

5

Effets sur les fonctions cognitives de l'enfant

Le plomb a été utilisé dès l'antiquité et ses effets néfastes sur la santé sont connus depuis plusieurs siècles (Gilfillan, 1965 ; Bellinger, 1994). Suivant la durée et le degré d'exposition, différents effets ont été décrits, les plus importants étant retrouvés sur les systèmes hématopoïétique, rénal, digestif et nerveux. La toxicité neurologique du plomb est particulièrement préoccupante chez l'enfant, du fait de la vulnérabilité du système nerveux en développement et des conséquences à long terme des atteintes précoces.

L'exposition des enfants au plomb peut être pré- ou postnatale. Durant la grossesse, on observe une mobilisation du plomb contenu dans l'os, liée aux besoins augmentés en calcium. Ainsi, l'exposition du fœtus n'est pas seulement déterminée par l'exposition actuelle de la mère au plomb, mais aussi par son exposition ancienne. En postnatal, un comportement de pica (ingestion notamment d'écaillés de peinture) chez les petits enfants est le principal facteur de risque d'intoxication par le plomb. Plusieurs études se sont attachées à comparer les effets de l'intoxication selon la période d'exposition au plomb.

A la différence des intoxications massives pouvant être associées à un tableau clinique évocateur d'encéphalopathie, et responsables de séquelles neurologiques et psychomotrices graves, la symptomatologie d'une intoxication chronique par le plomb est peu spécifique, voire absente. On peut observer des difficultés scolaires, un retard psychomoteur, des troubles du sommeil... Pour cette raison, la mise en évidence des conséquences sur le système nerveux central d'une exposition à de faibles doses de plomb n'a pu être faite que sur des études épidémiologiques, en évaluant le retentissement à long terme sur le développement intellectuel et le comportement scolaire de l'intoxication au plomb, et ce pour des plombémies considérées comme faibles, c'est-à-dire inférieures aux doses connues pour conduire à des signes cliniques permettant un diagnostic.

Méthodologie de l'étude des effets du plomb

Les études épidémiologiques relatives aux effets neurotoxiques du plomb intègrent différents aspects méthodologiques : l'évaluation de l'exposition d'après le dosage du plomb dans le sang ou les dents, l'appréciation de l'effet du plomb sur le système nerveux par l'évaluation des fonctions cognitives et l'ajustement, ou prise en compte des autres facteurs qui peuvent intervenir dans le développement de l'enfant.

Mesure de l'exposition au plomb

Le dosage du taux de plomb dans le sang total (plombémie), exprimé en $\mu\text{g/l}$, est un marqueur ponctuel qui rend compte de l'exposition actuelle au plomb de l'individu. C'est le marqueur le plus souvent utilisé dans les enquêtes. La demi-vie sanguine du plomb est de l'ordre de 20 jours. La plombémie représente un équilibre entre l'absorption, l'élimination et la charge corporelle. Elle ne mesure donc pas la charge en plomb de l'organisme. La plombémie varie selon l'exposition, il est donc important de la mesurer à différents moments. Un enfant présentant une plombémie normale a pu être exposé auparavant. La mesure de la plombémie a l'inconvénient de nécessiter une prise de sang. La mesure de la plombémie dans le sang capillaire donne des résultats moins fiables pour des niveaux de plombémie faibles (inférieurs à $100 \mu\text{g/l}$), en raison de la possibilité de contamination de l'échantillon (CDC, 1991).

La mesure du plomb dans les dents est une donnée cumulative de l'exposition (les dents concentrent le plomb comme l'os). Cette mesure est faite sur une dent de lait, donc pas avant l'âge de 6 ans, alors que les effets sur le développement neuropsychique de l'enfant peuvent déjà avoir eu lieu. Les méthodes de dosage diffèrent suivant la dent et la partie de celle-ci utilisée. La présence de plaque dentaire ou de caries peuvent également poser des problèmes pour le dosage.

Des études récentes ont utilisé la mesure du plomb dans l'os par fluorescence X (Needleman et coll., 1996) qui apporte également des données cumulatives sur l'exposition. La mesure se fait au niveau du tibia, du calcaneum, des doigts ou des côtes ; elle a l'avantage d'être non invasive, mais nécessite d'être mieux standardisée.

Pour l'exposition au cours de la grossesse, différents marqueurs de l'exposition fœtale peuvent être utilisés : mesure de la plombémie de la femme enceinte ou mesure de la plombémie dans le sang de cordon. La corrélation entre la plombémie du sang maternel et celle du sang du nouveau-né est bonne, pouvant atteindre 0,9 (Graziano et coll., 1990). On peut aussi mesurer le taux de plomb dans le cheveu de la mère ou du nouveau né, car les cheveux concentrent le plomb. Cette mesure non invasive est délicate. Les méthodes de prélèvement et d'analyse ne sont pas encore bien codifiées, les risques de

contamination sont importants et il y a de grandes variations dans la qualité de cette mesure (Laker, 1982 ; Huel et coll., 1984 ; Yule et Rutter, 1985 ; Bonithon-Kopp et coll., 1986a).

Mesure de l'effet sur le développement psychomoteur

L'effet du plomb sur le système nerveux de l'enfant est évalué en mesurant les fonctions cognitives et sensorimotrices. Dans la plupart des études, les fonctions cognitives sont mesurées en utilisant les résultats des tests de développement psychomoteur ou d'intelligence (QI) comme le *Bayley* pour les enfants les plus jeunes, le *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC)*, le *McCarthy Scales of Children Abilities*, ou seulement certaines parties de ces tests. L'intérêt de ces tests réside dans leur reproductibilité et leur validité. Cependant, ils sont d'un intérêt limité si l'on veut étudier les fonctions en détail, car les résultats de ces tests utilisent beaucoup de fonctions cognitives différentes. Pour cette raison, des tests plus spécifiques ont été utilisés dans certaines études, en particulier des tests mesurant les fonctions sensorimotrices (temps de réaction, coordination, vitesse sensorimotrice, vitesse perceptuelle, intégration visuomotrice, capacité d'attention). Généralement, plus l'indicateur est sensible et spécifique, plus le test est long à faire passer et nécessite un examinateur entraîné, ce qui limite son utilisation à grande échelle. Les études ont donc en général un nombre limité de sujets et manquent parfois de puissance.

Facteurs de confusion-interaction

Différents facteurs peuvent avoir un effet sur le développement psychomoteur et intellectuel de l'enfant, en particulier le milieu dans lequel il vit : classe sociale, niveau d'études, intelligence des parents, environnement plus ou moins stimulant. Ces facteurs peuvent être des facteurs de confusion s'ils sont aussi associés à l'exposition. Comme l'exposition au plomb est souvent plus fréquente dans des milieux sociaux plus défavorisés, il faut pouvoir identifier la part des effets sur le développement réellement attribuables au plomb. On procède dans l'analyse à un ajustement sur les facteurs de confusion par des méthodes de régression linéaire multiple. De plus, une interaction entre facteurs sociaux et plomb est possible : les effets toxiques du plomb peuvent être en partie compensés par les stimulations de l'entourage sur l'enfant et être donc moins marqués dans certains milieux sociaux. Les techniques d'analyse prenant en compte les facteurs de confusion et les interactions étant relativement récentes, toutes les études n'ont pas considéré de la même façon les facteurs de confusion, et de ce fait certaines études anciennes sont insuffisamment ajustées.

Description des études

La littérature traitant des associations entre le plomb et le développement de l'enfant atteint un volume important. Peu d'articles antérieurs à 1980 ont été retenus à cause des limites des protocoles utilisés et des méthodes d'analyse. Ces articles sont détaillés dans une revue critique de Bonithon-Kopp (Bonithon-Kopp et coll., 1986b). Ces études ont utilisé des méthodes de type exposés-non exposés, et ont donc comparé des enfants exposés à différents niveaux de plomb. Les études les plus anciennes ont eu lieu dans des zones géographiques où les enfants subissaient une exposition environnementale connue au plomb, mais ne présentaient pas de symptômes cliniques d'intoxication aiguë par le plomb. Ces études ont montré une association entre l'imprégnation par le plomb et le développement neuropsychique de l'enfant (de la Burdé et Choate, 1972 ; Perino et Ernhart, 1974 ; Kotok et coll., 1977 ; Rummo et coll., 1979). Les niveaux de plombémie des enfants étaient élevés, la limite inférieure était de l'ordre de 400 µg/l. Par contre, le lien avec des troubles du comportement, en particulier une hyperactivité, est plus discuté.

Certaines études plus récentes portant sur un faible nombre d'enfants n'ont pas non plus été retenues car l'ajustement sur les facteurs de confusion est techniquement moins puissant et les biais de publication plus importants.

Les études transversales portant sur des enfants d'âge scolaire et qui étudient l'hypothèse de l'effet de l'exposition à de faibles doses de plomb sur le développement de l'enfant sont décrites en premier. Les études longitudinales, de la naissance à l'enfance, traitant du retentissement de l'exposition au plomb sur le développement, sont exposées ensuite.

Etudes transversales

L'ensemble des études retenues est présenté dans le tableau 5.I. En 1979, une étude américaine (Needleman et coll., 1979, 1985) a porté sur près de 2 000 enfants âgés de 7 à 8 ans ; la mesure d'exposition utilisée était une mesure du plomb dentaire. Les 158 enfants les plus exposés et les moins exposés (> 24 ppm et < 8,7 ppm) ont été comparés pour le résultat du WISC. Le QI était abaissé d'environ 4 points chez les enfants exposés après ajustement sur la classe sociale et le niveau d'éducation des parents. Le comportement en classe, noté par les instituteurs comme la distractibilité, l'impulsivité était lié au taux de plomb dentaire avec une relation dose-effet. Cette étude a eu un retentissement important du fait de ses implications possibles en santé publique, mais elle a été fortement critiquée en particulier pour l'utilisation des groupes extrêmes d'exposition au plomb et sur le fait que l'analyse des comportements scolaires (différente de la mesure du QI) ne prenait pas en compte l'ajustement sur le niveau social des parents (Smith, 1985 ; Rutter, 1980). Certains enfants ont été réexaminés 3 ans après : les enfants les plus exposés avaient un QI abaissé et un retard scolaire plus important (Bellinger

et coll., 1986). Onze ans après l'étude initiale, les jeunes adultes étudiés (17 à 19 ans), qui avaient donc été soumis à une exposition durant l'enfance, présentaient plus de problèmes d'attention et de lecture (Bellinger et coll., 1994), et atteignaient un niveau d'études moins élevé (Needleman et coll., 1990).

Needleman et coll. (1996) ont étudié, sur une autre cohorte, l'apparition des conduites de délinquance, et le lien entre les conduites antisociales chez le jeune garçon et le taux de plomb mesuré dans le tibia par fluorescence X. Après ajustement, à 7 et 11 ans, il observait une liaison avec certains indicateurs du comportement. Cette étude a été critiquée sur la méthodologie de mesure du plomb dans l'os qui n'était pas encore bien standardisée et sur ses conclusions. En effet, seulement certains indicateurs du développement étaient liés à l'exposition ; les facteurs de confusion pris en compte dans les analyses concernaient le développement intellectuel et non la délinquance (Ernhart, 1996 ; Hoppin et coll., 1996).

Deux études allemandes (Winneke et coll., 1982 ; Winneke et coll., 1983) ont utilisé le taux de plomb dentaire comme indicateur d'exposition, dans un milieu à contamination industrielle. La première étude portait sur 26 paires d'enfants âgés de 7 à 12 ans appariés sur l'activité professionnelle du père. Le QI (diminution de 5 à 7 points pour le groupe le plus exposé par rapport au groupe non exposé) et les tests perceptivo-moteurs étaient liés au taux de plomb dentaire. Dans la deuxième étude, réalisée sur 116 enfants de 7 à 12 ans, l'exposition au plomb était liée à un score abaissé de l'échelle verbale du QI, un temps de réaction augmenté et un comportement plus distrait noté par les mères. Après ajustement, les différences n'étaient plus significatives. Cependant, l'ajustement sur le « terrain socio-économique » semble prendre en compte des variables qui sont en fait des conséquences possibles de l'exposition au plomb, comme le placement en école spéciale : il peut donc y avoir eu surajustement.

Une étude multicentrique portant sur 1 879 enfants âgés de 7 à 12 ans, organisée par l'OMS dans huit pays d'Europe (Winneke et coll., 1992), a montré que les enfants exposés au plomb présentaient de moins bons résultats au *Bender Visual Motor Gestalt Test* (test d'intégration visuomotrice) et un temps de réaction plus long. Une autre étude faite en Allemagne auprès de 367 enfants âgés de 6 ans a montré une corrélation négative entre le niveau de plombémie à 6 ans et les résultats au test de « tapping » (nombre de mouvements effectué à l'aide de l'index dans un temps donné) et à un test de comparaison de formes (Winneke et coll., 1994). Il n'y avait pas de corrélation avec la mesure du plomb dentaire. L'ajustement sur l'environnement socio-culturel de l'enfant ne prenait en compte que le nombre d'années d'étude des parents.

En Angleterre, les études de Landsdown montraient une différence de 7 points de QI chez des enfants âgés de 6 à 12 ans exposés à une source industrielle de plomb, après ajustement sur la classe sociale, entre le quartile

Tableau 5.1 : Effets neuropsychologiques et comportementaux du plomb à faibles doses - Etudes transversales.

Auteurs - Année Lieu d'étude	Age (ans) N	Exposition moyenne au plomb	Indicateur d'effet	Principaux résultats après ajustement	Commentaires
Needleman et coll., 1979 Etats-Unis	7-8 2 146	Pb dent	Comportement en classe	RIS avec comportement adaptatif Liaison dose effet	Pas d'ajustement sur niveau social
	7-8 158	Pb dent (ppm) élevé > 24 bas < 8,7	WISC-R Tps de réaction	Score (Pb élevé) ↘ au WISC-R et au tps de réaction (4 points)	Ajusté sur niveau social, éducation (QI maternel ?)
Needleman et coll., 1990 Etats-Unis	17-19 132 (suivi)	Pb dent (µg/g) 14	Tests neuropsychologiques	RIS coordination, tps de réaction, finger tapping, niveau d'étude, vocabulaire	Ajusté sur QI et niveau d'études maternelles, niveau social
Bellinger, 1994 Etats-Unis	17-19 79 (suivi)	Pb dent (µg/g) 13,7 Pb os (µg/g) 5,4 tibia 9,2 patelle	Attention	RIS Pb dent avec attention NS Pb os	—
Needleman et coll., 1996 Etats-Unis	9-13 301 11-14 232	Pb os	Echelles de comportement WISC -R court Attention	RIS comportement à 11 ans (attention, agressivité, conduite antisociale) NS WISC	Cohorte rétrospective
Winnecke et coll., 1982 Allemagne	7-12 52	Pb dent (ppm) élevé : 24 bas : 9,2	WISC-R Test perceptivo-moteur	Score (Pb élevé) ↘ de 5-7 points au WISC-R et au test perceptivo-moteur	Appariement sur profession du père
Winnecke et coll., 1983 Allemagne	7-12 116	Pb dent (ppm) élevé > 10 bas < 4 m = 6,2 (1,9-38,5)	WISC-R, Tps de réaction Echelle de comportement	NS QI Echelle verbale ↘ de 4,6 (NS) Tps de réaction et distractibilité ↗	Ajusté sur « terrain socio héréditaire » QI moyen très élevé (115)
Winnecke et coll., 1992 Europe	7-12 1 879	Plombémie de < 50 à 600 µg/l (CQ)	WISC Bender Gestalt Tps de réaction Comportement	RIS Bender Gestalt et tps de réaction Pas de seuil WISC tendance (NS)	Ajusté sur niveau d'éducation maternel et profession du père
Winnecke et coll., 1994 Allemagne	6 367	Plombémie (µg/l) 50 (13-190) (CQ) Pb dent (µg/g) 2 (0,2-14)	Tapping - Tps de réaction - Comparaison de formes - Test visuel de Benton - Potentiels évoqués visuels	RIS tapping, comparaison de formes avec plombémie Pas lien avec Pb dent NS potentiels évoqués visuels	Ajusté sur éducation des parents

Tableau 5.1 (suite) : Effets neuropsychologiques et comportementaux du plomb à faibles doses - Etudes transversales.

Auteurs - Année Lieu d'étude	Age (ans) N	Exposition moyenne au plomb	Indicateur d'effet	Principaux résultats après ajustement	Commentaires
Yule et coll., 1981 Lansdown et coll., 1983 Royaume-Uni	6-12 166	Plombémie (µg/l) 135 (70-320)	WISC-R Lecture, mathématiques, comportement à l'école	RIS QI RIS lecture, comportement	Ajusté sur classe sociale
Lansdown et coll., 1986 Royaume-Uni	6-12 194	Plombémie (µg/l) 128 (70-240)	WISC-R Tps de réaction Comportement en classe	NS QI, tps de réaction, comportement en classe	Milieu favorisé Ajusté sur classe sociale Effet sur QI chez les enfants d'ouvriers
Smith et coll., 1983 Royaume Uni	5-7 403	Pb dent (µg/g) élevé > 8 moyen 5-5,5 bas < 2,5	WISC-R Lecture, mathématiques	NS QI	Ajusté sur niveau social, QI maternel, équivalent du HOME
Harvey, 1984 Royaume-Uni	5 187	Plombémie (µg/l) 123 (62-290) (CQ)	WPPSI	NS QI	Ajusté sur QI mère, niveau social
Silva et coll., 1988 Nouvelle-Zélande	11 579	Plombémie (µg/l) 111	WISC-R Lecture Comportement en classe	NS QI RIS lecture et comportement en classe	Ajusté sur niveau social, test verbal de la mère
Fergusson et coll., 1988 Nouvelle-Zélande	6-9 724	Pb dent	Lecture, orthographe, écriture, mathématiques	NS	Ajusté sur QI maternel
Fergusson et coll., 1993 Nouvelle-Zélande	8-12 636 (suivi)	Pb dent (ppm) élevé ≥ 8 bas < 3	Reconnaissance de mots Comportement	RIS entre groupe bas et élevé	Ajusté sur niveau d'étude de la mère, niveau social, HOME
Fergusson et coll., 1997 Nouvelle-Zélande	18 881 (suivi)	Pb dent (µg/g) 6	Lecture Niveau d'étude	RIS lecture, arrêt scolarité, niveau d'étude	Ajusté sur niveau social, éducation maternelle, HOME
Fulton et coll., 1987, Thomson, 1989 Royaume-Uni	6-9 501	Plombémie (µg/l) 115 (33-340) (CQ)	British Ability Scale Lecture, mathématiques, comportement en classe	RIS lecture, mathématiques Relation dose effet avec agressivité et hyperactivité	Ajusté sur niveau social, éducation, QI parents Relation dose effet
Lyngbye 1989, 1990 Danemark	8 200	Pb dent (µg/g) circumpulpal élevé > 18,7 bas < 5	Scolarité WISC Comportement	RIS, intelligence verbale, coordination visuomotrice, comportement	Bon environnement socioculturel Appariement niveau social et genre, ajusté sur éducation maternelle

Tableau 5.1 (suite) : Effets neuropsychologiques et comportementaux du plomb à faibles doses - Etudes transversales.

Auteurs - Année Lieu d'étude	Age (ans) N	Exposition moyenne au plomb	Indicateur d'effet	Principaux résultats après ajustement	Commentaires
Damm et coll., 1993 Danemark	15 141 (suivi)	—	WISC Test visuomoteur	NS tendance	QI verbal et coordin. visuomotrice ↘ si ictere à la naissance Interaction ?
Wolf et coll., 1994 Costa Rica	1-2 184 5 163	Plombémie (µg/l) 110 (54-370) ≤ 90 (n = 79) (CQ)	Bayley WPP SI et divers tests	NS NS	Lien entre le développement et l'anémie
Sciarillo 1992 Etats-Unis	2-5 201	Plombémie (µg/l) < 150 (n = 123) ≥ 150 (n = 75)	Comportement	RIS agressivité, hyperactivité	Expression élevée, ajusté sur éducation, niveau social
Hatzakis et coll., 1987 Grèce	6-12 509 Industr.	Plombémie	WISC-R Tps de réaction, comporte- ment	RIS QI, tps de réaction, comportement	Ajusté sur QI maternel
Landrigan et coll., 1980 Texas Etats-Unis	3-15 122	Plombémie (µg/l) m = 483 (n = 46) m = 269 (n = 76)	WPP SI	NS QI, échelle de performance (Pb élevé) ↘	
Idaho Etats-Unis	5-9 222	> 400 (n = 183) < 400 (n = 39)	Vit. de conduction ner- veuse	RIS vitesse	
Rabinowitz et coll., 1991 Tai Wan	— 518	Pb dent (µg/g) 4,4	Equivalent du QI par l'école	RIS QI, plus forte dans milieu défavo- risé	Ajusté sur éducation et niveau social des pa- rents
Wang et coll., 1989 Chine	6-14 157 Industr.	Plombémie (µg/l) 211	WISC	RIS QI	Ajusté sur éducation de la mère
Bergomi, 1989 Italie	Primaire Industr. 237	Plombémie (µg/l) 110 (CQ) (12,2 % plombémie > 150) Pb dent, cheveux	Batterie de tests WISC	RIS Pb dent et WISC Peu de lien entre Pb cheveux ou plom- bémie	Ajusté sur niveau social et éducation des pa- rents
Dudek et coll., 1997 Pologne	6-15 400	Plombémie (µg/l) élevé 120-270 bas < 120 (CQ)	WISC-R, coordin., mé- moire, tps de réaction, comportement	RIS QI RIS attention, mémoire court terme	Ajusté sur éducation des parents et niveau so- cial

* CQ = contrôle de qualité indiqué dans l'article ; N = nombre de sujets au début de l'enquête ; RIS = Relation inverse significative entre le dosage du plomb et le résultat du test ; NS = Relation non significative.

le plus bas et le plus élevé de plombémie (Yule et coll., 1981 ; Landsdown et coll., 1983 ; Landsdown et coll., 1986). Cependant, une étude portant sur 194 enfants ne montrait pas de lien avec le QI ou le comportement après ajustement sur la classe sociale. Il semblait y avoir un lien uniquement parmi les enfants d'ouvriers.

Une étude anglaise portant sur 403 enfants a utilisé la mesure du plomb dentaire (Smith et coll., 1983). La différence de QI de 2,2 points entre le groupe d'exposition la plus élevée et la plus basse n'était pas significative après ajustement. L'ajustement dans cette étude était bien fait, car il comportait une bonne appréciation de l'environnement socio-familial, avec la classe sociale, le QI maternel et une mesure de la qualité des stimulations de l'environnement familial. Par contre, une autre étude (Harvey et coll., 1984) étudiant 187 enfants âgés de 2 ans et demi ne montrait pas de liaison significative avec le QI après ajustement sur la classe sociale et le QI maternel.

En Nouvelle-Zélande (Silva et coll., 1988), la présence d'une plombémie élevée était associée à des difficultés en lecture, des problèmes d'attention et d'hyperactivité chez des enfants âgés de 11 ans issus d'un milieu plutôt favorisé. Le niveau moyen de la plombémie était de 110 µg/l.

Une autre étude conduite en Nouvelle-Zélande (Fergusson et coll., 1988) ne montrait pas de corrélation entre le taux de plomb dentaire à 6-9 ans et les capacités scolaires après ajustement, tandis que chez les enfants à 8-12 ans, elle montrait une différence entre les enfants exposés (Pb dentaire \geq 8ppm) et non exposés (Pb dentaire = 0-3ppm) pour un test de reconnaissance de mots, certaines capacités cognitives et le comportement (Fergusson et Horwood, 1993a ; Fergusson et coll., 1993b). A 18 ans, les adolescents issus de cette cohorte, qui avaient une plombémie élevée dans l'enfance, avaient de moins bonnes capacités en lecture et une moins bonne réussite scolaire, après ajustement (Fergusson et coll., 1997). La moyenne du plomb dentaire était de 6 µg/g, donc plus faible que dans l'étude de Needleman (Needleman et coll., 1990) à 17-19 ans. L'ajustement prenait en compte le *Home Observation for Measurement of the Environment* (HOME), qui mesure les stimulations de l'environnement familial.

Dans une étude anglaise, chez 501 enfants âgés de 6 à 9 ans dont la plombémie moyenne était de 115 µg/l, une relation dose-effet entre le niveau de plombémie et les capacités en lecture, en mathématiques et l'agressivité et l'hyperactivité a pu être observée (Fulton et coll., 1987 ; Thomson et coll., 1989).

Une étude faite au Danemark chez des enfants âgés de 8 ans montrait un lien entre le taux de plomb dentaire et l'orientation dans des classes de rattrapage, avec un moins bon QI verbal et une moins bonne coordination motrice chez les enfants les plus exposés (Lyngbye et coll., 1989 ; Hansen et coll., 1989 ;

Lyngbye et coll., 1990). A l'âge de 15 ans, il n'y avait plus de liaison significative entre le plomb dentaire et le développement psychomoteur sauf pour les enfants qui avaient présenté un ictère néonatal (Damm et coll., 1993).

Aux Etats-Unis, une étude a montré un comportement moins bien adapté chez les enfants de 2 à 5 ans ayant des plombémies supérieures à 150 µg/l par rapport à ceux ayant des plombémies inférieures à 150 µg/l (Sciarillo et coll., 1992). Dans cette étude le niveau d'exposition au plomb était élevé, le groupe de référence a une moyenne de plombémie de 115 µg/l.

Une étude faite au Costa-Rica ne montrait pas de lien entre la plombémie et le développement psychomoteur vers l'âge de 1 an et demi et à 5 ans, alors qu'il existait un lien avec l'anémie (Wolf et coll., 1994). Dans cette étude, 57 % des enfants avaient une plombémie supérieure à 100 µg/l.

D'autres études ont été conduites près d'une source d'exposition industrielle, en Italie, en Pologne, en Grèce, aux Etats-Unis, en Chine. Elles ont montré des corrélations entre la plombémie ou le taux de plomb dans les dents ou les cheveux et le QI, le temps de réaction et le comportement en classe ou les résultats scolaires (Hatzakis et coll., 1987 ; Bergomi et coll., 1989 ; Wang et coll., 1989 ; Landrigan et coll., 1980). En Pologne, Dudek et Merez (1997) mettent en évidence, après ajustement sur diverses variables socio-économiques, une baisse du QI de 5,3 points pour une augmentation de 100 µg/l de la plombémie.

En résumé, les résultats de plusieurs études transversales semblent montrer un effet de l'exposition au plomb sur le QI, les performances scolaires et certains aspects du comportement. Ces résultats ont été trouvés à différents âges de l'enfant, dans différents environnements, pour des niveaux d'exposition correspondant à des plombémies entre 100 et 400 µg/l. Le problème fondamental pour déterminer la causalité de cette association est l'ajustement, car peu de ces études ont pris en compte tous les facteurs de confusion, en particulier les stimulations familiales sur l'enfant.

Etudes longitudinales

L'intérêt des études longitudinales est d'essayer de déterminer si les effets sont plus importants selon la période d'exposition. La mesure des facteurs de confusion peut aussi être plus complète, car elle a lieu à différents moments. La grande majorité de ces études est plus récente, aussi la plupart d'entre elles ont été ajustées sur le QI maternel et les stimulations familiales.

Cohorte de Boston

Il s'agit d'une étude prospective sur des enfants de milieu plutôt favorisé, soumis à une exposition assez faible (plombémie moyenne de 65 µg/l à 2 ans). Les enfants ont eu des mesures de plombémie dans le sang de cordon, puis dans le sang à 6, 10, 18, 24, 57 mois et 10 ans. Sur la base de la plombémie

Tableau 5.II : Effets neuropsychiques et comportementaux du plomb à faibles doses - Etudes longitudinales.

Auteurs - Année Lieu d'étude	Age N	Exposition au plomb	Indicateur d'effet	Principaux résultats après ajustement	Commentaires
Bellinger et coll., 1984, 1986, 1987, 1989, 1990, 1991, 1992 Stiles et coll., 1993 Boston Etats Unis	0, 6, 12, 18, 24, 57 mois et 10 ans 249	Pb cordon (µg/l) bas < 100 élevé > 100 Plombémie (µg/l) à 2 ans : 65	Bayley McCarthy WISC-R Acquisitions scolaires	RIS Pb cordon et Bayley MDI à 6, 12, 24 et 57 mois pour niveau défavorisé RIS plombémie à 2 ans et McCarthy, WISC et acquisitions scolaires à 57 mois et 10 ans Autres liaisons NS	Ajusté sur le Home et QI maternel Milieu favorisé
Dietrich et coll., 1986, 1987, 1990, 1991, 1992, 1993 Bhattacharya et coll., 1993, 1995 Cincinnati Etats Unis	0-6,5 ans 305	Pb cordon Pb maternel pdt grossesse (µg/l) : 80 Plombémie à 10 jours et de 3 à 78 mois A 2 ans : 135	Bayley K-ABC WISC-R	RIS Pb prénatal et néonatal et Bayley MDI à 6 mois. RIS plombémie à 5 et 6 ans et QI de performance à 6,5 ans. RIS plomb néonatal et motricité fine. RIS plomb 5 et 6 ans et équilibre postural à 5 et 6 ans	Ajusté sur le Home et QI maternel Milieu urbain défavorisé
Ernhart et coll., 1986, 1987, 1988, 1989 Greene et coll., 1992, 1993 Cleveland Etats Unis	0-6 mois 12, 24, 36, 58 mois 162	Pb maternel pdt grossesse Pb cordon (µg/l) : 58 Plombémie (3-58 mois) A 2 ans : 167	Brazelton Bayley Stanford Binet WPSSI	RIS Pb cordon et Bayley à 6 mois. NS plombémie et plomb dentaire avec Bayley et WPPSI à 12, 24 et 36 mois après ajustement.	Ajusté sur le Home et QI maternel Milieu urbain défavorisé, mères avec « problèmes d'alcool »
Wigg et coll., 1988 McMichael et coll., 1988, 1994 Baghurst et coll., 1992, 1995 Vimpani et coll., 1989 Port-Pirie, Australie	0-13 ans 652	Pb maternel Pb cordon (µg/l) : 83 Plomb capillaire à 6, 15 et 24 mois puis tous les ans A 2 ans : 210 Pb dent à 7 ans	Bayley McCarthy WISC-R Test visuomoteur	NS Pb cordon et Bayley, Mc Carthy, WISC-R RIS Pb posnatal et McCarthy à 4 ans RIS Pb dent et WISC-R à 7 ans. RIS Pb posnatal moyen et WISC à 7 ans RIS Pb pré et postnatal et test visuomoteur RIS Pb postnatal et QI à 13 ans	Ajusté sur le Home et QI maternel Près d'une zone industrielle
Wasserman et coll., 1992, 1986, 1987, 1989, 1994 Kosovo	0-4 ans 392	Pb maternel Pb cordon (µg/l) : 81 Plombémie tous les 6 mois A 24 mois : exposés : 355 non exposés : 84	Bayley MDI McCarthy	RIS Pb 2 ans et Bayley MDI RIS entre Pb cordon, 12, 18 et 48 mois et McCarthy à 4 ans	Ajustement Home, QI maternel, éducation Zone industrielle exposée vs témoin
Cooney et coll., 1982, 1986, 1987, 1989 Sidney, Australie	0-5 ans 318	Pb maternel Pb cordon (µg/l) : 81 Plombémie tous les 6 mois A 2 ans : 142	Bayley MDI McCarthy WISC-R	NS	Ajusté sur le Home, QI maternel, éducation Milieu favorisé

N = nombre de sujets au début de l'enquête ; RIS = Relation inverse significative entre la mesure du plomb et le résultat du test de développement ; NS = Relation non significative entre la mesure du plomb et le résultat du test de développement ; Home : Home Observation for Measurement of the Environment.

dans le sang de cordon, les enfants ont été classés en 3 groupes d'exposition ; exposition faible (< 30 µg/l), moyenne (30-99 µg/l) et élevée (> 100 µg/l, m = 146 µg/l) (Bellinger et coll., 1987). Le test de Bayley a été utilisé à 6, 12, 18 et 24 mois et une relation a été observée entre le MDI (*Mental development index*) et la plombémie du sang de cordon considérée comme une mesure de l'exposition prénatale. On observait une baisse de 4 à 8 points pour le MDI dans le groupe de plombémie la plus élevée (> 100 µg/l) après ajustement sur la classe sociale, le QI maternel et le HOME. Aucune des mesures de la plombémie postnatale n'était liée au Bayley. A 57 mois, 148 enfants ont eu un test de McCarthy et on observait une liaison avec la plombémie à 24 mois après ajustement (Bellinger et coll., 1989, 1990, 1991). L'effet de la plombémie prénatale restait significatif seulement chez les enfants appartenant à la classe sociale la plus basse, où la plombémie actuelle était aussi la plus élevée. A 10 ans, le WISC-R et le test de réussite scolaire étaient liés négativement avec la plombémie à 24 mois (Bellinger et coll., 1992 ; Stiles et coll., 1993). Une augmentation de 100 µg/l correspondait à une diminution de QI de 3 points. L'échelle de performance perceptive (taches visuomotrices et capacités visuospatiales) était liée à la plombémie à 24 mois.

Dans cette étude correctement ajustée, portant sur une population de milieu favorisé faiblement exposée, on observait donc un lien entre l'exposition prénatale et le développement psychomoteur à 2 ans, et entre la plombémie à 2 ans et le QI à 57 mois et à 10 ans.

Une partie des enfants de cette cohorte n'avait pas été sélectionnée sur un suivi intensif mais avait eu un dosage de plomb dans le sang de cordon (Leviton et coll., 1993). Une mesure du taux de plomb dentaire a été faite chez les enfants à 8 ans et un questionnaire envoyé aux parents et à l'instituteur. Des associations ont été retrouvées entre la plombémie du sang de cordon et les troubles du comportement. Chez les filles, une association est retrouvée entre le taux de plomb dentaire et les difficultés de lecture et d'orthographe. L'ajustement sur les stimulations familiales n'était pas fait dans cette partie de l'étude.

Cohorte de Cincinatti

Des enfants de milieu défavorisé (n = 305) de Cincinatti ont été suivis de 0 à 6,5 ans. La plombémie a été mesurée dans le sang maternel, dans le sang de cordon et dans le sang de l'enfant à diverses reprises jusqu'à 6,5 ans. Les plombémies postnatales ont été faites sur sang veineux ou capillaire. On observait une liaison significative entre plombémie maternelle, plombémie du sang de cordon et le score du Bayley MDI, à 3 mois et 6 mois (Dietrich et coll., 1987, 1990, 1991). Les enfants de sexe masculin issus de niveaux sociaux les plus défavorisés montraient l'association la plus forte à 6 mois. A 12 mois, la liaison entre plombémie du sang de cordon et les scores de Bayley n'était pas significative, mais une autre analyse montrait quelques effets sur les performances (Dietrich et coll., 1990). A 24 mois, le Bayley n'était pas lié à la

plombémie prénatale ou néonatale (Dietrich et coll., 1990). A 39 mois, une association significative était trouvée entre plombémie prénatale et un test de langage (Dietrich et coll., 1991). A 4 ans, les scores au K-ABC (*Kaufman assessment battery for children*) étaient liés au plomb néonatal mais uniquement chez les enfants les plus défavorisés (Dietrich et coll., 1991). A 5 ans, la plombémie postnatale avant ajustement était liée avec une moins bonne performance au K-ABC (Dietrich et coll., 1992), mais peu d'associations restent après ajustement sur le HOME. Cette équipe s'est intéressée à d'autres paramètres comme la mesure des processus centraux d'audition et les performances neuromusculaires, en faisant l'hypothèse que ces paramètres dépendraient moins des facteurs socioculturels et seraient donc plus sensibles. Des déficits des processus centraux d'audition étaient liés à l'exposition prénatale, néonatale et postnatale (Dietrich et coll., 1992). Des effets sur l'équilibre postural à 5 ans étaient liés avec la plombémie chez 109 enfants (Bhattacharya et coll., 1993). A 6 ans, la plombémie néonatale et postnatale étaient liées à des mesures de coordination de motricité fine (Dietrich et coll., 1993b). A 6 ans et demi (Dietrich et coll., 1993a), la plombémie postnatale était liée au QI et en particulier à l'échelle de performance du WISC-R.

On retrouve donc dans cette cohorte d'enfants défavorisés un lien entre l'exposition prénatale et le développement psychomoteur à 3 et 6 mois. Le QI à l'âge scolaire apparaît lié à la plombémie postnatale surtout celle vers 5 à 6 ans, mais les liaisons ne sont pas très stables au cours du temps. Cette étude est bien ajustée et montre aussi des associations avec l'équilibre et la motricité de l'enfant.

Cohorte de Cleveland

Dans une étude traitant des effets de l'alcool durant la grossesse sur le développement des enfants, des mesures de plombémie ont été faites en prénatal, sur le sang de cordon et en postnatal à 1, 2, 3 ans et 4 ans 10 mois, et une mesure du taux de plomb dentaire entre 5 et 7 ans (Greene et Ernhart, 1993). L'étude portait sur un milieu défavorisé, la moitié des mères étudiées ayant des antécédents de consommation excessive d'alcool. On retrouvait une corrélation entre l'existence d'anomalies neurologiques discrètes et la plombémie prénatale (Ernhart et coll., 1986). Une liaison était aussi observée entre la plombémie prénatale et le Bayley à 6 mois (Ernhart et coll., 1987) ; pour la plombémie du sang de cordon, la liaison montrait une tendance, mais était non significative. Les autres mesures pré et postnatales et du taux de plomb dentaire n'étaient pas liées au développement mesuré à 1, 2, 3 ans et 4 ans 10 mois (Ernhart et coll., 1987, 1989 ; Ernhart et Green, 1990). Les auteurs concluaient à un effet négligeable du plomb, qui avait été mis en évidence dans d'autres études du fait d'un ajustement imparfait sur l'environnement de l'enfant (Greene et coll., 1992 ; Greene et Ernhart, 1993). Le fait que cette étude ait été réalisée chez des femmes exposées à l'alcool pose le problème d'interactions éventuelles car l'alcool est un tératogène connu ; de plus

l'étude, faite sur un petit nombre de sujets, manquait de puissance pour mettre en évidence de faibles effets.

Cohorte de Port Pirie

Il s'agit d'une cohorte de près de 600 enfants vivant en Australie près d'une source d'exposition industrielle au plomb avec un suivi de 0 à 13 ans. Le dosage de plombémie a été fait dans le sang maternel, le sang de cordon, et en postnatal avec des prélèvements capillaires à 6, 15, 24 mois puis tous les ans.

La plombémie prénatale n'était pas liée au développement mesuré par le Bayley et le McCarthy. On observait un lien entre plombémie à 6 mois et le Bayley à 2 ans mais cette association n'était plus significative après ajustement sur le HOME ($p = 0,07$) (Wigg et coll., 1988 ; Vimpani et coll., 1989). A 4 ans, une baisse de l'équivalent du QI mesuré par le McCarthy était lié à la mesure de la plombémie postnatale moyenne. Une baisse de QI de 7 points est observée entre le quartile le plus élevé et le plus bas de la plombémie. Les échelles de mémoire et de performances perceptives étaient les plus liées à la plombémie. A deux et quatre ans, les filles étaient plus sensibles que les garçons aux effets du plomb (McMichael et coll., 1992). Le QI à 7 ans révélait une baisse significative d'environ 4 points après ajustement pour une augmentation de la plombémie moyenne postnatale de 100 à 300 $\mu\text{g/l}$ (Baghurst et coll., 1992 ; 1995) ; 262 enfants avaient eu un dosage de plomb dentaire, et cette mesure était liée avec le QI à 7 ans (McMichael et coll., 1994). A 11-13 ans, 375 enfants de la cohorte avaient eu une mesure du QI (Tong et coll., 1996) ; un lien entre le QI et la plombémie postnatale est mis en évidence particulièrement entre 15 mois et 7 ans. La baisse de QI est de 3 points pour une augmentation de la plombémie de 100 à 200 $\mu\text{g/l}$.

Dans cette étude, bien ajustée, les auteurs concluent à un effet à long terme sur le développement psychomoteur de l'enfant d'une l'exposition au plomb en période postnatale (McMichael et coll., 1988) et mettent également en évidence un effet sur l'intégration visuomotrice mesurée à 7 ans, lié à la plombémie prénatale et postnatale (Baghurst et coll., 1995). Les auteurs pensent que ce type de test serait plus sensible aux effets du plomb qu'un test global comme le QI.

Récemment, les auteurs ont montré que les diminutions de plombémie les plus importantes, enregistrées chez les enfants suivis entre l'âge de 2 ans et l'âge de 11-13 ans, ne sont associées qu'à une amélioration partielle des fonctions cognitives (Tong et coll., 1998).

Cohorte yougoslave (Kosovo)

Dans une étude sur les effets du plomb et de l'anémie sur le développement neuropsychique, des enfants de 0 à 4 ans exposés à une source industrielle de plomb ont été comparés à des enfants non exposés (Wasserman et coll., 1992). La plombémie a été mesurée dans le sang maternel, dans le sang du cordon, puis chez l'enfant tous les 6 mois. Les niveaux de plombémie étaient

plus élevés que ceux des autres cohortes ($m = 355 \mu\text{g/l}$ à 2 ans dans la ville exposée). Parmi les 392 enfants ayant passé le test de Bayley à 2 ans, il existait une association entre une augmentation de la plombémie à 2 ans de 100 à 300 $\mu\text{g/l}$ et une baisse de 2,5 points de l'échelle MDI du Bayley ; il n'y avait pas de liaison significative avec la plombémie mesurée à 6, 12 et 18 mois. Il y avait une liaison entre l'anémie et le développement neuropsychique, indépendamment du plomb. Le comportement des enfants décrit par la mère à 32 mois, (agressivité, problèmes de sommeil) était aussi lié à la plombémie (Wasserman, 1995). A 4 ans, 332 enfants ont eu un test de McCarthy (Wasserman et coll., 1994), la plombémie à 24 et 48 mois était liée à toutes les échelles, particulièrement l'échelle de performance perceptive, alors que l'anémie n'était plus liée au QI.

Cohorte de Sydney

Une étude australienne a suivi 318 enfants de milieu favorisé de 0 à 4 ans (Cooney et coll., 1989a). L'échantillon sélectionné comprenait des enfants en bonne santé, nés à terme de mères mariées parlant anglais. La plombémie avait été mesurée chez la mère et dans le cordon ombilical, puis tous les 6 mois. Le développement psychomoteur évalué sur les tests de Bayley et de McCarthy jusqu'à 4 ans n'était pas lié après ajustement à la plombémie. Dans cette cohorte issue de milieux favorisés, les moyennes aux tests de développement étaient élevées, ce qui peut poser le problème de la capacité de ces tests à détecter de faibles variations en rapport avec les effets du plomb.

Autres études « longitudinales »

Une étude française (Bonithon-Kopp et coll., 1986a) a concerné 26 enfants âgés de 6 ans. A la naissance, les mères et les enfants avaient eu un dosage du plomb dans les cheveux. On observait un lien entre le test de McCarthy et l'augmentation du plomb.

Dans une autre étude française (Huel et coll., 1992), 81 enfants de 6 ans ont eu un test de McCarthy. Le plomb avait été mesuré dans les cheveux de la mère et du nouveau-né. Le dosage du plomb dans les cheveux de la mère était lié inversement au résultat du McCarthy, et aux échelles verbales et de mémoire.

Dans une étude allemande (Winneke et coll., 1985), des dosages de plombémie ont été effectués dans le sang maternel, le sang de cordon et à 6-7 ans chez 114 enfant. La moyenne des plombémies dans le sang de cordon était de 93 $\mu\text{g/l}$ (extrêmes 40-300 $\mu\text{g/l}$) ; la plombémie à 6-7 ans était associée à un QI plus bas et à un test de temps de réaction augmenté. Des associations moins fortes étaient retrouvées avec la plombémie maternelle, mais pas avec la plombémie du sang de cordon.

En résumé, quatre sur les cinq grandes études longitudinales montrent une association entre une exposition prénatale au plomb et un moins bon développement jusqu'à l'âge de 2 ans alors que cette exposition (mesurée par la

plombémie maternelle ou celle du sang du cordon) ne semble pas entraîner de conséquences révélées par le QI à l'âge scolaire. Par contre, l'exposition postnatale semble bien liée au QI de l'enfant. C'est la plombémie mesurée entre 1 et 3 ans qui semble le meilleur prédicteur du QI à l'âge scolaire. Cependant, il est très difficile de déterminer une période de vulnérabilité spécifique d'après ces études. La plombémie du cordon est généralement liée à la plombémie de l'enfant mesurée plus tard. Le pic habituel de plombémie se situe vers 2 ans du fait du comportement des enfants qui ingèrent beaucoup de poussière en portant les mains à la bouche. Si l'on admet que ces études sont correctement ajustées, les résultats suggèrent un effet des faibles doses de plomb sur le développement cognitif de l'enfant.

Méta-analyses

L'association entre l'exposition au plomb et des perturbations du développement psychomoteur a été retrouvée dans les études transversales et longitudinales. Bien que les associations soient faibles et les liaisons pas toujours significatives, les études trouvent quasiment toujours un lien négatif entre le développement et la mesure de l'exposition au plomb. L'existence d'études ne montrant pas d'effets significatifs ne suffit pas à remettre en cause la validité des études positives. Cependant, les conclusions suivant les études diffèrent, en particulier à cause d'interprétations diverses sur la causalité de cette association : effet du plomb ou effet indirect du milieu dans lequel vivent les enfants, soulevant le problème du contrôle des facteurs de confusion.

Pour tenter de quantifier les effets du plomb sur le développement psychomoteur, plusieurs méta-analyses ont été réalisées. Needleman et Gatsonis (Needleman et Gatsonis, 1990) ont fait une méta-analyse sur 12 études sélectionnées sur leurs caractéristiques méthodologiques qui concluait à un effet du plomb (mesuré sur la plombémie et le taux de plomb dentaire) sur le QI de l'enfant. Les auteurs trouvent une baisse de 5 points de QI en cas d'une exposition prénatale et de 3 points de QI en cas d'exposition postnatale pour une augmentation de 100 µg/l de plombémie, (Needleman et Bellinger, 1994). Dans la méta-analyse de Schwartz (1994) sur 8 études, examinant la relation entre le QI à l'âge scolaire et la plombémie, une augmentation de 100 à 200 µg/l est associée à une baisse de 2,6 points de QI. Une baisse de 2 à 10 points de QI chez des enfants exposés ayant des plombémies inférieures à 250 µg/l est également retrouvée dans une méta-analyse sur les études longitudinales (Thacker et coll., 1992). Pocock a analysé séparément différents types d'études : celles avec plombémie ou dosage du plomb dentaire, études transversales ou longitudinales (Pocock et coll., 1994). Les auteurs trouvent une baisse du QI de 1 à 2 points pour une augmentation de la plombémie de 100 à 200 µg/l.

Ces différentes méta-analyses montrent une diminution de l'ordre de 1 à 3 points de QI pour une variation de la plombémie de 100 µg/l à 200 µg/l. Schwartz a recherché dans l'ensemble des études publiées s'il y avait un effet

seuil ou une relation dose réponse ; il conclut plutôt à une relation dose réponse avec une baisse de 0,25 point de QI par 10 µg/l de plombémie (Schwartz, 1993).

Discussion à propos des problèmes méthodologiques

Différents problèmes méthodologiques peuvent être soulevés à l'examen des études épidémiologiques transversales et longitudinales.

Mesure de l'exposition

Les études longitudinales ont utilisé plusieurs mesures dans le temps (plombémie, taux de plomb dentaire) ce qui donne une meilleure évaluation de l'exposition qu'une mesure unique qui peut être influencée par une contamination récente. Chez les enfants plus âgés la plombémie reflète l'exposition si celle-ci est constante (Delves et coll., 1984) ; chez les enfants plus jeunes, la plombémie dépend plus du comportement de l'enfant (Rabinowitz et coll., 1984). La valeur du dosage de plombémie est meilleure dans les études les plus récentes qui ont organisé des contrôles de qualité ; certains dosages ont été faits dans le sang capillaire ou les cheveux et sont considérés moins fiables du fait de la possibilité d'une contamination lors du prélèvement. Les erreurs de classification pour la mesure du plomb dans une étude épidémiologique tendront à diminuer les chances de trouver une liaison entre le plomb et le développement de l'enfant.

Sélection des sujets - groupe de comparaison

Dans toutes les études épidémiologiques transversales ou longitudinales, il y a des sujets qui refusent de participer. Les différences entre les parents qui acceptent ou refusent de participer peuvent introduire des biais (Cox et coll., 1977). Dans presque toutes les études longitudinales, le nombre de perdus de vue est plus important parmi les enfants de familles défavorisées ou à problèmes que chez les enfants vivant dans un milieu favorisé. Cela a pour conséquence de réduire la probabilité de trouver des résultats significatifs associés au plomb, en diminuant la variance du test de développement et de gêner la recherche d'interactions entre l'exposition au plomb et le milieu socioculturel de l'enfant. Cela crée un biais uniquement si les perdus de vue le sont à la fois en fonction de l'exposition et du développement, ce qui devrait être limité. Toutefois, un taux de perdus de vue trop élevé dans une étude longitudinale limite la généralisation des résultats.

Le groupe de comparaison n'est pas un groupe non exposé au plomb mais le groupe le moins exposé. Si le groupe témoin est relativement exposé, la chance de trouver une relation significative pour les faibles doses est réduite.

Les études qui examinent l'association entre la plombémie et le nombre de points de QI dans l'enfance (comme les méta-analyses précédemment décrites) utilisent des techniques en régression linéaire multiple, prenant la mesure de la plombémie ou son logarithme comme une variable continue, sans comparer par rapport à un groupe non exposé.

Spécificité des tests utilisés

Les mesures cognitives évaluant le développement psychomoteur diffèrent selon les études ; beaucoup d'études ont utilisé des mesures du QI, en particulier le WISC-R. Le Bayley, le WISC-R, le Stanford-Binet, le McCarthy sont des outils standardisés reproductibles et leur utilisation facilite les comparaisons entre études. La meilleure mesure disponible pour l'enfant autour de 1 à 2 ans est le Bayley, mais ce test est faiblement lié à l'intelligence ultérieure (Rubin et Barlow, 1979). On a aussi montré quelques différences de validité de contenu entre le McCarthy, le Stanford-Binet et le WISC-R. Malgré ces critiques, dans les études, on observe une cohérence relativement bonne pour les liaisons entre exposition au plomb et QI.

D'autres tests neuropsychologiques, comme les tests d'intégration visuomotrice ont été utilisés. Dans les différentes études, il ne semble pas y avoir un domaine particulier où des effets soit systématiquement retrouvés. Certaines études ont observé plus d'effets sur les scores verbaux (Winneke et coll., 1983 ; Bellinger et coll., 1992) mais pour la plupart c'est plus souvent sur le QI de performance (Landrigan et coll., 1980) ou l'échelle de performance perceptive dans le McCarthy que s'exercent les effets du plomb (McMichael et coll., 1988 ; Baghurst et coll., 1992, 1995 ; Wasserman et coll., 1994 ; Bellinger et coll., 1991). Cette échelle de performance perceptive est encore assez générale : elle comporte six sous-tests (empiler des cubes, puzzle, tapping, dessin de forme, dessin d'un enfant). L'intégration visuomotrice est affectée dans plusieurs études (Winneke et coll., 1992 ; Baghurst et coll., 1995 ; Dietrich et coll., 1991 ; Hansen et coll., 1989 ; Stiles et coll., 1993 ; Rabinowitz et coll., 1991).

Les outils pour différencier des domaines d'atteintes très précis ne sont pas encore au point et seront peut-être moins sensibles. Il sera de toute façon difficile de mettre en évidence des domaines d'atteinte très spécifique dans les études épidémiologiques, à cause de nombreux facteurs qui jouent sur le développement (sauf si ce sont des domaines peu liés à l'environnement socioculturel telles les mesures d'intégration visuomotrice). Le plomb peut également avoir des effets différents suivant les âges d'exposition. Dans une étude (Shaheen, 1984), les déficits chez les enfants de moins de 2 ans portaient plutôt sur le langage, tandis que les enfants intoxiqués après l'âge de 2 ans étaient plutôt affectés dans leurs capacités visuospatiales. Chez les animaux, on a observé une moins bonne intégration visuomotrice, une moins bonne performance pour des apprentissages de tâches dans l'espace (Davis et coll., 1990) corrélées avec une exposition au plomb.

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre l'exposition au plomb et la présence de troubles du comportement de l'enfant comme une certaine impulsivité, de l'inattention (Needelman et coll., 1979 ; Winnecke et coll., 1983 ; Hansen et coll., 1989 ; Bergomi et coll., 1989 ; Silva et coll., 1988 ; Thompson et coll., 1989 ; Needleman et coll., 1996) et même à l'âge adulte (Bellinger et coll., 1994), mais ce fait n'est pas retrouvé dans toutes les études (*National Research Council*, 1993 ; Rabinowitz et coll., 1992). Globalement, il semble y avoir un lien avec l'hyperactivité ou un déficit de l'attention. En dehors du débat sur les facteurs de confusion, les enfants les plus hyperactifs peuvent aussi être les plus exposés par leur comportement.

Prise en compte des facteurs de confusion - Causalité

Pour certains auteurs, les relations observées entre les plombémies et les aspects du développement sont bien dues au plomb ; pour d'autres la plombémie n'est qu'un marqueur indirect d'un milieu défavorisé. Les effets du plomb sur le système nerveux central ne sont pas spécifiques : de nombreux facteurs peuvent diminuer le QI, diminuer l'attention, gêner l'acquisition du langage. Dans les études rapportées, les liaisons entre le plomb et le QI sont plus faibles que les liaisons du QI avec, par exemple, le niveau d'éducation de la mère, son intelligence, la qualité des stimulations familiales, d'où l'importance de ce problème de facteur de confusion.

L'ajustement ne peut être parfait, il est utopique de considérer qu'on peut mesurer l'ensemble des facteurs parentaux, sociaux et environnementaux qui peuvent influencer le niveau intellectuel de l'enfant. La détermination de la classe sociale ou du niveau d'éducation des parents a été effectuée dans la plupart des études. Dans les plus récentes, des efforts importants ont été faits pour mieux évaluer le milieu où vit l'enfant en intégrant aussi une mesure du QI maternel. La mesure du HOME (Caldwell, 1984) est également apparue plus récemment (Bellinger et coll., 1987, 1990, 1991 ; Dietrich et coll., 1987, 1991, 1992 ; Ehrnart et coll., 1989 ; McMichael et coll., 1988 ; Wasserman et coll., 1992, 1994). En effet, le développement psychomoteur de l'enfant est très lié aux stimulations par sa famille. Dans la plupart des études, l'association entre exposition au plomb et scores de développement psychomoteur diminue fortement après ajustement sur ce facteur ; dans certains cas, elle reste néanmoins significative. Les résultats de certaines études sont en faveur de la causalité de l'association. Des travaux effectués dans des groupes sociaux homogènes ayant un environnement social plutôt favorisé montrent des liaisons significatives entre le plomb et divers déficits (Bellinger et coll., 1990 ; Hansen et coll., 1989 ; McMichael et coll., 1988). Dans ces populations, les facteurs socio-démographiques et les stimulations familiales étaient faiblement liés aux effets du plomb sur le système nerveux central. Dans une étude faite au Mexique (Munoz et coll., 1993) avec des niveaux de plombémie élevés ($m = 194 \mu\text{g/l}$), on observait une relation inverse de celle notée

habituellement, c'est-à-dire qu'un revenu élevé était lié à une plombémie élevée ; après ajustement, on observait toujours une liaison inverse entre la plombémie et le QI. D'autre part, la méthode utilisée pour ajuster sur les facteurs de confusion dans les études, l'analyse de covariance, a été critiquée, car elle diminuerait la force de l'association entre le plomb et le développement, particulièrement quand le modèle contient trop de facteurs par rapport à la taille de l'échantillon, ou que les facteurs sont eux-mêmes des substituts de l'exposition des enfants à la poussière (Dyers, 1998). Par exemple, le HOME peut indirectement mesurer l'exposition au plomb puisqu'il inclut la qualité du lieu d'habitation, y compris sa propreté. L'ajustement sur le HOME pourrait dans ce cas « surajuster » et donc contribuer à une sous-estimation des effets du plomb sur l'enfant.

Certains auteurs évoquent une interaction avec le milieu : les enfants de niveaux socio-économiques les plus bas pourraient être plus vulnérables aux effets du plomb que ceux issus d'un milieu plus favorisé (Hansen et coll., 1989 ; Harvey et coll., 1984). Les enfants vivant dans des milieux défavorisés sont en général plus exposés. C'est le cas dans les appartements vétustes contenant des peintures au plomb. La propreté du sol dans la maison et la fréquence du lavage des mains peuvent aussi jouer sur l'exposition au plomb (*Centers of Disease Control*, 1991).

Un autre argument a été avancé contre le caractère causal de la relation. L'hypothèse de la causalité « reverse » implique que les enfants ayant un QI plus bas auraient des comportements les conduisant à ingérer plus de plomb, expliquant l'association inverse entre plombémie et QI (de Silva, 1997). Mais cette possibilité ne peut probablement pas expliquer la liaison (McMichael, 1997) avec l'exposition prénatale ou néonatale. De plus, pour d'autres auteurs, inversement, l'enfant ayant un meilleur développement ingère plus de poussières vers 2 ans du fait d'une mobilité et d'une coordination plus grandes.

Pour juger du caractère causal d'une relation observée dans les études épidémiologiques, on peut rechercher les critères de causalité (Hill, 1977) mais l'épidémiologie ne pourra jamais faire la preuve absolue de la causalité. On peut dire qu'il existe une certaine cohérence de l'association car l'effet de faibles doses du plomb est retrouvé dans différents contextes d'étude. Les études longitudinales ne permettent pas vraiment de montrer que l'exposition au plomb précède la conséquence sur le développement de l'enfant d'âge scolaire, car elles ne montrent en général pas d'effets de la plombémie prénatale sur l'intelligence de l'enfant d'âge scolaire. Pour la plombémie postnatale, la force de la liaison diffère selon l'âge où le dosage a été fait, mais les plombémies chez un même enfant à différents âges sont liées au développement psychomoteur. Il existe un gradient biologique net pour des plombémies supérieures à 250 µg/l et on retrouve plutôt une liaison dose-effet pour l'exposition à de plus faibles doses de plomb.

Les études animales ont montré l'existence de déficits neuropsychologiques à des niveaux d'exposition similaires à ceux observés chez les enfants dans les études épidémiologiques (Pocock et coll., 1994). Chez le primate, des niveaux de plombémie de 100 µg/l ont des effets sur les fonctions cognitives (Rice, 1992). La persistance des déficits associés à une élévation de la plombémie dans la petite enfance a aussi été mise en évidence (Rice, 1992). Chez des primates ayant présenté une plombémie à 250 µg/l dans la petite enfance, puis des niveaux inférieurs à 150 µg/l, des déficits ont été retrouvés à l'âge de 10 ans.

D'autres arguments en faveur d'une relation entre plomb et déficit cognitif proviennent des études d'intervention : 154 enfants âgés de 13 à 87 mois ayant des plombémies allant de 250 à 550 µg/l ont été inclus dans une étude aux Etats-Unis (Ruff et coll., 1993). Certains enfants ont été traités par chélateur du plomb et administration de fer s'il y avait une anémie. L'amélioration des performances était liée à une baisse de la plombémie au bout de 6 mois (plus 1 point de QI pour une baisse de 30 µg/l). Une autre étude, portant sur peu de sujets, montrait également une amélioration des performances quand la plombémie des sujets passait de 156 µg/l à 85 µg/l (Rabinowitz, 1993). Ces résultats vont dans le sens d'un effet transitoire du plomb sur le système nerveux central.

Toutefois, on ne sait pas de manière certaine si les effets du plomb sur le système nerveux sont transitoires ou s'ils persistent. Pour les effets associés à la plombémie dans l'enfance, plusieurs études vont dans le sens d'une persistance (Baghurst et coll., 1992 ; Bellinger et coll., 1992 ; Bellinger, 1994 ; Dietrich et coll., 1993a ; Fergusson et coll., 1993 ; Lyngbye et coll., 1990 ; Needelman et coll., 1990). Les effets prénataux seraient plutôt transitoires (cohorte de Boston), ce qui est interprété par certains comme résultant de la capacité de compensation du cerveau, qui pourrait être meilleure lorsque les enfants sont dans un milieu plus favorisés, dans lequel ils sont plus stimulés.

Le risque de conclure à tort à l'existence d'un effet (risque de première espèce) ne doit pas être privilégié, ni considéré comme équivalent par rapport au risque de négliger un effet présent dans la réalité (risque de 2^{ème} espèce). Bien qu'il n'y ait pas d'unanimité sur l'existence du lien causal pour des doses d'exposition « faibles », les organismes de santé publique de différents pays conseillent de diminuer les niveaux de plomb dans l'environnement. En termes de recommandation, une limite inférieure est difficile à fixer car les problèmes méthodologiques cités freinent l'estimation précise des effets pour les doses les plus faibles. Aux Etats-Unis, le *Center of Disease Control* a retenu la limite de 100 µg/l de plombémie pour instituer une surveillance chez l'enfant. Cela ne veut pas dire qu'un niveau de plombémie inférieur à 100 µg/l est dénué de risque. De plus, pour détecter des effets de plus en plus minimes, résultant de niveaux d'exposition au plomb très faibles, il faut étudier un très grand nombre de sujets, afin d'avoir une puissance suffisante et/ou un meilleur indicateur du développement.

En conclusion, les données obtenues à partir des nombreuses études montrent l'existence d'une association entre les niveaux de plombémie de la petite enfance et les performances de la petite enfance à l'âge scolaire. Les méta-analyses donnent une fourchette de 1 à 3 points de baisse du QI pour une augmentation de la plombémie de 100 µg/l. Cette diminution est faible si on considère la part de la variance qu'elle représente dans la performance de l'enfant. Mais si le nombre d'enfants exposé est élevé, les conséquences en santé publique peuvent être importantes. En effet, si on admet qu'une augmentation de la plombémie de 100 µg/l est associée à une baisse de QI de 2 points, une augmentation du niveau de plombémie de 200 µg/l entraînerait un doublement du nombre d'enfants ayant un QI inférieur à 70.

BIBLIOGRAPHIE

ANDREWS KW, SAVITZ DA, HERZ-PICCIOTTO I. Prenatal lead exposure in relation to gestational age and birth weight : a review of epidemiologic studies. *Am J Ind Med* 1994, **26** : 13-32

ASCHENGRAU A, ZIERLER S, COHEN A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 1993, **48** :105-113

BAGHURST PA, MCMICHAEL AJ, WIGG NR, VIMPANI GV, ROBERTSON EF et coll. Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1279-1284

BAGHURST PA, MCMICHAEL AJ, TONG S, WIGG NR, VIMPANI GV, ROBERTSON EF. Exposure to environmental lead and visual-motor integration at age 7 years : the Port Pirie Cohort study. *Epidemiology* 1995, **6** : 104-109

BANKS EC, FERRETTI LE, SHUCARD DW. Effects of low-level lead exposure on cognitive function in children : a review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. *Neurotoxicology* 1997, **18** : 237-281

BELLINGER D, LEVINTON A, NEEDLEMAN H, WATERNAUX C, RABINOWITZ M. Low-level lead exposure and infant development in the first year. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986, **8** : 151-161

BELLINGER D, LEVITON A, WATERNAUX C, NEEDLMAN H, RABINOWITZ M. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. *N Engl J Med* 1987, **316** : 1037-1043

BELLINGER D, LEVINTON A, WATERNAUX C, NEEDLEMAN H, RABINOWITZ M. Low-level lead exposure, social class, and infant development. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **10** : 497-503

BELLINGER D, LEVITON A, SLOMAN J. Antecedents and correlates of improved cognitive performance in children exposed in utero to low levels of lead. *Environ Health Perspect* 1990, **89** : 5-11

BELLINGER D, SLOMAN J, LEVITON A, RABINOWITZ M, NEEDLEMAN HL, WATERNAUX C. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics* 1991, **87** : 219-227

- BELLINGER D, STILES K, NEEDLEMAN H. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement : a long term follow-up study. *Pediatrics* 1992, **90** : 855-861
- BELLINGER D. Teratogen update : lead. *Teratol* 1994, **50** : 367-373
- BELLINGER D, DIETRICH KN. Low-level lead exposure and cognitive function in children. *Pediatr Ann* 1994, **23** : 600-605
- BELLINGER D, HU H, TITLEBAUM L, NEEDLEMAN H. Attentional correlates of dentin and bone lead levels in adolescents. *Arch Environ Health* 1994, **49** : 98-105
- BERGOMI M, BORELLA P, FANTUZZI G, VIVOLI G, STYRLONI N et coll. Relationship between lead exposure indicators and neuropsychological performance in children. *Dev Med Child Neurol* 1989, **31** : 181-190
- BHATTACHARYA A, SHUKLA R, DIETRICH KN, MILLER J, BAGCHEE A et coll. Functional implications of postural disequilibrium due to lead exposure. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 179-190
- BHATTACHARYA A, SHUKLA R, DIETRICH K, BORNSCHEIN R, BERGER O. Effect of early lead exposure on children's postural balance. *Dev Med Child Neurol* 1995, **37** : 861-878
- BONITHON-KOPP C, HUEL G, MOREAU T, WENDLING R. Prenatal exposure to lead and cadmium and psychomotor development of the child at 6 years. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986a, **8** : 307-310
- BONITHON-KOPP C, HUEL G, MOREAU T. Plomb et développement psychomoteur de l'enfant : analyse critique des arguments d'origine épidémiologique. *Neuropsychiatrie de l'enfance* 1986b, **34** : 383-394
- BOUND JP, HARVEY PW, FRANCIS BJ, AWWAD F, GATRELL AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects : a matched case control study. *Arch Dis Child* 1997, **76** : 107-112
- BRADLEY RH, CALDWELL BM. Home observation for measurement of the environment : a revision of the preschool scale. *Am J Mental Deficiency* 1979, **227** : 701-704
- CALDWELL BM, BRADLEY RH. Home Observation for Measurement of the Environment : administration manual. 1984 Little Rock, AR : University of Arkansas at Little Rock
- CDC (Center for disease control). Preventing Lead Poisoning in Young Children. USDHHS/PHS/CDC/1991
- COONEY GH, BELL A, MCBRIDE W, CARTER C. Low-level exposures to lead : the Sydney lead study. *Dev Med Child Neurol* 1989, **31** : 640-649
- COONEY GH, BELL A, MCBRIDE W, CARTER C. Neurobehavioral consequences of prenatal low level exposure to lead. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **11** : 95-104
- COX A, RUTTER M, YULE B, QUINTON D. Bias resulting from missing information : some epidemiological findings. *Br J Prev Soc Med* 1977, **31** : 131-136
- DAMM D, GRANDJEAN P, LYNGBYE T, TRILLINGSGAARD A, HANSEN ON. Early lead exposure and neonatal jaundice : relation to neurobehavioral performance at 15 years of age. *Neurotoxicol Teratol* 1993, **15** : 173-181
- DAVIS JM, OTTO DA, WEIL DE, GRANT LD. The comparative developmental neurotoxicity of lead in humans and animals. *Neurotoxicol Teratol* 1990, **12** : 215-229

DE LA BURDE B, CHOATE M. Does asymptomatic lead exposure in children have latent sequelae ? *J Pediatr* 1972, **81** : 1088-1091

DE SILVA PE, CHRISTOPHERS AJ. Lead exposure and children's intelligence : do low levels of lead in blood cause mental deficit ? *J Paediatr Child Health* 1997, **33** : 12-17

DELVES HT, SHERLOCK JC, QUINN MJ. Temporal stability of blood lead concentrations in adults exposed only to environmental lead. *Hum Toxicol* 1984, **3** : 279-288

DIETRICH KN, KRAFFT KM, BORNSCHEIN RL, HAMMOND PB, BERGER O et coll. Low-level fetal lead exposure effect on neurobehavioral development in early infancy. *Pediatrics* 1987, **80** : 721-730

DIETRICH KN, SUCCOP PA, BORNSCHEIN RL, KRAFFT KM, BERGER O et coll. Lead exposure and neurobehavioral development in later infancy. *Environ Health Perspect* 1990, **89** : 13-19

DIETRICH KN, SUCCOP PA, BERGER OG, HAMMOND PB, BORNSCHEIN RL. Lead exposure and the cognitive development of urban preschool children : the Cincinnati lead study cohort at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 1991, **13** : 203-211

DIETRICH KN, SUCCOP PA, BERGER O, KEITH. Lead exposure and central auditory processing abilities and cognitive development of urban children : The Cincinnati Lead Study Cohort at age 5 years. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **14** : 51-56

DIETRICH KN, BERGER O, SUCCOP PA, HAMMOND PB, BORNSCHEIN RL. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead exposure : intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 1993a, **15** : 37-44

DIETRICH KN, BERGER OG, SUCCOP PA. Lead exposure and the motor developmental status of urban six-year-old children in the Cincinnati Prospective Study. *Pediatrics* 1993b, **91** : 301-307

DUDEK B, MERECZ D. Impairment of psychological functions in children environmentally exposed to lead. *Int J Occup Med Environ Health* 1997, **1** : 37-46

DYERS FJ. Avoiding type II error in assessing lead toxicity plaintiffs. *Behav Sci Law* 1998, **16** : 131-145

ERNHART C, WOLF A, KENNARD M, ERHARD P, FILIPOVICH H, SOKOL R. Intrauterine exposure to low levels of lead : the status of the neonate. *Arch Environ Health* 1986, **41** : 287-291

ERNHART C, MORROW-TLUCAK M, MARLER M, WOLF A. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods : early preschool development. *Neurotoxicol Teratol* 1987, **9** : 259-270

ERNHART C, MORROW-TLUCAK M, WOLF A, SUPER D, DROTAR D. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods : intelligence prior school entry. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **11** : 161-170

ERNHART C, GREEN T. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods : language development. *Arch Environ Health* 1990, **45** : 342-354

122 ERNHART CB. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996, **275** : 1726

EVANS HL, DANIEL SA, MARMOR M. Reversal learning tasks may provide rapid determination of cognitive deficits in lead-exposed children. *Neurotoxicol Teratol* 1994, **16** : 471-477

FERGUSON DM, FERGUSON JE, HORWOOD LJ, KINZETT NG. A longitudinal study of dentine lead levels, intelligence, school performance and behaviour. Part II. Dentine lead and cognitive ability. *J Child Psych Psychia Allied Discip* 1988, **29** : 793-809

FERGUSON DM, HORWOOD LJ. The effects of lead levels on the growth of word recognition in middle childhood. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 891-897

FERGUSON DM, HORWOOD LJ, LINSKEY MT. Early dentine lead levels and subsequent cognitive and behavioural development. *J Child Psychol Psychiatr* 1993, **34** : 215-227

FERGUSON DM, HORWOOD LJ, LYNSEY MT. Early dentine levels and educational outcomes at 18 years. *J Child Psychol Psychiatr* 1997, **38** : 471-478

FULTON M, RAAB G, THOMSON G, LAXEN D, HUNTER R, HEPBURN W. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* 1987, **1** : 1221-1226

GILFILLAN SC. Lead poisoning and the fall of Rome. *J Occup Med* 1965, **7** : 53-60

GRAZIANO J, POPOVAC D, FACTOR-LITVAK P, SHROUT P, KLINE J et coll. Determinants of elevated blood lead during pregnancy in a population surrounding a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Environ Health Perspect* 1990, **89** : 95-100

GREENE T, ERNHART CB, BOYD TA. Contributions of risk factors to elevated blood and dentine lead levels in pre-school children. *Sci Total Env* 1992, **115** : 239-260

GREENE T, ERNHART CB. Dentine lead and intelligence prior to school entry : a statistical sensitivity analysis. *J Clin Epidemiol* 1993, **46** : 323-339

HANSEN O, TRILLINGSGAARD A, BEESE I, LYNGBYE T, GRANDJEAN PA. Neuropsychological study of children with elevated dentine lead level. Assessment of the effect of lead in different socio-economic groups. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **11** : 205-2013

HARVEY PG, HAMLIN MW, KUMAR R, DELVES HT. Blood lead, behaviour and intelligence test performance in preschool children. *Sci Total Environ* 1984, **40** : 45-60

HATZAKIS A, KOKKEVI A, KATSOUYANNI K, MARAVELIAS K, SALAMINI F et coll. Psychometric intelligence and attentional performance deficits in lead-exposed children. In : *Heavy Metals in the Environment*. LINDBERG S, HUTCHISON T, Eds. International Conference, New Orleans 1987, pp 204-209 Edinburgh : CEP consultants

HILL AB. A short textbook of medical statistics. London : Hodder and Stoughton, 1977 : 288-294

HOGSTEDT C, HANE M, AGRELL A, BODIN L. Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-defined long term exposure to lead. *Br J Ind Med* 1983, **49** : 99-10

HOPPIN JA. Bone lead Levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996, **22** : 1727

HUEL G, TUBERT P, FRERY N, MOREAU T, DREYFUS J. Joint effect of gestational age and maternal lead exposure on psychomotor development of the child at six years. *Neurotoxicology* 1992, **13** : 249-254

HUEL G, EVERSON RB, MENGER I. Increased hair cadmium in newborns of women occupationally exposed to heavy metals. *Environ Res* 1984, **35** : 115-121

KOTOK D, KOTOK R, HERIOT T. Cognitive evaluation of children with elevated blood lead levels. *Am J Dis Child* 1977, **131** : 791-793

LAKER M. On determining trace element levels in man : the uses of blood and hair. *Lancet* 1982, **2** : 260-262

LANDRIGAN PJ, BAKER EL, WHITWORTH RH, FELDMAN RG. Neuroepidemiological evaluations of children with chronic increased lead absorption. In : Low level of lead exposure : the clinical implications of current research. NEEDLEMAN HL, Ed. 1980. New York : Raven Press

LANDSDOWN R, YULE W, URBANOWICZ M, MILLAR I. Blood lead, intelligence, attainment, and behavior in school children : overview of a pilot study. In : Lead versus health : sources and effects of low level lead exposure. RUTTER M, JONES R, Eds. 1988. Chichester : Wiley

LANDSDOWN R, YULE W, URBANOWICZ M, HUNTER J. The relationship between blood lead concentrations, intelligence, attainment and behaviour in a school population : the second London study. *Int Arch Occup Environ Health* 1986, **57** : 225-235

LEVITON A, BELLINGER D, ALLRED EN, RABINOWITZ M, NEEDLEMAN H, SCHOENBAUM S. Pre- and postnatal low-level lead exposure and children's dysfunction in school. *Environ Res* 1993, **60** : 30-43

LYNGBYE T, HANSEN ON, GRANDJEAN P. Neurological deficits in children, medical risk factors and lead exposure. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **10** : 531-537

LYNGBYE T, HANSEN O, TRILLINGSGAARD A, BEESE I, GRANDJEAN P. Learning disabilities in children : significance of low level lead exposure and confounding factors. *Acta Paediatr* 1990, **79** : 352-360

MCMICHAEL AJ, BAGHURST PA, WIGG NR, VIMPANI GV, ROBERTSON EF, ROBERTS R. Port Pirie Cohort Study : environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N Engl J Med* 1988, **319** : 468-475

MCMICHAEL AJ, BAGHURST PA, VIMPANI GV, ROBERTSON EF, WIGG NR, TONG SL. Socio-demographic factors modifying the effect of environmental lead on neuropsychological development in early childhood. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **14** : 321-327

MCMICHAEL AJ, BAGHURST PA, VIMPANI GV, WIGG NR, ROBERTSON EF, TONG S. Tooth lead levels and IQ in school-age children : the Port Pirie Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 489-499

MC MICHAEL AJ. Lead exposure and child intelligence : interpreting or misinterpreting, the direction of causality. *J Pediatr Child Health* 1997, **33** : 7-8

MUNOZ H, ROMIEW I, PALAZUELOS E, MANCILLA-SANCHEZ T, MENESES-GONZALEZ F et coll. Blood lead level and neurobehavioral development among children living in Mexico City. *Arch Environ Health* 1993, **48** : 132-139

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Measuring Lead Exposure in Infants, children and other sensitive populations. Washington, DC : National Academy Press, 1993

NEEDLEMAN HL, GUNNOE C, LEVITON A, REED R, PERESIE H et coll. Deficits in psychology and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med* 1979, **300** : 689-695

NEEDLEMAN H, RABINOWITZ M, LEVITON A, LINN S, SCOENBAUM S. The relationship between prenatal exposure to lead and congenital anomalies. *JAMA* 1984, **251** : 2956-2959

NEEDLEMAN HL, GEIGER SK, FRANK R. Lead and IQ scores : a reanalysis. *Science* 1985, **227** : 701-704

NEEDLEMAN HL, GATSONIS C. Low-level lead exposure and the IQ of children : a meta-analysis of modern studies. *JAMA* 1990, **263** : 673-679

NEEDLEMAN HL, SCHELL A, BELLINGER D, LEVITON A, ALLRED EN. The long-term effect of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. *N Engl J Med* 1990, **322** : 83-88

NEEDLEMAN HL, BELLINGER D. The neurotoxicity of prenatal exposure to lead : kinetics, mechanisms, and expressions. In : Prenatal exposure to toxicants. JOHN HOPKINS UNIVERSITY PRESS (eds). Baltimore and London. 1994 : 89-111

NEEDLEMAN HL, RIESS JA, TOBIN MJ, BIESECKER GE, GREENHOUSE JB. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA* 1996, **275** : 363-369

PERINO J, ERNHART C. The relation of subclinical lead level to cognitive and sensorimotor impairment in black preschoolers. *J Learn Disord* 1974, **7** : 26-30

POCOCK SJ, SMITH M, BAGHURST P. Environmental lead and children's intelligence : a systematic review of the epidemiological evidence. *Br Med J* 1994, **309** : 1189-1197

RABINOWITZ MB, LEVITON A, NEEDLEMAN HL. Variability of blood lead concentrations during infancy. *Arch Environ Health* 1984, **39** : 74-77

RABINOWITZ MB, WANG JD, SOONG WT. Dentine lead and child intelligence in Taiwan. *Arch Environ Health* 1991, **46** : 351-360

RABINOWITZ MB, WANG JD, SOONG WT. Children's classroom behavior and lead in Taiwan. *Bull Environ Contamin Toxicol* 1992, **48** : 282-288

RABINOWITZ M. Declining blood lead levels and cognitive change in children. *JAMA* 1993, **270** : 827

RICE DC. Behavioral impairment produced by developmental lead exposure : evidence from primate research. In : Human Lead Exposure. NEEDLEMAN HL, Ed. CRC Press, Boca Raton

RUBIN RA, BARLOW B. Measure of infant development and socioeconomic status as predictors of later intelligence and school achievement. *Dev Psychol* 1979, **15** : 225-227

RUFF HA, BIJUR PE, MARKOWITZ M, MA Y, ROSEN JF. Declining blood lead levels and cognitive changes in moderately lead-poisoned children. *J Am Med Assoc* 1993, **269** : 1641-1646

RUMMO J, ROUTH D, RUMMO N, BROWN J. Behavioural and neurological effects of symptomatic and asymptomatic lead exposure in children. *Arch Environ Health* 1979, **34** : 120-124

RUTTER M, YULE W, QUINTON D. Bias resulting from missing information : some epidemiological findings. *Br J Prev Soc Med* 1977, **31** : 131-136

RUTTER M. Raised lead levels and impaired cognitive/behavioural functioning : a review of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 1980, **22** : 1-26

SCHWARTZ J. Beyond LOEL's, p values, and vote counting : methods for looking at the shapes and strenghts of associations. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 237-246

SCHWARTZ J. Low-level lead exposure and children's IQ : a meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 1994, **65** : 42-55

SCIARILLO WG, ALEXANDER G, FARELL KP. Lead exposure and child behavior. *Am J Public Health* 1992, **82** : 1356-1360

SHAHEEN S. Neuromaturation and behavior development : the case of chilhood lead poisoning. *Dev Psychol* 1984, **20** : 542-550

SILVA P, HUGHES P, WILLIAMS S, FAED J. Blood lead, intelligence, reading attainment and behavior in eleven year old children in Dunedin, New Zeland. *J Child Psy Psychi All Discipl* 1988, **29** : 43-52

SMITH M, DELVES H, LANDSDOWN R, CLAYTON B, GRAHAM P. The effects of lead exposure on urban children : the Institute of Child Health/Southhampton study. *Develop Med Child Neurol Suppl* 1983, **47** : 1-54

SMITH M. A recent work on low level lead exposure and its impact on behavior, intelligence, and learning : a review. *J Am Acad Child Psych* 1985, **24** : 24-32

STILES K, BELLINGER D. Neuropsychological correlates of low level lead exposure in school-age children : a prospective study. *Neurotoxicol Teratol* 1993, **15** : 27-35

STOLLERY BT, BANKS HA, BROADBENT DE, LEE WR. Cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med* 1989, **46** : 698-707

STOLLERY BT, BROADBENT DE, BANKS HA, LEE WR. Short term prospective study of cognitive functioning in lead workers. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 739-749

THACKER S, HOFFMAN D, STEINBERG K, ZACK M. Effect of low level body burdens of lead on the mental development of children : limitations of meta-analysis in a review of longitudinal data. *Arch Environ Health* 1992, **47** : 336-346

THOMSON G, RAAB G, HEPBURN W, HUNTER R, FULTON M, LAXEN D. Blood lead levels and children's behavior : results from the Edinburgh lead study. *J Child Psych Allied Discip* 1989, **30** : 515-528

TONG S, BAGHURST P, MCMICHAEL A, SAWYER M, MUDGE J. Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11-13 years : the Port Pirie Cohort study (published erratum appears in *Br Med J* 1996, **313** : 198). *Br Med J* 1996, **312** : 1569-1575

TONG S, BAGHURST PA, SAWYER MG, BURNS J, MCMICHAEL AJ. Declining blood lead levels and changes in cognitive functions during childhood. *JAMA* 1998, **280** : 1915-1919

VIMPANI G, BAGHURST P, WIGG N, ROBERTSON E, MCMICHAEL A, ROBERTS R. The Port Pirie Cohort Study - Cumulative lead exposure and neurodevelopmental status at age two years : Do HOME scores and maternal IQ reduce apparent effects of lead on Bayley mental scores ? In : *Lead Exposure and Child Development : An International Assessment*, 332-344, 1989. SMITH M, GRANT L, SORS R, Eds. Lancaster, UK : MTP Press

126 WANG T, XU SE, THANG GD, WANG WY. Study of lead absorption and its effect on children's development. *Biomed Environ Sci* 1989, **2** : 325-330

- WASSERMAN G, GRAZIANO JH, FACTOR-LITVAK P, POPOVAC D, MORINA N et coll. Independent effects of lead exposure and iron deficiency anemia on developmental outcome at age 2 years. *J Pediatr* 1992, **121** : 695-703
- WASSERMAN GA, GRAZIANO JH, FACTOR-LITVAK P, POPOVAC D, MORINA N et coll. Consequences of lead exposure and iron supplementation on childhood development at age 4 years. *Neurotoxicol Teratol* 1994, **16** : 233-240
- WASSERMAN GA. Effects of early lead exposure : time to integrate and broaden our efforts. *Neurotoxicol Teratol* 1995, **17** : 243-244
- WASSERMAN G, JARAMILO B, SHROUT P, GRAZIANO J. Lead exposure and child behavior problems at age 3 years. Paper presented at the 1995 Society for research in child development, Indianapolis
- WHITE RE, DIAMOND R, PROCTOR S, MOREY C, HU H. Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 613-622
- WIGG NR, VIMPANI GV, MCMICHAEL AJ, BAGHURST PA, ROBERTSON EF, ROBERTS RJ. Port Pirie Cohort study : childhood blood lead and neuropsychological development at age two years. *J Epidemiol Comm Health* 1988, **42** : 213-219
- WILSON JG. Current status of teratology : general principles and mechanisms derived from animal studies. In : Handbook of teratology, general principles and etiology. WILSON JG, FRASER FC, Eds. New York : Plenum Press. 1997
- WINNEKE G, HRDINA K, BROCKHAUS A. Neuropsychological studies in children with elevated tooth lead concentrations. Part I. Pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 1982, **51** : 169-183
- WINNEKE G, KRAMER U, BROCKHAUS A, EWERS U, KUJANEK G et coll. Neuropsychological studies in children with elevated tooth-lead concentration : Part II. Extended study. *Int Arch Occup Environ Health* 1983, **51** : 231-252
- WINNEKE G, BEGINN U, EWERT T, HAVESTADT C, KRAMER U et coll. Comparing the effects of perinatal and later childhood lead exposure on neuropsychological outcome. *Environ Res* 1985, **38** : 155-167
- WINNEKE G, BROCKHAUS A, EWERS U, KRAMER U, NEUF M. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children : implications for risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **12** : 553-559
- WINNEKE G, ALTMANN L, KRAMER U, TURFELD M, BEHLER R et coll. Neurobehavioral and neurophysiological observations in six year old children with low lead levels in East and West Germany. *Neurotoxicology* 1994, **15** : 705-713
- WINNEKE G, KRAMER U. Neurobehavioral aspects of lead neurotoxicity in children. *Cent Eur J Public Health* 1997, **5** : 65-69
- WOLF AW, JIMENEZ E, LOZOFF B. No evidence of developmental effects of low level lead exposure in a developing country. *Dev Behav Pediatr* 1994, **15** : 224-231
- YULE W, LANSDOWN R, MILLAR LB, URBANOWICZ MA. The relationship between blood lead concentrations, intelligence and attainment in a school population : a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 1981, **23** : 567-576
- YULE W, RUTTER M. Effects of lead on children's behavior and cognitive performance : A critical review. In : Dietary environmental lead : human health effects. MAHAFFEY K, Ed. 1985. Amsterdam : Elsevier