Starting early. Early Childhood Series No. 2. 2011.*
- O'Flaherty, E. J. (1991a). Physiologically based models for bone-seeking elements: I. Rat skeletal and bone growth. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111(2), 299-312. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X\(91\)90032-A](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X(91)90032-A)
- O'Flaherty, E. J. (1991b). Physiologically based models for bone-seeking elements: II. Kinetics of lead disposition in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111(2), 313-331. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X\(91\)90033-B](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X(91)90033-B)
- O'Flaherty, E. J. (1991c). Physiologically based models for bone-seeking elements: III. Human skeletal and bone growth. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111(2), 332-341. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X\(91\)90034-C](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0041-008X(91)90034-C)
- O'Flaherty, E. J. (1993). Physiologically Based Models for Bone-Seeking Elements: IV. Kinetics of Lead Disposition in Humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 118(1), 16-29. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/taap.1993.1004>
- O'Flaherty, E. J. (1995). Physiologically Based Models for Bone-Seeking Elements: V. Lead Absorption and Disposition in Childhood. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 131(2), 297-308. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/taap.1995.1072>
- O'Flaherty, E. J. (1998). A physiologically based kinetic model for lead in children and adults. *Environ Health Perspect*, 106 Suppl 6(Suppl 6), 1495-1503. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s61495>



- O'Flaherty, E. J. (2000). Modeling normal aging bone loss, with consideration of bone loss in osteoporosis. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 55(1), 171-188. <https://doi.org/10.1093/toxsci/55.1.171>
- O'Flaherty, E. J., Scott, W., Schreiner, C., & Beliles, R. P. (1992). A physiologically based kinetic model of rat and mouse gestation: disposition of a weak acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, 112(2), 245-256. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(92\)90194-w](https://doi.org/10.1016/0041-008x(92)90194-w)
- O'Rahilly, R., & Müller, F. (1994). Neurulation in the normal human embryo. *Ciba Found Symp*, 181, 70-82; discussion 82-79. <https://doi.org/10.1002/9780470514559.ch5>
- Obeng-Gyasi, E. (2019). Sources of lead exposure in various countries. *Rev Environ Health*, 34(1), 25-34. <https://doi.org/10.1515/reveh-2018-0037>
- OECD. (2021). Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) models for regulatory purposes. *OECD Series on Testing and Assessment, No. 331, Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD*.
- Olanoff, L. S., & Anderson, J. M. (1980). Controlled release of tetracycline--III: A physiological pharmacokinetic model of the pregnant rat. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 8(6), 599-620. <https://doi.org/10.1007/bf01060056>
- Ong, C. N., & Lee, W. R. (1980). Distribution of lead-203 in human peripheral blood in vitro. *British journal of industrial medicine*, 37(1), 78-84. <https://doi.org/10.1136/oem.37.1.78>
- Ong, C. N., Phoon, W. O., Law, H. Y., Tye, C. Y., & Lim, H. H. (1985). Concentrations of lead in maternal blood, cord blood, and breast milk. *Arch Dis Child*, 60(8), 756-759. <https://doi.org/10.1136/ad.60.8.756>
- Paredes Alpaca, R. I., Forastiere, F., & Pirani, M. (2013). [Low exposure to lead and reproductive health: a cohort study of female workers in the ceramic industry of Emilia-Romagna (Northern Italy)]. *Epidemiol Prev*, 37(6), 367-375. (Bassa esposizione a piombo ed esiti della gravidanza: uno studio di coorte delle lavoratrici della ceramica in Emilia-Romagna.)
- Park, Y., Lee, A., Choi, K., Kim, H. J., Lee, J. J., Choi, G., Kim, S., Kim, S. Y., Cho, G. J., Suh, E., Kim, S. K., Eun, S. H., Eom, S., Kim, S., Kim, G. H., Moon, H. B., Kim, S., Choi, S., Kim, Y. D., . . . Park, J. (2018). Exposure to lead and mercury through breastfeeding during the first month of life: A CHECK cohort study. *Sci Total Environ*, 612, 876-883. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.079>
- Patrick, L. (2006). Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev*, 11(1), 2-22.
- Pilsner, J. R., Hu, H., Ettinger, A., Sánchez, B. N., Wright, R. O., Cantonwine, D., Lazarus, A., Lamadrid-Figueroa, H., Mercado-García, A., Téllez-Rojo, M. M., & Hernández-Avila, M. (2009). Influence of prenatal lead exposure on genomic methylation of cord blood DNA. *Environ Health Perspect*, 117(9), 1466-1471. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800497>
- Pirus, C., Bois, C., Dufourg, M.-N., Lanoë, J.-L., Vandentorren, S., Leridon, H., & Elfe, I. é. (2010). La construction d'une cohorte : l'expérience du projet français Elfe. *Population*, 65(4), 637-670. <https://doi.org/10.3917/popu.1004.0637>
- Pollick, H. (2018). The Role of Fluoride in the Prevention of Tooth Decay. *Pediatr Clin North Am*, 65(5), 923-940. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.05.014>
- Pouillot, R., Farakos, S. S., Spungen, J., Schaefer, H. R., Flannery, B. M., & Van Doren, J. M. (2022). Cadmium physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for forward and reverse dosimetry: Review, evaluation, and adaptation to the U.S. population. *Toxicol Lett*, 367, 67-75. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.07.812>
- Prévention., M. d. I. S. e. d. I. (2021). Eau et plomb. *Santé et Environnement*.
- Prins, J. M., Park, S., & Lurie, D. I. (2010). Decreased expression of the voltage-dependent anion channel in differentiated PC-12 and SH-SY5Y cells following low-level Pb exposure. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 113(1), 169-176. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp249>

- Qader, A., Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2021). Genetic susceptibility of  $\delta$ -ALAD associated with lead (Pb) intoxication: sources of exposure, preventive measures, and treatment interventions. *Environ Sci Pollut Res Int*, 28(33), 44818-44832. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15323-1>
- R Core Team. (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>
- Rabinowitz, M. B. (1991). Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect*, 91, 33-37. <https://doi.org/10.1289/ehp.919133>
- Rabinowitz, M. B., Wetherill, G. W., & Kopple, J. D. (1976). Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *The Journal of clinical investigation*, 58(2), 260-270. <https://doi.org/10.1172/JCI108467>
- Raggatt, L. J., & Partridge, N. C. (2010). Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling\*. *Journal of Biological Chemistry*, 285(33), 25103-25108. <https://doi.org/https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087>
- Rainhorn, J. (2019). Blanc de plomb. Histoire d'un poison légal. Judith Rainhorn, Presses de Sciences Po, 2019, ISBN : 978-272462-43-59. *Revue d'histoire de la protection sociale*, 14(1), 160-162. <https://doi.org/10.3917/rhps.014.0160>
- Ramírez Ortega, D., González Esquivel, D. F., Blanco Ayala, T., Pineda, B., Gómez Manzo, S., Marcial Quino, J., Carrillo Mora, P., & Pérez de la Cruz, V. (2021). Cognitive Impairment Induced by Lead Exposure during Lifespan: Mechanisms of Lead Neurotoxicity. *Toxics*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/toxics9020023>
- Ramoju, S. P., Mattison, D. R., Milton, B., McGough, D., Shilnikova, N., Clewell, H. J., Yoon, M., Taylor, M. D., Krewski, D., & Andersen, M. E. (2017). The application of PBPK models in estimating human brain tissue manganese concentrations. *Neurotoxicology*, 58, 226-237. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.12.001>
- Rao, H. V., Beliles, R. P., Whitford, G. M., & Turner, C. H. (1995). A physiologically based pharmacokinetic model for fluoride uptake by bone. *Regul Toxicol Pharmacol*, 22(1), 30-42. <https://doi.org/10.1006/rtph.1995.1065>
- Reddy, M., Yang, M. R. S., Andersen, M. E., & Clewell III, H. J. (2005). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Science and Applications. *John Wiley and Sons*.
- Reddy, M. B., Bolger, M. B., Fraczkievicz, G., Del Frari, L., Luo, L., Lukacova, V., Mitra, A., Macwan, J. S., Mullin, J. M., Parrott, N., & Heikkinen, A. T. (2021). PBPK Modeling as a Tool for Predicting and Understanding Intestinal Metabolism of Uridine 5'-Diphospho-glucuronosyltransferase Substrates. *Pharmaceutics*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091325>
- Redzic, Z. (2011). Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences. *Fluids and Barriers of the CNS*, 8(1), 3. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-8-3>
- Rice, D., & Barone, S., Jr. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 3(Suppl 3), 511-533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Rivas, S., Pham, L., & Nguyen, K. A. (2021). Modèle physiologique pharmacocinétique (PBPK) appliqué au paracétamol en condition de surdosage chez les enfants obèses : une revue systématique et un protocole d'étude. *Toxicologie Analytique et Clinique*, 33(1), 39-40. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.toxac.2020.10.083>
- Roth, K. A., & D'Sa, C. (2001). Apoptosis and brain development. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 7(4), 261-266. <https://doi.org/10.1002/mrdd.1036>
- Rothenberg, S. J., Karchmer, S., Schnaas, L., Perroni, E., Zea, F., & Fernández Alba, J. (1994). Changes in serial blood lead levels during pregnancy. *Environ Health Perspect*, 102(10), 876-880. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102876>
- Rothenberg, S. J., Khan, F., Manalo, M., Jiang, J., Cuellar, R., Reyes, S., Acosta, S., Jauregui, M., Diaz, M., Sanchez, M., Todd, A. C., & Johnson, C. (2000). Maternal bone lead contribution to blood lead during and after pregnancy. *Environ Res*, 82(1), 81-90. <https://doi.org/10.1006/enrs.1999.4007>

- Rowitch, D. H., & Kriegstein, A. R. (2010). Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. *Nature*, 468(7321), 214-222. <https://doi.org/10.1038/nature09611>
- Ruckart, P. Z., Jones, R. L., Courtney, J. G., LeBlanc, T. T., Jackson, W., Karwowski, M. P., Cheng, P. Y., Allwood, P., Svendsen, E. R., & Breyse, P. N. (2021). Update of the Blood Lead Reference Value - United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70(43), 1509-1512. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7043a4>
- Rudge, C. V., Rollin, H. B., Nogueira, C. M., Thomassen, Y., Rudge, M. C., & Odland, J. O. (2009). The placenta as a barrier for toxic and essential elements in paired maternal and cord blood samples of South African delivering women. *Journal of Environmental Monitoring*, 11(7), 1322-1330. <https://doi.org/10.1039/b903805a>
- Ruiz-Hernandez, A., Kuo, C. C., Rentero-Garrido, P., Tang, W. Y., Redon, J., Ordovas, J. M., Navas-Acien, A., & Tellez-Plaza, M. (2015). Environmental chemicals and DNA methylation in adults: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Clin Epigenetics*, 7(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0055-7>
- Ruiz, P., & Fowler, B. A. (2015). Chapter 7 - Exposure Assessment, Forward and Reverse Dosimetry\*. In G. F. Nordberg, B. A. Fowler, & M. Nordberg (Eds.), *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)* (pp. 141-153). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59453-2.00007-X>
- Rujitanapanich, S., Kumpapan, P., & Wanjanoi, P. (2014). Synthesis of Hydroxyapatite from Oyster Shell via Precipitation. *Energy Procedia*, 56, 112-117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.egypro.2014.07.138>
- Rye, J. E., Ziegler, E. E., Nelson, S. E., & Fomon, S. J. (1983). Dietary intake of lead and blood lead concentration in early infancy. *Am J Dis Child*, 137(9), 886-891.
- Sadiq, S., Ghazala, Z., Chowdhury, A., & Büsselberg, D. (2012). Metal Toxicity at the Synapse: Presynaptic, Postsynaptic, and Long-Term Effects. *Journal of Toxicology*, 2012, 132671. <https://doi.org/10.1155/2012/132671>
- Saili, K. S., Zurlinden, T. J., Schwab, A. J., Silvín, A., Baker, N. C., Hunter, E. S., 3rd, Ginhoux, F., & Knudsen, T. B. (2017). Blood-brain barrier development: Systems modeling and predictive toxicology. *Birth Defects Res*, 109(20), 1680-1710. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1180>
- Sakai, T. (2000). Biomarkers of lead exposure. *Ind Health*, 38(2), 127-142. <https://doi.org/10.2486/indhealth.38.127>
- Sakai, T., Yanagihara, S., Kunugi, Y., & Ushio, K. (1982). Relationships between distribution of lead in erythrocytes in vivo and in vitro and inhibition of ALA-D. *British journal of industrial medicine*, 39(4), 382-387. <https://doi.org/10.1136/oem.39.4.382>
- Sánchez-Dengra, B., Gonzalez-Alvarez, I., Bermejo, M., & Gonzalez-Alvarez, M. (2021). Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling for Predicting Brain Levels of Drug in Rat. *Pharmaceutics*, 13(9), 1402. <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/9/1402>
- Sanders, T., Liu, Y., Buchner, V., & Tchounwou, P. B. (2009). Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Rev Environ Health*, 24(1), 15-45. <https://doi.org/10.1515/reveh.2009.24.1.15>
- Sauvé, S., McBride, M. B., & Hendershot, W. H. (1997). Speciation of Lead in Contaminated Soils. *Environmental Pollution*, 98(2), 149-155. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(97\)00139-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0269-7491(97)00139-5)
- Schramel, P., Hasse, S., & Ovcar-Pavlu, J. (1988). Selenium, cadmium, lead, and mercury concentrations in human breast milk, in placenta, maternal blood, and the blood of the newborn. *Biological Trace Element Research*, 15(1), 111-124. <https://doi.org/10.1007/BF02990130>
- Schuhmacher, M., Domingo, J. L., Llobet, J. M., & Corbella, J. (1991). Lead in children's hair, as related to exposure in Tarragona Province, Spain. *Science of The Total Environment*, 104(3), 167-173. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0048-9697\(91\)90070-U](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0048-9697(91)90070-U)
- Semple, B. D., Blomgren, K., Gimlin, K., Ferriero, D. M., & Noble-Haesslein, L. J. (2013). Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability

- to injury across species. *Prog Neurobiol*, 106-107, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>
- Settle, D. M., & Patterson, C. C. (1980). Lead in albacore: guide to lead pollution in Americans. *Science*, 207(4436), 1167-1176. <https://doi.org/10.1126/science.6986654>
- Shahtaheri, S. M., Aaron, J. E., Johnson, D. R., & Purdie, D. W. (1999). Changes in trabecular bone architecture in women during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 106(5), 432-438. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08296.x>
- Sharma, M., Maheshwari, M., & Morisawa, S. (2005). Dietary and inhalation intake of lead and estimation of blood lead levels in adults and children in Kanpur, India. *Risk Anal*, 25(6), 1573-1588. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00683.x>
- Sharma, R. P., Schuhmacher, M., & Kumar, V. (2018). The development of a pregnancy PBPK Model for Bisphenol A and its evaluation with the available biomonitoring data. *Science of The Total Environment*, 624, 55-68. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.023>
- Shi, L. Z., & Zheng, W. (2007). Early lead exposure increases the leakage of the blood-cerebrospinal fluid barrier, in vitro. *Hum Exp Toxicol*, 26(3), 159-167. <https://doi.org/10.1177/0960327107070560>
- Shik Kim, D., Hwan Sung, J., & Lee, J. M. (2013). Parameter Estimation for Physiologically Based Pharmacokinetics Model Using Bayesian Inference. *IFAC Proceedings Volumes*, 46(32), 637-642. <https://doi.org/https://doi.org/10.3182/20131218-3-IN-2045.00064>
- Siegers, C. P., Jungblut, J. R., Klink, F., & Oberheuser, F. (1983). Effect of smoking on cadmium and lead concentrations in human amniotic fluid. *Toxicology Letters*, 19(3), 327-331. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-4274\(83\)90138-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-4274(83)90138-8)
- Simons, J. H., McNamee, R. W., & Hurd, C. D. (1932). The Thermal Decomposition of Tetramethyl Lead. *The Journal of Physical Chemistry*, 36(3), 939-948. <https://doi.org/10.1021/j150333a015>
- Skjørringe, T., Burkhart, A., Johnsen, K. B., & Moos, T. (2015). Divalent metal transporter 1 (DMT1) in the brain: implications for a role in iron transport at the blood-brain barrier, and neuronal and glial pathology. *Front Mol Neurosci*, 8, 19. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00019>
- Smith, C. M., Wang, X., Hu, H., & Kelsey, K. T. (1995). A polymorphism in the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene may modify the pharmacokinetics and toxicity of lead. *Environ Health Perspect*, 103(3), 248-253. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103248>
- Smith, D., Hernandez-Avila, M., Téllez-Rojo, M. M., Mercado, A., & Hu, H. (2002). The relationship between lead in plasma and whole blood in women. *Environ Health Perspect*, 110(3), 263-268. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110263>
- Sobol, I. M. (2001). Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates. *Mathematics and Computers in Simulation*, 55(1), 271-280. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4754\(00\)00270-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4754(00)00270-6)
- Sobol', I. M., Tarantola, S., Gatelli, D., Kucherenko, S. S., & Mauntz, W. (2007). Estimating the approximation error when fixing unessential factors in global sensitivity analysis. *Reliability Engineering & System Safety*, 92(7), 957-960. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ress.2006.07.001>
- Sohn, M. D., McKone, T. E., & Blancato, J. N. (2004). Reconstructing population exposures from dose biomarkers: inhalation of trichloroethylene (TCE) as a case study. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 14(3), 204-213. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500314>
- Sommar, J. N., Hedmer, M., Lundh, T., Nilsson, L., Skerfving, S., & Bergdahl, I. A. (2014). Investigation of lead concentrations in whole blood, plasma and urine as biomarkers for biological monitoring of lead exposure. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 24(1), 51-57. <https://doi.org/10.1038/jes.2013.4>
- Song, H., Zheng, G., Liu, Y., Shen, X. F., Zhao, Z. H., Aschner, M., Luo, W. J., & Chen, J. Y. (2016). Cellular uptake of lead in the blood-cerebrospinal fluid barrier: Novel roles of Connexin 43 hemichannel and its down-regulations via Erk phosphorylation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 297, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.02.021>

- Song, H., Zheng, G., Shen, X. F., Liu, X. Q., Luo, W. J., & Chen, J. Y. (2014). Reduction of brain barrier tight junctional proteins by lead exposure: role of activation of nonreceptor tyrosine kinase Src via chaperon GRP78. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 138(2), 393-402. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu007>
- Specht, A. J., Lin, Y., Weisskopf, M., Yan, C., Hu, H., Xu, J., & Nie, L. H. (2016). XRF-measured bone lead (Pb) as a biomarker for Pb exposure and toxicity among children diagnosed with Pb poisoning. *Biomarkers*, 21(4), 347-352. <https://doi.org/10.3109/1354750x.2016.1139183>
- Stansfield, K. H., Pilsner, J. R., Lu, Q., Wright, R. O., & Guilarte, T. R. (2012). Dysregulation of BDNF-TrkB signaling in developing hippocampal neurons by Pb(2+): implications for an environmental basis of neurodevelopmental disorders. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*, 127(1), 277-295. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs090>
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychol Rev*, 20(4), 327-348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- Struzyńska, L., Walski, M., Gadamski, R., Dabrowska-Bouta, B., & Rafałowska, U. (1997). Lead-induced abnormalities in blood-brain barrier permeability in experimental chronic toxicity. *Mol Chem Neuropathol*, 31(3), 207-224. <https://doi.org/10.1007/bf02815125>
- Sweatt, J. D. (2004). Hippocampal function in cognition. *Psychopharmacology*, 174(1), 99-110. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1795-9>
- Sy, M., Eleftheriadou, D., Jung, C., Lindtner, O., Karakitsios, S., Sarigiannis, D., Weber, T., Kolossa-Gehring, M., & Greiner, M. (2023). Assessment of the Long-Term Exposure to Lead in Four European Countries Using PBPK Modeling. *Exposure and Health*. <https://doi.org/10.1007/s12403-023-00535-2>
- Szigeti, T. (2019). HBM4EU, Prioritised substance group: Lead. *National Public Health Institutes*.
- Tasneem, S., Farrell, K., Lee, M. Y., & Kothapalli, C. R. (2016). Sensitivity of neural stem cell survival, differentiation and neurite outgrowth within 3D hydrogels to environmental heavy metals. *Toxicol Lett*, 242, 9-22. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.11.021>
- Taylor, M. D., Clewell, H. J., 3rd, Andersen, M. E., Schroeter, J. D., Yoon, M., Keene, A. M., & Dorman, D. C. (2012). Update on a Pharmacokinetic-Centric Alternative Tier II Program for MMT-Part II: Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Manganese Risk Assessment. *J Toxicol*, 2012, 791431. <https://doi.org/10.1155/2012/791431>
- Tebby, C., Caudeville, J., Fernandez, Y., & Brochot, C. (2022). Mapping blood lead levels in French children due to environmental contamination using a modeling approach. *Science of The Total Environment*, 808, 152149. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152149>
- Tellez-Rojo, M. M., Bautista-Arredondo, L. F., Richardson, V., Estrada-Sanchez, D., Avila-Jimenez, L., Rios, C., Cantoral-Preciado, A., Romero-Martinez, M., Flores-Pimentel, D., Melo-Zurita, M. D., Romero-Ramirez, A., Leon-Mazon, M. A., Montes, S., Fuller, R., & Hernandez-Avila, M. (2017). Lead poisoning and marginalization in newborns of Morelos, Mexico. *Salud Publica De Mexico*, 59(3), 218-226. <https://doi.org/10.21149/8045>
- Téllez-Rojo, M. M., Bellinger, D. C., Arroyo-Quiroz, C., Lamadrid-Figueroa, H., Mercado-García, A., Schnaas-Arrieta, L., Wright, R. O., Hernández-Avila, M., & Hu, H. (2006). Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. *Pediatrics*, 118(2), e323-330. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-3123>
- Téllez-Rojo, M. M., Hernández-Avila, M., Lamadrid-Figueroa, H., Smith, D., Hernández-Cadena, L., Mercado, A., Aro, A., Schwartz, J., & Hu, H. (2004). Impact of bone lead and bone resorption on plasma and whole blood lead levels during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 160(7), 668-678. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh271>
- Thangarajan, S., Vedagiri, A., Somasundaram, S., Sakthimanogaran, R., & Murugesan, M. (2018). Neuroprotective effect of morin on lead acetate- induced apoptosis by preventing cytochrome c translocation via regulation of Bax/Bcl-2 ratio. *Neurotoxicol Teratol*, 66, 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.01.006>

- Thépaut, E., Brochot, C., Chardon, K., Personne, S., & Zeman, F. A. (2023). Pregnancy-PBPK models: How are biochemical and physiological processes integrated? *Computational Toxicology*, 27, 100282. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.comtox.2023.100282>
- Thomason, M. E., Dassanayake, M. T., Shen, S., Katkuri, Y., Alexis, M., Anderson, A. L., Yeo, L., Mody, S., Hernandez-Andrade, E., Hassan, S. S., Studholme, C., Jeong, J. W., & Romero, R. (2013). Cross-hemispheric functional connectivity in the human fetal brain. *Sci Transl Med*, 5(173), 173ra124. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004978>
- Thomason, M. E., Hect, J. L., Rauh, V. A., Trentacosta, C., Wheelock, M. D., Eggebrecht, A. T., Espinoza-Heredia, C., & Burt, S. A. (2019). Prenatal lead exposure impacts cross-hemispheric and long-range connectivity in the human fetal brain. *NeuroImage*, 191, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.017>
- Thompson, M. D., & Beard, D. A. (2011). Development of appropriate equations for physiologically based pharmacokinetic modeling of permeability-limited and flow-limited transport. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 38(4), 405-421. <https://doi.org/10.1007/s10928-011-9200-x>
- Tschudi-Monnet, F. (2023). Chronic binding of antagonist to N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) during brain development leads to neurodegeneration with impairment in learning and memory in aging. <https://aopwiki.org/aops/12>
- Tsien, J. Z., Huerta, P. T., & Tonegawa, S. (1996). The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 87(7), 1327-1338. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81827-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81827-9)
- Turco, M. Y., & Moffett, A. (2019). Development of the human placenta. *Development*, 146(22). <https://doi.org/10.1242/dev.163428>
- Underwood, M. A., Gilbert, W. M., & Sherman, M. P. (2005). Amniotic fluid: not just fetal urine anymore. *J Perinatol*, 25(5), 341-348. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211290>
- Vanacker, M., Tressou, J., Perouel, G., Glorennec, P., & Crépet, A. (2020). Combining data from heterogeneous surveys for aggregate exposure: Application to children exposure to lead in France. *Environ Res*, 182, 109069. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109069>
- Vandentorren, S., Bois, C., Pirus, C., Sarter, H., Salines, G., & Leridon, H. (2009). Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr*, 9, 58. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-58>
- Verina, T., Rohde, C. A., & Guilarte, T. R. (2007). Environmental lead exposure during early life alters granule cell neurogenesis and morphology in the hippocampus of young adult rats. *Neuroscience*, 145(3), 1037-1047. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.12.040>
- Verner, M. A., Charbonneau, M., López-Carrillo, L., & Haddad, S. (2008). Physiologically based pharmacokinetic modeling of persistent organic pollutants for lifetime exposure assessment: a new tool in breast cancer epidemiologic studies. *Environ Health Perspect*, 116(7), 886-892. <https://doi.org/10.1289/ehp.10917>
- Verscheijden, L. F. M., Koenderink, J. B., de Wildt, S. N., & Russel, F. G. M. (2019). Development of a physiologically-based pharmacokinetic pediatric brain model for prediction of cerebrospinal fluid drug concentrations and the influence of meningitis. *PLoS Comput Biol*, 15(6), e1007117. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007117>
- Verscheijden, L. F. M., Koenderink, J. B., Johnson, T. N., de Wildt, S. N., & Russel, F. G. M. (2020). Physiologically-based pharmacokinetic models for children: Starting to reach maturation? *Pharmacology & therapeutics*, 211, 107541. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107541>
- von Lindern, I., Spalinger, S., Petroyan, V., & von Braun, M. (2003). Assessing remedial effectiveness through the blood lead:soil/dust lead relationship at the Bunker Hill Superfund Site in the Silver Valley of Idaho. *Sci Total Environ*, 303(1-2), 139-170. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(02\)00352-2](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(02)00352-2)
- von Lindern, I., Spalinger, S., Stifelman, M. L., Stanek, L. W., & Bartrem, C. (2016). Estimating Children's Soil/Dust Ingestion Rates through Retrospective Analyses of Blood Lead Biomonitoring from

- the Bunker Hill Superfund Site in Idaho. *Environ Health Perspect*, 124(9), 1462-1470. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510144>
- Wagner, P. J., Park, H. R., Wang, Z., Kirchner, R., Wei, Y., Su, L., Stanfield, K., Guilarte, T. R., Wright, R. O., Christiani, D. C., & Lu, Q. (2017). In Vitro Effects of Lead on Gene Expression in Neural Stem Cells and Associations between Up-regulated Genes and Cognitive Scores in Children. *Environ Health Perspect*, 125(4), 721-729. <https://doi.org/10.1289/ehp265>
- Wang, G. Y., Tang, W. Y., Ji, H. K., & Wang, X. B. (2021). Prenatal exposure to mercury and precocious puberty: a prospective birth cohort study. *Human Reproduction*, 36(3), 712-720. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa315>
- Wang, S. S., Xu, X., Lu, A. X., Li, W. H., Liu, J. X., Liu, C., & Yan, C. H. (2022). Amelioration of cholesterol sulfate for lead-induced CTX cell apoptosis based on BDNF signaling pathway mediated cholesterol metabolism. *Ecotoxicol Environ Saf*, 248, 114307. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114307>
- Wang, T., Guan, R. L., Liu, M. C., Shen, X. F., Chen, J. Y., Zhao, M. G., & Luo, W. J. (2016). Lead Exposure Impairs Hippocampus Related Learning and Memory by Altering Synaptic Plasticity and Morphology During Juvenile Period. *Mol Neurobiol*, 53(6), 3740-3752. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9312-1>
- Wechsler, D. (2003). Wechsler intelligence scale for children—Fourth Edition (WISC-IV). (No Title).
- White, P. D., Van Leeuwen, P., Davis, B. D., Maddaloni, M., Hogan, K. A., Marcus, A. H., & Elias, R. W. (1998). The conceptual structure of the integrated exposure uptake biokinetic model for lead in children. *Environ Health Perspect*, 106 Suppl 6(Suppl 6), 1513-1530. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s61513>
- WHO-IPCS. (2010). Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. *World Health Organization, Harmonization Project Document No. 9*.
- WHO. (2015). *Human biomonitoring: facts and figures*. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/164588>
- WHO. (2021a). Exposure to lead: a major public health concern. *World Health Organization, Preventing disease through healthy environments*.
- WHO. (2021b). Guideline for clinical management of exposure to lead: executive summary. *Geneva: World Health Organization, Preventing disease through healthy environments, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO*.
- Wilkinson, G. R. (1987). Clearance approaches in pharmacology. *Pharmacol Rev*, 39(1), 1-47.
- Wood, J. H., & Thakker, K. M. (1982). Michaelis-Menten absorption kinetics in drugs: - examples and implications. *Eur J Clin Pharmacol*, 23(2), 183-188. <https://doi.org/10.1007/bf00545976>
- Wu, S., Hivert, M. F., Cardenas, A., Zhong, J., Rifas-Shiman, S. L., Agha, G., Colicino, E., Just, A. C., Amarasiwardena, C., Lin, X., Litonjua, A. A., DeMeo, D. L., Gillman, M. W., Wright, R. O., Oken, E., & Baccarelli, A. A. (2017). Exposure to Low Levels of Lead in Utero and Umbilical Cord Blood DNA Methylation in Project Viva: An Epigenome-Wide Association Study. *Environ Health Perspect*, 125(8), 087019. <https://doi.org/10.1289/ehp1246>
- Wu, W., Ke, M., Ye, L., & Lin, C. (2021). Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predict the pharmacokinetics of telavancin in obesity with renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*, 77(7), 989-998. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03072-y>
- Xu, J., Yan, C.-H., Wu, S.-H., Yu, X.-D., Yu, X.-G., & Shen, X.-M. (2007). Developmental lead exposure alters gene expression of metabotropic glutamate receptors in rat hippocampal neurons. *Neuroscience Letters*, 413(3), 222-226. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.10.070>
- Yamamura, Y., Arai, F., & Yamauchi, H. (1981). Urinary excretion pattern of triethyllead, diethyllead and inorganic lead in the tetraethyllead poisoning. *Ind Health*, 19(2), 125-131. <https://doi.org/10.2486/indhealth.19.125>
- Yanatori, I., & Kishi, F. (2019). DMT1 and iron transport. *Free Radical Biology and Medicine*, 133, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.020>

- Yang, X. F., Li, Y. Y., Li, J. X., Bao, S. S., Zhou, A. F., Xu, S. Q., & Xia, W. (2020). Associations between exposure to metal mixtures and birth weight. *Environmental Pollution*, 263, Article 114537. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114537>
- Yau, E., Olivares-Morales, A., Ogungbenro, K., Aarons, L., & Gertz, M. (2023). Investigation of simplified physiologically-based pharmacokinetic models in rat and human. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 12(3), 333-345. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/psp4.12911>
- Yazbeck, C., Cheymol, J., Dandres, A. M., & Barbéry-Courcoux, A. L. (2007). Intoxication au plomb chez la femme enceinte et le nouveau-né: bilan d'une enquête de dépistage. *Archives de Pédiatrie*, 14(1), 15-19. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arcped.2006.09.016>
- Yoon, M., & Clewell, H. J., 3rd. (2016). Addressing Early Life Sensitivity Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and In Vitro to In Vivo Extrapolation. *Toxicological research*, 32(1), 15-20. <https://doi.org/10.5487/TR.2016.32.1.015>
- Yoon, M., Efremenko, A., Blaauboer, B. J., & Clewell, H. J. (2014). Evaluation of simple in vitro to in vivo extrapolation approaches for environmental compounds. *Toxicol In Vitro*, 28(2), 164-170. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.10.023>
- Yoon, M., Ring, C., Van Landingham, C. B., Suh, M., Song, G., Antonijevic, T., Gentry, P. R., Taylor, M. D., Keene, A. M., Andersen, M. E., & Clewell, H. J. (2019). Assessing children's exposure to manganese in drinking water using a PBPK model. *Toxicol Appl Pharmacol*, 380, 114695. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.114695>
- Yu, L. X., Crison, J. R., & Amidon, G. L. (1996). Compartmental transit and dispersion model analysis of small intestinal transit flow in humans. *International Journal of Pharmaceutics*, 140(1), 111-118. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173\(96\)04592-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173(96)04592-9)
- Zare Jeddi, M., Hopf, N. B., Viegas, S., Price, A. B., Paini, A., van Thriel, C., Benfenati, E., Ndaw, S., Bessems, J., Behnisch, P. A., Leng, G., Duca, R. C., Verhagen, H., Cubadda, F., Brennan, L., Ali, I., David, A., Mustieles, V., Fernandez, M. F., . . . Pasanen-Kase, R. (2021). Towards a systematic use of effect biomarkers in population and occupational biomonitoring. *Environ Int*, 146, 106257. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106257>
- Zeiss, C. J. (2021). Comparative Milestones in Rodent and Human Postnatal Central Nervous System Development. *Toxicol Pathol*, 49(8), 1368-1373. <https://doi.org/10.1177/01926233211046933>
- Zeman, F. A., Boudet, C., Tack, K., Floch Barneaud, A., Brochet, C., Péry, A. R. R., Oleko, A., & Vandentorren, S. (2013). Exposure assessment of phthalates in French pregnant women: Results of the ELFE pilot study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 216(3), 271-279. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.12.005>
- Zhang, W., Zhang, G. G., He, H. Z., & Bolt, H. M. (1994). Early health effects and biological monitoring in persons occupationally exposed to tetraethyl lead. *Int Arch Occup Environ Health*, 65(6), 395-399. <https://doi.org/10.1007/bf00383250>
- Zhang, Y., Zhang, N., & Niu, Z. (2018). Health risk assessment of trihalomethanes mixtures from daily water-related activities via multi-pathway exposure based on PBPK model. *Ecotoxicol Environ Saf*, 163, 427-435. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.07.073>
- Zhang, Z., Imperial, M. Z., Patilea-Vrana, G. I., Wedagedera, J., Gaohua, L., & Unadkat, J. D. (2017a). Development of a Novel Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model I: Insights into Factors that Determine Fetal Drug Exposure through Simulations and Sensitivity Analyses. *Drug Metab Dispos*, 45(8), 920-938. <https://doi.org/10.1124/dmd.117.075192>
- Zhang, Z., & Unadkat, J. D. (2017b). Development of a Novel Maternal-Fetal Physiologically Based Pharmacokinetic Model II: Verification of the model for passive placental permeability drugs. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 45(8), 939-946. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.073957>
- Zhao, Q., Slavkovich, V., & Zheng, W. (1998). Lead exposure promotes translocation of protein kinase C activities in rat choroid plexus in vitro, but not in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol*, 149(1), 99-106. <https://doi.org/10.1006/taap.1997.8352>



- Zhao, Z. H., Zheng, G., Wang, T., Du, K. J., Han, X., Luo, W. J., Shen, X. F., & Chen, J. Y. (2018). Low-level Gestational Lead Exposure Alters Dendritic Spine Plasticity in the Hippocampus and Reduces Learning and Memory in Rats. *Sci Rep*, 8(1), 3533. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21521-8>
- Zheng, W. (2001). Toxicology of choroid plexus: special reference to metal-induced neurotoxicities. *Microscopy research and technique*, 52(1), 89-103. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20010101\)52:1<89::AID-JEMT11>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20010101)52:1<89::AID-JEMT11>3.0.CO;2-2)
- Zheng, W., Aschner, M., & Ghersi-Egea, J.-F. (2003). Brain barrier systems: a new frontier in metal neurotoxicological research. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 192(1), 1-11. [https://doi.org/10.1016/s0041-008x\(03\)00251-5](https://doi.org/10.1016/s0041-008x(03)00251-5)
- Ziegler, E. E., Edwards, B. B., Jensen, R. L., Mahaffey, K. R., & Fomon, S. J. (1978). Absorption and retention of lead by infants. *Pediatr Res*, 12(1), 29-34. <https://doi.org/10.1203/00006450-197801000-00008>



**Title:** A quantitative approach to fetal lead exposure: development of a pregnancy physiologically based pharmacokinetic model (p-PBPK) and its application to human biomonitoring data

**Keywords:** p-PBPK model, lead, Prenatal exposure, Biomonitoring, Elfe cohort, Neurodevelopment

**Abstract:**

Lead (Pb) is a highly potent neurotoxin, especially for children. A vast epidemiological literature documents the effects of Pb exposure in young children. Pb can cross the placental barrier to induce early fetal exposure. This prenatal exposure is associated with impaired cognitive function in children, resulting in learning problems, decreased intelligence quotient (IQ) and behavioral problems. For obvious ethical reasons, it is not possible to measure Pb concentrations in the fetus during pregnancy. Consequently, a single measurement obtained from umbilical cord blood at delivery is available to assess prenatal exposure. Thankfully, Pregnancy physiologically based pharmacokinetic (p-PBPK) models can be used to simulate prenatal exposures throughout pregnancy. The aim of this thesis is to provide a tool capable of simulating internal fetal exposures, from incomplete data, such as those obtained during biomonitoring campaigns.

A literature search was carried out on the impact of pregnancy on the ADME processes of Pb in both the mother and fetus. This research highlighted an increase in maternal bone turnover (i.e. cycle of formation and resorption) during pregnancy. Indeed, urinary markers of bone formation and resorption linearly increase from the 2<sup>nd</sup> trimester until the end of pregnancy. Furthermore, data on the kinetic of Pb during pregnancy reveal a distinctive U-shaped trend, an initial phase of decrease during the first 4 months followed by a second phase of increase in maternal blood lead levels. The parameter values modeling bone turnover and placental transfer of Pb were calibrated using literature data. The predictive performance of our p-PBPK model was assessed using paired concentrations of Pb in umbilical cord and maternal blood at delivery, demonstrating satisfactory performance between the model predictions and the observed data. A global sensitivity analysis of the model highlighted a strong influence on fetal exposures from the Pb binding to erythrocytes, Pb accumulation in bones and the partition coefficient in the brain. Pb concentrations measured in the umbilical cord at delivery, from the French Longitudinal Study since Infancy (Elfe), were used in the p-PBPK model to simulate Pb concentrations in the fetal brain. Simulations carried out on the Elfe cohort reveal variations in predicted Pb concentrations in fetal brain over the course of pregnancy. By the end of pregnancy, almost half the fetuses in the Elfe cohort had predicted brain concentrations likely to induce *in vitro* and *ex vivo* effects on neurodevelopmental.

In conclusion, this thesis highlights the potential of p-PBPK models for assessing prenatal exposure. We have demonstrated the ability of our model to simulate fetal exposure indicators, taking into account the physiological mechanisms essential to Pb toxicokinetics during pregnancy. In the future, this model can be coupled with an effect model such as an Adverse Outcome Pathway (AOP) to help predict the effects of Pb on the neurodevelopment of children.

**Titre :** Une approche quantitative de l'exposition fœtale au plomb : développement d'un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie de la grossesse (p-PBPK) et application aux données de biosurveillance

**Mots-clés :** Modèle p-PBPK, Plomb, Exposition prénatale, Biosurveillance, Cohorte Elfe, Neurodéveloppement

## Résumé :

Le plomb (Pb) est une neurotoxine très puissante, notamment pour les enfants. Une vaste littérature épidémiologique documente les effets de l'exposition au Pb chez les jeunes enfants. Le Pb est capable de traverser la barrière placentaire pour induire une exposition précoce du fœtus. Cette exposition prénatale est associée à une altération des fonctions cognitives des enfants qui se traduit par des problèmes d'apprentissage, une diminution du quotient intellectuel (QI) et des problèmes de comportement. Pour des raisons d'éthique évidentes, il n'est pas possible de mesurer la concentration de Pb chez le fœtus pendant la grossesse. Ainsi, une seule mesure obtenue dans le sang du cordon ombilical à l'accouchement est disponible pour évaluer l'exposition prénatale. Les modèles pharmacocinétiques basés sur la physiologie de la grossesse (p-PBPK) peuvent être utilisés pour simuler les expositions prénatales tout au long de la grossesse. L'objectif de cette thèse est de fournir un outil capable de simuler les expositions internes du fœtus à partir de données parcellaires, comme celles obtenues lors de campagnes de biosurveillance.

Une recherche bibliographique a été menée sur l'impact de la grossesse sur les processus ADME du Pb chez la mère et le fœtus. Cette recherche a mis en évidence une augmentation du renouvellement (i.e. cycle de formation et de résorption) de l'os maternel pendant la grossesse. Les marqueurs de la formation et de la résorption de l'os, dosés dans les urines, augmentent linéairement à partir du 2<sup>nd</sup> trimestre jusqu'à la fin de grossesse. Par ailleurs, les données sur la cinétique du Pb pendant la grossesse chez la mère révèlent une courbe en forme de U : une première phase de diminution lors des 4 premiers mois et suivie d'une seconde phase d'augmentation de la plombémie maternelle. Les valeurs des paramètres modélisant le renouvellement de l'os et le transfert placentaire du Pb ont été calibrées à partir des données de la littérature. La performance prédictive de notre modèle a été évaluée en utilisant les rapports de concentrations appariées de Pb dans le sang du cordon ombilical et maternel à l'accouchement, démontrant ainsi une performance satisfaisante entre les prédictions du modèle et les données observées. Une analyse de sensibilité globale du modèle a mis en évidence une forte influence sur les expositions fœtales de la liaison du Pb aux érythrocytes, l'accumulation du Pb dans les os et du coefficient de partage dans le cerveau. Les concentrations de Pb mesurées dans le cordon ombilical à l'accouchement, provenant de l'étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe), ont été utilisées dans le modèle p-PBPK pour simuler les concentrations de Pb dans le cerveau des fœtus. Les simulations effectuées sur la cohorte Elfe révèlent des variations des concentrations prédites de Pb dans le cerveau des fœtus au cours de la grossesse. À la fin de la grossesse, presque la moitié des fœtus de la cohorte Elfe présentaient des concentrations prédites dans le cerveau susceptibles d'induire *in vitro* et *ex vivo* des effets sur le neurodéveloppement.

Pour conclure, ce travail de thèse met en lumière le potentiel des modèle p-PBPK pour l'évaluation des expositions prénatales. Nous avons démontré la capacité de notre modèle à simuler des indicateurs d'exposition chez le fœtus en tenant compte des mécanismes physiologiques essentiels à la toxicocinétique du Pb pendant la grossesse. Ce modèle peut à l'avenir être couplé à un modèle d'effet tel qu'un chemin d'effet néfaste (AOP) pour aider à prédire les effets du Pb sur le neurodéveloppement des enfants.