

## 4

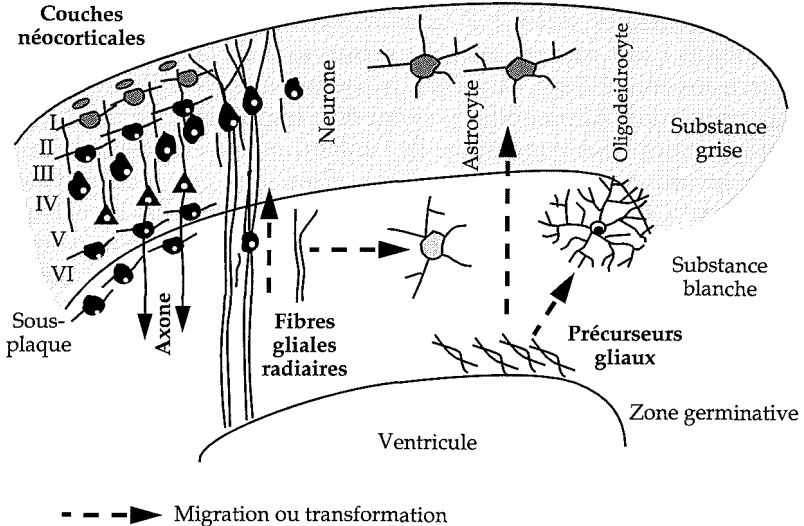
## Effets sur le développement cérébral

Redécouverte en France en 1985, l'intoxication saturnine aiguë ou subaiguë en rapport avec l'ingestion d'écaillés de peinture (pica) chez l'enfant est considérée comme un problème de santé publique aux Etats-Unis depuis plusieurs années. Il fait régulièrement l'objet de publications du Centre de contrôle des maladies (CDC) d'Atlanta. Les études épidémiologiques des dernières années ont montré qu'une exposition à de faibles doses de plomb dans l'environnement (eau, aliments, poussières atmosphériques par l'industrie et la circulation automobile) pouvait être responsable de troubles tardifs du développement neuro-psychique de l'enfant, même en l'absence de signes initiaux pouvant évoquer un saturnisme. Bien que ces études n'aient pu déterminer de « seuil » toxique, un taux de plomb de plus de 100 µg/l est actuellement admis par la plupart des spécialistes comme facteur de risque de troubles neuropsychologiques ultérieurs. Il est ainsi observé des déficiences intellectuelles globales mais modérées (avec une baisse des facultés verbales et perceptivo-motrices), des troubles de la motricité fine, de l'attention, de la mémoire et du comportement, et des déficits sensoriels auditifs modérés, à l'origine de taux d'échecs scolaires importants. Pour une augmentation de plombémie de 100 µg/l, on observe une chute moyenne du quotient intellectuel de 2 à 3 points. Malgré des études épidémiologiques bien conduites, l'établissement des liens de cause à effet entre l'imprégnation par le plomb et le retentissement neuropsychique ultérieur est controversé. Une analyse des études de comportement chez l'animal ainsi que des études anatomo-cliniques et cellulaires des effets du plomb au cours du développement est nécessaire pour mieux les appréhender.

### Mécanismes du développement cérébral

Le développement cérébral est un processus long et continu qui, dans l'espèce humaine, débute dès la conception et se poursuit bien au delà de la naissance. Les principales étapes de ce développement sont rappelées dans plusieurs revues récentes de la littérature (Evrard et coll., 1996 ; Expertise collective de

l'INSERM « Grande prématurité », 1997 ; Marret et coll., 1998a et b) (figure 4.1). Pendant la grossesse, le développement comprend schématiquement plusieurs étapes successives ou simultanées : individualisation de la plaque neurale et fermeture du tube neural jusqu'à 7 semaines post-conceptionnelles ; production des cellules neurales puis constitution des différentes couches neuronales corticales par migration des neurones le long des fibres gliales radiaires (à partir de la zone germinative) jusqu'à 20-23 semaines postconceptionnelles ; gliogenèse, croissance des neurites, synaptogenèse, maturation fonctionnelle des neurones et myélinisation dans la deuxième moitié de la grossesse. Après la naissance, le développement se poursuit par la persistance des processus de croissance et de différenciation (axonogenèse, dendritogenèse, synaptogenèse et myélinisation) ainsi que des processus de stabilisation initiés *in utero* (mort cellulaire, régression neuritique et élimination des synapses redondantes).



**Figure 4.1 : Représentation schématique des principales étapes du développement cérébral humain sur une coupe coronale de cerveau.**

Le développement cérébral normal peut aujourd'hui être considéré comme la résultante d'une inter-relation étroite entre un programme génétique de croissance d'expression transitoire et des facteurs de l'environnement (facteurs de croissance d'origine placentaire-maternelle, hormones, neurotransmetteurs qui jouent au cours du développement le rôle de morphogènes, matrice extracellulaire). Certains facteurs de l'environnement (alcool, accident infectieux ou hypoxique-ischémique) peuvent cependant avoir une action « toxique » et agir sur l'expression des gènes ou des facteurs de l'environnement précédemment cités. Selon le stade du développement cérébral, il en

résulte la survenue de malformations cérébrales, de processus clastiques ou destructifs voire de troubles de la mise en place des circuits neuronaux. Le plomb a ainsi des effets potentiellement négatifs directs et indirects sur le développement cérébral.

## Troubles du développement cognitif - Généralités

L'information génétique et les facteurs épigénétiques façonnent le cerveau pendant son développement. La plasticité neurale et la modulation cérébrale sont les bases du mécanisme normal des apprentissages et des processus de récupération et de compensation en cas de lésions cérébrales. Le développement cérébral et les apprentissages normaux sont ainsi sous la dépendance de facteurs innés, génétiques et épigénétiques, mais aussi de facteurs de l'environnement : affectifs, sociaux, éducatifs, nutritionnels et biologiques. La physiopathologie des troubles spécifiques du développement est complexe et encore largement incomprise compte tenu de la multiplicité des facteurs intervenant dans les processus d'apprentissage. L'analyse de quelques troubles du développement s'accompagnant de conséquences neuropsychologiques et les outils neurobiologiques et neuro-psychologiques dont on dispose maintenant permettent toutefois une meilleure compréhension des mécanismes intervenant dans leur genèse.

Deux exemples de trouble du développement paraissent intéressants pour étudier ultérieurement les données de la littérature concernant les effets propres du plomb : le syndrome de l'« alcoolisation foetale » et le syndrome hyperkinétique de l'ancien prématuré.

Sous l'effet de l'alcool, plusieurs troubles de l'architecture corticale ont été décrits qui pourraient expliquer les troubles du comportement et des apprentissages observés : des ectopies neuronales dans les méninges (Evrard et coll., 1989), une augmentation de la mort des cellules germinatives, une transformation prématurée des fibres gliales radiaires (Gressens et coll., 1993) et des agénésies du corps calleux (Lemoine, 1968).

Les difficultés d'apprentissage et le syndrome hyperkinétique de l'ancien prématuré sont constatés à des fréquences de 30 % dans certaines études de suivi d'anciens prématurés (Ross et coll., 1992 ; Lou, 1996). En pathologie humaine comme en expérimentation animale, plusieurs types d'anomalies pourraient expliquer au moins en partie les troubles spécifiques du développement de ces enfants :

- les études autopsiques (Füller et coll., 1983) trouvent fréquemment dans les cerveaux d'anciens prématurés des lésions de structures possiblement impliquées dans les processus d'apprentissage et de la mémoire : thalami, hippocampe, corps calleux, cervelet et tronc cérébral ;

- une hypoperfusion du striatum en tomographie par émission de positon est détectée par Lou (1996) chez les enfants atteints de déficit attentionnel et d'hyperactivité ;
- les hémorragies de la zone germinative observées chez les grands prématurés pourraient diminuer la production de cellules gliales ou gêner leur migration, entraînant une mort neuronale secondaire par défaut d'astrocytes (en particulier au niveau des aires associatives) et une mauvaise myélinisation par défaut d'oligodendrocytes (Gressens et coll., 1992a ; Evrard et coll., 1996).

Dans ces situations à risque de troubles spécifiques du développement ante- et périnatal (syndrome d'alcoolisme foetal, prématurité mais aussi syndrome de la cocaïne foetale, infection à cytomégalovirus ou dysplasies corticales) sont rapportées des anomalies corticales souvent mineures plus ou moins facilement détectables par les techniques d'imagerie actuelles. Ces anomalies semblent être des signes d'accompagnement ou des marqueurs de troubles plus diffus et plus importants de la différenciation neuronale et de la connexion des réseaux neuronaux, non identifiables par les techniques classiques d'imagerie (Huttenlocher, 1991).

Les outils neurobiologiques développés récemment montrent l'existence de dysfonctionnements de certains systèmes de neurotransmission dans le syndrome de déficit attentionnel ou lors de lésions qui leurs sont associées (striatum par exemple) : dopamine impliquée dans le fonctionnement du striatum (Ferris et coll., 1972 ; Xu et coll., 1994) ou excès de glutamate à l'origine de troubles de la neuritogenèse, de la synaptogenèse et de perturbations dans la mise en place des circuits (Rothman et Olney, 1986 ; Mattson et coll., 1988 ; Choï et Rothman, 1990).

## **Effets cognitifs et comportementaux de l'exposition au plomb chez l'animal**

De nombreux modèles expérimentaux ont été utilisés chez l'animal pour tester les effets cognitifs et comportementaux de l'exposition au plomb. Ces modèles développés chez le rat et chez le singe, mais aussi les oiseaux (Burger et Gochfeld, 1995, 1996), ont confirmé que le plomb est la cause de troubles des apprentissages et de la mémoire spatiale et non spatiale (tableau 4.1) (Banks et coll., 1997 pour revue). Chez le singe, Rice (1988, 1992, 1993) montre aussi des comportements de persévération, une augmentation de la distractibilité et une incapacité à inhiber les réponses inappropriées, témoignant ainsi d'un défaut d'attention.

Les études de comportement dans les modèles animaux utilisés ont aussi essayé de répondre à plusieurs questions posées par les études épidémiologiques et l'observation clinique des effets du plomb.

**Tableau 4.I : Effets du plomb sur les apprentissages et les performances chez l'animal.**

Auteurs	Animal	Plombémie (µg/l)	Déficits observés
Winneke et coll. (1977)	Rat-Singe	150-300	Tests de discrimination visuelle Tests d'évitement
Bushnell et Bowman (1979)	Rat	350	Tâches de recherche Tâches d'apprentissage de changement
Cory-Slechta et coll. (1985)	Rat	150-200	Tests de reconnaissance (renforcement des tâches)
Rice (1993)	Singe	110-200	Tests d'apprentissage discriminatif spatial et non spatial
Alber et Strupp (1996)	Rat	190-390	Tests d'apprentissage et de réversion des tâches
Burger et Gochfeld (1996)	Poussin	250	Comportement moteur et alimentaire Tests de reconnaissance visuelle
Rodrigues et coll. (1996)	Rat	110-500	Tests d'évitement
Hillson et Strupp (1997)	Rat	250	Tests d'apprentissage discriminatif
Jett et coll. (1997a et b)	Rat	Non dosée	Tests de mémoire visuelle spatiale

**Tableau 4.II : Effets de l'exposition au plomb sur les seuils auditifs chez l'enfant (d'après Otto et Fox, 1993).**

Auteurs	Population / Plombémie	Résultats
Otto et coll. (1985)	Enfants (6-12 ans)	Pas d'effet à 2 kHz
Robinson et coll. (1985)	Enfants (3-7 ans)	↗ seuils à 2 kHz avec ↗ Pb
Schwartz et Otto (1987)	Enfants (4-19 ans)	↗ seuils à 0,5, 1, 2 et 4 kHz avec ↗ Pb
Schwartz et Otto (1991)	Enfants (6-19 ans) / 60-180 µg/l	Faible ↗ seuils avec ↗ Pb

### Plomb et seuil toxique

Les études animales ont permis de rechercher des arguments en faveur de l'hypothèse (suspectée à partir des études épidémiologiques de Bellinger et coll. en 1991 et de Schwartz en 1994) de l'existence d'une relation dose-linéaire de l'effet du plomb et de l'absence de seuil toxique (Winneke, 1996). Cependant, les études animales effectuées avec des tâches très spécifiques (tests de discrimination visuelle, tests d'évitement) ont plutôt apporté des arguments en faveur de l'existence d'un effet-seuil variable en fonction de la période d'imprégnation (avant ou après le sevrage des animaux) (Gilbert et Rice, 1987 ; Cory-Slechta et coll., 1985 ; Winneke, 1996). Ces études ne permettent cependant pas de conclure définitivement. De plus, la limitation

du nombre des tests neuropsychologiques que l'on peut utiliser en expérimentation animale rend difficile l'identification de troubles neuropsychologiques spécifiques de l'imprégnation par le plomb.

### **Plomb et développement cérébral**

Plusieurs études ont montré le rôle du stade de développement cérébral sur les effets du plomb. La vulnérabilité du cerveau immature de rats exposés au plomb pendant la période prénatale ou prénatale et postnatale est plus grande que celle du cerveau de rats plus matures exposés seulement en postnatal (Crofton et coll., 1980 ; Munoz et coll., 1989 ; Zenick et Goldsmith, 1981). Des études plus récentes ont confirmé ces données, en montrant des effets plus délétères sur les tâches d'apprentissage des rats imprégnés par le plomb pendant l'allaitement avant le sevrage, quand ils sont comparés à ceux imprégnés après le sevrage (Cory-Slechta et coll., 1992). Ces différences n'ont pas été trouvées aussi nettement dans les rares études (épreuves de conditionnement et de spatialisation) faites chez le singe, peut-être parce que, dans cette espèce, le développement cérébral est plus avancé à la naissance (Rice et Gilbert, 1990 ; Levin et Bowmann, 1983). En 1993, Rice trouve que seules les tâches de mémorisation spatiale sont perturbées chez le singe exposé uniquement pendant l'enfance, alors que les tâches de mémoire spatiale et celles de la reconnaissance des objets (mémoire non spatiale) sont altérées chez le singe exposé pendant l'enfance et au delà. Dans une autre étude chez le singe, Newland et coll. (1996) constatent, outre des anomalies dans les épreuves de conditionnement et d'attention, des troubles moteurs à type d'incoordination, fatigue musculaire et des anomalies des mouvements rapides de flexion-extension. Ces anomalies de comportement sont observées chez le rat et le singe pour des plombémies basses, de 100 à 200 µg/l. Enfin, le rôle possible de l'imprégnation paternelle avant la période préconceptionnelle est envisagé par les travaux de Nelson et coll. (1996). L'ensemble de ces données chez l'animal et le résultat des études épidémiologiques permettent de suspecter chez l'homme une action prolongée de l'imprégnation par le plomb avant la conception, pendant toute la période du développement cérébral, en pré et post-natal et au delà.

Alors que les effets du plomb sur les fonctions cognitives ont été amplement étudiés, les dysfonctionnements des systèmes visuel et auditif ont fait l'objet de relativement peu de travaux. Or l'impact d'une exposition subtile au plomb sur ces fonctions sensorielles est susceptible de participer à long terme aux effets négatifs observés sur les processus d'apprentissage et de mémorisation. Un allongement de la latence des potentiels évoqués auditifs voire visuels est trouvé dans plusieurs études chez l'animal et l'humain (Otto et Fox, 1993 ; Rothenberg et coll., 1995 ; Lilienthal et Winneke, 1996). Ces anomalies témoignent de la sensibilité des systèmes auditif et visuel à l'exposition au plomb. Le tableau 4.II présente les résultats d'études effectuées chez l'enfant concernant l'élévation des seuils auditifs.

En résumé, les études de comportement animal ont permis d'affirmer un lien de cause à effet entre l'imprégnation par de faibles doses de plomb et les troubles neuropsychologiques ultérieurs et de montrer la gravité particulière de l'imprégnation pendant la période de maturation cérébrale.

## **Autres conséquences neurologiques de l'exposition pendant la grossesse**

Le plomb a des effets pendant la grossesse sur le développement du fœtus et de son système nerveux central qui peuvent entraîner secondairement des troubles neuropsychologiques.

D'après les principes de la tératogénèse décrits par Wilson (1977), les quatre manifestations d'un développement fœtal anormal sont la mort fœtale, la malformation, le retard de croissance et le déficit fonctionnel. Cela représente un continuum, de l'anomalie congénitale létale due à un agent tératogène à des dysfonctionnements plus subtils dûs au même agent tératogène et causés par des variations dans la maturation et la différenciation des organes. Le système nerveux central est particulièrement à risque de dysfonctionnements subtils pendant la période fœtale et postnatale.

Outre les sources exogènes classiques de plomb (pollution, alimentation, eau), une des particularités de la grossesse (et de l'allaitement) tient à la mobilisation du plomb à partir du squelette maternel (Silbergeld, 1991 ; Lagerkvist et coll., 1996 ; Gulson et coll., 1997). La consommation de tabac ou d'alcool augmente aussi les concentrations de plomb dans le sang du cordon (Rhainds et Levallois, 1997). De plus, une augmentation du volume plasmatique et une diminution concomitante des protéines plasmatiques déterminent une majoration de la fraction libre du plomb. Son passage transplacentaire s'effectue par simple diffusion et est majoré en cas de carence calcique (Goyer, 1990).

Pendant la période postnatale, l'allaitement représente une source possible d'imprégnation néonatale. La teneur en plomb du lait de la mère est variable, entre 2 et 350 µg/l (Silbergeld, 1991), mais les études expérimentales chez la souris confirment la réalité d'un tel risque (Keller et Doherty, 1980).

Le plomb a été utilisé pour déclencher des avortements (Needleman et Bellinger, 1994). Une baisse de la fertilité, un risque élevé d'avortements et d'enfants mort-nés ont été observés chez des femmes exposées professionnellement à des niveaux donnant des plombémies supérieures à 500 µg/l. En dessous de ces niveaux, il ne semble pas y avoir ce type d'effet, mais une étude écologique a montré un lien entre la présence de plomb dans l'eau potable de la région et la mortalité (Aschengrau et coll., 1993).

### **Malformations congénitales**

Les études épidémiologiques humaines essayant de montrer une association entre imprégnation par le plomb et malformations congénitales sont contradictoires. Pour certains il n'y aurait pas d'augmentation de l'incidence des malformations (Mushak et coll., 1989 ; McMichael et coll., 1988). Pour Needleman et coll. (1984), le risque de malformations essentiellement mineures et non spécifiques (mamelons surnuméraires, anomalies des doigts, cryptorchidie...) doublerait lorsque la plombémie passe de 7 à 100 µg/l. Pour Aschengrau et coll. (1993), il y aurait une tendance à l'augmentation du risque de malformations du cœur, des oreilles, de la face et du cou. Enfin une étude récente de Bound et coll. (1997) suggère un lien entre un taux de plomb dans l'eau du robinet supérieure à 10 µg/l et la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural en particulier d'anencéphalies. Le plomb pourrait agir directement sur le développement du tube neural mais aussi indirectement en entraînant une carence en zinc et un déficit secondaire en acide folique par défaut d'absorption intestinale (Tamura et coll., 1978). Ces données sur le retentissement possible du plomb sur la fermeture du tube neural sont corroborées par plusieurs études animales utilisant le modèle de culture d'embryons de souris *in toto* : la plupart montrent l'effet tératogène du plomb sur le système nerveux central (Morrissey et Mottet, 1980 ; Zhao et coll., 1997) et une autre la survenue d'anomalies de fermeture du tube neural sous l'effet d'antagoniste du récepteur glutamatergique de type N-méthyl-D-aspartate (système impliqué dans les effets neurobiologiques du plomb) (Andaloro et coll., 1998). L'ensemble de ces données ne permet cependant pas d'affirmer avec certitude que le plomb augmente significativement le risque de malformations congénitales : les études épidémiologiques sont des études comportant un trop petit nombre de malades et les études animales *in vitro* utilisent généralement de fortes doses de plomb.

### **Retard de croissance intra-utérin**

Plusieurs études montrent une relation inverse significative entre le poids ou la taille de naissance et l'exposition au plomb mesurée par la plombémie maternelle (Shukla et coll., 1989), par la charge osseuse maternelle en plomb (Gonzalez-Cossio et coll., 1997) ou par les concentrations en plomb dans le placenta (Ward et coll., 1990). Le risque de retard de croissance intra-utérin est multiplié par 5 si le père a une exposition professionnelle au plomb (Min et coll., 1996).

### **Prématurité**

Le risque de prématurité est augmenté d'un facteur 2,5 en cas d'exposition prénatale au plomb dans l'étude australienne de Baghurst et coll. (1987) et est corrélé à la plombémie. Il est augmenté d'un facteur 24 dans l'étude de Min et coll. (1996), seulement s'il existe un retard de croissance intra-utérin associé.



Dans l'étude américaine de Mushak et coll. (1989), toute augmentation maternelle de la plombémie de 100 µg/l diminue la durée de gestation d'une demi-semaine. Dans une revue de vingt cinq études épidémiologiques, Andrews et coll. (1994) concluent que le plomb semble augmenter le risque de prématurité. D'après Lin et coll. (1998), le risque de retard de croissance intra-utérin et de prématurité augmente avec la durée de l'exposition paternelle au plomb.

En résumé pendant la grossesse, le plomb peut avoir des effets directs sur le cerveau foetal. Il pourrait aussi être indirectement responsable de troubles spécifiques du développement par l'intermédiaire d'une augmentation de la fréquence des malformations congénitales et notamment du système nerveux central, ou par l'intermédiaire de situations à risque bien connues de troubles du développement tels que le retard de croissance intra-utérin et la prématurité. Les diverses études effectuées donnent souvent des résultats contradictoires fonction du degré de contrôle des facteurs confondants et, pour le moment, seul le risque de retard de croissance intra-utérin paraît très probable.

## **Aspects anatomo-histologiques de l'imprégnation cérébrale par le plomb**

La maturation de la barrière hémato-encéphalique a été étudiée par Roussouw et coll. (1987). Ces auteurs montrent une immaturité de la barrière hémato-encéphalique et une plus grande possibilité de pénétration du plomb dans le cerveau du fœtus quand il était comparé à celui du raton allaité et du raton sevré.

Une étude de Barltrop (1969) faite sur 21 cerveaux de fœtus humains de 14 à 40 semaines montre une corrélation entre le poids du cerveau foetal et le contenu en plomb mais pas sa concentration. Une augmentation parallèle du contenu en calcium suggère que le plomb suit les mouvements calciques. Goyer (1990) trouve également des taux élevés de plomb dans des cerveaux de fœtus humain de plus de 13 semaines de gestation.

## **Localisations spécifiques de l'imprégnation cérébrale par le plomb**

D'après plusieurs études, l'hippocampe, le système limbique, le cortex préfrontal et le cervelet sont les différentes régions du cerveau qui seraient impliquées dans les lésions induites par le plomb (Finkelstein et coll., 1998).

### ***Hippocampe et amygdale***

Certains auteurs ont avancé des arguments montrant que l'hippocampe et le système limbique, structures essentielles pour les apprentissages et la mémoire, sont la cible privilégiée du plomb dans le cerveau : accumulation sélective de

plomb dans les structures limbiques (Walsh et Tilson, 1984), injection de plomb dans l'hippocampe à l'origine d'un déficit dans l'acquisition de tâches de reconnaissance spatiale (test du labyrinthe chez le rat) (Jett et coll., 1997b), diminution de la taille et du poids de l'hippocampe (Petit et coll., 1983), retard à l'apparition des dendrites dans la couche des cellules dentelées de l'hippocampe, diminution sélective de la liaison d'un antagoniste du récepteur NMDA dans l'hippocampe en autoradiographie quantitative (Guilarte et coll., 1994 ; Ma et coll., 1997). D'autres auteurs n'ont pas totalement confirmé ces données. Widzowski et Cory-Slechta (1994) montrent que le plomb s'accumule dans plusieurs régions cérébrales de façon non sélective et concluent que si certaines régions sont plus sensibles à l'effet du plomb, ce ne peut être lié qu'à des différences biochimiques. Les expériences de Munoz et coll. (1988) trouvent des différences dans l'accomplissement des tâches de mémorisation entre un groupe de rats dont l'hippocampe a été lésé par l'iboténate (agoniste glutamatergique) et un autre groupe de rats exposés au plomb. Par contre, ces différences ne sont pas constatées si c'est l'amygdale qui est lésée par l'iboténate, suggérant ainsi son rôle dans les troubles mnésiques (Munoz et coll., 1989).

### ***Cortex préfrontal***

Le cortex préfrontal est aussi très probablement impliqué dans les lésions induites par le plomb (Rice, 1993). En effet, les circuits de la mémoire spatiale se projettent, à partir des aires visuelles, à travers l'hippocampe, les thalami ou le cortex pariétal, vers le cortex préfrontal dorso-latéral. Les circuits de la mémoire de reconnaissance de l'objet se projettent, à partir des aires visuelles, à travers le cortex temporal, l'hippocampe et les thalami, vers le cortex préfrontal ventro-médian. Des déficits dans des tâches d'alternance, souvent constatés chez le singe exposé au plomb, ne sont pas observés en cas de lésions hippocampiques, mais plutôt dans des lésions du cortex préfrontal.

### ***Cervelet***

Le cervelet a un rôle important dans la coordination motrice qui est modérément atteinte chez l'homme et l'animal exposé à de faibles doses de plomb (Carlson, 1991). Des études anatomiques ont montré un développement anormal des cellules de Purkinje du cervelet et des anomalies de leur branchement dendritique chez des chats traités au plomb (Patrick et coll., 1979). Les études neurophysiologiques de Palmer et coll. (1984) ont montré une diminution de l'amplitude des potentiels dans les cellules de Purkinje du cervelet soumis à l'action du plomb.

En résumé, l'atteinte anatomo-histologique par le plomb des structures cérébrales classiquement impliquées dans les processus de mémorisation et les apprentissages est certaine.

## Aspects neurobiologiques de l'exposition au plomb

Le plomb est directement responsable de troubles spécifiques du développement d'apparition tardive, conséquence d'une exposition prénatale et postnatale précoce au plomb. Le plomb interfère avec certains mécanismes du développement d'une manière *a priori* irréversible et avec certains systèmes de neurotransmission d'une façon qui pourrait être réversible. Les effets cellulaires du plomb sont repris aux différents stades du développement cérébral.

### Fonction neuronale

Le plomb entre en compétition avec les processus métaboliques dépendants du calcium. Plusieurs actions pharmacologiques ont été décrites : liaison avec les protéines, action sur la libération de certains neurotransmetteurs (glutamate, dopamine...), action sur les canaux calciques voltage-dépendants et liés au récepteur NMDA, action sur la protéine kinase C et sur le métabolisme énergétique au niveau de la mitochondrie.

### Glutamate

Le plomb exerce une action inhibitrice sur le récepteur au glutamate de type NMDA (Alkondon et coll., 1990), plus importante dans le cerveau de rat nouveau-né comparé à celui de l'adulte (Rajanna et coll., 1997). Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central impliqué dans la transmission de l'influx nerveux dans le cerveau adulte. Au cours de la maturation, en fonction du stade de développement cérébral, le glutamate et le récepteur NMDA ont des rôles multiples : morphogénèse, prolifération cellulaire, migration, apoptose, synaptogénèse, stabilisation synaptique (Kleinschmidt et coll., 1987 ; McDonald et Johnston, 1990 ; Marret et coll., 1995, 1996). Il a été observé que l'application d'antagoniste du récepteur NMDA est responsable d'anomalies de fermeture du tube neural chez le poulet (Andaloro et coll., 1998). Le glutamate en excès est un inhibiteur de la prolifération cellulaire (LoTurco et coll., 1995), de la migration des neurones (Marret et coll., 1996) et de la synaptogénèse (Kleinschmidt et coll., 1987). Plusieurs études ont montré que le plomb à faibles doses inhibe la croissance des dendrites de neurones du cortex frontal et de l'hippocampe (Kern et coll., 1993 ; Cline et coll., 1996) ainsi que la synaptogénèse, soit directement par son action sur les récepteurs liés à des canaux calciques, soit indirectement en interférant avec des molécules d'adhésion telles que la NCAM (*Neural Cell Adhesion Molecule*) (Regan, 1993 ; Murphy et coll., 1995 ; Gutowski et coll., 1997). L'effet inhibiteur du plomb est plus important sur les cellules hippocampiques que sur les cellules corticales pendant la période de développement cérébral, et pas chez l'adulte (Guilarte et coll., 1992). Enfin, plusieurs auteurs ont montré que les récepteurs au glutamate de type NMDA de neurones fœtaux, localisés dans l'hippocampe et impliqués dans la potentialisation à long terme et la mémoire, sont inhibés par le plomb

(Alkondon et coll., 1990 ; Davis, 1992 ; Morris et coll., 1986 ; Jett et coll., 1997a ; Banks et coll., 1997).

### **Dopamine**

Les taux de monoamines cérébrales (dopamine, noradrénaline et sérotonine) sont abaissés dans les cerveaux de rats exposés au plomb pendant la période prénatale (Antonio et coll., 1996). Les effets du plomb pourraient s'expliquer par des interférences négatives entre les systèmes dopaminergique et glutamatergique (Cory-Slechta et coll., 1997). Une diminution de la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens impliqué dans la motricité est observée chez les rats exposés au plomb (Kala et Jadhav, 1995).

### **Autres systèmes de neurotransmission**

D'autres systèmes sont atteints (catécholamines, acétylcholine), ce qui conduit à penser qu'il n'y a peut-être pas de systèmes de neurotransmission atteints de façon spécifique, mais que les changements observés sous l'effet du plomb sont secondaires aux modifications du métabolisme énergétique ou du métabolisme calcique liées au plomb (Banks et coll., 1997).

### **Fonction astrocytaire**

Les études concernant les effets du plomb sur les astrocytes sont plus rares. Buchheim et coll. (1994) notent une persistance des fibres gliales radiaires et un retard de différenciation astrocytaire chez le singe et le rat. Une diminution de l'expression de la protéine S 100 est observée chez le singe exposé en pré- et post-natal à de faibles doses de plomb, et témoigne de ce retard de différenciation et de maturation de l'astroglie (Noack et coll., 1996). Pour Tiffany-Castagliani (1993), les cellules de Schwann et les oligodendrocytes seraient plus sensibles à l'action du plomb que les neurones et les astrocytes. Ces cellules seraient protégées de l'effet du plomb en présence d'astrocytes, suggérant que ceux-ci pourraient capter le plomb (Tiffany-Castagliani, 1989). Une augmentation du pic d'ARN messenger de la protéine gliale fibrillaire (GFAP), protéine spécifique de l'astrocyte, est observée après une imprégnation pré-, post- et péri-natale (Harry et coll., 1996). Cette étude suggère également des modifications dans la maturation et la différenciation des astrocytes.

En résumé, le plomb altère certains mécanismes neurobiologiques jouant un rôle essentiel dans le développement cérébral : neurotransmetteurs excitateurs, transformation des fibres gliales radiaires et différenciation astrocytaire, matrice extra-cellulaire.

**En conclusion**, les études de comportement chez l'animal et les études *in vitro* permettent d'incriminer avec certitude l'imprégnation directe du cerveau immature par le plomb dans l'apparition de troubles spécifiques du développement de l'enfant associée à de faibles expositions au plomb. Le retentissement

sur les systèmes de neurotransmission, notamment glutamatergique, et les anomalies des fonctions astrocytaires au cours du développement cérébral sont des mécanismes plausibles des déficits cognitifs ultérieurs. Enfin, le retard de croissance généré par une exposition au plomb durant la vie fœtale pourrait expliquer indirectement les effets du plomb sur le développement cognitif, et s'ajouter aux effets directs du plomb sur le cerveau en développement.

## BIBLIOGRAPHIE

- ALBER SA, STRUPP BJ. An in-depth analysis of lead effects in a delayed spatial alternation task : assesment of mnemonic effects, side bias, and proactive interference. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18** : 3-15
- ALKONDON M, COSTA A, RADHAKRISHANAN V, ARONSTAM R, ALBUQUERQUE E. Selective blockade of NMDA-activated channel currents may be implicated in learning deficits caused by lead. *FEBS Lett* 1990, **261** : 124-130
- ALTMANN L, GUTOWSKI M, WIEGAND H. Effects of maternal lead exposure on functional plasticity in the visual cortex and hippocampus of immature rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1994, **81** : 50-56
- ANDALORO VJ, MONAGHAN DT, ROSENQUIST TH. Dextromethorphan and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists are teratogenic in the avian embryo model. *Pediatr Res* 1998, **43** : 1-7
- ANDREWS KW, SAVITZ DA, HERTZ-PICCIOTTO I. Prenatal exposure in relation to gestational age and birth weight : a review of epidemiological studies. *Am J Int Med* 1994, **26** : 13-32
- ANTONIO MT, MARTINEZ S, LERET ML, CORPAS I. Neurotoxic effects of gestational administration of low-dose lead acetate. *J Appl Toxicol* 1996, **16** : 431-436
- 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, ROBERTSON EF, MCMICHAEL AJ, VIMPANI GV, WIGGS NR, ROBERTS RR. The Port Pirie Cohort Study : lead effects on pregnancy outcome and early childhood development. *Neurotoxicology* 1987, **8** : 395-401
- BAGHURST PA, MCMICHAEL AJ, WIGG N, VIMPANI G, ROBERTSON EF et coll. Life-long exposure to environmental lead and children's intelligence at age seven : the Port Pirie cohort study. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1269-1284
- 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
- BARLTROP D. Transfer of lead to human foetus. In : Mineral metabolism in pediatrics (BARLTROP D, BURLAND W, eds). Oxford : Blackwell scientific publications, 1969 : 135-151
- BELLINGER D, LEVITON A, RABINOWITZ M, ALLRED E, NEEDLEMAN H, SCHOENBAUM S. Weight gain and maturity in fetuses exposed to low levels of lead. *Environ Res* 1991, **54** : 151-158

- BELLINGER D. Teratogen update : Lead. *Teratology* 1994, **50** : 367-373
- BOUND JR, 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
- BRADY K, HEERARA Y, ZENICK H. Influence of parental lead exposure on subsequent learning ability of offspring. *Pharmacol Biochem Behav* 1975, **3** : 561-565
- BROWN TH, CHAPMAN PF, KAIRISS E, KEENAN C. Long-term synaptic potentiation. *Science* 1988, **242** : 724-728
- BUCHHEIM K, NOACK S, STOLTENBURG G, LILIENTHAL H, WINNEKE G. Developmental delay of astrocytes in hippocampus of rhesus monkeys reflects the effect of pre- and postnatal chronic low level lead exposure. *Neurotoxicology* 1994, **15** : 665-669
- BURGER J, GOCHFELD M. Effects of varying temporal exposure to lead on behavioral development in herring gull (*Larus argentatus*) chicks. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **52** : 601-608
- BURGER J, GOCHFELD M. Lead and behavioral development : parental compensation for behaviorally impaired chicks. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **55** : 339-349
- BURKEY RT, NATION JR. Brain stimulation reward following chronic lead exposure in rats. *Behav Neurosci* 1994, **108** : 532-536
- BUSHNELL PJ, BOWMAN RE. Persistence of impaired reversal learning in young monkeys exposed to low levels of dietary lead. *J Toxicol Environ Hlth* 1979, **5** : 1015-1023
- CARLSON NR. Physiology of behavior 1991 4<sup>th</sup> edition. Boston. Allyn and Bacon.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Preventing lead poisoning in young children : A statement by the Centers for Disease Control. 1991 Atlanta, GA : Author.
- CHO[00D8] DW, ROTHMAN SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Rev Neurosci* 1990, **13** : 171-182
- CLINE HT, WITTE S, JONES KW. Low lead levels stunt neuronal growth in a reversible manner. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996, **93** : 9915-9920
- CORDIER S, GOUJARD J. Exposition professionnelles à des substances chimiques et anomalies congénitales : état des connaissances. *Rev Epidemiol Sante Publ* 1994, **42** : 144-159
- CORY-SLECHTA D, WEISS B, COX C. Performance and exposure indices of rats exposed to low concentrations of lead. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985, **78** : 291-299
- CORY-SLECHTA D, POKORA MJ, WIDZOWSKI DV. Postnatal lead exposure induces supersensitivity to the stimulus properties of a D2-D3 agonist. *Brain Res* 1992, **598** : 162-172
- CORY-SLECHTA D, WIDZOWSKI DV, POKORA MJ. Functional alterations in dopamine systems assessed during drug discrimination procedures. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 105-114
- CORY-SLECHTA DA, GARCIA-OSUNA M, GREENAMYRE JT. Lead-induced changes in NMDA receptor complex binding : correlations with learning accuracy and with sensitivity to learning impairments caused by MK-801 and NMDA administration. *Behav Brain Res* 1997, **85** : 161-174

CROFTON KM, TAYLOR DH, BULL RJ, SIVULKA DJ, LUTKENHOFF SD. Developmental delays in exploration and locomotor activity in male rats exposed to low level lead. *Life Sci* 1980, **26** : 823-831

DAVID O, CLARK J, VOELLER K. Lead and hyperactivity. *Lancet* 1972, **2** : 900-903

EVARD P, MILADI N, BONNIER C, GRESSENS P. Normal and abnormal development of the brain. In : RAPIN I AND SEGALOWITZ SJ, eds. Handbook of neurophysiology, vol 6 : Child neuropsychology. Amsterdam : Elsevier Science publishers, 1989 : 11-44

EVARD P, GRESSENS P, VOLPE JJ. New concepts to understand the neurological consequences of subcortical lesions in the premature brain. *Biol Neonate* 1992, **61** : 1-3

EVARD P, GRESSENS P, MARRET S. Le développement et les apprentissages. *Arch Pediatr* 1996, **3** : S44-S52

EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. La grande prématurité. Collection "Expertises collectives INSERM". Paris : Editions de l'INSERM, 1997

FERGUSON SA, FELIPA HN, BOWMAN RE. Effects of acute treatment with dopaminergic drugs on open field behavior of adult monkeys treated with lead during the first year postpartum. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18** : 181-188

FERRIS R, TANG F, MAXWELL R. A comparison of the capacities of isomers amphetamine, desoxypradiol and methylphenidate to inhibit the uptake of triated catecholamines into rat cerebral cortex slices, synaptosomal preparations of rat cerebral cortex, hypothalamus and striatum, and into adrenergic nerves of rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 1972, **181** : 407-416

FINKELSTEIN Y, MARKOWITZ ME, ROSEN JF. Low-level lead-induced neurotoxicity in children : an update on central nervous system effects. *Brain Res Brain Res Rev* 1998, **27** : 168-176

FREGONEZE JB, CUNHA M, BULCAO C, FERREIRA H, DE CASTRO E, SILVA E. Acute effect of intracerebroventricular administration of lead on the drinking behavior of rats induced by dehydration or central cholinergic and angiotensinergic stimulation. *Physiol Behav* 1994, **56** : 129-133

FULLER PW, GUTHRIE RD, ALVORD EC. A proposed neuropathological basis for learning disabilities in children born prematurely. *Dev Med Child Neurol* 1983, **25** : 214-231

GILBERT SG, RICE DC. Low-level lifetime lead exposure produces behavioral toxicity in adult monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **40** : 449-491

GONZALEZ-COSSIO T, PETERSON KE, SANIN LH. Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden. *Pediatrics* 1997, **100** : 856-862

GOYER R. Transplacental transport of lead. *Environ Health Perspect* 1990, **89** : 101-105

GOYER RA. Results of lead research : prenatal exposure and neurological consequences. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 1050-1054

GRESSENS P, RICHELME C, KADHIM HJ, GADISSEUX JF, EVARD P. The germinative zone produces the most cortical astrocytes after neuronal migration in the developing mammalian brain. *Biol Neonate* 1992a, **61** : 4-24

GRESSENS P, GOFFLOT F, VAN MAELE-FABRY G, MISSON JP, GADISSEUX JF et coll. Early neurogenesis and teratogenesis in whole mouse embryo cultures. Histochemical,

immunocytochemical and ultrastructural study of the premigratory neuronal-glial units in normal mouse embryo and in mouse embryos influenced by cocaine and acid retinoic acid. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992b, **51** : 206-219

GRESSENS P, EVRAD P. The glial fascicle : an ontogenic and phylogenic unit guiding, supplying and distributing mammalian cortical neurons. *Brain Res Dev Brain Res* 1993, **76** : 272-277

GUILARTE TR, MICELI RC. Age-dependant effects of lead on <sup>3</sup>H-MK801 binding on the NMDA receptor-gated ionophore : *in vitro* and *in vivo* studies. *Neurosci Lett* 1992, **148** : 1487-152

GUILARTE TR, MICELI RC, JETT DA. Neurochemical aspects of hippocampal and cortical Pb<sub>2</sub> + neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1994, **15** : 459-466

GULSON BL, MAHAFFEY KR, MIZON KJ, KORSCH MJ, CAMERON MA, VIMPANI G. Contribution of tissue lead to blood lead in adulte female subjects based on stable lead isotope methods. *J Lab Clin Med* 1995, **125** : 703-712

GULSON BL, JAMESON CW, MAHAFFEY KR, MIZON KJ, KORSCH MJ, VIMPANI G. Pregnancy increases mobilization of lead from maternal skeleton. *J Lab Clin Med* 1997, **130** : 51-62

GUTOWSKI M, ALTMANN L, SVEINSSON K, WIEGAND H. Postnatal development of synaptic plasticity in the CA3 hippocampal region of control and lead-exposed Wistar rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1997, **98** : 82-90

HARRY GJ, SCHMITT TS, GONG Z, BROWN H, ZAWIA N, EVANS HL. Lead-alterations of glial fibrillary acidic protein in the developping rat brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996, **134** : 84-93

HILSON JA, STRUPP BJ. Analyses of response patterns clarify lead effects in olfactory reversal and extradimensional shift tasks : assesement of inhibitory control, associative ability, and memory. *Behav Neurosci* 1997, **111** : 532-542

HUTTENLOCHER PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychology* 1991, **28** : 517-527

JETT DA, KUHLMANN AC, GUILARTE TR. Intrahippocampal administration of lead (Pb) impairs performance of rats in the Morris water maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1997a, **57** : 263-269

JETT DA, KUHLMANN AC, FARMER SJ, GUILARTE TR. Age-dependent effects of developmental lead exposure on performance in the Morris water maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1997b, **57** : 271-279

KAJIAMA K, DOI R, SAWADA J, HASHIMOTO K, HAZAMA T et coll. Significance of subclinical entrapment of nerves in lead neuropathy. *Environ Res* 1993, **60** : 248-253

KALA SV, JADHAV AL. Low level lead exposure decreases *in vivo* release of dopamine in the rat nucleus accubens. *J Neurochem* 1995, **65** : 1631-1635

KELLER CA, DOHERTY RA. Bone lead mobilization in lactating mice and transfer to suckling offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980, **55** : 220-228

KERN M, AUDESIRK T, AUDESIRK G. Effects of inorganic lead on the differentiation and growth of cortical neurons in culture. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 319-328



KLEIN M, KAMINSKY P, BARBE F, DUC M. Saturnisme au cours de la grossesse. *La Presse Médicale* 1994, **23** : 576-580

KLEINSCHMIDT A, BEAR ME, SINGER W. Blockade of NMDA receptors disrupts experience-dependent plasticity of kitten striate cortex. *Science* 1987, **238** : 355-358

LAGERKVIST BJ, EKESRYDH S, ENGLYST V, NORDBERG G, SODERBERG HA, WIKLUND DE. Increased blood lead and decreased calcium levels during pregnancy : a prospective study of swedish women living near a smelter. *Am J Public Health* 1996, **86** : 1247-1252

LEMOINE P. Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées : à propos de 40 cas. *Ouest Médical* 1968, **75** : 579-580

LEVIN ED, BOWMAN RE. The effect of pre- and postnatal lead exposure on Hamilton search task in monkeys. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983, **5** : 391-394

LILIENTHAL H, WINNEKE G. Lead effects in the brain stem auditory evoked potential in monkeys during and after the treatment phase. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18** : 17-32

LIN S, HUANG SA, MARSHALL EG, MARION D. Does paternal occupational lead exposure increased the risk of low birth weight or prematurity ? *Am J Epidemiol* 1998, **148** : 173-181

LOTURCO JJ, OWENS DE, HEATH MJS, DAVIS MBE, KRIGSTEIN AR. GABA and glutamate depolarize cortical progenitor cells and inhibits DNA synthesis. *Neuron* 1995, **15** : 1287-1298

LOU HC. Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) : significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. *Acta Paediatr* 1996, **85** : 1266-1271

MA T, CHEN HH, CHANG HL, HUME AS, HO IK. Effects of chronic lead exposure on [<sup>3</sup>H]MK-801 binding in the brain of rat. *Toxicol Lett* 1997, **92** : 59-66

MCCAULEY PT, BULL RJ, TONTI AP, LUTKENHOFF SD, MEISTER MV, DOERGE JU. The effect of prenatal and postnatal lead exposure on neonatal synaptogenesis in rat cerebral cortex. *J Toxicol Environ Health* 1982, **10** : 639-651

MCDONALD JW, JOHNSTON MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory aminoacids during central nervous system development. *Brain Res Rev* 1990, **15** : 41-70

MCMICHAEL A, BAGHURST P, WIGG N, VIMPANI G, ROBERTSON E, 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

MARRET S, MUKENDI R, GADISSEUX JF, GRESSENS P, EVRARD P. Effect of ibotenate on brain development : an excitotoxic mouse model of microgyria and posthypoxic-like lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995, **54** : 358-370

MARRET S, GRESSENS P, EVRARD P. Arrest of neuronal migration by excitatory amino acids in hamster developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 15463-15468

MARRET S, ZUPAN V, GRESSENS P, LAGERKRANTZ H, EVRARD P. Periventricular leukomalacia. I. Histological and pathophysiological aspects. *Arch Pediatr* 1998a, **5** : 525-537

MARRET S, ZUPAN V, GRESSEN P, LAGERKRANTZ H, EVRARD P. Periventricular leukomalacia and brain protection. II. Diagnosis, sequelae and neuroprotection. *Arch Pediatr* 1998b, **5** : 538-545

MATTSON MP, KATER SB. Isolated hippocampal neurons in cryopreserved long-term cultures : development of neuroarchitecture and sensitivity to NMDA. *Int J Dev Neurosci* 1988, **6** : 439-452

MIN YI, CORREA-VILLASENOR A, STEWART PA. Parental occupational lead exposure and low birth weight. *Am J Ind Med* 1996, **30** : 569-578

MORRISSEY R, MOTTET. Neural tube defects and brain anomalies : a review of selected teratogens and their possible modes of action. *Neurotoxicology* 1980, **2** : 125-162

MUNOZ C, GARBE K, LILIENTHAL H, WINNEKE G. Significance of hippocampal dysfunction in low level lead exposure of rats. *Neurotoxicol Teratol* 1988, **10** : 245-253

MUNOZ C, GARBE K, LILIENTHAL H, WINNEKE G. Neuronal depletion of the amygdala resembles the deficits induced by low level lead exposure in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1989, **11** : 257-264

MURPHY KJ, FOX GB, KELLY J, REGAN CM. Influence of toxicants on neural cell adhesion molecule-mediated neuroplasticity in the developing and adult animal : persistent effects of chronic perinatal low-level lead exposure. *Toxicol Lett* 1995, **82-83** : 271-276

MUSHAK P, DAVIS JM, CROCETTI AF, GRANT LD. Prenatal and postnatal effects of low-level lead exposure : integrated summary of a report to the US congress on childhood lead poisoning. *Environ Res* 1989, **50** : 11-36

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

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

NELSON BK, MOORMAN WJ, SCHRADER SM. Review of experimental male-mediated behavioral and neurochemical disorders. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18** : 611-616

NEWLAND MC, YEZHOU S, LOGDBERG B, BERLIN NM. In utero lead exposure of Squirrel monkeys : motor effects seen with schedule-controlled behavior. *Neurotoxicol Teratol* 1996, **18** : 33-40

NOACK S, LILIENTHAL H, WINNEKE G, STOLTENBURG-DIDINGER G. Immunohistochemical localization of neuronal and glial calcium-binding proteins in hippocampus of chronically low lead level exposed monkeys. *Neurotoxicol* 1996, **17** : 679

OTTO DA, FOX DA. Auditory and visual dysfunction following lead exposure. *Neurotoxicol* 1993, **14** : 191-208

PALMER M, BJORKLUND H, TAYLOR D, SIEGER A, OLSON L, HOFFER B. Chronic lead exposure of the developing brain : Electrophysiological abnormalities of cerebellar Purkinje neurons. *Neurotoxicology* 1984, **5** : 149-166

PATRICK G, ANDERSON W, BROPHY P. Purkinje cell dendritic development in lead-treated cats and rats. *Soc Neurosci Abstracts* 1979, **5** : 173

- PATRICK GW, ANDERSON WJ, BROPHY P. Dendritic alterations of cortical pyramidal neurons in postnatally lead-exposed kittens : a Golgi-Cox study. *Dev Neurosci* 1995, **17** : 219-229
- PETIT T, ALFARO D, LEBOUTILLIER JC. Early lead exposure and the hippocampus : A review and recent advances. *Neurotoxicology* 1983, **4** : 79-84
- RAIANNA B, RAIANNA S, HALL B, VALLAPRAMDA PR. In vitro metal inhibition of N-methyl-D-aspartate specific glutamate receptor binding in neonatal and adult rat brain. *Drug Chemical Toxicol* 1997, **20** : 21-29
- REGAN CM. Neural cell adhesion molecules, neuronal development and lead toxicity. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 64-74
- RHAINDS M, LEVALLOIS P. Effects of maternal cigarette smoking and alcohol consumption on blood levels of newborns. *Am J Epidemiol* 1997, **145** : 250-256
- RICE DC. Schedule-controlled behavior in infant and juvenile monkeys exposed to lead from birth. *Neurotoxicology* 1988, **9** : 75-87
- RICE DC, GILBERT SG. Lack of sensitive period for lead-induced behavioral impairment on a spatial delayed alternation task in monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990, **103** : 364-373
- RICE DC. Behavioral effects of lead in monkeys tested during infancy and adulthood. *Neurotoxicol Teratol* 1992, **14** : 235-245
- RICE DC. Lead-induced changes in learning : evidence for behavioral mechanisms from experimental animal studies. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 167-178
- RODRIGUES ALS, ROCHA JBT, MELLO CF, SOUZA DO. Effect of perinatal lead exposure on rat behaviour in open-field and two-way avoidance tasks. *Pharmacol Toxicol* 1996, **79** : 150-156
- ROSSG, LIPPER E, AULD PA. Hand preference, prematurity and developmental outcome at school age. *Neuropsychologia* 1992, **30** : 483-494
- ROTH SC, BAUDIN J, MCCORMICK DC, EDWARDS AD, TOWNSEND J et coll. Relation between ultrasound appearance of the brain of very preterm infants and neurodevelopmental impairment at eight years. *Dev Med Child Neurol* 1993, **35** : 755-768
- ROTHENBERG SJ, CANSINO S, SEPKOSKI C, TORRES LM, MEDINA S et coll. Prenatal and perinatal lead exposures alter acoustic cry parameters of neonate. *Neurotoxicol Teratol* 1995, **17** : 151-160
- ROTHMAN SM, OLNEY JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol* 1986, **19** : 105-111
- ROUSSOUW J, OFFERMEIER J, VAN ROOYEN JM. Apparent central neurotransmitter receptor changes induced by low-level lead exposure during different developmental phases in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **91** : 132-139
- SCHWARTZ J. Low-level lead exposure and children's IQ : a meta-analysis and search for a threshold. *Environ Res* 1994, **65** : 42-55
- SHUKLA R, BORNSCHEIN RL, DIETRICH KN. Fetal and infant lead exposure : Effects on growth in stature. *Pediatrics* 1989, **84** : 604-612
- SILBERGELD EK. Lead in bone : implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect* 1991, **91** : 63-70

- TAMURA T, SHANE B, BAER MT, KING JC, MARGEN S, STOKSTAD ELR. Absorption of mono and polyglutamyl folates in zinc-depleted man. *Am J Clin Nutr* 1978, **31** : 1984-1987
- TANG HW, YAN HL, HU XH, LIANG YX, SHEN XY. Lead cytotoxicity in primary cultured rat astrocytes and Schwann cells. *J Appl Toxicol* 1996, **16** : 187-196
- TANG HW, LIANG YX, HU XH. Effects of low level lead exposure on behavior of young rats. *Chung-Kuo Yao Li Hsueh Pao - Acta Pharmacologica Sinica* 1994, **15** : 316-319
- TIFFANY-CASTIGLIONI E, SIERRA E, WU JN, ROWLES T. Lead toxicity in neuroglia. *Neurotoxicology* 1989, **10** : 417-444
- TIFFANY-CASTIGLIONI E. Cell culture models for lead toxicity in neuronal and glial cells. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 513-536
- TILSON H, SPARBER S. Neurotoxicants and Neurobiological Function : Effects of organoheavy metals. 1987 New York : John Wiley and Sons.
- WARD NI, DURRANT S, SANKEY RJ, BOUND JP, BRYCE-SDMITH D. Elements factors in human fetal development. *J Nut Med* 1990, **1** : 19-26
- WALSH TJ, TILSON HA. Neurobehavioral toxicology of the organoleads. *Neurotoxicology* 1984, **5** : 67-86
- WIDZOWSKI DV, CORY-SLECHTA DA. Homogeneity of regional brain concentrations. *Neurotoxicology* 1994, **15** : 295-307
- WILSON JG. Current status of teratology : general principles and mechanisms derived from animal studies. In : Handbook of teratology, general principles and etiology (JG WILSON AND FC FRASER (eds). New York : Plenum Press. 1977
- WINNEKE G, BROCKHAUS A, BALTISSSEN R. Neurobehavioral and systemic effects of longterm blood lead-elevation in rats. I. Discrimination learning and open field-behavior. *Arch Toxicol* 1977, **37** : 247-263
- WINNEKE G, BROCKHAUX A, EWERS U, KRAMER U, NEUF M. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children : Implications for risk assessment. *Neurotoxicol Teratol* 1990, **12** : 553-559
- WINNEKE G. Inorganic lead as a developmental neurotoxicant : some basic issues and the Dusseldorf experience. *Neurotoxicology* 1996, **17** : 565-580
- XU M, MORATALLA R, GOLD LH, HIROL N, KOOB GF et coll. Dopamine receptor mutant mice are deficient in striatal expression of dynorphin and in dopamine-mediated behavioral responses. *Cell* 1994, **79** : 729-742
- ZHAO SF, ZHANG XC, ZHANG LF, ZHOU SS, ZHANG F et coll. The evaluation of developmental toxicity of chemicals exposed occupationally using whole embryoculture. *Int J Dev Biol* 1997, **41** : 275-282
- ZENICK H, GOLDSMITH M. Drug discrimination learning in lead exposed rats. *Science* 1981, **212** : 569-571