

1

Connaissances actuelles sur l'intoxication au plomb et ses effets sur la santé

La toxicité du plomb est un sujet de préoccupation depuis plusieurs décennies, et ses effets délétères sur le développement humain ont été démontrés dans plusieurs domaines. Ils ont été détaillés longuement dans la première expertise Inserm (1999) qui décrivait les effets cellulaires et systémiques du plomb chez l'adulte et l'enfant en fonction du niveau de plombémie (figure 1.1). Cette expertise insistait sur le retentissement d'une imprégnation par le plomb sur le développement cérébral et les fonctions cognitives de l'enfant.

Les enfants sont les plus susceptibles à l'exposition au plomb car d'une part, leur absorption digestive est approximativement trois fois plus élevée que celle des adultes et d'autre part, ils sont en pleine croissance et leur système nerveux central en plein développement. L'intoxication se fait principalement par ingestion et, dans une moindre mesure, par inhalation. L'intoxication est insidieuse parce qu'elle est habituellement sans symptôme, les effets neuro-développementaux ou comportementaux pouvant être repérés plus tard lors de la scolarisation.

La prise de conscience de la toxicité du plomb a conduit à une diminution de son utilisation, et les études montrent une baisse régulière de l'imprégnation de la population.

Parallèlement, la meilleure connaissance de ses effets toxiques a amené les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) à abaisser régulièrement le seuil d'intervention en cas d'exposition au plomb (plombémie² de 600 µg/l en 1960 à 250 µg/l en 1985, puis à 100 µg/l en 1991), et en France le seuil retenu pour la déclaration obligatoire de saturnisme est de 100 µg/l.

Progressivement, des effets toxiques ont été mis en évidence pour des plombémies très inférieures à ce taux de 100 µg/l, que l'enfant ait été exposé *in utero* ou pendant la petite enfance. Des voix se font entendre pour baisser le seuil d'intervention à 50 voire 20 µg/l (Bernard, 2003 ; Gilbert et Weiss, 2006).

2. Plombémie : Mesure du plomb dans le sang

Enfants	Plombémie (µg/l)	Adultes
	1500	
	Décès →	
	1000	← Encéphalopathie
Encéphalopathie →		
Néphropathie →		← Anémie
Anémie →		← Longévité diminuée
Douleurs abdominales →		← Altération de la synthèse d'hémoglobine
	500	
		← Neuropathie périphérique
↘ Synthèse de l'hémoglobine →	400	← Infertilité masculine
		← Néphropathie
↘ Métabolisme de la vitamine D →	300	← Pression artérielle systolique ↗ (hommes)
		← Acuité auditive ↘
		← Proto porphyrines érythrocytaires ↗ (hommes)
↘ Vitesse de conduction nerveuse →	200	
		← Proto porphyrines érythrocytaires ↗ (femmes)
↗ Proto porphyrines érythrocytaires →		
↘ (?) Métabolisme de la vitamine D →		
↘ Toxicité neurologique →		
↘ QI →	100	← Hypertension ↗ (?)
↘ Audition →		
↘ Croissance →		
Passage placentaire →		

Figure 1.1 : Effets du plomb inorganique sur les enfants et les adultes : taux minimum où l'effet peut être observé (d'après Agency for Toxic Substance and Disease Registry, 1990 ; cité dans Inserm, 1999)

Diminution régulière de l'intoxication au plomb

Toutes les données d'évolution montrent une baisse importante du niveau sanguin de plomb dans la population générale. Aux États-Unis, la moyenne du niveau de plomb dans le sang, pour des enfants de 1 à 5 ans, a significativement diminué dans tous les sous-groupes de la population : elle est passée de 23 µg/l en 1991-1994 à 16 µg/l en 1999-2002 (MMWR, 2005). Cette moyenne demeure plus élevée pour les enfants noirs non hispaniques, 28 µg/l, que pour les enfants mexicains, 19 µg/l, ou que pour

les enfants blancs non hispaniques, 18 µg/l. Cette diminution s'observe dans tous les États où des données d'évolution sont disponibles, avec des baisses annuelles variant de 4 % à 14 % selon les États (Mattuck et coll., 2001).

De même, le pourcentage d'enfants ayant un niveau élevé de plomb dans le sang (supérieur ou égal à 100 µg/l) diminue : de 6 % en 1999 à 2,7 % en 2003 parmi des enfants de moins de 6 ans du Minnesota (Zabel et Castellano, 2006). Les enfants pris en charge par un programme *Medicaid* avaient des niveaux deux fois plus élevés mais avaient connu une baisse similaire au cours de la même période (Kaufmann et coll., 2000).

Même dans les populations très exposées, une diminution des plombémies est observée. Dans le Wisconsin, de juillet 1995 à juin 1999, le niveau de plomb dans le sang a été mesuré pour 1 850 enfants âgés de 6 à 71 mois (Schlenker et coll., 2001). La proportion d'enfants ayant plus de 100 µg/l de plomb dans le sang avait diminué chaque année, passant de 46,3 % en 1996 à 22,5 % en 1999. Cette diminution est attribuée à l'effet d'un programme intensif de prévention dans une situation à très haut risque liée à l'habitat.

En Australie, dans une population particulièrement exposée vivant près d'une fonderie de plomb et de zinc, le niveau moyen a diminué de moitié, passant de 128 µg/l en 1991 à 62,6 µg/l en 2002 (Willmore et coll., 2006).

Facteurs associés à une plombémie élevée

De manière générale, la plombémie la plus élevée est observée pour les enfants âgés de 1 à 3 ans. Les facteurs associés à la pauvreté sont liés à une plombémie plus élevée. Ainsi, aux États-Unis, les enfants noirs, habitant dans des constructions antérieures à 1946 ou 1950, ceux couverts par les programmes *Medicaid* ou *Medicare* sont plus nombreux à avoir un niveau sanguin de plomb supérieur ou égal à 100 µg/l (Kaufmann et coll., 2000 ; Bernard et McGeehin, 2003) (tableau 1.1).

La fréquence d'une concentration sanguine supérieure ou égale à 100 µg/l a été observée pour 11,3 % de 693 enfants réfugiés aux États-Unis, âgés de moins de 7 ans et qui étaient arrivés entre juillet 1995 et décembre 1999 (Geltman et coll., 2001). Cette fréquence était 2,7 fois plus élevée que celle des enfants de même âge, nés aux États-Unis. Les enfants venant des pays en voie de développement avaient les fréquences les plus élevées, par exemple 27 % des enfants venant de Somalie ou du Vietnam ; le pays de naissance était le plus fort prédicteur d'une concentration élevée en plomb.

Tableau 1.1 : Facteurs associés à une plombémie élevée, États-Unis 1988-1994 (Kaufmann et coll., 2000)

Facteurs de risque	Plombémie 100 µg/l (%)	OR _{aj} (IC 95 %) ¹
Ethnie		
Noirs	14,4	4,22 [2,43-7,31]
Mexicains	5,4	2,15 [1,03-4,49]
Autres	8,2	2,26 [1,27-4,02]
Blancs	3,8	1
Construction		
Avant 1946	12,7	3,26 [1,78-5,94]
1946-1973	6,2	1,60 [0,95-2,67]
1974 ou après	3,1	1
Medicaid		
Oui	12,8	2,34 [1,45-3,78]
Non	3,7	1
Niveau d'études du chef de famille		
<12 ans	11,4	1,86 [1,24-2,79]
12 ans	4,4	1

¹ Modèle d'analyse multivariée comprenant toutes ces variables simultanément ainsi que la période, l'âge des enfants, la région, les antécédents d'anémie, le fait d'avoir un médecin régulier et la saison.

Effets sur la santé

L'expertise Inserm de 1999 et la Conférence de consensus de 2003 (Anaes, 2004) avaient fait la synthèse des données disponibles sur le retentissement de l'exposition au plomb. Plusieurs enquêtes transversales et/ou longitudinales y étaient décrites : cohortes de Boston, de Cincinnati, de Cleveland et de Rochester aux États-Unis, de Mexico, de Port Pirie et Sydney en Australie, de Yougoslavie, qui continuent d'être suivies pour la plupart d'entre elles. Des méta-analyses étaient également rapportées (Needleman et Gatsonis, 1990). En 2004, un groupe de travail des CDC publiait une revue détaillée des effets sur la santé d'une plombémie inférieure à 100 µg/l (*Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention, ACCLPP, 2004*). Les données de ces cohortes ont également été ré-analysées après avoir été réunies (Lanphear et coll., 2005). Nous avons choisi de nous intéresser surtout aux effets toxiques du plomb pour des plombémies <100 µg/l.

Effets du plomb pendant la grossesse

Le plomb passe bien la barrière placentaire et il est fœtotoxique. Les mouvements phospho-calciques inhérents à la grossesse favorisent le relargage du

plomb osseux maternel. À fortes doses, il induit des malformations chez l'animal ; chez l'homme, en absence d'intoxications professionnelles ou/et accidentelles, l'exposition au plomb n'entraîne pas de malformations congénitales majeures (Huel, 2004). Différentes études montrent des risques élevés d'avortement, de retard de croissance intra-utérin, d'accouchement prématuré, et un retentissement sur le développement psychomoteur (Wasserman et coll., 2000 ; Hu et coll., 2006 ; Schnaas et coll., 2006). Les effets à long terme d'une intoxication des petites filles pendant l'enfance, notamment sur le développement de leurs propres enfants, sont difficiles à évaluer et restent mal connus.

Effets sur le développement psychomoteur et les apprentissages

Ce sont les effets sur le système nerveux central et le développement psychomoteur qui sont les plus préoccupants compte tenu des conséquences de telles atteintes. Les régions du cerveau les plus sensibles au plomb sont l'hippocampe, le système limbique, le cortex préfrontal et le cervelet.

Au niveau moléculaire, le plomb a une action inhibitrice sur les récepteurs au glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central, et médiateur des voies métaboliques nécessaires à l'apprentissage, la mémoire et la plasticité des synapses (Toscano et Guilarte, 2005). L'action sélective du plomb sur les récepteurs NMDAR (*N-methyl-D-aspartate type of excitatory amino acid receptor*) a été bien documentée chez les rongeurs. Il semble que ces effets toxiques puissent être réversibles partiellement, sous réserve d'un enrichissement des stimulations neurosensorielles de l'animal jeune (Guilarte et coll., 2003). Cependant, même si les effets neurotoxiques du plomb sont très documentés, ils le sont plus chez les rongeurs que chez les primates, et il est difficile d'extrapoler finement les résultats à l'homme, notamment pour les tests cognitifs sophistiqués.

Une partie des discussions tourne actuellement autour de la gravité respective d'une exposition pré- ou postnatale (Ronchetti et coll., 2006). La cohorte yougoslave et les cohortes mexicaines, qui incluent des dosages de plomb pendant la grossesse et au cordon établissent un lien négatif entre la plombémie maternelle et les tests globaux de développement des enfants à 2 ans et entre 6 et 10 ans, sans effet de seuil net (Wasserman et coll., 2000 ; Hu et coll., 2006 ; Schnaas et coll., 2006). Elles sont contradictoires sur le moment où la plombémie élevée a le plus d'effet : 1^{er} ou 3^e trimestre.

Après la naissance, les études s'intéressent soit à des indices globaux de développement comme le quotient intellectuel (QI ou index de développement mental et psychomoteur du test de Bailey), soit aux résultats de tests plus spécifiques (scores de lecture, de mathématique, reconnaissance des couleurs...).

Plusieurs auteurs ont mis en évidence des relations inverses entre la concentration sanguine en plomb et la mesure du QI, aussi bien par des études transversales que longitudinales, et ont essayé de quantifier ce lien. Une des

premières méta-analyses indiquait qu'un accroissement de 100 µg/l de plomb était lié à une diminution d'environ 1 à 3 points du quotient intellectuel des enfants (Needleman et Gatsonis, 1990). Bellinger et Needleman (2003) observaient sur une cohorte de 48 enfants, dont la concentration sanguine en plomb n'avait jamais excédé 100 µg/l, que le quotient intellectuel à 10 ans était inversement corrélé au niveau de plomb mesuré à 2 ans, même après ajustement sur des facteurs de confusion. Une étude prospective chez 172 enfants dont la plombémie n'avait jamais dépassé 100 µg/l montrait une relation plus importante entre plombémie et QI pour des valeurs faibles de plombémie : l'augmentation de la plombémie de 10 à 100 µg/l faisait baisser le QI de 7,4 points ; au dessus de 100 µg/l, une augmentation de 100 µg/l de la plombémie faisait chuter le QI de 4 points (Canfield et coll., 2003a).

Parmi les études prenant en compte des tests plus spécifiques, celle de Lanphear utilisant de manière rétrospective des résultats de Nhanes III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), montrait une relation inverse entre la plombémie de 4 853 enfants et leurs résultats aux tests cognitifs, avec notamment des anomalies des scores obtenus en lecture et en arithmétique pour des plombémies < 50 µg/l (Lanphear et coll., 2000). Cette étude était critiquée, car bien que Lanphear ait pris en compte un certain nombre de facteurs de confusion, il y avait dans Nhanes III beaucoup de valeurs manquantes pour certaines données (poids de naissance), et l'échantillon interrogé n'était pas comparable à la population générale américaine en termes d'origine ethnique et de langue parlée à la maison, ce qui joue évidemment sur les tests de développement. Par ailleurs, Nhanes III ne prenait pas en compte d'autres facteurs susceptibles d'influer sur le QI de l'enfant, comme l'exposition maternelle à l'alcool ou aux drogues (Stone et Reynolds, 2003).

Canfield en 2003 retrouvait une relation inverse entre la plombémie et la reconnaissance des couleurs, prise comme témoin de la discrimination visuelle et de l'apprentissage par association pour des plombémies <100 µg/l, sans effet seuil (Canfield et coll., 2003b).

La synthèse faite par l'*Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention* (ACCLPP) en 2004, reprenant 42 études issues notamment des différentes cohortes, expose de manière détaillée les résultats en fonction des méthodologies des évaluations du développement (tests utilisés, qualité des examinateurs, langue), des modalités de dosage de la plombémie, des facteurs de confusion (poids de naissance, environnement psychosocial, ethnique, intelligence maternelle, scolarisation maternelle, niveau socioéconomique de la famille, constantes hématologiques, exposition prénatale au tabac, à l'alcool, aux drogues). Elle conclut bien à l'existence d'une relation inverse entre la plombémie et les performances cognitives, même pour des valeurs inférieures à 100 µg/l, sans pouvoir cependant déterminer de seuil, compte tenu de ces facteurs de confusion, qui ne sont pas toujours pris en compte.

En 2005, Lanphear, en ré-analysant les données de 1 333 enfants issus de 7 cohortes, et en prenant en compte les facteurs de confusion et une estimation des plombémies maximales atteintes par les enfants, conclut à l'existence d'un retentissement intellectuel avec baisse du QI, même chez ceux dont la plombémie n'a pas dépassé 75 µg/l (Lanphear et coll., 2005). La perte moyenne estimée de points de QI par µg/l d'augmentation de la plombémie apparaît paradoxalement plus importante aux niveaux faibles de plombémie (entre 0 et 100 µg/l) qu'à des niveaux plus élevés (au dessus de 100 µg/l). Par la suite, d'autres auteurs ont également observé que le modèle décrivant le mieux les relations entre plombémie et QI, en ajustant sur les facteurs de confusion, était un modèle de type log-linéaire (Rothenberg et Rothenberg 2005 ; Tellez-Rojo et coll., 2006). Mais cette modélisation mathématique reste controversée (Bowers et Beck, 2006).

L'exposition au plomb durant l'enfance a un impact persistant sur l'organisation cérébrale liée au langage. De jeunes adultes de la « *Cincinnati Lead Study* » ont été soumis à une imagerie par résonance magnétique pendant qu'ils réalisaient une tâche verbale (Yuan et coll., 2006). Après ajustement sur les facteurs de confusion, l'activation du cortex frontal gauche, adjacent à l'aire de Broca, et la zone temporale gauche (*left middle temporal gyrus*) incluant l'aire de Wernicke étaient trouvées significativement associées à une moindre activation pour les sujets ayant des niveaux élevés de plomb pendant l'enfance. Parallèlement, une activation compensatoire dans l'hémisphère droit homologue de l'aire de Wernicke était renforcée chez ces mêmes sujets.

Plusieurs études ont rapporté qu'une exposition même faible au plomb pendant l'enfance était associée avec des troubles neuromoteurs tels qu'un manque d'équilibre, une maladresse, ou des déficits de la motricité fine. Des effets neurocognitifs ont été observés persistants à des âges avancés. Une exposition faible à modérée au plomb dans la prime enfance a un impact mesurable et significatif sur la maturation de la balance posturale, ce qui implique la nécessité d'un temps plus long pour atteindre la balance posturale adulte (Bhattacharya et coll., 2006). À l'âge adulte, une mauvaise balance posturale peut se traduire par un risque plus élevé d'accidents, de blessures à domicile ou au travail. En lien avec ce résultat, une autre étude observe une fréquence plus élevée de blessures – chutes, entorses, coupures – parmi des adolescents qui avaient eu dans leur enfance une concentration sanguine en plomb élevée (Kincl et coll., 2006). Cela suggère que l'exposition au plomb affecte les capacités neuromotrices, telles que la coordination bilatérale, la dextérité des membres supérieurs et la coordination motrice fine. De plus, l'exposition au plomb est liée à des troubles d'hyperactivité et de déficit d'attention qui sont associés au risque d'accidents.

Toutes les études citées mettent donc en évidence les effets délétères d'une exposition au plomb, même pour des doses inférieures à 100 µg/l, seuil d'intervention retenu jusqu'à maintenant par différentes instances. Les facteurs

de confusion ne sont pas toujours bien pris en compte, comme l'avaient déjà relevé et détaillé l'expertise Inserm de 1999 et l'ACCLPP en 2004. Reprenant la plupart des études publiées avant 2004, Koller calculait d'ailleurs que l'exposition actuelle au plomb qui a beaucoup baissé dans les pays développés, n'expliquait que 1 à 4 % de la variance des performances cognitives, alors que l'environnement social et parental comptait pour 40 % de cette variance (Koller et coll., 2004).

Autres effets du plomb sur l'organisme

D'autres effets toxiques du plomb (figure 1.1) sont décrits également pour des plombémies <100 µg/l en se basant essentiellement sur les données de Nhanes III. Ces effets sont repris par l'ACCLPP : retentissement sur la croissance staturale et sur le périmètre crânien, sur la maturation sexuelle des filles. Les effets chez l'enfant sur la survenue de caries dentaires, sur la pression artérielle, sur la fonction rénale, sont moins évidents. Dans un contexte d'exposition professionnelle de l'adulte, le plomb peut être néphrotoxique même à des doses inférieures à 50 µg/l. C'est particulièrement vrai dans des populations susceptibles, telles que les hypertendus, les diabétiques ou les personnes atteintes de maladies rénales chroniques (Ekong et coll., 2006).

Les effets hématologiques à faible dose sont discutés également : chez 797 enfants âgés de 5 à 14 ans, dont la plombémie moyenne est de 33,3 µg/l, le nombre de globules rouges augmente lorsque la plombémie s'accroît de 10 µg/l, avec chez les filles uniquement une diminution du volume globulaire moyen et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (Jacob et coll., 2000).

En conclusion, la toxicité du plomb est connue depuis longtemps. Les études actuelles tendent à conclure qu'il n'y a pas d'effet seuil net, et que des effets néfastes sont possibles pour des plombémies inférieures à 100 µg/l, notamment sur le développement cognitif et psychomoteur du jeune enfant. Bien qu'il existe de multiples facteurs de confusion, liés à l'environnement socio-familial, qui joue à la fois sur l'exposition au plomb de l'enfant et sur son développement, ceci doit inciter à accentuer la prévention primaire du saturnisme, donc à diminuer l'exposition au plomb des femmes enceintes et des jeunes enfants.

BIBLIOGRAPHIE

ADVISORY COMMITTEE ON CHILDHOOD LEAD POISONING PREVENTION (ACCLPP). A review of evidence of Health effects of blood lead levels <10 µg/dL, 2004 : <http://www.cdc.gov/nceh/lead/ACCLPP/meetingMinutes/lessThan10MtgMAR04.pdf>

ANAES (AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ). Conférence de consensus "Intoxication par le plomb de l'enfant et de la femme enceinte. Prévention et prise en charge médico-sociale". Lille, novembre 2003. Textes des recommandations. Paris, 2004

BHATTACHARYA A, SHUKLA R, DIETRICH KN, BORNSCHEIN RL. Effect of early lead exposure on the maturation of children's postural balance: a longitudinal study. *Neurotoxicology and Teratology* 2006, **28** : 376-385

BELLINGER DC, NEEDLEMAN HL. Intellectual impairment and blood lead levels (Letter). *N Eng J Med* 2003, **349** : 500

BERNARD SM. Should the Centers for Disease Control and Prevention's childhood lead poisoning intervention level be lowered? *Am J Public Health* 2003, **93** : 1253-1260

BERNARD SM, MCGEEHIN MA. Prevalence of blood lead levels 5 µg/dl among children 1 to 5 years of age and socioeconomic and demographic factors associated with blood of lead levels 5 to 10µg/dl, third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Pediatrics* 2003, **112** : 1308-1313

BOWERS TS, BECK BD. What is the meaning of non-linear dose-response relationships between blood lead concentrations and IQ? *Neurotoxicology* 2006, **27** : 520-524

CANFIELD RL, HENDERSON CR JR, CORY-SLECHTA DA, COX C, JUSKO TA, LANPHEAR BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. *N Engl J Med* 2003a, **348** : 1517-1526

CANFIELD RL, KREBER DA, CORNWELL C, HENDERSON CR. Low-level lead exposure, executive functioning, and learning in early childhood. *Child Neurology* 2003b, **9** : 35-53

EKONG EB, JAAR BG, WEAVER VM. Lead-related nephrotoxicity: a review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int* 2006, **70** : 2074-2084

GELTMAN PL, BROWN MJ, COCHRAN J. Lead poisoning among refugee children resettled in Massachusetts, 1995 to 1999. *Pediatrics* 2001, **108** : 158-162

GILBERT SG, WEISS B. A rationale for lowering the blood lead action level from 10 to 2 microg/dL. *Neurotoxicology* 2006, **27** : 693-701

GUILARTE TR, TOSCANO CD, MCGLOTHAN JL, WEAVER SA. Environmental enrichment reverses cognitive and molecular deficits induced by developmental lead exposure. *Ann Neurol* 2003, **53** : 50-56

HU H, TELLEZ-ROJO MM, BELLINGER D, SMITH D, ETTINGER AS, et coll. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 1730-1735

HUEL G. Quels sont les risques de l'exposition prénatale au plomb ? *Santé Publique*, Numéro special Octobre 2004, 139-146

INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET LA RECHERCHE MÉDICALE). Plomb dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? Expertise collective Inserm, Paris, 1999

JACOB B, RITZ B, HEINRICH J, HOELSCHER B, WICHMANN HE. The effect of low-level blood lead on hematologic parameters in children. *Environmental Research* 2000, **82** : 150-159

KAUFMANN RB, CLOUSE TL, OLSON DR, MATTE TD. Elevated blood lead levels and blood lead screening among US children aged one to five years: 1988-1994. *Pediatrics* 2000, **106** : 79

KINCL LD, DIETRICH KN, BHATTACHARYA A. Injury trends for adolescents with early childhood lead exposure. *Journal of Adolescent Health* 2006, **39** : 604-606

KOLLER K, BROWN T, SPURGEON A, LEVY L. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children. *Environ Health Perspect* 2004, **112** : 987-994

LANPHEAR BP, DIETRICH K, AUINGER P, COX C. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 2000, **115** : 521-952

LANPHEAR BP, HORNUNG R, KHOURY J, YOLTON K, BAGHURST P, et coll. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 894-899

MATTUCK RL, BECK BD, BOWERS TS, COHEN JT. Recent trends in childhood blood lead levels. *Arch Env Health* 2001, **56** : 536-541

MMWR. Blood lead levels, United States, 1999-2002. *MMWR* 2005, **54** : 513-516

NEEDLEMAN HL, GATSONIS CA. Low-level lead exposure and the IQ of children. A meta-analysis of modern studies. *Journal of the American Medical Association* 1990, **263** : 673-678

RONCHETTI R, VAN DEN HAZEL P, SCHOETERS G, HANKE W, RENNEZOVA Z, et coll. Lead neurotoxicity in children: is prenatal exposure more important than postnatal exposure? *Acta Paediatr Suppl* 2006, **95** : 45-49

ROTHENBERG SJ, ROTHENBERG JC. Testing the dose-response specification in epidemiology: public health and policy consequences for lead. *Environ Health Perspect* 2005, **113** : 1190-1195

SCHLENKER TL, BAXMANN R, MCAVOY P, BARTKOWSKI J, MURPHY A. Primary prevention of childhood lead poisoning through community outreach. *Wisconsin Medical Journal* 2001, **100** : 48-54

SCHNAAS L, ROTHENBERG SJ, FLORES MF, MARTINEZ S, HERNANDEZ C, et coll. Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure. *Environ Health Perspect* 2006, **114** : 791-797

STONE BM, REYNOLDS CR. Can the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) data help resolve the controversy over low blood lead levels and neuropsychological development in children? *Arch Clin Neuropsychol* 2003, **18** : 219-244

TELLEZ-ROJO MM, BELLINGER DC, ARROYO-QUIROZ C, LAMADRID-FIGUEROA H, MERCADO-GARCIA A, et coll. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 µg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico city. *Pediatrics* 2006, **118** : 323-330

TOSCANO CD, GUILARTE TR. Lead neurotoxicity: from exposure to molecular effects. *Brain Res Brain Res Rev* 2005, **49** : 529-554

WASSERMAN GA, LIU X, POPOVAC D, FACTOR-LITVAK P, KLINE J, et coll. The Yugoslavia Prospective Lead Study: contributions of prenatal and postnatal lead exposure to early intelligence. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 811-818

WILLMORE A, SLADDEN T, BATES L, DALTON CB. Use of a geographic information system to track smelter-related lead exposures in children: North Lake Macquarie, Australia, 1991-2002. *International Journal of Health Geographics* 2006, **5** : 30

YUAN W, HOLLAND SK, CECIL KM, DIETRICH KM, WESSEL SD, et coll. The impact of early childhood lead exposure on brain organization : a functional magnetic resonance imaging study of language function. *Pediatrics* 2006, **118** : 971-977

ZABEL E, CASTELLANO S. Lead poisoning in Minnesota Medicaid children. *Minn Med* 2006, **89** : 45-49